
Rezumatul tezei de doctorat

Evaluarea multimodală în boala Parkinson

Doctorand **Laura Perju-Dumbravă**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Dafin Fior Mureșanu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Date generale despre boala Parkinson	19
2. Criterii de diagnostic clinic în boala Parkinson	21
2.1. Parkinsonismul	21
2.1.1. Parkinsonismul din boala Parkinson	23
2.1.2. Parkinsonismul atipic	23
2.1.3. Parkinsonismul secundar	27
2.2. Criteriile propuse de Societatea de Boală Parkinson a Marii Britanii	28
2.3. Criterii de diagnostic pentru boala Parkinson propuse de Movement Disorder Society	29
2.3.1. Stadiul prodromal de boala Parkinson	32
3. Acuratețea diagnosticului clinic în boala Parkinson	34
3.1. Factori care îmbunătățesc acuratețea diagnostică	34
3.2. Factori care favorizează eroarea diagnostică	35
4. Neuroimagingistica în boala Parkinson	36
4.1. Aportul imagisticii convenționale	36
4.2. Aportul tehnicilor IRM avansate	37
4.2.1. Evidențierea substanței negre	37
4.2.2. Evidențierea atrofiei cerebrale regionale	38
4.2.3. Evidențierea integrității microstructurale cerebrale și a integrității rețelelor neuronale	
4.3. Ultrasonografia transcraniană	40
4.4. Imagistica transportorului de dopamină	41
4.4.1. Transportatorul de dopamină	41
4.4.2. Imagistica DAT în diagnosticul precoce al bolii Parkinson	42
4.4.3. Imagistica DAT în diagnosticul diferențial al parkinsonismului	44
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	49
2. Metodologie generală	51
3. Studiul 1 - Evaluarea integrității sistemului dopaminergic cu ajutorul tomografiei computerizate cu emisie monofotonică. importanța și rolul său în diagnosticul bolii Parkinson. Corelații clinice, imagistice și anatomopatologice	53
3.1. Introducere	53

3.2. Ipoteza de lucru/obiective	54
3.3. Material și metodă	55
3.3.1. Examen neuropatologic	55
3.3.2. Examen SPECT-DAT	55
3.3.3. Analiza statistică	56
3.3.4. Aspecte clinice	57
3.3.4. Corelații clinico-patologice	57
3.4. Rezultate	57
3.4.1. Selectarea cazurilor	57
3.4.2. Date neuropatologice	58
3.4.3 Aspecte clinice	59
3.4.4. Examen SPECT	65
3.4.4.1. Analiza vizuală	65
3.4.4.2. Analiza semcantitativă	68
3.5. Discuții	69
3.6. Concluzii	72
4. Studiul 2 - Evaluarea factorilor de risc cerebrovasculari la pacienții cu boala Parkinson	75
4.1. Introducere	75
4.2. Ipoteza de lucru	76
4.3. Material și metodă	77
4.3.1. Lotul de pacienți studiat	77
4.3.2. Examenul clinic	79
4.3.3. Evaluarea biologică și biochimică	80
4.3.4. Evaluarea tensiunii arteriale și examinarea electrocardiografică	80
4.3.5. Examinări imagistice	80
4.3.6. Examinarea psihologică și psihiatrică	81
4.3.7. Analiza statistică	82
4.4. Rezultate	83
4.4.1. Severitatea și forma bolii Parkinson	83
4.4.2. Profilul factorilor de risc vasculari	84
4.4.3. Imagistica cerebrală și vasculară	91
4.4.4. Asocierea factorilor de risc cerebrovasculari cu apariția modificărilor imagistice cerebrale	93
4.4.5. Modificările cognitive	103
4.4.6. Tulburările psihice	104
4.4.7. Patologia osteo-articulară	107
4.5. Discuții	108
4.6. Concluzii	110

5. Concluzii generale	113
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	115
Referințe	117
Anexe	125

Cuvinte cheie: boala Parkinson, tomografia computerizată cu emisie monofonică, acuratețe diagnostică, factori de risc cerebrovasculari

Introducere

Foarte curând, se vor împlini două secole de la publicarea de către James Parkinson a monografiei "An Essay on the Shaking Palsy". Din 1817 și până în prezent, trecerea timpului a nuanțat tot mai pregnant observația clinică de detaliu pe care autorul, a făcut-o cazurilor sale. Analiza atentă a semnelor și simptomelor clinice, reprezintă și astăzi baza în diagnosticul bolii Parkinson. Prezentarea heterogenă și expresivitatea individuală a parkinsonismului impune însă o respectare riguroasă a criteriilor de diagnostic. În prima parte a lucrării sunt prezentate criteriile noi de diagnostic clinic ale bolii Parkinson, elaborate sub auspiciile Movement Disorder Society. Introducerea acestora urmărește o îmbunătățire și o uniformizare a procesului de diagnostic, cunoscut fiind faptul că, în prezent, procentul de diagnostic corect al bolii Parkinson este în medie de 80%, luând în calcul atât diagnosticul fals pozitiv, cât și pe cele fals negative.

Certitudinea diagnostică în boala Parkinson este dată numai de examenul neuropatologic. Disfuncția neuronală dopaminergică poate fi însă evidențiată, chiar din stadiile precoce de boală, cu ajutorul tomografiei computerizată cu emisie monofonică (SPECT) efectuată în prezența liganzilor transportorului de dopamină (DAT). Majoritatea studiilor DAT-SPECT din boala Parkinson, au înrolat pacienții doar pe baza criteriilor clinice. Există puține studii, în care diagnosticul de boală Parkinson a avut o confirmare neuropatologică. Între acestea se regăsește și primul studiu din contribuția personală, studiu care printr-o analiză comparativă a datelor oferite de DAT-SPECT la pacienții cu boală Parkinson, cu cele obținute de la pacienții cu parkinsonism atipic, a urmărit rolul pe care DAT-SPECT l-a avut în diagnosticul clinic al pacienților cu boala Parkinson, în condiția existenței unui diagnostic definitiv neuropatologic. Totodată studiul a încercat să identifice existența unor particularități neuroimagistice care să permită o scădere a riscului de eroare în diagnosticul clinic.

Un alt obiectiv al lucrării, îl constituie faptul că în evaluarea pacientului cu boală Parkinson, atât la precizarea de diagnostic cât și pe parcursul evoluției, trebuie luată în considerare și existența posibilă a comorbidităților. O dată identificate, prezența acestora, în mod deosebit prezența bolilor cerebrovasculare poate aduce modificări în managementul terapeutic și în prognosticului pacientului. Având în vedere că, deocamdată, în țara noastră au fost publicate puține date referitoare la prezența factorilor de risc cerebrovascular la pacienții cu boală Parkinson, am urmărit în studiul

al doilea o evaluare a acestora, rezultatele fiind destinate să servească pentru studii comparative suplimentare.

Contribuția personală

Studiul 1. Evaluarea integrității sistemului dopaminergic cu ajutorul tomografiei computerizate cu emisie monofonică. Importanța și rolul său în diagnosticul bolii Parkinson. Corelații clinice, imagistice și anatomopatologice

Ipoteza de lucru/obiective

Tomografia computerizată cu emisie monofonică (SPECT) efectuată în prezența liganzilor transportorului de dopamină (DAT) poate evidenția, încă din stadii precece, degenerarea dopaminergică din cadrul bolii Parkinson (BP) și din alte afecțiuni neurodegenerative cu parkinsonism atipic (APS), ajutând la diferențierea acestora de parkinsonismele care nu implică degenerare dopaminergică presinaptică. Majoritatea studiilor DAT-SPECT efectuate în BP, au înrolat pacienții doar pe baza criteriilor clinice și de laborator, în pofida sensibilității și specificității limitate a acestora. Incertitudinea diagnostică dată de absența confirmării anatomopatologice, a limitat validitatea examenului DAT-SPECT.

Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea retrospectivă a datelor DAT-SPECT ale unor pacienți cu BP, la care, pentru confirmare definitivă a diagnosticului, s-a efectuat post-mortem examen anatomopatologic.

Material și metodă

Studiul a fost efectuat în colaborare cu Institutul de Neurologie Clinică al Universității de Medicină din Viena, Secția de Neurologie a Spitalului Hietzing din Viena și Institutul de Neurobiologie Clinică Ludwig Boltzmann din Viena. Din analiza bazei de date a persoanelor cu vârsta peste 40 de ani, decedate între anii 1993 și 2008, au fost identificați 21 pacienți cu parkinsonism supuși unei evaluări neuropatologice amănunțite, care efectuaseră în timpul vieții lor, o examinare DAT-SPECT. Protocolul de studiu a fost aprobat de către consiliul de etică a Universității de Medicină din Viena.

Examenul neuropatologic a cuprins analiza macroscopică și histologică a creierului incluzând metode de colorație de rutină (cu hematoxilină și eozină, metoda Bielschowsky cu argint) și metode imunohistochimice pentru fosfo-tau, alfa-sinucleină, amiloid-beta, ubiquitină și TDP43. Au fost utilizate criteriile de diagnostic și sistemele de stadializare general acceptate: pentru patologia cu corpusculi Lewy cu α -synucleină: stadiile Braak; cel de-al III-lea raport al Consorțiului DLB; pentru MSA: Grupul de lucru Trojanowski, Consensul Gilman; pentru PSP: criteriile NINDS-SPSP.

Toate examinările SPECT au fost efectuate cu aceeași cameră cu trei detectori (Multispect 3; Siemens, Knoxville, TN). Pacienților li s-au administrat 3-4 mCi de ^{123}I - β -CIT (n=20) resp. ^{123}I -FP-CIT (n=1) în bolus intravenos. Achiziția datelor pentru ^{123}I - β -CIT s-a făcut la 20 de ore după administrarea traserului, respectiv la 4 ore după administrarea traserului pentru ^{123}I -FP-CIT

A fost consultat istoricul celor 21 de pacienți identificați. Au fost reținute, în limita documentației disponibile, antecedentele familiale, vârsta la debutul bolii,

primele simptome, hemicorpul dominant din punct de vedere clinic, răspunsul la tratamentul dopaminergic, evoluția bolii, eventuale complicații motorii, precum și simptomele non-motorii și patologiile asociate. Au mai fost determinate durata bolii și diagnosticul clinic din momentul examenului SPECT, intervalul dintre examenul SPECT și deces, ultimul diagnostic clinic și cauza decesului.

Pacienții au fost grupați după diagnosticul neuropatologic principal. Au fost comparate rezultatele DAT-SPECT din diferitele grupe. S-a urmărit în mod deosebit dacă toți pacienții au prezentat rezultate DAT-SPECT patologice. De asemenea s-a examinat distribuția legării striatale de DAT în cadrul grupurilor de pacienți și între aceștia prin intermediul analizei vizuale și semicantitative (indice de asimetrie, raporturile putamen/caudat). Au fost folosite atât statistica descriptivă (deviație medie, standard), cât și teste non-parametrice pentru 2 grupuri independente (testul Mann-Whitney U).

Rezultate

Cei 21 de pacienți incluși au fost împărțiți, conform diagnosticelor stabilite la examinarea anatomopatologică, în mai multe grupuri: pacienți cu patologie cu corpi Lewy respectiv BP:n=8 și Demența cu corpi Lewy (DLB):n=2; un pacient cu APS cu corpi Lewy și tauopatie similară cu degenerarea corticobazală (CBD), precum și o patologie TDP-43 a sistemului limbic; pacienți cu atrofie multisistemică (MSA)n=6; pacienți cu paralizia supranucleară progresivă (PSP)n=3; un pacient cu CBD. Patru dintre pacienții cu BP au prezentat clinic și o patologie specifică bolii Alzheimer (BA) cu grade diferite de severitate, iar doi au prezentat și o patologie cerebrovasculară de vase mici. Niciunul dintre acești pacienți nu a avut leziuni vasculare în ganglionii bazali.

Diagnosticile neuropatologice detaliate precum și datele clinice ale pacienților cu BP, inclusiv vârsta de debut, durata bolii, simptomele prezentate și cauza decesului, sunt sintetizate în tabelele următoare:

Table 1. Diagnosticile neuropatologice individuale ale pacienților cu boala Parkinson

Pat	Diagnostic definitiv	Neuropatologie
1	BP	LB III-IV, NF 0, ∅ patologie vasculară
2	BP	LB V-VI, NF fără date, status cribrosus ușor
3	BP	LB IV, ∅ NF, ∅ patologie vasculară
4	BP	LB IV, ∅ NF, ∅ patologie vasculară
5	BP	LB III-IV, NF II, status cribrosus marcat
6	BP	LB V, NF III, ∅ patologie vasculară
7	BP	LB IV, NF III, ∅ patologie vasculară
8	BP	LB VI, NF III, ∅ patologie vasculară

Pat: pacienți; BP: boala Parkinson; LB: patologie cu corpi Lewy stadializată după Braak și Braak; NF: fasciculele neurofibrilare (neurofibrillary tangles) - stadiu de patologie Alzheimer după Braak și Braak.

Table 2. Date clinice individuale ale pacienților cu boala Parkinson

P	Dg. definitiv	VD	Simptom inaugural	Dg. clinic	DB	Cauza de deces
1	BP	60	--	BP	3	IMA
2	BP	56	tremor	BP+D	20	sepsis
3	BP	65	tremor	BP	2	hemoragie

4	BP	76	tremor	BP	2	intracerebrală
5	BP	70	amețeli, tulburări de mers, căderi	BP	7	peritonită pneumonie
6	BP	70	---	BP+D	4	Insuficiență cardio- respiratorie
7	BP	64	---	BP	17	Pneumonie, metastaze pulmonare bilaterale
8	BP	66	bradikinezie	BP	14	IMA

P: pacienți; Dg. definitiv: diagnostic definitiv; VD: vârsta la debutul bolii, în ani; DB: durata bolii, în ani; BP: boala Parkinson; IMA: infarct miocardic acut; ---: fără date disponibile.

Analiza vizuală SPECT a revelat o legare patologică DAT la toți cei 8 pacienți cu BP.

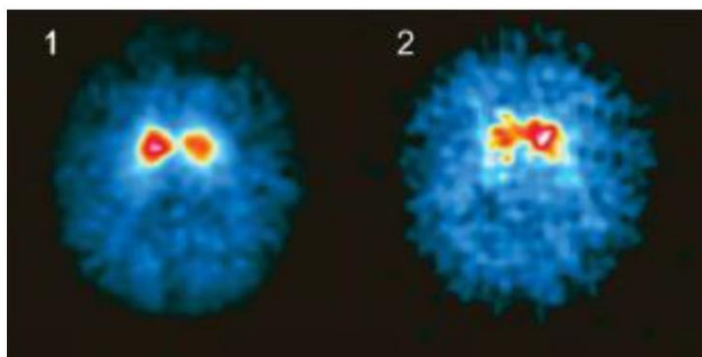


Fig. nr. 1. Examinările DAT-SPECT (^{123}I - β -CIT), la 2 pacienți cu boală Parkinson. Secțiuni axiale SPECT la nivelul striatului

De asemenea analiza vizuală SPECT a revelat o legare patologică DAT și la pacienții cu patologie MSA, DLB, APS și CBD. De menționat că la trei dintre pacienții cu MSA, analiza vizuală a evidențiat o asimetrie marcată, stânga-dreapta, a legării striatale.

Rezultatele evaluării SPECT, ale tuturor pacienților cuprinși în studiu, inclusiv analiza subregională, sunt reprezentate în sinteza din tabelul următor:

Tabel 3. Rezultatele DAT-SPECT ale pacienților (medie±deviație standard)

Diagnostic	reducerea legării striatale totale (%)	asimetria legării striatale (%)	raportul putamen/caudat
BP	51,9 ± 8,2	10,5 ± 7,2	0,67 ± 0,1
DLB	57,6 ± 17,3	11,1 ± 9,3	0,75 ± 0,2
APS	73,6	19,3	0,86
MSA	52,9 ± 17,7	23,1 ± 14,7	0,66 ± 0,1
PSP	59,1 ± 0,3	4,0 ± 0,6	0,59 ± 0,0
CBD	11,3	8,2	0,69

BP: boală Parkinson; DLB: demența cu corpi Lewy; APS: parkinsonism atipic; MSA: atrofie multisistemică; PSP: paralizie supranucleară progresivă; CBD: degenerare corticobazală;

Comparativ cu valorile estimate specifice vârstei, reducerea medie a legării striatale totale a fost de 52% în cazul pacienților cu BP și de 53% în cazul pacienților cu MSA. Grupul de pacienți cu MSA a prezentat o tendință de asimetrie mai crescută a legării striatale în comparație cu pacienții cu BP (23% față de 10,5%; $p=0,071$). Raporturile putamen/nucleu caudat au fost identice pentru ambele grupuri (în medie, 0,66 față de 0,67).

Pacienții cu DLB și pacientul cu APS și patologie complexă (cu corpi Lewy, patologie-tau și patologie-TDP-43) au prezentat, la o durată similară a bolii, o reducere puțin mai mare a legării striatale totale.

Pacienții cu PSP au prezentat o asimetrie redusă a legării striatale. Pacientul cu CBD a prezentat, la un an de la debutul bolii, o reducere unilaterală minoră a legării. Un examen de control la 4 ani de la debutul bolii a relevat o reducere bilaterală evidentă.

Concluzii

Examenul DAT-SPECT reprezintă o modalitate importantă de ilustrare a degenerării dopaminergice la pacienții cu parkinsonism degenerativ atât în BP cât și în parkinsonismul atipic. Analiza semicantitativă DAT-SPECT la pacienții cu BP a evidențiat, după 4 ani de evoluție a bolii, o reducere medie a legării striatale totale de peste 50%. Chiar dacă DAT-SPECT oferă date suplimentare valoroase la pacienții cu parkinsonism degenerativ, nici analiza de legare striatală totală, nici analiza subregională a legării DAT striatale, nu permite o diferențiere certă între parkinsonismul degenerativ din BP și parkinsonismul atipic din MSA, PSP, CDB și DLB.

Studiul 2 - Evaluarea factorilor de risc cerebrovasculari la pacienții cu boala Parkinson

Ipoteză de lucru/obiective

Unele studii au găsit în BP o prevalență scăzută a factorilor de risc cardiovasculari și o incidență cumulativă redusă a AVC ischemic și a infarctului miocardic. Altele au raportat însă o incidență redusă doar a infarctului miocardic, nu și a AVC-ului ischemic.

Diabetul zaharat ca și comorbiditate la pacienții cu BP, este favorizat de existența în cele două afecțiuni a unor importante verigi patogenetice comune, cum sunt disfuncția mitocondrială și inflamația. Se sugerează totodată și existența unor similitudini bioenergetice între SN și celulele β din insulele pancreatice. Marea vulnerabilitate la stresul oxidativ și prezența toxinelor endo și exogene, contribuie la reducerea capacității respiratorii în producerea de ATP și a vitalității celulare.

În ceea ce privește modificările vascularizației cerebrale la pacienții cu BP, o serie de date sugerează că leziunile microcirculației cerebrale, pot determina completarea simptomatologiei motorii și nonmotorii putând contribui la deteriorarea semnificativă a statusului clinic neurologic. Prezența hipertensiunii arteriale se corelează, la pacienții cu BP, cu afectarea structurilor subcorticale non dopaminergice.

Evaluarea completă a pacientului cu BP în vederea identificării tuturor comorbidităților, în mod deosebit a prezenței posibilelor suferințe cardio-cerebrovasculare, afecțiuni frecvent întâlnite odată cu înaintarea în vârstă, reprezintă

un moment cu posibile implicații majore în managementul general al pacientului. Aceasta cu atât mai mult cu cât, o serie de semne și simptome clinice, în mod deosebit simptomele motorii și simptomele ce țin de activitatea nervoasă superioară, pot fi mascate de contextul global al BP, mai ales de stadiul avansat al bolii.

Obiectivul principal al studiului, l-a reprezentat evaluarea factorilor de risc cerebrovasculari la pacienții cu BP.

Material și metodă

Au fost înrolați în studiu 126 de pacienți consecutivi, spitalizați în perioada ianuarie 2010-decembrie 2011 obținute în cadrul secției Neurologie I din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj, cu diagnosticul de BP, în conformitate cu United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria. Studiul a fost conceput ca un studiu transversal, analitic și observațional fiind aprobat de către Comisia de Etică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj. Pacienții au semnat consimțământul informat înainte de înrolarea în studiu.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de $66,22 \pm 8,82$ ani [29-87], din care 48 bărbați (38%) și 78 femei (62%).

S-au înregistrat antecedentele personale patologice cu atenție asupra evenimentelor vasculare cerebrale/cardiace, hipertensiunii arteriale esențiale, diabetului zaharat, antecedentelor de intoxicație cu monoxid de carbon sau de traumatism cranio-cerebral. Tuturor pacienților li s-au efectuat teste imagistice cerebrale (tomografie computerizată cerebrală sau imagistică cerebrală prin rezonanță magnetică, ultrasonografie Doppler carotidian și vertebral) și li s-au determinat profilul lipidic și glicemia. De asemenea pacienții au fost examinați psihologic și psihiatric. La toți pacienții s-a măsurat valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice (atât în ortostatism cât și în clinostatism) și s-a efectuat o examinare electrocardiografică standard.

Tomografia computerizată (CT) cerebrală s-a efectuat cu un aparat Siemens Homatom Definition AS, serie 65105. Fiind neinvaziv și presupunând un timp scurt de examinare, fără a impune contraindicații specifice sau pregătire prealabilă (chiar dacă unii pacienți au necesitat ajustarea tratamentului dopaminergic pentru evitarea diskineziilor pe perioada examinării), examenul CT cerebral a permis evidențierea modificărilor structurale necesare aprecierii existenței comorbidităților în principal a bolii vasculare cerebrale.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) s-a efectuat utilizând un aparat General Electric, Signa Horizont LX 100, 1 Ts. Deși IRM poate evidenția structura substanței negre, nu are indicație în precizarea diagnosticului pozitiv de BP idiopatică, mai ales în stadiu precoce, deoarece, în acest caz, examinarea imagistică, cel puțin cea convențională, de cele mai multe ori nu presupune modificări. Cu toate acestea, examenul IRM cerebral este necesar în diagnosticul diferențial al parkinsonismului pentru excluderea unor cauze simptomatice (ex: AVC, tumori la nivelul ganglionilor bazali, granuloame cerebrale, hidrocefalia etc.). Totodată, examinarea IRM cerebrală este utilă în detectarea microangiopatiei cerebrale și a leucoaraioziei.

Examinarea ecografică Doppler vasculară s-a efectuat utilizând un aparat Fokuda Denshi tip UR-850XTD, sonda Fokuda Denshi 8-16 MHz; Doppler: DWL, sonda 2-4 MHz. Toți pacienții au fost examinați ecografic vascular, cu scopul de a determina prezența ateromatozei carotidiene (dreapta și stânga) și/sau vertebrale.

Examinarea efectuată de un psiholog cu experiență în patologia neurologică, este extrem de importantă în evaluarea pacientului cu BP. Ea permite identificarea și cuantificarea gradului de deteriorare cognitivă și-i poate urmări progresia. Totodată examinarea psihologică poate evidenția episoade psihotice care nu au fost relatate anamnetic (sau de heteroanamneză), episoade care probabil nu au avut un impact evident asupra pacientului sau al aparținătorilor. Ca și instrument de evaluare a capacității cognitive s-a utilizat testul Mini Mental State Examination. Examinarea psihiatrică a urmărit în mod deosebit prezența depresiei, a psihozei și a demenței.

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul mediului de calcul și grafică statistică "R", versiunea 1.15.1. Evaluarea diferenței de distribuție a datelor calitative prin testul χ^2 sau testul exact Fisher, în funcție de situație. Pentru variabile calitative dihotomiale, s-au calculat și indicatori care arată importanța asocierii: RR (riscul relativ), OR (odds ratio), RA (riscul atribuabil), cu intervalele de confidență 95%. Prezența anormalităților imagistice a fost evaluată utilizând regresia logistică binară, variabila dependentă a fost prezența anormalităților imagistice.

Rezultate

Severitatea bolii fost apreciată conform stadializării Hoehn și Yahr de evaluare a BP. Din totalul pacienților cu BP, 90, respectiv 71,43%, au fost încadrați în stadiile 3 și 4 Hoehn și Yahr. În funcție de aspectul clinic, s-a constatat că 27 de pacienți, respectiv 21,43% au prezentat forma clinică de BP akinetic - rigidă, 25 de pacienți (19,84%) au prezentat forma clinică de BP tremorigenă, iar majoritatea, respectiv 74 de pacienți (58,73%), au prezentat forma clinică de BP mixtă (completă). De asemenea, evidențiind partea dominant afectată de parkinsonism, am constatat că grupul subiecților cu predominanța simptomatologiei pe hemicorpul drept este cu 20,64 % mai mare față de grupul celor la care simptomatologia a debutat la nivelul hemicorpul stâng.

Analiza valorile tensiunii arteriale (TA) a evidențiat că 58,73% dintre pacienți au prezentat valori crescute ale TA, procent mai mare decât prevalența națională a HTA esențiale (40,4%), conform studiului SEPHAR. Un procent de 50% dintre subiecți au prezentat valori crescute ale lipidelor serice, valoare relativ apropiată de prevalența națională a dislipidemie de 46,1. Valoarea medie a Indexului de Masă Corporală (IMC) a pacienților cuprinși în studiu a fost de 25,14 kg/m², iar un procent de 5,56% a prezentat obezitate. Un procent de 15,08% dintre subiecți a fost diagnosticat cu diabet zaharat. În ceea ce privește istoricul de AVC, acesta a fost pozitiv la un procent de 6,34% dintre pacienți. Accidentul vascular cerebral ischemic carotidian a fost prezent în antecedente la 7 pacienți (5,56%) (4 pacienți au suferit AVC ischemic carotidian stâng, 3 pacienți AVC ischemic carotidian drept). Un pacient a prezentat un AVC ischemic în teritoriul vertebrobazilar. Un singur pacient a prezentat în istoric un AVC hemoragic la nivelul ganglionilor bazali, pe partea stângă. Ateromatoza carotidiană a

fost observată la 23 (29,49%) femei și la 16 (33,33%) bărbați. Diferența de frecvență nu a fost semnificativă statistic ($p=0,65$). Ateromatoza vertebrală a fost observată la 16 (20,51%) femei și la 12 (25%) bărbați. Diferența de frecvență nu a fost semnificativă statistic ($p=0,55$). Fumatul a fost consemnat la 33 de femei (42,32%) și la 14 bărbați (29,17%). Diferența de frecvență nu a fost semnificativă statistic ($p=0,13$).

Un număr de 117 pacienți (92,87%) au fost examinați cu CT cerebral, iar 11 pacienți (8,73%) au avut o examinare IRM cerebrală. Doi dintre pacienți au prezentat atât examen CT cerebral cât și examen IRM cerebral. Un număr de 33 de pacienți (28,21%) au prezentat atrofie corticală. Dintre aceștia, la 30 de pacienți (24,64%) s-a evidențiat atrofie corticală difuză, iar la 3 pacienți, atrofie corticală fronto-temporală.

Tabel 4. Modificări structurale evidențiate la examenul CT cerebral

Modificare	Număr (%)
Ateromatoză carotidiană	39 (30,95)
Atrofie corticală	33 (28,21)
Atrofie corticală difuză	30 (25,64)
Leziuni ischemice: ganglioni bazali-stânga	3 (2,56)
Leziuni ischemice: ganglioni bazali-dreapta	3 (2,56)
Leziuni ischemice corticale-stânga	5 (4,27)
Leziuni ischemice corticale-dreapta	5 (4,27)
Leziuni ischemice subcorticale-stânga	19 (16,24)
Leziuni ischemice subcorticale-dreapta	15 (12,82)
Ateromatoză vertebrală	28 (22,22)

Tabel 5. Modificări structurale evidențiate prin examen IRM cerebral

Modificare	Număr (%)
Leziuni ischemice: ganglioni bazali-stânga	3 (2,38)
Leziuni ischemice: ganglioni bazali-dreapta	3 (2,38)
Leziuni ischemice corticale-stânga	7 (5,56)
Leziuni ischemice corticale-dreapta	7 (5,56)
Leziuni ischemice subcorticale-stânga	23 (18,25)
Leziuni ischemice subcorticale-dreapta	19 (15,08)
Atrofie trunchi cerebral	1 (9,09)
Atrofie cerebeloasă	2 (18,18)

Regresia logistică multivariată a sugerat că dintre factorii studiați, prezența ateromatozei vertebrale se asociază semnificativ cu apariția modificărilor imagistice cerebrale (CT sau IRM); fapt susținut de analiza univariată. Prezența ateromatozei carotidiene se asociază și ea cu apariția modificărilor cerebrale doar în analiza univariată, nu și în cea multivariată. În urma eliminării variabilelor pentru obținerea unui model parsimonios, s-a obținut un model în care doar ateromatoza vertebrală a rămas ca variabilă explicativă, cu un rată a șansei de 4.8 (95% CI 1.91 - 12.25), $p<0.001$.

Tabel 6. Regresia logistică multivariată - relația dintre factorii de risc vasculari și apariția modificărilor imagistice cerebrale - modelul cu toate variabilele

Variabile	OR	(95% CI)	p
-----------	----	----------	---

Hipertensiune arterială esențială	0,98	(0,35 - 2,76)	0,97
Diabet zaharat	1,06	(0,29 - 3,43)	0,92
Obezitate	1,26	(0,15 - 7,25)	0,80
Dislipidemie	1,24	(0,44 - 3,45)	0,68
Ateromatoză vertebrală	4,11	(1,08 - 17,96)	0,04
Ateromatoză carotidiană	1,08	(0,25 - 3,86)	0,90

În grupul studiat, pacienții care au avut în antecedente evenimente cardiovasculare/ vasculare au prezentat o șansă de validare imagistică a modificărilor ischemice de 26,45 (95% CI 3,03 - 231) ori mai mare față de cei din grupul fără antecedentele vasculare. Urmărind relația dintre severitatea BP și prezența ateromatozei vertebrale sau carotidiene, nu s-au observat diferențe statistic semnificative între grupurile de pacienți cu ateromatoză vertebrală sau carotidiană și cei fără ateromatoză ($p=0.632$; $p=0.635$, respectiv). În ceea ce privește analiza duratei BP în funcție de prezența ateromatozei vertebrale sau carotidiene s-a constatat că pacienții cu ateromatoză vertebrală au prezentat o durată medie mai mică a bolii față de cei fără ateromatoză vertebrală, valoarea neavând semnificație statistică ($p=0.829$). Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între formele clinice de BP la pacienții cu ateromatoză carotidiană față de cei care au avut ateromatoză vertebrală; de asemenea, forma clinică de BP nu a putut fi asociată cu prezența ateromatozei vertebrale/carotidiene.

Un procent de 28.57% dintre pacienții evaluați, pe parcursul evoluției bolii, au fost diagnosticați cu depresie, în diferite grade de severitate. Nu s-au putut face asocieri între depresie și severitatea BP, ținând cont de stadiul Hoehn&Yahr. Totodată nu s-au putut face asocieri între modificările imagistice cerebrale, atrofia corticală și respectiv între prezența depresiei și durata bolii.

Concluzii

Boala Parkinson se dezvoltă frecvent în contextul altor afecțiuni cronice. Ateroscleroza prin afectarea populației vârstnice, reprezintă o comorbiditate des întâlnită la pacienții cu BP. Complexitatea simptomelor din BP poate masca unele manifestări ale suferinței vasculare cerebrale determinate de ateroscleroză. Identificarea factorilor de risc cerebrovasculari reprezintă un aspect important în evaluarea pacientului cu BP atât la precizarea de diagnostic cât și în evoluția bolii. Pacienții cu BP care asociază și factori de risc cardiovasculari au același risc de a dezvolta un accident vascular cerebral ischemic ca și populația generală din care fac parte, dar asocierea celor două afecțiuni prin augmentarea gradului de dizabilitate va deprecia considerabil calitatea vieții. Identificarea factorilor de risc cardio-cerebrovasculari încă de la precizarea diagnosticului de BP și monitorizarea lor, poate reprezenta un important potențial cu impact în strategia de menținere a mobilității și independenței pacientului parkinsonian. În prezența factorilor de risc cardio-cerebrovasculari, consilierea adecvată cu privire la modificările stilului de viață, modificări dietetice, poate ameliora atât evoluția BP cât și evoluția bolii vasculare cerebrale, reprezentând o componentă valoroasă în îngrijirea pacienților.

PhD Thesis – abstract

Multimodal assessment in Parkinson’s disease

PhD Candidate **Laura Perju-Dumbravă**

PhD Advisor **Prof. Dr. Dafin Fior Mureşanu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ŞI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	15
PRESENT STATE OF THE ART	
1. General knowledge regarding Parkinson's disease	19
2. The diagnostic criteria for Parkinson's disease	21
2.1. The parkinsonism	21
2.1.1. The parkinsonism from Parkinson's disease	23
2.1.2. The atypical parkinsonism	23
2.1.3. The secondary parkinsonism	27
2.2. Criteria proposed by United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank	28
2.3. Diagnostic criteria for Parkinson's disease proposed by Movement Disorder Society	29
2.3.1. Prodromal stage of Parkinson's disease	32
3. The accuracy of clinical diagnostic in Parkinson's disease	34
3.1. Factors that improve the accuracy of the diagnostic	34
3.2. Factors that favor diagnostic error	35
4. Neuroimaging in Parkinson's disease	36
4.1. The role of conventional imaging	36
4.2. The role of advanced MRI techniques	37
4.2.1. The highlighting of nigra substantia	37
4.2.2. The highlighting of regional cerebral atrophy	38
4.2.3. The highlighting of the integrity of cerebral microstructure and neuronal networks	
4.3. Transcranial ultrasound	40
4.4. The imaging of the dopamine transporter	41
4.4.1. The dopamine transporter	41
4.4.2. The DAT imaging in early diagnostic of Parkinson's disease	42
4.4.3. The DAT imaging in differential diagnostic of Parkinson's disease	44
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis /objectives	49
2. General methodology	51
3. Assessing the integrity of the dopaminergic system using single-photon emission computerized tomography. The importance and role in the diagnosis of Parkinson's disease. Clinical, imaging and pathological correlations	53
3.1. Introduction	53
3.2. Working hypothesis /objectives	54
3.3. Material and methods	55

3.3.1. Neuropathologic examination	55
3.3.2. SPECT-DAT examination	55
3.3.3. Statistical analysis	56
3.3.4. Clinical aspects	57
3.3.4. Clinical-pathologic correlations	57
3.4. Results	57
3.4.1. Case selection	57
3.4.2. Neuropathologic data	58
3.4.3. Clinical aspects	59
3.4.4. SPECT examination	65
3.4.4.1. Visual analysis	65
3.4.4.2. Semiquantitative analysis	68
3.5. Discussions	69
3.6. Conclusions	72
4. Evaluation of cerebrovascular risk factors in patients with Parkinson's disease	75
4.1. Introduction	75
4.2. Working hypothesis /objectives	76
4.3. Material and methods	77
4.3.1. Study group	77
4.3.2. Clinical examination	79
4.3.3. Biological and biochemical evaluation	80
4.3.4. Evaluation of arterial tension and electrocardiographic examination	80
4.3.5. Imaging examinations	80
4.3.6. Psychiatric and psychologic examination	81
4.3.7. Statistical analysis	82
4.4. Results	83
4.4.1. The severity and type of Parkinson's disease	83
4.4.2. The profile of vascular risk factors	84
4.4.3. Cerebral and vascular imaging	91
4.4.4. The association of cerebrovascular risk factors with the onset of cerebral imaging modifications	93
4.4.5. Cognitive alterations	103
4.4.6. Psychiatric disorders	104
4.4.7. Osteoarticular pathology	107
4.5. Discussions	108
4.6. Conclusions	110
5. General conclusions	113
6. Originality of research and innovative contribution	115
References	117

Key words: Parkinson's disease, single-photon emission computed tomography, diagnostic accuracy, cerebrovascular risk factors

Introduction

There will soon be two centuries since the publication of the monograph entitled "An Essay on the Shaking Palsy" by James Parkinson. From 1817 until now, the passage of time has emphasized more strongly the detailed clinical observation that the author performed in his cases. A thorough analysis of clinical signs and symptoms is still the standard for the diagnosis of Parkinson's disease. The presence of heterogeneity and expressive behavior in Parkinson's disease required the strict observance of diagnostic criteria. The first part of the paper presents the new clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease, developed under the auspices of the Movement Disorder Society. Their introduction aims to improve and standardize the diagnostic process, knowing that, currently, the average accuracy of diagnosing Parkinson's is around 80%, taking into account both false positives and false negatives.

The diagnostic accuracy of Parkinson's disease is given only by using neuropathologic findings. However, dopaminergic neuronal dysfunction can be observed even in the early stages of the disease by means of single-photon emission computed tomography (SPECT) performed in the presence of dopamine transporter ligands (DAT). Most studies on DAT-SPECT in Parkinson's disease were performed on patients enrolled based solely on clinical criteria. There are few studies where the diagnosis of Parkinson's disease was neuropathologically confirmed. Among them, there is the first study of personal contribution, where the comparative analysis between data provided by DAT-SPECT in patients with Parkinson's disease and data obtained from patients with atypical Parkinsonism aimed to identify the impact that DAT-SPECT had on the clinical diagnosis of patients with Parkinson's disease, given the existence of a final neuropathologic diagnosis. Moreover, the study sought to identify the existence of certain neuroimaging features that would reduce errors in clinical diagnosis.

Another objective of the paper is to consider the possible existence of comorbidities when assessing patients with Parkinson's disease, both during diagnosis and during the course of the disease. Once identified, their presence, particularly that of cerebrovascular diseases, may alter the therapeutic management of the disease and patient prognosis. Given that, for now, few data on the presence of cerebrovascular risk factors in patients with Parkinson's disease have been published in our country, the second study aims to assess these factors and the results are intended to be used for further comparative studies.

Personal contribution

Study 1. Assessing the integrity of the dopaminergic system using single-photon emission computerized tomography. The importance and role in the diagnosis of Parkinson's disease. Clinical, imaging and pathological correlations.

Working hypothesis / objectives

Single-photon emission computed tomography (SPECT) performed in the presence of dopamine transporter ligands (DAT) can emphasize dopaminergic degeneration in Parkinson's disease (PD) and in other neurodegenerative diseases with atypical Parkinsonism (APS), even from the early stages of the disease, helping to differentiate them from Parkinsonism syndromes that do not involve presynaptic dopaminergic degeneration. Most DAT-SPECT studies conducted in PD only enrolled patients based on clinical and laboratory criteria, despite their limited sensitivity and specificity. Diagnostic uncertainty given by the absence of anatomopathological confirmation limited the validity of DAT-SPECT examination.

The primary objective of the study was the retrospective evaluation of DAT-SPECT data in some patients with PD, for whom a post-mortem anatomopathological examination was performed for the final confirmation of the diagnosis.

Material and method

The study was conducted in collaboration with the Institute of Neurology of the Medical University of Vienna, the Department of Neurology of Hietzing Hospital in Vienna and Ludwig Boltzmann Institute for Clinical Neurobiology in Vienna. By analysing the database of people aged over 40, who died between 1993 and 2008, 21 patients with Parkinsonism were identified, undergoing extensive neuropathological assessments that had been subjected to a DAT-SPECT examination during their life. The protocol was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Vienna.

Neuropathologic examination included macroscopic and histological analysis of the brain, including routine staining methods (hematoxylin and eosin staining, Bielschowsky's silver staining method) and immunohistochemistry methods for phospho-tau, alpha-synuclein, amyloid-beta, ubiquitin and TDP43. Diagnostic criteria and generally accepted staging systems were used for α -synuclein pathology in Lewy body disorders: Braak stages; the third report of the DLB Consortium; for MSA: Trojanowski Working Group, Gilman Consensus; for PSP: NINDS-SPSP criteria.

All SPECT examinations were performed with the same camera with three detectors (Multispect 3, Siemens, Knoxville, TN). Patients were administered 3.4 mCi of ^{123}I - β -CIT ($n = 20$) resp. ^{123}I -FP-CIT ($n = 1$) as an intravenous bolus. Data acquisition for ^{123}I - β -CIT was performed 20 hours after the administration of the tracer, and for ^{123}I -FP-CIT, 4 hours after the administration of the tracer.

The history of the 21 patients identified was consulted. The following parameters were considered, according to documentation availability: family history, age at onset, the first symptoms, the clinically dominant hemibody, the response to dopaminergic treatment, the course of the disease, possible motor complications and non-motor symptoms and associated pathologies. Disease duration and the clinical

diagnosis from the moment of the SPECT exam, the interval between SPECT examination and death, the last clinical diagnosis and the cause of death were also determined.

Patients were grouped according to the primary neuropathologic diagnosis. DAT-SPECT results from various groups were compared. Special attention was paid to observe if all patients had pathological DAT-SPECT results. The distribution of striatal dopamine transporter binding within and between these groups of patients was also examined using visual and semiquantitative analysis (the asymmetry index, putamen/caudate volume ratio). Both descriptive statistics (average deviation, standard deviation) and non-parametric tests for two independent groups (the Mann-Whitney U test) were used.

Results

The 21 patients included were divided into several groups according to the diagnostic established during the anatomopathological examination: patients with Lewy body pathology, respectively BP:n=8 and Lewy body dementia (LBD): n=2; one patient with APS with Lewy bodies and tauopathy similar to corticobasal degeneration (CBD), as well as TDP-43 pathology of the limbic system; patients with multisystem atrophy (MSA) n=6; patients with progressive supranuclear palsy (PSP) n=3; one patient with CBD. Four of the patients with PD had clinical signs of Alzheimer's disease (AD) pathology with varying degrees of severity, and two patients had cerebral small vessel pathology. None of these patients had vascular lesions in the basal ganglia.

Detailed neuropathological diagnoses and clinical data of patients with PD, including age of onset, disease duration, symptoms and cause of death, are summarized in the tables below.

Table 1. Neuropathological diagnosis of patients with Parkinson's disease

Patients	Final diagnosis	Neuropathology
1	PD	LB III-IV, NFT 0, \emptyset vascular pathology
2	PD	LB V-VI, NFT no data, mild status cribrosus
3	PD	LB IV, \emptyset NFT, \emptyset vascular pathology
4	PD	LB IV, \emptyset NFT, \emptyset vascular pathology
5	PD	LB III-IV, NFT II, pronounced status cribrosus
6	PD	LB V, NFT III, \emptyset vascular pathology
7	PD	LB IV, NFT III, \emptyset vascular pathology
8	PD	LB VI, NFT III, \emptyset vascular pathology

PD: Parkinson's disease; LB: Lewy body pathology staged according to Braak and Braak; NFT: neurofibrillary tangles - Alzheimer's pathology according to Braak and Braak.

Table 2. Clinical data of patients with Parkinson's disease

Patients	Final diagnosis	AO	Baseline symptom	Clinical diagnosis	DD	Cause of death
1	PD	60	--	PD	3	AMI
2	PD	56	tremor	PD +D	20	sepsis
3	PD	65	tremor	PD	2	intracerebral hemorrhage
4	PD	76	tremor	PD	2	peritonitis
5	PD	70	dizziness, gait	PD	7	pneumonia

			abnormality, falls			
6	PD	70	---	PD +D	4	Cardio-respiratory failure
7	PD	64	---	PD	17	Pneumonia, bilateral pulmonary metastases
8	PD	66	bradykinesia	PD	14	AMI

AO: age at onset in years; DD: disease duration in years; PD: Parkinson's disease; AMI: acute myocardial infarction; ---: no data available.

Visual analysis of SPECT images revealed a pathological dopamine transporter binding in all 8 patients with PD.

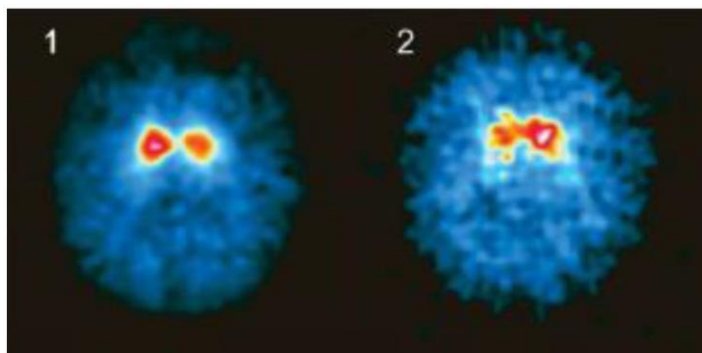


Figure 1. DAT-SPECT examinations (^{123}I - β -CIT) in 2 patients with Parkinson's disease. Axial SPECT images at the level of the striatum.

Visual analysis of SPECT images also revealed a pathological dopamine transporter binding in patients with MSA, LBD, APS and CBD. Note that the visual analysis in three patients with MSA showed an increased left-right asymmetry in striatal binding.

SPECT results for all patients in the study, including subregional analysis, are presented in the table below.

Table 3. DAT-SPECT results (mean \pm standard deviation)

Diagnosis	Reduction in total striatal binding (%)	Asymmetry in striatal binding (%)	Putamen/caudate volume ratio
PD	51.9 \pm 8.2	10.5 \pm 7.2	0.67 \pm 0.1
LBD	57.6 \pm 17.3	11.1 \pm 9.3	0.75 \pm 0.2
APS	73.6	19.3	0.86
MSA	52.9 \pm 17.7	23.1 \pm 14.7	0.66 \pm 0.1
PSP	59.1 \pm 0.3	4.0 \pm 0.6	0.59 \pm 0.0
CBD	11.3	8.2	0.69

PD: Parkinson's disease; LBD: Lewy body dementia; APS: Atypical parkinsonian syndromes; MSA: multisystem atrophy; PSP: progressive supranuclear palsy; CBD: corticobasal degeneration;

Compared with age-specific estimated values, the average reduction in total striatal binding was 52% in patients with PD and 53% in patients with MSA. The group

of patients with MSA showed an increased tendency towards asymmetry in striatal binding compared with patients with PD (23% versus 10.5%; $p=0.071$). Putamen/caudate volume ratio was identical for both groups (an average 0.66 versus 0.67).

At a similar duration of the disease, patients with LBD and the one with APS and complex pathology (Lewy body pathology, tau pathology and TDP-43 pathology) presented a slightly larger reduction in total striatal binding.

PSP patients showed reduced asymmetry in striatal binding. One year after disease onset, the patient with CBD presented a minor unilateral reduction in striatal binding. A control exam 4 years after disease onset revealed an obvious bilateral reduction.

Conclusion

DAT-SPECT examination is an important way of illustrating dopaminergic degeneration in patients with degenerative Parkinsonism, in both PD and atypical parkinsonian syndrome. After four years of disease, DAT-SPECT semi-quantitative analysis performed in patients with PD showed a mean reduction in total striatal binding of over 50%. Even if DAT-SPECT provides valuable additional data in patients with degenerative parkinsonism, neither the total striatal binding assay nor the subregional analysis of DAT striatal binding allows a clear differentiation between degenerative parkinsonism in PD and atypical parkinsonism in MSA, PSP, CBD and LBD.

Study 2 - Evaluation of cerebrovascular risk factors in patients with Parkinson's disease

Working Hypothesis/Objectives

Some studies have found low prevalence of cardiovascular risk factors and a reduced cumulative incidence of ischemic stroke and myocardial infarction in PD. But others only reported a low incidence of myocardial infarction, and not of ischemic stroke.

Diabetes mellitus as comorbidity in patients with PD is favored by the existence of important common pathogenetic links between both diseases, such as mitochondrial dysfunction and inflammation. Moreover, the existence of bioenergetic similarities between SN and β cells in the pancreatic islets is also suggested. Increased vulnerability to oxidative stress and the presence of endogenous and exogenous toxins reduce the respiratory capacity in the production of ATP, as well as cellular vitality.

Regarding the changes in cerebral vasculature in patients with PD, some data suggest that impairment of cerebral microcirculation can add up to motor and non-motor symptoms and can contribute to a significant neurologic deterioration. In patients with PD, the presence of hypertension correlates with an impairment in non-dopaminergic subcortical structures.

A full examination of PD patients in order to identify all comorbidities, particularly the possible presence of cardio-cerebrovascular diseases, which are frequent with advancing age, may have major implications for patient overall

management. Even more, a number of clinical signs and symptoms, particularly motor symptoms and symptoms related to higher nervous activity, can be hidden by the overall context of PD, especially by the advanced stage of the disease.

The primary objective of the study was the assessment of cerebrovascular risk factors in patients with PD.

Material and method

The study population consisted of 126 consecutive patients hospitalized between January 2010 and December 2011 in the Department of Neurology (I) of the Emergency County Hospital in Cluj-Napoca, diagnosed with PD, in accordance with United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria. The study was designed as a cross-sectional, analytical and observational study being approved by the Ethics Committee of Emergency County Hospital in Cluj-Napoca. Patients signed the informed consent before being included in the study.

The mean age of patients in the study was 66.22 ± 8.82 years [29-87], of which 48 men (38%) and 78 women (62%).

The medical history of patients was carefully assessed in order to identify the presence of cardiovascular events, hypertension, diabetes, history of carbon monoxide poisoning or traumatic brain injury. Brain imaging was performed in all patients (computed tomography of the brain or cerebral magnetic resonance imaging, Doppler ultrasound of the carotid and vertebral arteries) and glucose level and serum lipid profile were determined. Patients also underwent psychological examination and psychiatric assessment. Systolic and diastolic supine and standing blood pressure was measured in all patients and standard electrocardiography was also performed.

Computed tomography (CT) of the brain was performed with a Siemens Homatom Definition AS device, series 65105. Non-invasive and quick, with no specific contraindications or need for prior training (although some patients required the adjustment of the dopaminergic treatment in order to avoid dyskinesia during examination), the CT scan of the brain revealed the structural changes necessary for assessing the existence of comorbidities, particularly cerebrovascular disease.

Magnetic resonance imaging (MRI) was performed using a General Electric, Signa Horizon LX 100, 1 Ts device. Although MRI can reveal the structure of black substances, there are no indications for predicting a positive diagnosis of idiopathic PD, especially in early stages, since in this case, the imaging exam, at least the conventional one, does not often assume changes. However, MRI examination of the brain is required in the differential diagnosis of Parkinsonism, in order to exclude symptomatic cases (e.g. stroke, tumors in the basal ganglia, cerebral granulomas, hydrocephalus, etc.). Moreover, the MRI exam of the brain is useful in detecting cerebral microangiopathy and leukoaraiosis.

Doppler ultrasound exam was performed using a Fokuda Denshi UR-850XTD device, a Fokuda Denshi 8-16 MHz probe, Doppler: DWL, and a 2-4 MHz probe. All patients underwent a vascular ultrasound exam in order to determine the presence of carotid atheromatosis (right and left) and/or vertebral artery atheromatosis.

Examination performed by a psychologist with expertise in neurological disorders is extremely important in patients with PD. It allows the identification and quantification of the degree of cognitive impairment and it can follow its progression. Psychological examination may also reveal psychotic episodes that have not been reported in the anamnesis (or heteroanamnesis), episodes that might not have had an obvious impact on the patient or his/her caregivers. The Mini Mental State Examination was used as a screening device for cognitive impairment. Psychiatric examination particularly sought the presence of depression, psychosis and dementia.

Statistical analysis was performed using R environment for statistical computing and graphics, version 1.15.1. The difference in the distribution of qualitative data was assessed using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. For dichotomy qualitative variables, the indicators that show the degree of association: RR (relative risk), OR (odds ratio), AR (attributable risk), with 95% confidence intervals, were also calculated. The presence of imaging abnormalities was evaluated using binary logistic regression and the dependent variable was the presence of imaging abnormalities.

Results

Disease severity was assessed according to Hoehn and Yahr staging of PD. Of all patients with PD, 90 (71.43%) were enrolled in stages 3 and 4 on the Hoehn and Yahr scale. Depending on the clinical aspect, it was found that 27 patients (21.43%) had akinetic - rigid PD, 25 patients (19.84%) had tremor-dominant PD and the majority, which means 74 patients (58.73%), had mixed PD syndromes. By highlighting the dominant part affected by Parkinsonism, we found that the number of subjects with predominant right hemibody involvement is 20.64% higher than those with left hemibody involvement.

Analysis of blood pressure (BP) showed that 58.73% of patients had high BP, a percentage that is higher than the national prevalence of arterial hypertension (40.4%), according to the SEPHAR study. Around 50% of subjects had high serum lipid levels, value that is relatively close to the national prevalence of dyslipidemia (46.1). Mean body mass index (BMI) of patients in the study was 25.14 kg/m² and 5.56% of patients were obese. Diabetes was diagnosed in 15.08% of the subjects. In what concerns the medical history of stroke, it was positive in 6.34% of patients. Carotid ischemic stroke was present in the medical history of 7 patients (5.56%) (4 patients had suffered left carotid stroke and 3 patients right carotid stroke). One patient had medical history of vertebrobasilar stroke. Only one patient had experienced a hemorrhagic stroke in basal ganglia, on the left side. Carotid artery atheroma was observed in 23 (29.49%) women and 16 (33.33%) men. The difference in frequency was not statistically significant ($p=0.65$). Atheroma of the vertebral arterial system was observed in 16 (20.51%) women and 12 (25%) men. The difference in frequency was not statistically significant ($p=0.55$). Smoking was recorded in 33 women (42.32%) and 14 men (29.17%). The difference in frequency was not statistically significant ($p=0.13$).

A total of 117 patients (92.87%) were examined using CT scans of the brain, and 11 patients (8.73%) underwent MRI scans of the brain. Two of the patients had undergone both CT and MRI scans of the brain. A total of 33 patients (28.21%) had cortical atrophy. Of these, 30 patients (24.64%) showed diffuse cortical atrophy, and 3 patients had frontotemporal cortical atrophy.

Table 4. Structural changes identified using CT scans of the brain

Change	Number (%)
Carotid atheromatosis	39 (30.95)
Cortical atrophy	33 (28.21)
Diffuse cortical atrophy	30 (25.64)
Ischemic injury: left-basal ganglia	3 (2.56)
Ischemic injury: right basal ganglia	3 (2.56)
Left-cortical ischemic injury	5 (4.27)
Right-cortical ischemic injury	5 (4.27)
Left-subcortical ischemic injury	19 (16.24)
Right-subcortical ischemic injury	15 (12.82)
Atheromatosis of the vertebral artery	28 (22.22)

Table 5. Structural changes identified using MRI scans of the brain

Change	Number (%)
Ischemic injury: left-basal ganglia	3 (2.38)
Ischemic injury: right basal ganglia	3 (2.38)
Left-cortical ischemic injury	7 (5.56)
Right-cortical ischemic injury	7 (5.56)
Left-subcortical ischemic injury	23 (18.25)
Right-subcortical ischemic injury	19 (15.08)
Brain stem atrophy	1 (9.09)
Cerebellar atrophy	2 (18.18)

Multivariate logistic regression suggested that among the factors studied, there was a significant association between the presence of atheroma of the vertebral arterial system and the occurrence of changes in brain imaging (CT or MRI), which was also supported by univariate analysis. The presence of atheroma of the carotid artery was also associated with brain changes, reflected only in univariate analysis and not in multivariate analysis. After eliminating variables to obtain a parsimonious model, the result was one where only atheroma of the vertebral arterial system remained as an explanatory variable, with a rate of opportunity of 4.8 (95% CI 1.91 - 12.25), $p < 0.001$.

Table 6. Multivariate logistic regression - the relationship between vascular risk factors and the occurrence of changes in brain imaging - model with all variables

Variable	OR	(95% CI)	p
Arterial blood pressure	0.98	(0.35 - 2.76)	0.97
Diabetes	1.06	(0.29 - 3.43)	0.92
Obesity	1.26	(0.15 - 7.25)	0.80
Dyslipidemia	1.24	(0.44 - 3.45)	0.68
Vertebral atheromatosis	4.11	(1.08 - 17.96)	0.04
Carotid atheromatosis	1.08	(0.25 - 3.86)	0.90

Patients in the study group who had medical history of cardiovascular events also had an imaging validation chance of ischemic changes 26.45 (95% CI 3.03 to 231) times higher than those in the group with no history of vascular disease. While observing the relationship between the severity of PD and the presence of atheroma of the vertebral and carotid arteries, there were no statistically significant differences between the groups of patients with vertebral and carotid atheromatosis and those without atheromatosis ($p=0.632$; $p=0.635$, respectively). Regarding the analysis of the length of PD according to the presence of atheroma of the vertebral or carotid arteries, patients with vertebral atheromatosis showed a lower mean length of disease than those without vertebral atheromatosis. However, this finding did not have any statistical significance ($p=0.829$). No statistically significant differences were identified between clinical forms of PD in patients with carotid atheromatosis compared to those with vertebral atheromatosis. Moreover, the clinical presentation of PD could not be associated with the presence of atheroma of the vertebral or carotid artery.

During the course of the disease, 28.57% of patients were diagnosed with depression of varying degrees of severity. No association could be made between depression and the severity of PD, considering the Hoehn & Yahr scale. At the same time, no association could be made between changes in brain imaging and cortical atrophy, respectively between the presence of depression and duration of disease.

Conclusion

Parkinson's disease develops frequently in the context of other chronic diseases. Atherosclerosis affects the elderly and is a common comorbidity in patients with PD. The complexity of PD symptoms may mask some signs of suffering strokes caused by atherosclerosis. Identifying cerebrovascular risk factors is an important aspect in assessing PD patients, both for diagnosis and disease progression. Patients with PD and associated cardiovascular risk factors have the same risk of developing an ischemic stroke as the general population to which they belong, but the combination of the two diseases through augmentation of the level of disability will significantly decrease the quality of life. Identifying cardiovascular risk factors since the diagnosis of PD and their monitoring can have a considerable potential impact on the strategy required to maintain the mobility and the independence of the patient suffering from Parkinson's disease. The presence of cardiovascular risk factors calls for appropriate counselling on lifestyle and dietary changes that can improve the progression of both PD and cerebrovascular disease, representing a valuable component in patient care.