



Universitatea
Transilvania
din Braşov

ŞCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de Medicină

Ştefania - Roxana DIACONU

Tulburări de somn în Boala Parkinson

Sleep disorders in Parkinson's Disease

REZUMAT

Conducător ştiinţific

Prof. Dr. Med. Diana Ținț

BRAȘOV, 2024

Cuprins

	Pg. teză	Pg. rezumat
LISTA FIGURILOR / TABELELOR	1	
LISTA DE ABREVIERI	7	5
SCURT REZUMAT	9	6
ABSTRACT	11	
Introducere	13	8
1 Date actuale din literatura de specialitate	17	
1.1. Tulburările de somn în Boala Parkinson	17	
1.1.1 Prevalența insomniei	18	
1.1.2 Prevalența somnolenței diurne excesive (excessive daytime sleepiness - EDS)	19	
1.1.3 Prevalența tulburărilor respiratorii în timpul somnului	21	
1.1.4 Prevalența sindromului picioarelor neliniștite (restless legs syndrome - RLS) și a mișcărilor periodice ale membrelor inferioare în timpul somnului (periodic limb movements in sleep - PLMS)	22	
1.1.5 Prevalența alterării comportamentului somnului cu vise (REM - rapid eye movement sleep behavior disorder)	24	
1.1.6 Prevalența nicturiei	25	
1.1.7 Principalele caracteristici ale tulburărilor de somn în BP și managementul acestora	27	
1.1.8 Prevalența fatigabilității	30	
1.2. Metode de evaluare a tulburărilor de somn	33	
1.2.1 Anamneză/jurnalele de somn	33	
1.2.2 Examen obiectiv	33	
1.2.3 Metode subiective - scale	34	
1.2.4 Metode obiective	40	
2 Studiul 1. Caracterizarea tulburărilor de somn	45	9
2.1 Obiective	45	9
2.2 Material, metodă	45	9
2.2.1 Design	45	9
2.2.2 Criterii de includere	45	9
2.2.3 Criterii de excludere	45	9
2.2.4 Evaluări	46	10
2.3 Analiza statistică	48	11
2.4 Rezultate	49	11
2.4.1 Date demografice	49	
2.4.2 Tulburările de somn în Boala Parkinson	52	11
2.4.3 Hipokinezia, diskineziile și tulburările de somn	72	11

2.4.4	Insomnia în Boala Parkinson	76	12
2.4.5	Somnolența diurnă excesivă și Boala Parkinson	79	12
2.4.6	Sindromul de apnee obstructivă în somn și Boala Parkinson	83	12
2.4.7	RBD în Boala Parkinson	84	12
2.4.8	RLS în Boala Parkinson	90	13
2.4.9	Fatigabilitatea în Boala Parkinson și corelațiile cu tulburările de somn	95	13
2.4.10	Tulburările de somn și cogniția	103	14
2.4.11	Anxietatea, depresia și tulburările de somn	107	14
2.4.12	Durerea și tulburările de somn	116	14
2.4.13	Nicturia și tulburările de somn	122	14
2.4.14	Tendința de îngrijorare, capacitatea de autocompasiune, starea de fericire, personalitatea și tulburările de somn	128	15
2.5	Discuții	135	
2.5.1	Date demografice	135	
2.5.2	Tulburările de somn în Boala Parkinson	135	
2.5.3	Hipokinezia, diskinezia și tulburările de somn	143	
2.5.4	Insomnia în Boala Parkinson	145	
2.5.5	Somnolența diurnă excesivă și Boala Parkinson	147	
2.5.6	Sindromul de apnee obstructivă în somn și Boala Parkinson	149	
2.5.7	RBD în Boala Parkinson	151	
2.5.8	RLS în Boala Parkinson	154	
2.5.9	Fatigabilitatea în Boala Parkinson și corelațiile cu tulburările de somn	156	
2.5.10	Tulburările de somn și cogniția	159	
2.5.11	Anxietatea, depresia și tulburările de somn	161	
2.5.12	Durerea și tulburările de somn	165	
2.5.13	Nicturia și tulburările de somn	171	
2.5.14	Tendința de îngrijorare, capacitatea de autocompasiune, starea de fericire, personalitatea și tulburările de somn	173	
2.6	Limitele studiului	175	
2.7	Concluzii	177	15
2.8	Aplicabilitatea practică	179	17
3	Studiul 2. Evaluarea longitudinală a pacienților cu infuzie intrajejunală de levodopa (LCIG)	181	17
3.1	Obiective	181	17
3.2	Material, metodă	181	17
3.2.1	Design-ul studiului	181	17
3.2.2	Criterii de includere	181	17
3.2.3	Criterii de excludere	181	18
3.2.4	Evaluări	181	18
3.2.5	Analiza statistică	182	18
3.3	Rezultate	182	18
3.4	Discuții	185	



3.5 Limitele studiului	186
3.6 Concluziile studiului	187 19
4 Originalitatea și contribuții inovatoare în domeniu	189 19
5 Referințe	191
Lista publicațiilor	221 20

LISTA DE ABREVIERI

AD	agoniști dopaminergici
ADL	activities of daily living
AIS	Athens Insomnia Scale
BP	Boala Parkinson
CISI	Clinical Impression of Severity Index
EDS	excessive daytime sleepiness
EMG	Electromiografie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FIS	Fatigue Impact Scale
H&Y	Hoehn & Yahr
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IAH	Indice apnee-hipopnee
ICD	Impulse-control disorder
IMC	Indice masă corporală
IRLS	International Restless Legs Scale
ISCS	Inappropriate Sleep Composite Scale
ISI	Insomnia Severity Index
KPPQ	King's Parkinson's disease Pain Questionnaire
KPPS	King's Parkinson's Disease Pain Scale
LCIG	Levodopa-carbidopa intestinal gel
LEDD	Levodopa equivalent daily dose
MDS	Movement Disorder Society
MDS-NMS	The International Parkinson and Movement Disorder Society – Non-Motor Rating Scale (MDS-NMS)
MDS-UPDRS	MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMSE	The Mini Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
NMSQ	Non-Motor Symptoms Questionnaire
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale
OABq	Overactive Bladder Questionnaire
OHQ	Oxford Happiness Questionnaire
PAS	Parkinson Anxiety Scale
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire-39

PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale
PLMS	Periodic Limb Movements of Sleep
PFS-16	Parkinson's Disease Fatigue Scale
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSWQ	Penn State Worry Questionnaire
REM	Rapid Eye Movement
RBD	REM Sleep Behavior Disorder
RBDi	REM Sleep Behavior Disorder idiopatic
RBDp	REM Sleep Behavior Disorder probabil
RBDQ-HK	REM sleep Behavior Disorder Questionnaire Hong Kong
RBDSQ	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire
SASO	Sindromul de apnee în somn obstructiv
SASOp	Sindromul de apnee în somn obstructiv probabil
SCOPA	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease
SCS	Self-Compassion Scale
SHS	Subjective Happiness Scale
TIPI	Ten Item Personality Inventory
UDI-6	Urinary Distress Inventory
VAS	Visual Analogue Scale
VIP	Visual Impairment Questionnaire

Scurt rezumat

Introducere: Tulburările de somn reprezintă caracteristici non-motorii frecvente în Boala Parkinson (BP), fiind cunoscute a avea un impact negativ asupra calității vieții pacienților.

Scop: Obiectivele principale au fost de a evalua prevalența și caracteristicile principale ale tulburărilor de somn la pacienții cu BP comparativ cu grupul de control. Calitatea somnului și asocierile dintre afecțiunile somnului și alte simptome motorii și non-motorii (precum durerea, depresia, anxietatea, cogniția etc.) au fost de asemenea explorate. A fost evaluată eficacitatea gelului intestinal de levodopa-carbidopa (LCIG) asupra somnului. Obiectivele secundare au fost de a evalua prevalența și caracteristicile fatigabilității și ale nicturiei și principalele corelații ale acestora cu somnul și cu alte caracteristici non-motorii. Un alt obiectiv secundar a fost de a explora asocierea dintre perturbările somnului și auto-compasiunea, tendința de îngrijorare, starea de fericire și personalitatea.

Metode: Două studii au fost conduse pentru a evalua somnul și corelațiile sale. Primul studiu: studiu de tip observațional caz-control, în care au fost incluși 131 de pacienți cu BP și 131 de participanți în grupul de control, potriviți ca vârstă și sex. Al doilea studiu: studiu observațional deschis (open-label) la pacienții cu BP avansată în tratament cu LCIG. Participanții acestor studii au fost evaluați prin scale și chestionare validate, câteva exemple fiind: Parkinson's Disease Sleep Scale version 2 (PDSS-2),

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ), International Parkinson and Movement Disorder Society Non-Motor Rating Scale (MDS-NMS), the International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (IRLS), Athens Insomnia Scale (AIS), Hospital Anxiety and Depression Scale etc.

Rezultate: Pentru primul studiu: au fost înrolați 131 de pacienți cu BP și 131 de participanți în lotul martor. Vârsta medie a pacienților a fost de 74.41 de ani; au fost înrolate 65 de persoane de sex feminin în fiecare grup. Doza echivalentă zilnică de levodopa (LEDD) pentru pacienții cu BP a fost de 497.2 ± 385.2 mg, iar durata medie de evoluție a BP a fost de 5.06 ± 4.21 ani. O calitate scăzută a somnului a fost identificată la 74.90% dintre pacienții cu BP, comparativ cu 43.51% la grupul de control. La pacienții cu BP, o calitate redusă a somnului s-a corelat cu severitatea simptomelor motorii și cu o calitate scăzută a vieții. Pacienții cu BP considerați "bad sleepers" au prezentat mai multe simptome non-motorii (în special depresie, hipotensiune ortostatică și simptome gastro-intestinale) față de "good sleepers". Insomnia a fost identificată la 65.64% dintre pacienții cu BP, comparativ cu 30.53% dintre participanții din grupul martor. Pacienții cu BP și insomnie au avut simptome motorii mai severe și o calitate a vieții mai redusă decât cei fără insomnie. În rândul pacienților cu BP, 42.74% au prezentat somnolență diurnă excesivă (EDS); pacienții cu BP + EDS au raportat mai multă insomnie, fatigabilitate, durere, anxietate/depresie, tulburări vizuale și un spectru mai larg al simptomelor non-motorii, spre deosebire de pacienții cu BP - EDS. Alterarea comportamentului somnului REM probabilă (RBDp) a fost identificată la 49 de pacienți cu BP; acești pacienți au prezentat simptome motorii mai severe, o calitate mai redusă a vieții și a somnului și mai multă insomnie, durere, anxietate/depresie și disfuncții vizuale decât pacienții cu BP fără RBDp. Treizeci și cinci de pacienți cu BP au fost diagnosticați cu sindromul picioarelor neliniștite (RLS). O calitate a somnului mai scăzută a fost observată la acești pacienți ($p < 0.001$). RLS s-a asociat în mod semnificativ cu fatigabilitatea fizică, cu durerea nocturnă și cu tulburări respiratorii în timpul somnului. Nicturia a fost identificată la 113 pacienți cu BP (86.25%). Calitatea vieții și a somnului la pacienții cu BP + nicturie a fost mai redusă decât a celor fără nicturie ($p < 0.001$). Fatigabilitatea a fost identificată cu o prevalență mai ridicată în grupul pacienților cu BP. Pacienții cu BP și fatigabilitate au prezentat în mod semnificativ mai multă EDS, insomnie, RBDp, durere, apnee de somn probabilă, anxietate și depresie decât pacienții cu BP fără fatigabilitate. Pacienții cu BP și o tendință crescută de îngrijorare au raportat mai multe tulburări de somn decât cei cu tendință de îngrijorare moderată sau redusă. Starea de fericire a fost redusă la pacienții cu BP și tulburări de somn ($p < 0.001$). Problemele din timpul somnului s-au corelat negativ cu următoarele tipuri de personalitate: extroversiune, stabilitate emoțională, agreabilitate și conștiinciozitate. Pentru al doilea studiu: ameliorări semnificative în urma tratamentului cu LCIG s-au observat pentru scorurile totale ale diverselor scale aplicate pentru evaluarea somnului (PSQI, SCOPA sleep, AIS) la 6 luni și 1 an, comparativ cu momentul de evaluare inițial.

Concluzii: Prevalența tulburărilor de somn a fost mai ridicată la pacienții cu BP comparativ cu participanții din grupul martor. Pacienții cu BP și tulburări de somn ("bad sleepers") au prezentat mai multe simptome non-motorii decât "good sleepers". Au fost înregistrate corelații semnificative între disfuncțiile somnului și alte simptome, precum depresia, anxietatea și durerea. Calitatea redusă a somnului și tulburările de somn au consecințe negative asupra calității vieții. Infuzia cu LCIG a demonstrat efecte benefice susținute asupra caracteristicilor somnului și asupra calității somnului.

Introducere

Boala Parkinson (BP) reprezintă a doua cea mai frecventă afecţiune neurodegenerativă, cu prevalenţe în continuă creştere şi cu un impact considerabil asupra calităţii vieţii pacienţilor, dar şi asupra sistemului sanitar. BP se caracterizează prin simptome motorii care sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului (bradikinezie, tremor, rigiditate extrapiramidală, tulburări de mers) şi prin simptome non-motorii, care uneori reprezintă acuzele cele mai deranjante pentru pacienţi. Mai mult decât atât, anumite simptome precum hiposmia şi alterarea comportamentului somnului cu vise pot surveni încă din stadiul prodromal al BP şi pot constitui biomarkeri ai acestei afecţiuni.

În rândul simptomelor non-motorii, tulburările de somn ocupă un rol aparte. Spectrul larg al disfuncţiilor somnului (insomnia, somnolenţa diurnă excesivă, tulburările respiratorii, sindromul picioarelor neliniştite, alterarea comportamentului somnului cu vise), prevalenţa lor ridicată (în funcţie de metodele de evaluare, variind de la 60 la 98%) şi impactul negativ asupra calităţii vieţii reprezintă doar câteva dintre motivele pentru care evaluarea caracteristicilor somnului ar trebui inclusă în practica neurologică, în vederea instituirii cât mai precoce a unui management personalizat şi comprehensiv.

Tulburările de somn pot surveni în orice stadiu de evoluţie a BP (inclusiv în cel premotor) şi devin mai severe pe măsura agravării bolii.

Considerând frecvenţa crescută a tulburărilor de somn, asocierea cu alte simptome non-motorii şi răsunetul asupra calităţii vieţii, evaluarea somnului este esenţială în practica neurologică actuală. Anamneza riguroasă a obiceiurilor şi a tiparului somnului, dar şi folosirea scalelor şi a chestionarelor standardizate reprezintă metode rapide şi uşor de integrat în rutina medicală curentă. Identificarea precoce a tulburărilor de somn şi a simptomelor non-motorii conexe şi stabilirea unui plan terapeutic multidisciplinar contribuie la ameliorarea acestor simptome şi a calităţii vieţii pacienţilor. Sunt necesare totuşi mai multe cercetări în domeniu în vederea stabilirii de noi strategii terapeutice care ar putea fi eficiente şi pentru întârzierea sau stoparea proceselor neurodegenerative care stau la baza acestor simptome.

Studiul de faţă îşi propune stabilirea prevalenţei şi a caracteristicilor tulburărilor de somn şi ale fatigabilităţii la pacienţii cu BP, comparativ cu populaţia generală, la un lot de participanţi din teritoriul României. Prin scalele diverse aplicate în cadrul acestei cercetări au fost studiate conexiunile dintre tulburările de somn şi alte simptome non-motorii (în special anxietatea, depresia, durerea, tulburările urinare, tulburările cognitive etc.) şi impactul pe care acestea le pot avea asupra calităţii vieţii. Au fost vizate şi aspecte mai puţin cunoscute referitoare la rolul tulburărilor de somn asupra stării de fericire şi asupra tendinţei de îngrijorare şi asocierea cu tipurile de personalitate. De asemenea, un lot de pacienţi cu BP a fost urmărit pe durata unui an în vederea stabilirii eficienţei terapiei cu L-DOPA asupra calităţii somnului. Prin cunoaşterea amănunţită a multiplelor faţete ale disfuncţiilor somnului se pot formula decizii terapeutice personalizate; prin urmare, direcţiile de cercetare începute în acest studiu nu se vor opri doar la aceste informaţii şi vor fi continuate şi dezvoltate pe viitor.

Studiul 1. Caracterizarea tulburărilor de somn

Obiective

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost de a evalua prevalența și principalele caracteristici ale somnului, precum și calitatea somnului la pacienții cu BP comparativ cu grupul de control. Un alt obiectiv principal a constat în stabilirea corelațiilor dintre tulburările de somn și diverși alți parametri, cum ar fi severitatea simptomelor motorii, durerea sau alte simptome non-motorii.

Obiectivele secundare au constat în evaluarea prevalenței și a caracteristicilor fatigabilității, ale nicturiei și ale durerii la pacienții cu BP și posibilele conexiuni cu tulburările de somn și alte simptome motorii/non-motorii. A fost evaluată posibila asociere între tulburările de somn și tulburările cognitive și între tulburările de somn și anumiți factori psihologici, cum ar fi personalitatea, capacitatea de auto-compasiune, tendința de îngrijorare sau starea de fericire.

Material, metodă

Design

Acest studiu observațional de tip caz-control s-a desfășurat în perioada 01.02.2019 – 01.03.2023 în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Braşov. Au fost înrolați 131 de pacienți cu BP și 131 de pacienți în grupul-martor. Studiul a fost aprobat în Comisia Etică a Universității Transilvania din Braşov (1.11/01/2019).

Criterii de includere

Pentru participanții din lotul de studiu:

- pacienți cu diagnosticul de BP, conform criteriilor propuse de Societatea de tulburări de mișcare (Movement Disorders Society – MDS), indiferent de severitatea sau de durata bolii
- Vârsta ≥ 18 ani
- Acordul de participare voluntară, cu semnarea consimțământului informat

Pentru participanții din lotul martor:

- pacienți fără diagnosticul de BP, potriviți ca sex și ca vârstă (± 2 ani) cu subiecții din grupul de studiu
- Vârsta ≥ 18 ani
- Acordul de participare voluntară, cu semnarea consimțământului informat

Criterii de excludere

Pentru participanții din lotul de studiu:

- Forme atipice sau secundare de parkinsonism
- Diagnosticul de schizofrenie sau tulburare bipolară
- Afecțiuni vezicale sau ale prostatei severe; alte cauze neurologice pentru tulburări urinare

- Tulburări de vorbire severe sau tulburări cognitive severe care să interfereze cu calitatea examinării clinice și cu abilitatea de a completa chestionarele administrate

Pentru participanții din lotul martor:

- Diagnosticul de BP
- Forme atipice sau secundare de parkinsonism
- Diagnosticul de schizofrenie sau tulburare bipolară
- Afecțiuni vezicale sau ale prostatei severe; alte cauze neurologice pentru tulburări urinare
- Tulburări de vorbire severe sau tulburări cognitive severe care să interfereze cu calitatea examinării clinice și cu abilitatea de a completa chestionarele administrate

Evaluări

Toți participanții au completat un chestionar standardizat care a cuprins întrebări referitoare la date demografice (ex: vârstă, sex, mediu de proveniență, nivel educațional etc.), antecedente personale patologice, antecedente heredocolaterale, medicația preexistentă (inclusiv cea pentru tulburări de somn), obiceiuri ale somnului (ex: ora obișnuită de culcare, numărul de ore de somn estimat/noapte, existența anumitor tulburări de somn). Pentru pacienții cu BP s-au colectat în plus vârsta la debutul BP, durata bolii, stadiul H&Y (în status-urile ON și OFF) și doza echivalentă zilnică de levodopa (levodopa equivalent daily dose – LEDD). Ulterior au fost completate de către pacient sau de către examinator scale și chestionare validate pentru evaluarea diverselor simptome.

Somnul a fost caracterizat prin următoarele scale: PDSS-2, PSQI, ISI, AIS, ESS, RBDSQ, RBDQ-HK și IRLS.

Calitatea vieții pacienților cu BP a fost apreciată prin scala The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39).

Pentru evaluarea fatigabilității au fost folosite următoarele scale: Fatigue Impact Scale (FIS) și Chalder pentru grupul martor și FIS, Chalder și Parkinson Fatigue Scale (PFS-16) pentru pacienții cu BP.

Examinarea funcției cognitive s-a realizat pe baza scalelor Mini-Mental State Examination (MMSE) și Montreal Cognitive Assessment (MoCA), aceasta din urmă fiind indicată drept o evaluare mult mai specifică pentru aprecierea capacității cognitive la pacienții cu boli neurodegenerative.

Caracteristicile motorii ale pacienților cu BP au fost evaluate prin scala MDS-UPDRS (MDS Unified Parkinson's Disease Rating Scale) partea a III-a, SCOPA-motor (Scales for Outcomes in Parkinson's disease), The Clinical Impression of Severity Index (CISI) și prin stabilirea stadiului Hoehn & Yahr (H&Y).

Simptomele non-motorii ale pacienților cu BP au fost evaluate prin Chestionarul Simptomelor Non-Motorii (Non-Motor Symptoms Questionnaire – NMSQ), Scala simptomelor non-motorii și prin The International Parkinson and Movement Disorder Society – Non-Motor Rating Scale (MDS-NMS).

Durerea a fost evaluată prin scala analogă vizuală VAS (de la 0 la 10) și prin scalele King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire (KPPQ) și King's Parkinson's disease Pain Scale (KPPS).

Funcția urinară a fost investigată prin scalele Urogenital Distress Inventory (UDI-6) și Overactive Bladder Questionnaire (OABq) – forma scurtă.

Au fost utilizate mai multe scale pentru a determina nivelul de anxietate și de depresie ale pacienților și caracteristicile psihologice ale acestora.

Personalitatea pacienţilor a fost evaluată prin Ten-Item Personality Inventory (TIPI). Nivelul de fericire al pacienţilor a fost apreciat prin Scala Fericirii Subiective (Subjective Happiness Scale – SHS). Un alt instrument utilizat în acest studiu pentru evaluarea stării de fericire este Chestionarul Fericirii Oxford (Oxford Happiness Questionnaire – OHQ).

În cele din urmă, pentru a stabili dacă există corelaţii între tulburările de somn şi cele vizuale, a fost evaluată funcţia vizuală, prin Chestionarul Tulburărilor Vizuale în BP (Visual Impairment Questionnaire – VIP).

Analiza statistică

Datele înregistrate au fost analizate folosind programele RStudio şi IBM SPSS pentru Windows, versiunea 26.0. Datele descriptive au fost prezentate ca medie \pm deviaţie standard (DS). Distribuţia lotului a fost determinată prin testul Shapiro-Wilk. Pentru a determina corelaţiile dintre diverşi parametri, a fost folosită corelaţia Pearson. Testele chi-square, Fisher şi Mann-Whitney U au fost folosite pentru compararea caracteristicilor între grupuri. Modelele de regresie logistică au fost aplicate pentru a determina factorii predictorii pentru diverşi parametri analizaţi. Testul Kruskal-Wallis a fost utilizat pentru a compara mediile subscalelor în grupurile examinate.

Rezultate

Tulburările de somn în Boala Parkinson

Pacienţii cu BP au raportat, spre deosebire de participanţii din grupul de control, orar de somn neregulat, scăderea apetitului, mai multe dificultăţi de adormire, dificultăţi de trezire dimineaţa, lipsa senzaţiei de odihnă dimineaţa, confuzie dimineaţa şi dificultăţi de a rămâne treaz pe parcursul zilei.

La un procent semnificativ mai mare dintre pacienţii cu BP s-a remarcat o calitate mai scăzută a somnului, comparativ cu pacienţii din grupul martor, prin scorurile PSQI >5 . Mai mulţi pacienţi cu BP au raportat insomnie faţă de cei din grupul martor. În ceea ce priveşte somnolenţa diurnă excesivă, cuantificată conform unui scor ≥ 10 al ESS, s-a observat că pacienţii cu BP prezintă somnolenţă pe parcursul zilei în proporţie mai mare decât participanţii din grupul de control ($p=0.578$), dar fără semnificaţie statistică. Pentru evaluarea riscului de SASO pe parcursul nopţii au fost folosite două scoruri: Berlin şi STOP-BANG. Conform evaluării Berlin, un procent de 79.39% dintre pacienţii cu BP sunt la risc pentru SASO, comparativ cu 51.91% dintre subiecţii din grupul de control. În ceea ce priveşte evaluarea STOP-BANG, riscul de SASO este considerat semnificativ pentru o valoare ≥ 5 . Astfel, 29.77% dintre pacienţii cu BP sunt la risc pentru SASO, comparativ cu 22.90% dintre participanţii din grupul de control.

La pacienţii cu BP, calitatea somnului are tendinţa de a scădea odată cu înaintarea în vârstă ($p=0.046$). S-au remarcat corelaţii între scăderea calităţii somnului şi scăderea calităţii vieţii, pacienţii cu scoruri PSQI >10 prezentând cele mai mari scoruri ale PDQ-39 ($p \leq 0.001$).

Pacienţii cu BP încadraţi ca "bad sleepers", pe baza unui scor PDSS ≥ 18 prezintă valori semnificativ statistic mai mari pentru scorul total PDQ-39 şi pentru toate componentele individuale ale scalei PDQ-39, comparativ cu "good sleepers".

Hipokinezia, diskineziile și tulburările de somn

Pe baza răspunsului la itemul 9 al PDSS-2 ("V-ați simțit neconfortabil noaptea deoarece ați fost incapabil să vă întoarceți în pat sau să vă mișcați datorită imobilității?"), pacienții cu BP au fost grupați în două categorii: cu hipokinezie nocturnă (BP + hipokinezie), la care au fost încadrați 97 (74.04%) participanți și fără hipokinezie nocturnă (BP – hipokinezie), la care s-au încadrat 34 (25.95%) participanți. Pacienții BP + hipokinezie au prezentat scoruri semnificativ statistic mai crescute decât pacienții BP-hipokinezie pentru scalele PSQI, PDSS-2, ISI și AIS. Pacienții cu BP + hipokinezie au prezentat de asemenea mai multă fatigabilitate decât cei fără hipokinezie, mai multă durere, conform scorurilor medii totale ale KPPQ ($p < 0.001$) și KPPS ($p = 0.002$) și mai multă depresie. Calitatea vieții pacienților cu hipokinezie este mai scăzută decât a celor fără hipokinezie, conform scorurilor totale mai mari ale PDQ-39 pentru prima categorie, dar și pentru componentele individuale ale PDQ-39.

Insomnia în Boala Parkinson

Insomnia, conform scorului AIS \geq 6, a fost identificată la 86 de pacienți cu BP (65.64%) și la 40 de indivizi din grupul de control (30.53%). Pacienții cu BP + insomnie prezintă o prevalență mai mare a somnolenței diurne excesive semnificative (scor ESS > 15) și a depresiei comparativ cu indivizii din grupul de control + insomnie. S-au observat scoruri medii mai mici ale MMSE și MoCA la pacienții cu BP + insomnie și scoruri medii mai mari ale MDS-NMS, față de grupul de control + insomnie. Pacienții cu BP și insomnie au prezentat o calitate a vieții mai redusă decât pacienții fără insomnie, cu semnificație statistică pentru toate componentele scalei PDQ-39.

Somnolența diurnă excesivă și Boala Parkinson

Scorul ESS \geq 10 a fost folosit pentru identificarea pacienților cu BP și somnolență diurnă excesivă (BP + EDS). Au fost identificați 56 (42.74%) pacienți cu BP și EDS. Majoritatea pacienților cu EDS au fost de sex masculin. Pacienții cu EDS au prezentat un status motor mai sever, conform evaluărilor MDS-UPDRS partea a III-a, SCOPA – partea motorie și CISI.

Pacienții cu BP și EDS prezintă scoruri semnificativ mai mici ale evaluărilor MMSE și MoCA față de pacienții fără EDS. În afară de aceste două scoruri, se pot observa scoruri mai mari pentru toate scalele utilizate pentru analiză la pacienții cu EDS, cu semnificație statistică fiind: PSQI, PDSS-2, PDQ-39, SCOPA – sleep componentele simptome diurne și nocturne, ISI, AIS, FIS, PFS-16, Chalder, NMSQ, NMSS, MDS-NMS, KPPQ, KPPS, Stop-BANG, IRLSSG, OABQ, UDI-6, VIP și HADS.

Sindromul de apnee obstructivă în somn și Boala Parkinson

Conform evaluării Berlin, un procent de 79.39% dintre pacienții cu BP sunt la risc pentru SASO. Pacienții cu risc crescut pentru SASO prezintă scoruri mai mari pentru toate scalele folosite pentru analiză, semnificație reprezentativă din punct de vedere statistic identificându-se pentru: PDSS-2, SCOPA – sleep componenta referitoare la simptomele diurne, ESS, ISI, AIS, RBDSQ, RBSQ – HK, PFS-16 și NMSQ.

RBD în Boala Parkinson

Pe baza scorului RBSQ-HK, pacienții cu BP au fost împărțiți în două grupuri: pacienți cu RBD probabil (BP + RBDp), cu scor <18 și pacienți fără RBD probabil (BP – RBDp), cu scor ≥ 18 . Pacienții BP + RBDp au prezentat o severitate mai mare a simptomelor motorii față de pacienții BP – RBDp, conform evaluărilor MDS-UPDRS partea a III-a și SCOPA-parte motorie. Scorul total mediu al PSQI la grupul BP + RBDp a fost de 11.06 ± 5.10 , sugestiv pentru o calitate redusă a somnului, fiind semnificativ statistic mai ridicat față de scorul mediu din grupul BP – RBDp ($p = 0.003$). Calitatea vieții pacienților BP + RBDp s-a dovedit a fi semnificativ statistic mai scăzută față de cea a subiecților BP – RBDp ($p = 0.001$). În grupul BP + RBDp s-a observat prezența următoarelor simptome, semnificative din punct de vedere statistic: insomnia (conform evaluării ISI și AIS), fatigabilitatea (conform scalelor FIS, PFS-16 și Chalder), SASO probabil (conform chestionarului Stop-BANG), durerea (conform scorurilor totale ale scalelor KKPQ și KPSS) și anxietatea (prin scorurile totale HADS), dar și alte simptome non-motorii.

RLS în Boala Parkinson

Diagnosticul de RLS a fost stabilit pe baza îndeplinirii celor cinci criterii propuse de Grupul Internațional de Studiu al RLS (International Restless Legs Syndrome Study Group – IRLSSG). În lotul examinat, 35 de pacienți cu BP (26.71%) au îndeplinit criteriile de diagnostic ale RLS

Evaluând componentele individuale ale PDQ-39 la pacienții cu și fără RLS, s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic pentru domeniul disconfortului de la nivelul corpului.

Scorurile totale ale PDSS-2 și ale scalei MDS-NMS au fost mai mari pe măsura creșterii severității IRLSS – semnificând o calitate mai deficitară a somnului și un spectru mai extins al tulburărilor non-motorii la pacienții cu simptome mai severe ale RLS.

Fatigabilitatea în Boala Parkinson și corelațiile cu tulburările de somn

Fatigabilitatea (conform unui scor al scalei Chalder ≥ 4) este mai frecventă la pacienții cu BP (38.16%) comparativ cu grupul de control (26.71%).

Pacienții cu BP au fost evaluați prin scala PFS-16, iar cei cu un scor total ≥ 3.3 au fost considerați pacienți cu BP + fatigabilitate (61 pacienți, 46.54%), iar cei cu scoruri < 3.3 au fost încadrați ca pacienți cu BP – fatigabilitate (70 pacienți, 53.43%).

Pacienții cu BP + fatigabilitate prezintă valori mai mari pentru toate componentele PSQI față de cei fără fatigabilitate, cu semnificație statistică fiind următoarele domenii: disfuncție diurnă, tulburări de somn, eficiența somnului, durata somnului, latența somnului și calitatea somnului.

Pacienții cu BP + fatigabilitate prezintă scoruri mai mari decât cei fără fatigabilitate pentru următoarele scale: SCOPA sleep (componentele simptomelor nocturne și diurne), ESS, ISI, AIS, RBDSQ, RBSQ-HK, NMSQ, NMSS, KPPQ, KPPS, Berlin, STOP-BANG, HADS (inclusiv sub-scalele HADS-A și HADS-D), PAS, PSWQ, OABQ, UDI-6 și IRLSSG și VIP.

Tulburările de somn și cogniția

Pe măsura agravării declinului cognitiv, s-au observat scoruri mai ridicate ale următoarelor evaluări (semnificative din punct de vedere statistic): PDQ-39, SCOPA sleep – componenta simptomelor diurne; ESS, AIS, FIS, PFS-16, Chalder, NMSQ, NMSS, MDS-NMS, HADS-A, HADS-D, HADS – scor total, PAS și PSWQ. În ceea ce privește scorul OHQ, pacienții cu disfuncții cognitive mai severe prezintă scoruri mai mici decât cei cu disfuncții moderate sau decât cei cu funcție cognitivă normală.

Anxietatea, depresia și tulburările de somn

Pacienții cu BP și anxietate au raportat un număr mai mic de ore estimate de somn/noapte față de pacienții cu BP fără anxietate, $p = 0.039$. Calitatea somnului a fost mai scăzută la pacienții cu anxietate ($p = 0.001$). Spectrul tulburărilor de somn este de asemenea mai extins la pacienții cu anxietate, semnificație statistică observându-se pentru scorurile medii totale ale scalelor SCOPA – componenta simptomelor nocturne, ISI, AIS, RBSQ-HK, care au fost mai mari pentru pacienții cu anxietate față de cei fără acest simptom. Similar, scoruri semnificativ mai mari s-au observat la pacienții cu anxietate și pentru scalele: FIS, PFS-16, Chalder, NMSQ și NMSS.

Depresia semnificativă din punct de vedere clinic (considerată conform unui scor HADS-D ≥ 11) a fost identificată la 45 dintre pacienții cu BP (34.35%). Pacienții cu BP + depresie prezintă scoruri mai mari pentru toate scalele evaluate, cu semnificație statistică fiind următoarele: PSQI, PDSS-2, PDQ-39, SCOPA – sleep componenta simptomelor nocturne, ESS, ISI, AIS, RBDSQ, RBSQ-HK, FIS, PFS-16, Chalder, NMS, MDS-NMS, KPPQ, KPPS, STOP-BANG, VAS pentru durere, PSWQ, OABQ, UDI-6 și VIP. Scoruri semnificativ mai mici la pacienții cu depresie, comparativ cu cei fără depresie, s-au remarcat pentru scalele MMSE și MoCA.

Durerea și tulburările de somn

Pacienții cu BP considerați "bad sleepers" au prezentat durere mai semnificativă decât "good sleepers" pentru toate domeniile componente ale scalei KPPS, cu semnificație din punct de vedere statistic evidențiindu-se domeniile: durere musculo-scheletală, durere cronică – respectiv durere centrală, durere nocturnă – respectiv durere în raport cu akinezia și durere radiculară.

S-au remarcat scoruri totale mai crescute ale scalelor ESS, ISI, AIS, Chalder, NMSS, MDS-NMS și IRSSLG pe măsura creșterii severității durerii, cu semnificație statistică.

Nicturia și tulburările de somn

Bazat pe răspunsul pozitiv la întrebarea cu numărul 9 a NMSQ ("Trezire în mod regulat noaptea pentru a urina"), au fost identificați 113 (86.25%) pacienți cu BP cu nicturie și 18 (13.74%) pacienți cu BP fără nicturie. Nicturia a fost raportată mai frecvent de persoanele de sex feminin ($p = 0.041$); nu au fost identificate alte diferențe semnificative referitoare la datele demografice.

S-au înregistrat diferențe semnificative referitoare la statusul motor al pacienților cu BP + nicturie, care s-a dovedit a fi mai sever comparativ cu pacienții cu BP - nicturie. Diversele scale care au evaluat calitatea somnului și tulburările de somn (PSQI, PDSS-2, SCOPA sleep – componentele simptomelor nocturne și diurne, ESS, ISI, AIS, RBDSQ) au prezentat scoruri semnificativ statistic mai ridicate la

pacienţii cu BP + nicturie, comparativ cu pacienţii cu BP - nicturie. De asemenea, pacienţii cu BP + nicturie au prezentat o calitate a vieţii mai redusă (pe baza scorului PDQ-39), mai multă fatigabilitate (conform scalelor FIS, PFS-16 şi Chalder), mai multe simptome non-motorii (pe baza scorurilor NMSQ, NMSS, MDS-NMS), mai multă durere (conform scalelor KPPQ şi KPPS), mai multă anxietate/depresie şi tendinţă de îngrijorare mai mare (prin evaluarea scorurilor HADS, HADS-A, HADS-D, PAS şi PSWQ) comparativ cu pacienţii cu BP - nicturie.

Tendinţa de îngrijorare, capacitatea de autocompasiune, starea de fericire, personalitatea şi tulburările de somn

Nu s-au înregistrat diferenţe semnificative din punct de vedere statistic între pacienţii cu BP şi cei din grupul de control în ceea ce priveşte nivelul de auto-compasiune; cu toate acestea, un număr mai mare de participanţi din grupul de control a prezentat un nivel moderat de auto-compasiune faţă de pacienţii cu BP, iar un nivel mare de auto-compasiune a fost identificat la un număr egal de pacienţi în cele două grupuri.

S-a remarcat că pe măsura creşterii tendinţei de îngrijorare, pacienţii cu BP estimează mai multe minute necesare pentru a adormi şi mai puţine ore de somn/noapte, dar aceste valori nu au atins semnificaţia statistică. Pacienţii cu un status motor mai avansat, conform evaluărilor SCOPA – partea motorie şi CISI se îngrijorează mai mult decât cei cu simptome motorii mai uşoare. Pacienţii cu tendinţă mare de îngrijorare prezintă scoruri semnificativ statistic mai mari ale scalelor PSQI, PDSS-2, PDQ-39, SCOPA sleep – componenta simptomelor nocturne, ESS, ISI, AIS, RBDSQ, PFS-16, KPPQ şi KPPS decât pacienţii cu tendinţă moderată, respectiv mică de îngrijorare.

Pacienţii cu BP şi-au auto-evaluat starea de fericire prin Chestionarul fericirii Oxford (Oxford Happiness Questionnaire, OHQ). Pacienţii cu grade mai scăzute de fericire au prezentat scoruri semnificativ statistic mai ridicate ale tuturor scalelor evaluate (MDS-UPDRS partea a III-a, SCOPA – partea motorie, CISI, PSQI, PDSS-2, PDQ-39, SCOPA sleep NS şi DS, ESS, ISI, AIS, RBDSQ, RBSQ-HK, FIS, PFS-16, Chalder, NMSQ, NMSS, MDS-NMS).

La pacienţii cu BP, s-au observat corelaţii negative semnificative, dar slabe între existenţa tulburărilor de somn şi tipurile de personalitate caracterizate prin extroversiune şi stabilitate emoţională şi corelaţii negative foarte slabe cu tipurile de personalitate dominate de agreabilitate şi conştiinciozitate

Concluzii

Concluziile principale ale studiului de faţă sunt următoarele:

- Prevalenţa tulburărilor de somn (dificultăţile de adormire şi de trezire, senzaţia de neodihnă sau de confuzie dimineaţa, dificultăţi de a menţine starea de veghe pe parcursul zilei) este mai ridicată la pacienţii cu BP comparativ cu participanţii din grupul martor
- Pacienţii cu BP folosesc mai multe medicamente pentru inducerea somnului decât participanţii din lotul control

- Tulburările de somn raportate cel mai frecvent de către pacienții cu BP au fost: oboseala și somnolența la trezire dimineața și dificultăți de menținere a somnului.
- Tulburările de somn s-au remarcat cu precădere la persoanele de sex feminin (în grupul de studiu)
- Tulburările de somn sunt mai severe pe măsura creșterii severității BP
- Pacienții cu BP și calitate scăzută a somnului acuză mai multă somnolență diurnă, durere și depresie, dar și simptome non-motorii mai multe decât cei cu o calitate bună a somnului
- Pacienții cu BP și tulburări de somn („bad sleepers”) au prezentat o calitate a vieții mai redusă și mai multe tulburări non-motorii, în special depresie, hipotensiune ortostatică și tulburări gastro-intestinale. De asemenea, au prezentat mai multe tulburări vizuale decât pacienții fără tulburări de somn.
- Dificultățile de adormire pot reprezenta un factor predictiv pentru o calitate redusă a somnului („bad sleeper”)
- Hipokinezia nocturnă se asociază cu calitatea redusă a somnului, insomnia, fatigabilitatea, durerea și anxietatea/depresia.
- Somnolența diurnă excesivă a fost identificată la 42.74% dintre pacienții cu BP, în special la pacienții de sex masculin și s-a asociat cu statusul motor, insomnia și fatigabilitatea
- Mai mult de jumătate dintre pacienții cu BP au raportat insomnie, spre deosebire de aproximativ 30% dintre pacienții din lotul martor
- Pacienții cu BP și insomnie au prezentat un status motor mai avansat, mai multe simptome non-motorii și o calitate a vieții mai scăzută decât pacienții cu BP fără insomnie
- Prevalența RBDp (pe baza unui scor al RBDSQ ≥ 5) este mai ridicată la pacienții cu BP (43.51%) față de grupul de control (19.08%). Pacienții cu BP și RBDp prezintă mai multă depresie, mai multe simptome non-motorii și o capacitate cognitivă mai scăzută decât participanții din lotul control cu aceeași suspiciune de RBD.
- Pacienții cu BP și RBDp au prezentat un status motor mai avansat, mai multă fatigabilitate, durere și anxietate, dar și o calitate a somnului mai redusă comparativ cu pacienții cu BP fără RBDp
- Asocierea suspiciunii de SASO la pacienții cu BP se asociază cu insomnia, somnolența diurnă excesivă și fatigabilitatea
- Asocierea tulburărilor de somn la pacienții cu BP poate impacta în mod negativ calitatea vieții
- Prevalența fatigabilității este mai ridicată la pacienții cu BP comparativ cu participanții din lotul control. Pacienții cu fatigabilitate prezintă mai puține ore totale de somn estimate/noapte. De asemenea, la pacienții cu BP, fatigabilitatea se asociază cu stadiile mai avansate H&Y, somnolența diurnă excesivă, insomnia, durerea, anxietatea și depresia
- La pacienții cu BP, funcția cognitivă a prezentat tendința de a fi mai scăzută pe măsura reducerii calității somnului, conform scorurilor totale ale MoCA
- Anxietatea se corelează cu severitatea motorie și cu disfuncțiile somnului pe parcursul nopții, iar depresia se asociază cu insomnia și cu fatigabilitatea – la pacienții cu BP.
- Durerea se asociază cu o calitate scăzută a somnului și de asemenea, cu o calitate redusă a vieții. Pe măsura creșterii severității durerii, s-a remarcat mai multă somnolență diurnă, insomnie și fatigabilitate – la pacienții cu BP

- În studiul de faţă, 35 de pacienţi (26.71%) au întrunit toate cele 5 criterii necesare pentru diagnosticul de RLS, comparativ cu 9 participanţi (6.87%) din grupul de control
- Calitatea vieţii este mai redusă la pacienţii cu BP şi RLS, comparativ cu pacienţii cu BP fără RLS. Anxietatea şi depresia se asociază cu RLS la pacienţii cu BP.
- Nicturia este unul dintre simptomele cel mai frecvent raportate de către pacienţii cu BP, în special de către persoanele de sex feminin. Acest simptom are importante consecinţe asupra calităţii vieţii şi asupra somnului
- Tendinţa de îngrijorare a pacienţilor cu BP s-a remarcat cu precădere la pacienţii cu BP şi tulburări de somn („bad sleepers“)
- Starea de fericire este mai redusă la pacienţii cu BP şi disfuncţii ale somnului
- Tulburările de somn se corelează negativ cu tipurile de personalitate dominate de extroversiune, stabilitate emoţională, agreabilitate şi conştiinciozitate.

Aplicabilitatea practică

Tulburările de somn sunt foarte frecvente şi diverse în Boala Parkinson şi pot influenţa negativ calitatea vieţii pacienţilor. În practica clinică, screening-ul tulburărilor de somn ar trebui efectuat pentru toţi pacienţii cu BP, în toate stadiile de evoluţie. Cu toate acestea, pattern-ul tulburărilor de somn poate diferi în funcţie de sexul pacienţilor. Pe baza rezultatelor acestui studiu, a fost propus un algoritm structurat care poate fi aplicat pentru evaluarea rapidă şi personalizată a pacienţilor cu BP, în vederea stabilirii unei conduite terapeutice multidisciplinare.

Studiul 2. Evaluarea longitudinală a pacienţilor cu infuzie intrajejunală de levodopa (LCIG)

Obiective

Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a evalua eficienţa terapiei prin infuzie intrajejunală de levodopa (levodopa-carbidopa intestinal gel – LCIG) asupra tulburărilor de somn la 6 luni şi la 1 an după iniţierea acestui tratament.

Material, metodă

Design-ul studiului

Zece pacienţi cu BP avansată care au fost iniţiaţi pe terapie cu LCIG au fost recrutaţi pentru studiu în cadrul Secţiei Clinice de Neurologie a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Braşov. Acest studiu este de tip longitudinal, observaţional, open-label. Pacienţii au fost evaluaţi clinic şi prin chestionare la momentul iniţial (înainte de iniţierea tratamentului cu LCIG), la 6 luni şi la 12 luni de tratament. Evaluarea clinică a pacienţilor s-a efectuat în status-ul “ON”. Studiul a fost aprobat în Comisia Etică a Universităţii Transilvania din Braşov (1.11/01/2019).

Criterii de includere

Pacienţii au fost incluşi pe baza următoarelor criterii:

- diagnosticul de BP, în acord cu criteriile de diagnostic clinic al BP propuse de Societatea de Tulburări de mişcare (Movement Disorders Society – MDS)
- stadiul avansat de BP, care a necesitat iniţierea terapiei cu LCIG
- pacienţi fără demenţă sau declin cognitiv sever (test MMSE > 24)
- pacienţi care au dorit în mod voluntar să participe la studiu, pe baza semnării consimţământului informat.

Criterii de excludere

Criteriile de excludere au fost următoarele:

- cauze secundare de parkinsonism
- pacienţi cu stadii avansate de BP cu indicaţii pentru alte terapii asistate de dispozitiv
- deficit cognitiv sever
- comorbidităţi care ar fi putut influenţa somnul sau calitatea somnului (ex: accidentul vascular cerebral, afecţiuni cronice pulmonare, renale sau hepatice).

Evaluări

Au fost colectate informaţii despre vârstă, sex, vârsta la debutul BP, durata bolii, stadiul H&Y (în status-urile ON şi OFF), medicaţia preexistentă (inclusiv cea pentru tulburări de somn) şi LEED. Cogniţia a fost evaluată prin scalele MMSE şi MoCA. Chestionarele standardizate folosite pentru evaluarea somnului pe parcursul celor trei vizite de monitorizare au fost următoarele: PDSS-2, SCOPA-sleep, PSQI, AIS şi ESS.

Analiza statistică

Datele au fost evaluate cu programul SPSS, varianta 23.0. Componenta de statistică descriptivă a fost folosită pentru caracteristicile clinice ale pacienţilor în momentul înrolării. Testul Wilcoxon a fost folosit pentru compararea valorilor scorurilor înainte şi după iniţierea tratamentului cu LCIG. Testul Friedman a fost utilizat pentru a compara scorurile medii înainte de iniţiere, la 6 luni şi la 12 luni de tratament. Asocierile dintre diverşi parametri au fost analizate folosind corelaţia Spearman. O valoare a probabilităţii (p) < 0.05 a fost considerată a fi semnificativă din punct de vedere statistic.

Rezultate

Ca parte a urmăririi longitudinale, 10 pacienţi cu BP avansată care au necesitat tratament cu infuzie intrajejunală de levodopa (Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel – LCIG) au fost evaluaţi înainte de iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la 1 an, cu scopul de a observa efectele LCIG asupra somnului. Timpul total al somnului, auto-evaluat de către pacienţi, a crescut de la 5.9 ± 1.19 ore înainte de iniţierea LCIG la 7 ± 0.66 ore la 6 luni de tratament şi la 7.2 ± 0.63 ore la 12 luni.

S-au observat îmbunătăţiri semnificative la 6 luni şi la 12 luni după iniţierea tratamentului cu LCIG pentru următoarele scale de evaluare a somnului: PSQI ($p = 0.007$), scor total al SCOPA-sleep ($p = 0.008$), sub-scor SCOPA-sleep – componenta simptomelor nocturne ($p = 0.007$) şi AIS ($p = 0.001$). Nu s-au remarcat diferenţe semnificative din punct de vedere statistic referitoare la evoluţia scorurilor ESS şi SCOPA-sleep – componenta simptomelor diurne.

Referitor la calitatea somnului, pentru 3 domenii ale scalei PSQI s-au observat îmbunătăţiri semnificative: componenta 1 (calitatea subiectivă a somnului), $p = 0.004$, componenta 2 (latenţa somnului), $p = 0.012$ şi componenta 4 (eficienţa somnului), $p = 0.003$.

Concluziile studiului

Rezultatele acestui studiu longitudinal sugerează faptul că terapia cu LCIG este eficientă pentru ameliorarea tulburărilor de somn la pacienţii cu BP avansată. Calitatea somnului, insomnia, oboseala matinală, dar şi simptomele motorii (posturi dureroase matinale, tremor, imobilitate şi disconfort, durere la nivelul membrelor) s-au ameliorat semnificativ în urma tratamentului cu LCIG, aceste efecte benefice fiind constante pe parcursul unui an. Nu s-a înregistrat însă o ameliorare semnificativă a EDS.

Originalitatea şi contribuţii inovatoare în domeniu

Studiul prezent confirmă unele date din literatură referitoare la prevalenţa şi impactul tulburărilor de somn la pacienţii diagnosticaţi cu BP, însă aplicate la o populaţie nou investigată din România. Cercetarea de faţă a inclus analiza a peste 35 de scale validate pentru caracterizarea statusului motor, a diverselor tulburări de somn (insomnia, somnolenţa diurnă excesivă, alterarea comportamentului somnului REM, sindromul picioarelor neliniştite), a fatigabilităţii, a simptomelor non-motorii etc., precum şi un chestionar standardizat pentru evaluarea datelor demografice şi a caracteristicilor somnului. Astfel, s-a observat că tulburările de somn sunt mai frecvente la pacienţii cu BP comparativ cu grupul martor, fiind raportate de către mai mult de jumătate dintre subiecţii cu BP. O calitate redusă a somnului a fost identificată la peste 70% dintre pacienţii cu BP. Cele mai frecvente tulburări de somn identificate la acest lot de participanţi au fost oboseala şi somnolenţa la trezire dimineaţa şi dificultăţi de menţinere a somnului.

Studiul aduce noi informaţii referitoare la conexiunile multiple dintre tulburările de somn şi alte simptome non-motorii, respectiv tulburările gastro-intestinale, urinare, durerea şi tulburările vizuale. Pacienţii cu BP şi o calitate redusă a somnului au prezentat un spectru mai larg al tulburărilor non-motorii, pentru următoarele domenii înregistrându-se valori semnificative din punct de vedere statistic: depresie, hipotensiune ortostatică, tulburări gastro-intestinale, tulburări de somn şi durere. Similar, pacienţii cu BP şi somnolenţă diurnă excesivă au asociat mai multă durere, tulburări urinare, anxietate, depresie şi tulburări vizuale, comparativ cu cei fără acest simptom. Dificultăţile de adormire reprezintă factorii predictivi ai unei calităţi scăzute a somnului, conform rezultatelor acestui studiu.

Alte aspecte evaluate în această cercetare, neexplorate până în prezent în literatura de specialitate, constau în demonstrarea asocierii dintre tulburările de somn şi tendinţa de îngrijorare, dar şi în evidenţierea asocierilor dintre tulburările de somn, personalitate şi starea de fericire. Rezultatele acestui studiu atestă faptul că pacienţii cu BP şi tulburări de somn au tendinţe ridicate de îngrijorare şi

un nivel redus al stării de fericire. Disfuncțiile somnului se corelează negativ cu tipurile de personalitate caracterizate prin extroversiune, stabilitate emoțională, agreabilitate și conștiinciozitate.

De asemenea în această cercetare au fost explorate asocierile dintre fatigabilitate (simptom conex al tulburărilor de somn) și alte simptome precum durerea, tulburările vizuale și nicturia – aspecte incomplet studiate până în prezent în literatura de specialitate. Fatigabilitatea reprezintă un simptom adesea neglijat în practica clinică actuală. Rezultatele acestui studiu demonstrează o prevalență ridicată a fatigabilității în rândul pacienților cu BP (46.54%) și impactul negativ pe care aceasta îl are asupra calității vieții, necesitând așadar atenție și evaluare în vederea stabilirii conduitei terapeutice adecvate.

Cercetarea de față a inclus și evaluarea pe parcursul unui an a caracteristicilor somnului la pacienții cu BP la care s-a instituit terapia prin infuzie intrajejunală de levodopa (LCIG). Au fost utilizate scale validate pentru caracterizarea somnului. Această terapie s-a dovedit benefică pentru îmbunătățirea calității somnului și a altor simptome, cum ar fi insomnia, oboseala matinală și simptomele motorii. Efectele benefice asupra somnului s-au menținut constante pe parcursul monitorizării. Până în prezent, puține studii au avut ca obiectiv principal evoluția somnului în urma tratamentului cu LCIG.

Prin obținerea de rezultate semnificative din punct de vedere statistic, studiul prezent aduce argumente potrivit cărora tulburările de somn sunt frecvente în Boala Parkinson, au conexiuni multiple cu statusul motor și cu alte simptome non-motorii și pot avea un puternic impact asupra calității vieții pacientului cu BP. Din aceste motive, somnul și calitatea somnului ar trebui evaluate atât în practica medicală curentă, cât și în cercetările viitoare, impunându-se stabilirea unor noi direcții terapeutice și o abordare multidisciplinară a acestor simptome.

Lista publicațiilor

LISTA PUBLICAȚIILOR IN EXTENSO

1. **Diaconu Ș**, Irincu L, Ungureanu L, Țiț D, Falup-Pecurariu C. Nocturia and Sleep in Parkinson's Disease. *J Pers Med.* 2023 Jun 27;13(7):1053. doi: 10.3390/jpm13071053. PMID: 37511666; PMCID: PMC10381144.
2. **Diaconu Ș**, Irincu L, Ungureanu L, Ciopleiaș B, Țiț D, Falup-Pecurariu C. Restless Legs Syndrome in Parkinson's Disease. *J Pers Med.* 2023 May 30;13(6):915. doi: 10.3390/jpm13060915. PMID: 37373904; PMCID: PMC10304397.
3. **Diaconu Ș**, Irincu L, Țiț D, Falup-Pecurariu C. Long-term effects of intrajejunal levodopa infusion on sleep in people with advanced Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2023 Apr 20;14:1105650. doi: 10.3389/fneur.2023.1105650. PMID: 37153671; PMCID: PMC10157066.
4. Ivan I, Irincu L, **Diaconu Ș**, Falup-Pecurariu C. Parkinsonism associated with viral infection. *Int Rev Neurobiol.* 2022;165:1-16. doi: 10.1016/bs.irn.2022.07.005. Epub 2022 Aug 11. PMID: 36208896.
5. Irincu L, Ivan I, **Diaconu Ș**, Falup-Pecurariu C. Impulse control disorders, dopamine dysregulation syndrome and sex dysfunction in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2022;162:117-134. doi: 10.1016/bs.irn.2021.12.008. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35397783.

6. **Diaconu Ş**, Falup-Pecurariu C. Personalized Assessment of Insomnia and Sleep Quality in Patients with Parkinson's Disease. *J Pers Med*. 2022 Feb 21;12(2):322. doi: 10.3390/jpm12020322. PMID: 35207811; PMCID: PMC8875986.
7. Ivan IF, Irincu VL, **Diaconu Ş**, Falup-Pecurariu O, Ciopleiaş B, Falup-Pecurariu C. Gastro-intestinal dysfunctions in Parkinson's disease (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Oct;22(4):1083. doi: 10.3892/etm.2021.10517. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34447476; PMCID: PMC8355716.
8. **Diaconu Ş**, Falup-Pecurariu O, Țiņț D, Falup-Pecurariu C. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Aug;22(2):812. doi: 10.3892/etm.2021.10244. Epub 2021 May 28. PMID: 34131435; PMCID: PMC8193212.
9. Falup-Pecurariu C, **Diaconu Ş**, Țiņț D, Falup-Pecurariu O. Neurobiology of sleep (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Mar;21(3):272. doi: 10.3892/etm.2021.9703. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33603879; PMCID: PMC7851648.
10. Falup-Pecurariu C, **Diaconu Ş**. Sleep Dysfunction in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:719-742. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.033. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28802939.

Lucrări în jurnale științifice indexate BDI

1. **Ştefania Diaconu**, Cristian Falup-Pecurariu, Diana-Alexandra Rusu, Gabriela Mihăilescu. Tulburările de somn asociate Bolii Parkinson, *Jurnal Medical Braşovean* 2021, nr. 1, p.11-15

Prezentări (poster sau oral) în cadrul congreselor naționale/internaționale

1. Elena-Larisa Ungureanu, Sabina Berzunțeanu, **Ştefania Diaconu**, Anca Zârnoveanu, Teodor Drăgan, Bianca Ciocănescu, Rafaela Filip, Nicoleta Enache, Cristian Falup-Pecurariu. Fatigabilitatea, tulburările de somn și calitatea vieții în boala Parkinson. Al 4-lea Congres Național de Boală Parkinson și tulburări de mișcare 9-11 noiembrie 2023, Braşov
2. Anca Zârnoveanu, **Ştefania Diaconu**, Bogdan Ciopleiaş, Larisa Ungureanu, Teodor Drăgan, Bianca Ciocănescu, Teodora Moldovan, Cristian Falup-Pecurariu. Durerea și tulburările de somn în Boala Parkinson. Al 4-lea Congres Național de Boală Parkinson și tulburări de mișcare 9-11 noiembrie 2023, Braşov
3. Larisa Ungureanu, **Ştefania Diaconu**, Anca Zârnoveanu, Rafaela Filip, Bogdan Ciopleiaş, Cristian Falup-Pecurariu. Diferențele de sex în tulburarea de comportament a somnului REM în Boala Parkinson. Al 4-lea Congres Național de Boală Parkinson și tulburări de mișcare 9-11 noiembrie 2023, Braşov
4. **Ştefania Diaconu**, Raluca Zosin, Laura Irincu, Elena-Larisa Ungureanu, Anca Zârnoveanu, Vlad Vasile, Nicoleta Enache, Rafaela Filip, Bogdan Ciopleiaş, Cristian Falup-Pecurariu. Sindromul picioarelor neliniștite în boala Parkinson: prevalență și corelații cu parametrii ai somnului. Al 4-lea Congres Național de Boală Parkinson și tulburări de mișcare 9-11 noiembrie 2023, Braşov
5. **Ştefania Diaconu**, Elena-Larisa Ungureanu, Anca Zârnoveanu, Bogdan Ciopleiaş, Vlad Vasile, Andreea Iacob, Teodora Moldovan, Cristian Falup-Pecurariu. Tulburarea de comportament a somnului REM în boala Parkinson: evaluarea caracteristicilor somnului. Al 4-lea Congres Național de Boală Parkinson și tulburări de mișcare 9-11 noiembrie 2023, Braşov
6. **Ştefania Diaconu**, Elena-Larisa Ungureanu, Anca Zârnoveanu, Bogdan Ciopleiaş, Vlad Vasile,

- Andreea Iacob, Teodora Moldovan, Cristian Falup-Pecurariu. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: prevalence and correlation with other sleep parameters. *Mov Disord.*2023; 38 (suppl1). Pg. 415
7. Anca Zârnoveanu, **Ştefania Diaconu**, Bogdan Ciopleiaş, Elena-Larisa Ungureanu, Teodor Drăgan, Bianca Ciocănescu, Teodora Moldovan, Cristian Falup-Pecurariu. Pain and sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord.*2023; 38 (suppl1). Pg. 228
 8. Elena-Larisa Ungureanu, **Ştefania Diaconu**, Anca Zârnoveanu, Rafaela Filip, Mălina Cuşnir, Bogdan Ciopleiaş, Cristian Falup-Pecurariu. Gender differences in REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.*2023; 38 (suppl1). Pg. 417
 9. Elena-Larisa Ungureanu, Sabina Berzunţeanu, **Ştefania Diaconu**, Anca Zârnoveanu, Teodor Drăgan, Bianca Ciocănescu, Rafaela Filip, Nicoleta Enache, Cristian Falup-Pecurariu. Correlation between fatigue, sleep dysfunction and health-related quality of life in Parkinson's disease patients. *Mov Disord.*2023; 38 (suppl1). Pg. 226
 10. **Ştefania Diaconu**, Raluca Zosin, Laura Irincu, Elena-Larisa Ungureanu, Anca Zârnoveanu, Vlad Vasile, Mălina Cuşnir, Nicoleta Enache, Cristian Falup-Pecurariu. Restless leg syndrome in parkinson's disease patients: prevalence and correlates with sleep parameters. *Mov Disord.*2023; 38 (suppl1). Pg. 415
 11. **Ştefania Diaconu**, Sabina Berzunţeanu, Elena-Larisa Ungureanu, Bogdan Ciopleiaş, Raluca Zosin, Mălina Cuşnir, Andreea Iacob, Iulia Murăşan, Bianca Ciocănescu, Cristian Falup-Pecurariu. Gender differences of fatigue and sleep characteristics in parkinson's disease patients. *Mov Disord.*2023; 38 (suppl1). Pg. 184
 12. Mălina Cuşnir, **Ştefania Diaconu**, Elena-Larisa Ungureanu, Bogdan Ciopleiaş, Raluca Zosin, Iulia Murăşan, Cristian Falup-Pecurariu. Self-compassion, trait worry and sleep in parkinson's disease (PD) patients *Mov Disord.*2023; 38 (suppl1). Pg. 835
 13. **Diaconu Ş.** Evaluarea fatigabilităţii şi a tulburărilor de somn la pacienţii cu Boala Parkinson. Şcoala de Iarnă de Boala Parkinson şi tulburări de mişcare, a 4-a ediţie, online, 31 martie – 1 aprilie 2023, prezentare orală
 14. **S. Diaconu**, L. Irincu, L. Ungureanu, R. Filip, B. Ciopleiaş, R. Zosin, C. Falup-Pecurariu. Prevalence and risk factors for sleep disorders in people with Parkinson's disease. *Journal of Sleep Research* Volume 31, Issue S1 - Abstracts of the 26th Conference of the European Sleep Research Society, 27–30 September 2022, Athens, Greece, pg 161.
 15. **S. Diaconu**, L. Irincu, L. Ungureanu, R. Filip, R. Zosin, B. Ciopleiaş, C. Falup-Pecurariu. Insomnia in people with Parkinson's disease – the patients' perspective. *Journal of Sleep Research* Volume 31, Issue S1 - Abstracts of the 26th Conference of the European Sleep Research Society, 27–30 September 2022, Athens, Greece, pg 163