

## ASPECTE ANATOMO-CLINICE ALE SIMPTOMELOR PREMOTORII ALE BOLII PARKINSON

MARIA-LUCIA MUNTEAN<sup>1</sup>, ANA-NADIA SCHMIDT<sup>1</sup>, ADINA DANCİ<sup>2</sup>,  
LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ<sup>1</sup>

1 Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

2 Spitalul Militar Cluj

### Rezumat

*Boala Parkinson (BP) este o afecțiune neurodegenerativă progresivă care se manifestă prin simptome motorii și nonmotorii. Simptomele nonmotorii sunt o componentă importantă a spectrului clinic al BP. Simptomele nonmotorii pot apărea în orice stadiu de evoluție a BP, dar există un grup de simptome care apar precoce, înainte ca simptomele motorii să fie relevate clinic. Acestea reprezintă simptomele premotorii. Ele sunt reprezentate de tulburările de olfacție, constipația, depresia, tulburările somnului REM (Rapid Eye Movement) și altele care nu sunt încă foarte bine documentate.*

*Articolul de față are ca scop prezentarea succintă a simptomelor premotorii atât din punct de vedere clinic, precum și al substratului neuroanatomic care stă la baza apariției lor.*

**Cuvinte cheie:** Boala Parkinson, simptome premotorii, neuroanatomie, ipoteza lui Braak

### Anatomical and clinical aspects of the premotor symptoms in Parkinson's disease

#### Abstract

*Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease which is characterized by motor and nonmotor symptoms. The nonmotor symptoms are a key part of the clinical spectrum of PD. Nonmotor symptoms can occur in any stage of the disease. There is a group of symptoms that occur early, before motor symptoms are noticed. These represent the premotor symptoms. Premotor symptoms in PD include constipation, loss of smell, depression, REM sleep behavior disorder and other less well documented ones.*

*This article aims to present the premotor symptoms both clinically and pathologically. We will highlight the neuroanatomical basis of their occurrence.*

**Keywords:** Parkinson's disease, premotor symptoms, neuroanatomy, Braak hypothesis

## Introducere

Boala Parkinson (BP) este o afecțiune neurodegenerativă progresivă care se manifestă prin simptome motorii și nonmotorii. Diagnosticul clinic se stabilește numai după apariția simptomelor motorii. În acest moment, o mare parte dintre neuronii dopaminergici din substanța neagră sunt deja distruși, iar procesele patologice au ajuns la nivele superioare ale sistemului nervos central.

Simptomele nonmotorii sunt o componentă importantă a spectrului clinic al BP. Simptomele nonmotorii se corelează cu vârsta avansată și cu severitatea bolii. Odată cu creșterea speranței și duratei de viață a populației, acestea primesc o atenție din ce în ce mai mare din partea cercetătorilor.

Simptomele nonmotorii pot apărea în orice stadiu de evoluție a BP, dar există un grup de simptome care apar precoce, înainte ca simptomele motorii să fie relevate clinic. Acestea reprezintă simptomele premotorii. Ele sunt reprezentate de tulburările de olfacție, constipația, depresia, tulburările somnului REM (Rapid Eye Movement) și altele care nu sunt încă foarte bine documentate.

Acestă fază premotorie a BP este susținută de teoria lui Braak, care a introdus conceptul unui proces patologic în șase stadii, fiecare dintre ele având locuri de inducție bine delimitate.

În lucrarea de față vor fi expuse simptomele nonmotorii din faza premotorie. Accentul va fi pus pe substratul neuroanatomic care stă la baza simptomelor premotorii.

## Aspectele anatomopatologice ale BP

O condiție necesară pentru diagnosticul postmortem al BP atât în fazele simptomatice cât și în cele asimptomatice este evidențierea corpiilor de incluziune specifici: nevrite Lewy (LN) în procesele celulare și corpiii Lewy (LB) granulari în perikarionul neuronilor. [ ] În BP sporadică doar unele tipuri de celule sunt susceptibile de a dezvolta astfel de modificări. LN și LB sunt compuși în principal dintr-o formă agregată a unei proteine presinaptice normale:  $\alpha$ -sinucleina. Nu se știe încă de ce părăsește această proteină hidrofila locul ei de legare din butonii presinaptici și se transformă treptat în LN și LB, care sunt practic insolubili. [ ] Afectarea diferiților subnuclei de la nivelul substanței negre pars compacta este considerată a fi cea mai importantă trăsătură a BP. [ ]

Însă, concomitent cu afectarea substanței negre apare și afectarea altor zone extranigrice. Relația temporală dintre ele poate fi explicată cu ajutorul teoriei lui Braak. [ ]

## Stadializarea proceselor anatomopatologice din BP

Recent, Braak și colab au propus o stadializare patologică a BP de la stadiul 1 la 6. Se sugerează astfel existența unei perioade premotorii în care modificările patologice tipice (corpiii Lewy) se extind de la tracturile olfactive și nervul vag până în regiunile inferioare ale trunchiului cerebral (bulb și tegmentul pontin) (stadiul 1 și 2). Mai exact, în stadiul 1 sunt afectați bulbii olfactivi, tracturile olfactive și nucleii olfactivi anteriori, ceea ce determină apariția hiposmiei. În stadiul al 2-lea se asociază și afectarea părții inferioare a trunchiului cerebral. Ariile implicate reprezintă elemente cheie pentru apariția altor simptome nonmotorii, cum ar fi tulburările de somn. [ ] De exemplu, somnul poate fi afectat prin anomalii ale căilor ce asigură ritmul somn-veghe. [ ] Aceste căi includ nucleii din trunchiul cerebral: nucleul rafeului, locus coeruleus și nucleul pedunculopontin.

Nucleul pedunculopontin, locus coeruleus, nucleul subcoeruleus și nucleii serotoninergici ai rafeului sunt implicați în apariția halucinațiilor vizuale și a tulburărilor din timpul somnului REM (RBD) în BP. [ ] Nucleii din bulb sunt responsabili de asemenea pentru controlul autonom central. [ ]

Urmează apoi perioada simptomatică când afectarea morfolologică implică mezencefalul cu substanța neagră (stadiul 3) și mezocortexul (stadiul 4). Abia în acest moment apare triada motorie tipică reprezentată de tremor, rigiditate și bradikinezie. În aceste două stadii BP trece din faza premotorie în cea motorie, iar diagnosticul clinic poate fi stabilit. [ ]

În stadiile 5 și 6 s-a observat prezența corpiilor Lewy în structurile limbice și în neocortex. În ultimele două stadii apar simptome psihiatrice, halucinații vizuale și declinul cognitiv. [4]

Stadializarea lui Braak se bazează pe prezența corpiilor Lewy, însă nu și pe degenerarea neuronală. Rămâne ca această ipoteză să fie confirmată și de alte studii, deoarece există unele aspecte care nu se pot explica doar din această perspectivă. De exemplu, apariția sindromului picioarelor neliniștite sau a constipației ca și simptome premotorii nu poate susținută de teoria lui Braak. [9]

Studiile efectuate pe animale au demonstrat că ganglionii bazali sunt organizați în regiuni senzomotorii, asociative și limbice. [ ] De asemenea s-a observat o organizare topografică a nucleului subtalamic în funcție de aferențele primite de la diferite regiuni senzomotorii, asociative sau limbice ale ganglionilor bazali.[ ] Aceste studii oferă o bază anatomică clară pentru unele simptome nonmotorii cum ar fi cele cognitive, emoționale sau motivaționale. [9]

O altă ipoteză, mai controversată, propune ca punct de start pentru BP plexul mezenteric sau altă localizare. Astfel s-ar putea explica polimorfismul parkinsonismului premotor: pierderea simțului olfactiv, constipația, fragmentarea somnului, tulburările somnului REM. [ ]

Simptomele premotorii ale BP

Simptomele care apar în faza premotorie a BP includ constipația, hiposmia, tulburări ale somnului, precum tulburările somnului REM (RBD) și depresia. Au fost sugerate și alte simptome premotorii, care însă sunt mai puțin documentate la ora actuală. Acestea sunt: anxietatea, sindromul picioarelor neliniștite, durerea, apatia și fatigabilitatea. În Tabelul I sunt prezentate simptomele premotorii, baza anatomică a acestora și stadiul Braak corespunzător.

Tabel I. Simptomele premotorii din BP (Adaptare după Tolosa 2007)

Simptome premotorii Structuri cerebrale implicate Stadiul Braak

Hiposmia Bulbul olfactiv, nucleul olfactiv anterior 1

Depresia Locus coeruleus; nucleii rafeului 2

Constipația Nucleul dorsal al vagului, neuronii din plexul enteric ? 1

Tulburările somnului REM

Somnolența diurnă excesivă Locus coeruleus, nucleul pedunculo-pontin? 2

Alte simptome nonmotorii : sindromul picioarelor neliniștite, anxietatea, durerea, apatia, fatigabilitatea

Depresia

Depresia poate fi prezentă la 40 % dintre pacienții cu BP în stadii precoce. [ ] Multe studii au evidențiat faptul că depresia poate preceda apariția simptomelor motorii.[ ] Aproximativ 20% dintre pacienții cu BP acuză simptome depresive cu câțiva ani înaintea dezvoltării simptomelor motorii.[ ] Depresia poate antedată diagnosticul BP cu până la 20 de ani. S-a observat de asemenea că pacienții depresivi au un risc

de 2.24–3.22 ori mai mare să dezvolte BP decât persoanele fără depresie. [ ]

Toate acestea demonstrează faptul că depresia din BP are la bază cel mai probabil un mecanism biologic și nu o reacție psihologică.

Hiposmia

Numeroase studii au demonstrat fără echivoc că disfuncția olfactivă este un semn clinic precoce în BP și afectează aproximativ 90 % dintre pacienți.[ ] Un studiu recent asupra olfacției la rudele de gradul întâi ale pacienților cu BP a identificat subiecții cu hiposmie strict definită, bazat pe tulburări ale detecției, discriminării și identificării mirosurilor. Acești pacienți, împreună cu persoane normosmice au fost urmăriți prin evaluare clinică și SPECT pe parcursul a 2 ani. 10 % dintre persoanele cu hiposmie și scădere a captării DAT la baseline au dezvoltat BP. Celelalte persoane cu hiposmie au prezentat o scădere și mai accentuată a captării DAT comparativ cu persoanele normosmice care nu au relevat modificări de captare ale DAT.[ ] Aceste rezultate subliniază potențialul de screening al testelor de olfacție la pacienții cu risc de a dezvolta BP.

Patologia exactă care stă la baza apariției tulburărilor de olfacție la pacienții cu BP rămâne obscură. Studiile neuropatologice ale bulbilor olfactivi și ale tracturilor olfactive sunt puține și relevă rezultate ambigue. Braak și colab au indentificat modificări patologice legate de alfasinucleină, cu corpi Lewy și nevrite Lewy, în sistemul olfactiv la pacienții cu semne clinice de BP și fără patologie nigrală. S-a sugerat că acest tip de patologie împreună cu corpii Lewy de la nivelul trunchiului cerebral poate reprezenta cel mai timpuriu stadiu al degenerării parkinsoniene.[4] Într-un studiu cantitativ utilizând imagini de difuzie prin IRM s-a demonstrat o creștere semnificativă a difuzivității exclusiv în aria tracturilor olfactive la pacienții cu BP comparativ cu lotul de control. [ ]

Constipația

Constipația este unul dintre cele mai frecvente simptome nonmotorii din BP, care preced de multe ore simptomele motorii. Într-un studiu prospectiv, s-a observat că persoanele constipate au un risc de 3 ori mai mare de a dezvolta BP într-un interval mediu de 10 ani de la debutul constipației.[ ] Cu toate că există o pierdere importantă a neuronilor dopaminergici atât la nivel central, cât și la nivelul colonului, constipația din BP nu răspunde la tratamentul dopaminergic. Aceasta

sugerează faptul că sunt implicate și mecanisme nondopaminergice în patologia constipației din BP. [ ] Tulburările somnului REM

Baza anatomică a tulburărilor de somn în BP nu este pe deplin cunoscută. Se pare că este implicat atât sistemul dopaminergic, cât și cel nondopaminergic.[ ] În ceea ce privește primul sistem, mai multe tipuri de neuroni secretanți de dopamină joacă un rol în mecanismul de trezire. Unii dintre ei sunt neuronii dopaminergici care se proiectează din aria tegmentală ventrală în cortexul cerebral. [ ] Alții sunt neuroni dopaminergici din substanța cenușie periaeductală din trunchiul cerebral. [ ]

În ceea ce privește sistemul nondopaminergic, s-a sugerat implicarea mai multor căi de transmitere. Apare o degenerare a neuronilor implicați în ciclul somn veghe, care sunt asociați cu mecanismele de activare talamocorticale, ducând astfel la apariția tulburărilor de somn din BP.[6] Neuronii degenerați includ: neuronii serotoninergici din nucleul rafeului, neuronii noradrenergici din locus coeruleus, neuronii colinergici din nucleul pedunculopontin tegmental (PPN) și celulele cu hipocretină din hipotalamus. [ ]

Tulburarea somnului REM (RBD) reprezintă o tulburare de somn caracterizată prin apariția unei activități musculare în timpul somnului REM, cu trăirea intensă, fizică a viselor. REM fără atonie reprezintă activarea anormală a musculaturii, fără trăirea viselor. [ ] RBD sau REM fără atonie sunt prezente la 25% până la 50 % dintre pacienții cu BP. [26] Unii autori au arătat că RBD apare la 52% dintre pacienții cu BP înaintea simptomelor motorii. [ ]

Studiile longitudinale au arătat că RBD idiopatică poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea BP sau a unei alte sinucleinopatii. [ ] Relația dintre RBD și BP este susținută și de teoria lui Braak care spune că degenerarea nucleilor din partea inferioară a trunchiului apare înaintea degenerării neuronilor din substanța neagră.

#### Concluzii

Simptomele nonmotorii pot antedata cu câțiva ani apariția simptomelor motorii și implicit diagnosticul BP. Aceste afirmații sunt susținute de date clinice și anatomopatologice. Teoria lui Braak poate explica în parte aceste simptome prin pattern-ul de evoluție patologică caudo-rostral al depozitelor de agregate de alfa-sinucleină în neuroni. Există și unele simptome premotorii, cum ar fi sindromul picioarelor neliniștite

și constipația, care nu pot fi explicate prin această ipoteză.

Studiul simptomelor premotorii reprezintă o arie de interes major atât pentru neuroanatomisti cât și pentru clinicieni, deoarece poate aduce noi date asupra biologiei și posibil asupra etiologiei BP.

#### Bibliografie

- . Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1996;55:259-72.
- . Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VMY, et al. Aggregation of  $\alpha$ -synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Am J Pathol 1998;152:879-84.
- . Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. Brain 1999;122:1437-48.
- . Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003;24:197-211
- . Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorders 2007; 13: S2-S7.
- . Saper C, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci 2001; 24: 726-31.
- . Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. Mov Disord 2005;20: 130-40.
- . Benarroch EE. Central neurotransmitters and neuromodulators in cardiovascular regulation. In: Mathias CJ, Bannister R, eds. Autonomic failure, 4th edn. Oxford, UK: Oxford University Press, 1999; 37-44.
- . Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurology, 2006; 5( 3):235-45.
- . Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia 1: the cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Res Rev 1995; 20: 91-127.
- . Karachi C, Yelnki J, Tande D, Tremblay L, Hirsch EC, Francois C. The pallidosubthalamic projection: an

anatomical substrate for non motor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord* 2005; 20: 172–80.

. Waters CH. *Diagnosis and Management of Parkinson's Disease*, Professional Communications, Inc. 2008: 11-250.

. Montgomery EB, Koller WC, LaMantia TJ, Newman MC, Swanson-Hyland E, Kaszniak AW, et al. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: I. Development of a diagnostic test battery. *Mov Disord* 2000;15:467–73.

. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003;18:414–8.

. Mindham RH. Psychiatric symptoms in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:188–91.

. Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:380–6.

. Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, Watt H, Lees AJ. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1749-52.

. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-81.

. Scherfler C, Schocke MF, Seppi K, et al. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain* 2006;129:538-42.

. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456–62.

. Singham C, Ashraf W, Gaummitz EA, et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 1995; 346: 861–64.

. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2009;72(suppl 4):1-136.

. DeKeyser J, Ebinger G, Vauquelin G. Evidence for a widespread dopaminergic innervation of the human cerebral neocortex. *Neurosci Lett* 1989;104:281–285.

. Lu J, Zhou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci* 2006;26:193–202.

. Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1586–1595.

. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-589.

. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-577.

. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003;61:40-45.