

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

Factori de prognostic în Boala Parkinson: corelații clinico-paraclinice

- Rezumatul tezei de doctorat -

**Conducător științific,
Prof. Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă**

**Doctorand,
Dr. Maria-Lucia Muntean**

2011

Cuprins

Cuprins	1
Lista de abrevieri	3
Introducere.....	4
PARTEA I STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	6
1 Date generale legate de Boala Parkinson	6
1.1 Diagnosticul Bolii Parkinson.....	6
1.2 Etiologia și patogeneza BP.....	9
1.3 Epidemiologia BP	10
1.4 Progresia și prognosticul BP	11
2 Simptomele nonmotorii	12
2.1 Aspecte generale.....	12
2.2 Simptomele psihiatrice.....	14
2.2.1 Tulburările dispoziției	15
2.2.2 Disfuncția cognitivă	16
2.2.3 Psihoza	18
2.2.4 Tulburările comportamentale complexe.....	19
2.3 Disfuncția autonomă	22
2.3.1 Hipotensiunea ortostatică	22
2.3.2 Disfuncția urinară.....	23
2.3.3 Disfuncția sexuală	23
2.3.4 Tulburările sudorației	23
2.3.5 Tratamentul disfuncției autonome.....	23
2.4 Tulburările somnului.....	24
2.4.1 Aspecte generale	24
2.4.2 Etiologia tulburărilor de somn din BP.....	24
2.4.3 Cele mai frecvente tulburări de somn în BP.....	26
2.4.4 Medicația antiparkinsoniană și tulburările de somn.....	28
2.4.5 Evaluarea somnului pacienților cu BP	29
2.5 Simptomele senzitive și durerea	32
2.5.1 Aspecte generale	32
2.5.2 Etiopatologia durerii în BP.....	34
2.5.3 Epidemiologia durerii la pacienții cu BP.....	36
2.5.4 Evaluarea durerii la pacienții cu BP.....	37
2.5.5 Tratamentul durerii în Boala Parkinson.....	38
2.6 Disfuncția olfactivă.....	40
2.7 Fatigabilitatea	40
3 Evaluarea pacienților cu BP cu ajutorul stimulării magnetice transcraniene	41
3.1 Aspecte generale și date tehnice	41
3.2 Principii fiziologice.....	43
3.2.1 Principiile de bază ale stimulării magnetice	43
3.2.2 Tipuri de SMT	44
3.3 Aspecte clinice.....	45
3.3.1 Implicațiile SMT cu puls unic în evaluarea BP	47
3.3.2 Utilitatea clinică a SMTr în BP	48
3.4 Siguranța metodei	49
4 Principii ale tratamentului farmacologic în BP	50

4.1	Agenții dopaminergici.....	50
4.2	Agenții non-dopaminergici.....	53
5	Evaluarea calității vieții pacienților cu BP.....	54
5.1	Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-39).....	54
	PARTEA A II-A CONTRIBUȚII PERSONALE.....	58
1	Capitolul 1. Factori de prognostic ai BP: simptomele nonmotorii și efectul acestora asupra calității vieții pacienților cu BP.....	58
1.1	Ipoteza de lucru.....	58
1.2	Obiective.....	60
1.3	Material și metodă.....	60
1.3.1	Pacienți.....	60
1.3.2	Evaluare.....	61
1.3.3	Analiza statistică.....	64
1.4	Evaluarea somnului nocturn.....	66
1.4.1	Obiective.....	66
1.4.2	Material și metodă.....	66
1.4.3	Rezultate.....	67
1.4.4	Discuții.....	97
1.4.5	Concluzii.....	105
1.5	Evaluarea durerii.....	109
1.5.1	Obiective.....	109
1.5.2	Material și metodă.....	109
1.5.3	Rezultate.....	110
1.5.4	Discuții.....	130
1.5.5	Concluzii.....	135
1.6	Calitatea vieții.....	138
1.6.1	Obiective.....	138
1.6.2	Material și metodă.....	138
1.6.3	Rezultate.....	139
1.6.4	Discuții.....	147
1.6.5	Concluzii.....	149
2	Capitolul 2 Stimularea magnetică transcraniană în evaluarea pacienților cu BP.....	151
2.1	Ipoteza de lucru.....	151
2.2	Obiective.....	153
2.3	Material și metodă.....	153
2.4	Rezultate.....	156
2.5	Discuții.....	163
2.6	Concluzii.....	165
	Concluzii generale.....	167
	Referințe.....	170
	Anexe.....	183

Cuvinte cheie: Boala Parkinson, factori de prognostic, simptome nonmotorii, stimularea magnetică transcraniană

Rezumat

Boala Parkinson (BP) este o afecțiune neurodegenerativă caracterizată printr-un complex de simptome motorii și nonmotorii care pot avea un impact major asupra calității vieții. Simptomele nonmotorii pot apărea în orice stadiu de evoluție a bolii, iar unele dintre acestea se pot manifesta chiar înainte de apariția simptomelor motorii, constituind posibili markeri preclinici. Simptomele nonmotorii devin evidente pe parcursul bolii și reprezintă un factor determinant al calității vieții, al progresiei dizabilității și al necesităților de îngrijire a pacienților. În această perspectivă este necesar ca simptomatologia nonmotorie să fie atent evaluată în vederea optimizării managementului terapeutic al BP. În ciuda literaturii tot mai numeroase care demonstrează acest lucru, simptomele nonmotorii sunt încă puțin recunoscute de către neurologi.

Tulburările de somn și durerea se numără printre cele mai frecvente și mai dizabilitante simptome nonmotorii ale pacienților cu BP. Prezența acestora constituie un factor de prognostic negativ al calității vieții și al BP în general. În această idee, în **prima parte a cercetărilor personale** ne-am concentrat atenția asupra evaluării somnului nocturn și a durerii la pacienții cu BP cu ajutorul scalelor specifice. S-a dorit de asemenea analizarea impactului pe care aceste simptome îl au ca și factori de prognostic a evoluției bolii, precum și asupra calității vieții pacienților.

Pentru atingerea scopurilor menționate au fost evaluați 122 de pacienți cu Boala Parkinson dispensarizați în Clinica Neurologie 1 din Cluj-Napoca în perioada ianuarie 2009-ianuarie 2011. Evaluarea somnului nocturn s-a realizat cu ajutorul scalei specifice de somn PDSS (Parkinson's Disease Sleep Scale) și prin intermediul unor itemi din scalele nespecifice. Durerea a fost evaluată cu Brief Pain Inventory (variantea în limba română), luându-se în calcul și diferitele afecțiuni asociate Bolii Parkinson care ar fi putut cauza sau agrava durerea la acești pacienți. Calitatea vieții a fost cuantificată prin intermediul chestionarului PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39).

Pentru prelucrarea statistică s-a utilizat mediul pentru calcule statistice și grafică R versiunea 1.12.1, cu interfața grafică Rcmdr versiunea 1.6-2. Pentru toate testele s-a utilizat ca și prag de semnificație statistică alfa 0,05 și s-a luat în considerare valoarea p bilaterală în testele care o ofereau.

În urma analizei statistice a datelor obținute s-au obținut rezultatele următoare.

Tulburările somnului nocturn au fost raportate de 106 (86,89%) pacienți dacă prezența tulburărilor de somn nocturn a fost definită printr-o valoare mai mică decât 5 la oricare dintre cei 15 itemi ai scalei PDSS. Dacă s-a considerat anormal un scor total pe scala PDSS mai mic decât 90, atunci tulburările somnului nocturn au fost prezente la 53 (43,44%) pacienți. De aici se observă că detectarea tulburărilor de somn cu ajutorul scorurilor obținute la fiecare item al scalei PDSS în parte este mai specifică decât considerarea scorului total PDSS. Rezultatele studiului nostru sunt în concordanță cu datele din literatură, care raportează o prevalență a tulburărilor de somn de până la 98% la pacienții cu BP. Scorul PDSS mediu a fost $94,70 \pm$

29,72. Riscul relativ pentru afectarea somnului a fost de 1,53 ori mai mare pentru femei decât pentru bărbați. (RR 1.53; 95% CI 0.956 - 2.459)

Dacă s-au analizat scorurile obținute de pacienți la fiecare item al scalei PDSS în parte, s-a observat că pacienții au acuzat în special crampe musculare dureroase, amorțeli sau furnicături, tremor și poziții dureroase ale membrelor dimineața la trezire. Cele mai afectate aspecte ale somnului evaluate cu ajutorul scalei PDSS au fost: "Simptomele motorii nocturne" (itemii 10-13) (care a inclus și date legate de simptomele senzitive), "Insomnia de adormire și capacitatea de a rămâne adormit" (itemii 2-3) și "Calitatea somnului în general" (item 1).

S-au analizat diferite variabile care ar fi putut fi corelate cu tulburările somnului nocturn. S-a observat o asociere între afectarea somnului nocturn și severitatea bolii. Pacienții cu tulburări ale somnului nocturn erau într-un stadiu mai avansat al bolii, comparativ cu cei fără tulburări de somn. Tot în această idee, pacienții în stadii mai avansate ale bolii au prezentat o afectare mai importantă a somnului, evidențiată prin scoruri totale PDSS mai mici.

Pacienții cu tulburări de somn au prezentat o afectare mai importantă a activității psihice, a comportamentului și a stării de spirit (UPDRS partea I). Afectarea stării de spirit a pacienților cu tulburări de somn este evidențiată și prin scorurile mai mari obținute de acești pacienți pe scala de depresie MADRS.

Durerea reprezintă un alt factor asociat cu prezența tulburărilor de somn. Dintre pacienții care au acuzat cel puțin un tip de durere, 92,5% au descris și tulburări ale somnului nocturn. Durerea pe parcursul nopții poate apărea datorită posturilor distonice, perioadelor de off dureroase sau sub formă de paretezii. Toate acestea trezesc pacientul din somn și de multe ori nu îi permit să adoarmă din nou.

S-a analizat relația dintre afectarea somnului nocturn și medicația antiparkinsoniană utilizată de pacienți. S-a observat că doza echivalentă de L-dopa nu a diferit în funcție de prezența tulburărilor de somn. Însă, doza totală de L-dopa a fost mai mare la pacienții cu tulburări de somn decât la pacienții fără tulburări de somn (562.26 ± 344.27 mg vs 421.37 ± 295.43 mg, $p=0.019$). Dintre inhibitorii MAO-B, doar rasagilina s-a dovedit a avea un efect de îmbunătățire a calității somnului nocturn. Aceasta s-a demonstrat prin faptul că pacienții care utilizau rasagilina au avut o șansă de 0,27 mai mică de a prezenta tulburări de somn comparativ cu pacienții care nu au avut acest preparat în schema terapeutică. (OR 0,27, 95% CI: 0.11 - 0.63).

Rezultatele studiului de față au demonstrat că viața pacienților cu tulburări de somn a avut o calitate mult mai redusă decât cea a pacienților fără tulburări ale somnului. Indexul PDQ a fost semnificativ mai mare la pacienții din prima categorie (60,25 vs 30,12; diferența între mediane 30,12 $p<0,0001$).

Evaluarea durerii a relevat faptul că aceasta este frecventă la pacienții cu BP, fiind raportată de 99 (81,15%) pacienți din lotul de studiu. Șansa ca femeile să prezinte durere a fost de 4,77 ori mai mare decât șansa ca bărbații să prezinte durere (OR 4,77; 95% CI: 1.77-12.86).

Majoritatea pacienților au acuzat durere cronică (77,8%), cu o localizare predominantă la nivelul coloanei lombare (53,53% dintre pacienții cu durere), urmată de coloana cervicală (48,48% dintre pacienții cu durere) și membrele inferioare (43,43% dintre pacienții cu durere).

S-a analizat terapia antialgică utilizată de pacienți în momentul includerii în studiu. A reieșit faptul că terapia antialgică la pacienții cu BP a fost insuficient utilizată și cel mai probabil subdozată, având în vedere gradul mic de ameliorarea a simptomelor (intensitatea medie a durerii a scăzut în medie cu 32,98%). Un control particular al durerii s-a observat la cele trei paciente care au urmat atât terapie antiparkinsoniană per os, cât și, ulterior, terapie prin administrare intraduodenală continuă de L-dopa. La aceste paciente s-a observat o ameliorare marcată a durerii raportate la 7 zile de la inițierea terapiei cu Duodopa®.

Prezența durerii la pacienții cu BP a avut un impact important și asupra somnului nocturn, fiind observate corelații între durere și simptomele motorii nocturne și neliniștea nocturnă.

La pacienții care au acuzat durere, calitatea vieții a fost semnificativ mai afectată comparativ cu pacienții care nu au acuzat durere (coeficient de corelație Spearman = 0.538 (95% CI 0.414 - 0.679), $p < 0,0001$ între intensitatea medie a durerii și PDQ-index). Cu ajutorul regresiiilor lineare simple s-au observat corelații importante între durere și: disconfortul fizic, confortul emoțional, mobilitate, activitatea cotidiană și comunicarea pacienților cu BP.

Toate datele prezentate în acest studiu sugerează necesitatea evaluării țintite a durerii la pacienții cu BP în vederea determinării celui mai bun management terapeutic.

Într-un capitol separat al tezei au fost prezentate rezultatele analizei calității vieții pacienților și a factorilor de prognostic negativ ai acesteia.

Valoarea medie a indexului total PDQ-39 a fost $42,41 \pm 19,60$, ținând cont de faptul că 100 reprezintă cea mai severă afectare a calității vieții.

Aspectele cele mai afectate ale calității vieții la pacienții cu BP au fost în ordinea descrescătoare a indexului PDQ: disconfortul fizic, mobilitatea, activitatea cotidiană, confortul emoțional și stigmatizarea.

La pacienții din studiul de față au existat corelații semnificative statistic între calitatea vieții și severitatea bolii, cuantificată pe scala Hoehn și Yahr (coeficient de corelație Spearman 0,44, $p < 0,0001$). Cu cât boala a fost într-un stadiu mai avansat, cu atât calitatea vieții a fost mai afectată. Prezența complicațiilor motorii a avut de asemenea un impact negativ asupra calității vieții pacienților.

Pacienții deprimați au avut valori ale indexului PDQ mult mai mari decât cei fără tulburări ale stării de spirit. În literatura de specialitate se consideră că depresia este cel mai important factor determinant al calității vieții pacienților cu BP.

Impactul major pe care simptomele nonmotorii, în mod particular tulburările de somn și durerea, l-au avut asupra pacienților a fost descris pe larg în capitolele anterioare.

Partea a doua a cercetărilor s-a axat asupra investigațiilor efectuate cu ajutorul stimulării magnetice transcraniene cu puls unic (SMT) la pacienții cu BP. SMT este o tehnică modernă de evaluare a afecțiunilor sistemului nervos central și periferic. Este o metodă relativ nouă, în România, la ora actuală tehnica fiind utilizată în puține centre.

Obiectivele studiului de față au fost determinarea următorilor parametri: pragul motor (PM), potențialele evocate motorii (PEM) și calcularea timpului de conducere motorie centrală (TCMC). S-a dorit stabilirea unor corelații între valorile obținute în urma evaluării prin SMT și anumite caracteristici clinice sau trăsături evolutive ale BP.

Valoarea medie a PM a fost de 34,1% ($\pm 2,68\%$) din puterea maximă a aparatului de stimulare, valoare cuprinsă în limitele raportate în literatura de specialitate. Valoarea medie a TCMC la pacienții din studiul nostru a fost de $8,44 \pm 0,77$ ms. Dacă luăm în considerare modalitatea utilizată pentru calcularea TCMC, valori observate pot fi acceptate ca normale. Majoritatea autorilor au descris valorile TCMC observate la pacienții cu BP ca fiind asemănătoare cu cele ale persoanelor sănătoase. Alți autori consideră că în cazul observării TCMC prelungiți la pacienții cu BP trebuie să se ia în considerare prezența mutației PARK.

Studiul de față este doar începutul cercetării într-un domeniu de interes major, care poate aduce noi speranțe atât pentru medici, cât și pentru pacienți.

SMT prin puls unic este o etapă inițială pentru toate studiile de SMT repetitivă care ar putea fie realizate în scop de evaluare sau în scop terapeutic la pacienții cu BP. În prima etapă a protocoalelor de SMTr în scop terapeutic este necesară determinarea pragului motor prin SMT cu puls unic. De aceea, trebuie luată în considerare utilitatea acestei tehnici neurofiziologice chiar și la pacienții care nu au o afectare a căilor cortico-spinale sau a sistemului nervos periferic.

CURRICULUM VITAE

Nume Maria-Lucia Muntean
Data și locul nașterii 14 Ianuarie 1982, Cluj-Napoca, România
Contact *Adresa:* Str. Constantin Brăiloiu nr 4, Cluj-Napoca, România
Telefon +40740222709
email: luciamuntean@yahoo.com

Profesia și locul de muncă actual

- Asistent universitar Departamentul de Științe Morfologice, Disciplina de Anatomie și Embriologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Medic, Rezident în Neurologie anul V, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj-Napoca

Studii

- 2007-2011 Doctorand fără frecvență la UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, titlul tezei de doctorat: ”Factori de prognostic în Boala Parkinson: corelații clinico-paraclinice”, coordonator științific: Prof. Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă
- 2000-2006 Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină, Diploma de doctor-medic obținută în Septembrie 2006, clasată a 5-a din 364 absolvenți
- 2001-2004 Școala de Arte, Secția Pictură, Cluj-Napoca
- 1996-2000 Liceul “Gheorghe Șincai”, Cluj-Napoca, Bacalaureat- iulie 2000

Activitate profesională

- Oct 2011 - prezent Asistent universitar Disciplina de Anatomie și Embriologie, Departamentul de Științe Morfologice, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Ian 2007 - prezent Rezident în Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj-Napoca, examen de medic specialist promovat în sesiune 19 octombrie 2011
- Oct 2007 - Sept 2011 Cadru didactic asociat la Catedra de Anatomie și Embriologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Ian 2004 - prezent Medic voluntar la Policlinica Sf. Pantelimon, Cluj-Napoca
- 1-31 August 2004 Practica de vară în Departamentul de Cardiologie, Szeged University, Ungaria

Activitate științifică

- Coautor la un capitol de carte
- 6 lucrări publicate in extenso, ca prim autor
- 33 lucrări comunicate și postere prezentate, cu rezumatele publicate la congrese naționale și internaționale (trei premii obținute la conferințe internaționale) -ca prim autor
- Reviewer pentru lucrările prezentate la The 15th European Federation of Neurological Societies Congress, 10-13 September 2011, Budapest, Hungary

Cursuri absolvite

1. European Teaching Course on Neurorehabilitation, Cluj-Napoca, 9-12 April 2011
2. “Instruire în noile Tehnologii medicale și perfecționare pentru medicii și asistenții medicali din ambulatorii de specialitate și spitale în brain aging”, Cluj-Napoca, 13-19 aprilie 2011.
3. International Duodopa Expert Panel, April 2011, Lund, Sweden
4. Basics in Electroneurophysiology-EEG, 14-15th October 2010, Cluj-Napoca, Romania
5. Basics of Good Clinical Practice for Investigators, 5 October 2010, Cluj-Napoca
6. Școala de Vară de Neurofiziologie Clinică, 9-11 Iulie 2010, Eforie Nord, Romania
7. Neurointensive Teaching Course, Brasov, 29-3th September 2010
8. Movement Disorders Society Teaching Course ”Non-Motor symptoms in Parkinson’s Disease”, Brasov, 3rd April 2009
9. Curs postuniversitar: “Sistemul Nervos Periferic. Sistemul nervos central.”, 15.03-15.04.2009, Catedra de Anatomie și Embriologie a UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
10. Curs postuniversitar de perfecționare: “Rolul și locul electroencefalografiei în evaluarea sistemului nervos”, 07-12.09.2008, Cluj-Napoca
11. Curs de electroencefalografie - Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București, ian 2008
12. Școala de Vară Sud-Est Europeană pentru Tineri Neurologi, Eforie Nord, Romania, 9-13 iulie 2007
13. EPI-EXPERT 4- Aspecte de diagnostic diferențial al epilepsiei din perspectiva practicii clinice, Cluj-Napoca, Iunie 2007
14. Curs postuniversitar “Neuroanatomie” 20.04-20.05.2007, Catedra de Anatomie și Embriologie a UMF “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca
15. ISCOMS Research Fellowship Project of Center for Liver, Digestive and Metabolic Diseases, 20 June-01 July 2005
16. European School of Medical Physics, 27 October-29 November 2005, Archamps, France
17. Seminar “Aplicații actuale ale ultrasonografiei Dâdiagnostice și terapeutice în clinică”, 9 Decembrie 2005
18. Atelierul Med IT - Progrese ale tehnologiei informației și comunicației în educația medicală, 28-31 Octombrie 2004, Cluj-Napoca, România

Participări active la congrese

1. European Federation of Neurological Societies Congress, 10-13 September 2011, Budapest, Hungary
2. European Federation of Neurological Societies Congress, 25-28 September 2010, Geneva, Switzerland

3. European Federation of Neurological Societies Congress, 12-15 September 2009, Florence, Italy
4. The Movement Disorders Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Related Disorders, June 7-11 2009, Paris, France
5. European Neurological Societies Conference, June 2008, Nice, France
6. Four Seas Conference (organised by Physique sans Frontiers) 29 May-03 June 2007, Iași, Romania
7. Congresul anual al Societății de Neurologie din Romania, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, București, Romania
8. Congresul anual al Societății Anomistilor din România, mai 2010 Constanța, iunie 2011, Cluj-Napoca

Membru societăți profesionale

- Societatea de Neurologie din România (SNR)
- European Association for Young Neurologists and Trainees (EAYNT)- delegat pentru Scientific Panel of Neurooncology al ENFS (European Federation of Neurological Societies)
- Asociația Societatea de Neurofiziologie Electrodiagnostică din România (ASNER)

Limbi străine/atestate

Engleza – foarte bine Cambridge Certificate in Advanced English, Grade A, June 1999, Bucharest

Germana – foarte bine Zentrale Mittelstufenprüfung, Goethe Institut, Bukarest, 23.07.2002

Franceza – bine Diplome de Langue Francaise, Alliance Francaise, Paris le 29 Mars 2005

Activități extraprofesionale

Pictura – cinci expoziții de grup (Salonul de Iarnă al Medicilor), patinajul, călătoriile

PUBLICAȚII

Capitole de carte

Perju-Dumbravă L, **Muntean M-L**, Tohănean N. Tratatamentul medicamentos al Bolii Parkinson (cu excepția Levodopa). În: Actualități în diagnosticul și tratamentul Bolii Parkinson, coord Băjenaru O, Media Med Publicis, 2010

Lucrări publicate in extenso

1. **Muntean M-L**, Schmidt A-N, Danci A, Perju-Dumbravă L. Aspecte anatomo-clinice ale simptomelor non-motorii ale Bolii Parkinson. *Clujul Medical* 2011;84(Suppl 2):100-105.
2. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Evaluarea somnului nocturn la pacienții cu Boala Parkinson. *Clujul Medical* 2011;84(2):223-228.

3. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Stimularea magnetică transcraniană și rolul acesteia în diagnosticul și terapia Bolii Parkinson. *Clujul Medical* 2009;82(3):329-332
4. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Pain in Parkinson's Disease Patients, *Romanian Journal of Neurology*, 2009;3(VIII):144-150
5. **Muntean M-L**, Muntean I. Stimularea cerebrală profundă în Boala Parkinson: date tehnice și efecte clinice. *Știință și Inginerie*, Editura AGIR, Bucuresti 2009;15:127-132
6. Perju-Dumbravă L, **Muntean M-L**, Tohănean N, Perju-Dumbravă L, Danci A. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: from Basal Ganglia to clinical outcome. *Journal of Clinical Anatomy and Embriology*, 2009,3(1):59-64
7. Homorodean R, **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Particularități terapeutice de prevenție a stroke-ului la pacienții cu afectare concomitentă carotidiană și coronariană. *Revista Română de Stroke (AVC)*, 2009, Vol XII;1:27-35.
8. **Muntean M-L**, Muntean G. Stimularea magnetică transcraniană- aspecte tehnice și implicații clinice. *Știință și Inginerie*, Editura AGIR, Bucuresti,2008;13:177-80
9. Perju-Dumbravă L, Tohănean N, Stanca D, Homorodean R, **Muntean M-L**. Stroke-ul în afecțiuni monogenice. *Revista Română de Stroke (AVC)*,2007,Vol. X;1:40-49
10. Schmidt A-N, Mironiuc C, Morariu M, Viscopoleanu C, **Muntean M-L**. Studiul anatomo- ecografic al orificiului interatrial în ultimele 7 săptămâni de gestație; *Revista Romana de Anatomie functionala si clinica, macro si microscopica si de Antropologie*, vol II, Nr 4, 2003, pag 80-85
11. Muntean G, Muntean R, **Muntean M-L**. Îmbunătățirea izolației fonice a cabinei de conducere de pe LDH 1250CP, *Știință și Inginerie*, Editura AGIR București, 2005;vol 8

Lucrări comunicate cu rezumatele publicate

1. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Modificări ale somnului nocturn la pacienții cu Boala Parkinson. Al 9-lea Congres al Societății Române de Neurologie, București, 19-21 mai 2011
2. **Muntean M-L**, Schmidt N, Baniias-Palaghiță L, Perju-Dumbravă L. Transcranial Magnetic Stimulation: neuro-anatomical considerations. Al XI-lea Congres al Societății Anatomicilor din România. Constanța, 12-15 mai 2010
3. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Îngrijirea paliativă în Boala Parkinson, A IX-a Conferință a Asociației Naționale Îngrijiri paliative "Îngrijirea paliativa între medical și social", Poiana Brașov, 7-8 noiembrie 2008
4. Perju-Dumbrava L, Homorodean R, **Muntean M-L**: Nevrita optică retrobulbară, Conferința Națională de Scleroză Multiplă cu participare internațională, Iași, 9-11 octombrie 2008
5. **Muntean M-L**, Noi tehnici IRM pentru studiul patologiei cerebrale, *Supliment la Revista Universității de Medicină și Farmacie Târgu- Mureș*, Supliment nr 2, vol 53, 2007
6. **Muntean M-L**, Perju-Dumbrava L, The detection of Cerebral Aneurysms using MR Angiography, Four Seas Conference 29 May-03 June 2007, Iasi, Romania- **premiul al 3-lea**
7. **Muntean M-L**, Ungureanu M, Pop S, Left Ventricular Hypertrophy and Target Organ Damage among Hypertensive Patients: Prevalence and Ethnopathology, Conference for Researching Students, 5-7 April 2006, Szeged, Hungary

8. **Muntean ML**, Perju-Dumbrava L. Abordare Neurologică și Imagistica în Anevrismul Vascular Cerebral Rupt. *Revista Universitatii de Medicina si Farmacie Targu- Mures*. 2006: 52 (Supl 2):70-71- **premiul I**

Lucrări poster cu rezumatele publicate

1. **Muntean M-L**, L. Perju-Dumbravă. Night-Time Sleep Disturbances and their Impact on the Quality of Life of Parkinson's Disease Patients. *European Journal of Neurology* 2011,18 (Suppl. 2), 344–620
2. **Muntean M-L**, Codrea C, Perju-Dumbravă L. Evaluarea durerii și a somnului la pacienții cu Boala Parkinson. Al 9-lea Congres al Societății Române de Neurologie, 19-21 mai 2011, București
3. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Evaluarea somnului nocturn la pacienții cu Boală Parkinson. Sesiunea de Comunicări Științifice pentru Doctoranzi, UMF Cluj-Napoca, 26.11.2010
4. **Muntean M-L**, Tohanean N, Perju-Dumbravă L. Pain and night time sleep disturbances assessed by bedside questionnaires in Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology* 2010,17(Suppl. 3), 396
5. **Muntean M-L**, Centea A, Perju-Dumbrava L. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease patients. *Movement Disorders* 2010;25(suppl.2):S342
6. Centea A, Fischer TSt, **Muntean M-L**, Perju-Dumbrava L. Reflexul simpatic al pielii în Boala Parkinson. Conferința Națională de Neurofiziologie, Cluj-Napoca, 16-17 Octombrie 2010
7. **Muntean M-L**, Perju-Dumbrava L, Tohanean N, Perju-Dumbrava L. Pain and quality of life in Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology* 2009;16 (Suppl. 3): 542
8. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă LD, Tohanean NM, Perju-Dumbravă LC. Pain and quality of life in mild to moderate Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2009 ;24(Suppl 1):S431.
9. **Muntean M-L**, Centea A, Perju-Dumbravă L. Aspecte clinice și neurofiziologice ale durerii la nivelul coloanei vertebrale la pacienții cu Boala Parkinson. Conferința Națională de Neurofiziologie, București, 26-27 Septembrie 2009- **premiul al III-lea**
10. Tohanean N, **Muntean M-L**, Perju-Dumbrava L. Non-motor symptoms and transcranial ultrasonography in the assessment of mild parkinsonian syndromes. *European Journal of Neurology* 2009;16 (Suppl. 3)
11. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L, Tohanean N, Fischer TSt. Back pain in Parkinsons Disease patients. Al 7-lea Congres al Societății Române de Neurologie, May 13-16th 2009, București
12. Tohanean N, **Muntean M-L**, Centea A, Perju-Dumbravă L. Nonmotor symptoms in the early diagnosis of Parkinsons Disease. Al 7-lea Congres al Societății Române de Neurologie, May 13-16th 2009, București
13. **Muntean M-L**, Homorodean R, Perju-Dumbrava L, Cognitive impairment at the time of diagnosis of a brain tumor, the 2nd conference of Neurooncology, Cluj-Napoca, 20-22 November 2008
14. **Muntean M-L**, Neamt C, Georgea R, Almas I. Complete thoracic spine compression with acute onset due to Klatskin tumor metastasis, the 2nd conference of Neurooncology, Cluj-Napoca, 20-22 November 2008
15. L.C. Perju-Dumbrava, S.P. Pasca, M. Dronca, **M-L Muntean**, LD Perju-Dumbrava. Homocysteinemie, Levodopa dose and disease staging in Parkinson's Disease, 2nd World Congress on Controversies in Neurology, Athens, Greece, October 23-26,2008

16. **Muntean M-L**, Tohanean N, Centea A, Perju-Dumbrava L. Cardiovascular profile of women with Parkinson's Disease. 40 th International Danube Symposium for Neurological Sciences, 21-24 May 2008, Sinaia, Romania
17. **Muntean M-L**, Tohanean N, Stoica A, Stanca DM, Homorodean R, Perju-Dumbravă L. Crize nonepileptice psihogene sau epilepsie idiopatică, Zilele UMF Cluj-Napoca, decembrie 2007
18. Perju-Dumbrava L, **Muntean M-L**, The ABCD SCORE- A sensible method to estimate the risk of early recurrence of an ischemic event after Transient Ischemic Attack- Medicalis International Congress 05 November 2005, Cluj-Napoca
19. **Muntean M-L**, Dobrescu A, Gheorghe D, Jitaru C, Prevalence of left ventricular hypertrophy and target organ damage in patients with hypertension from the 1st Medical Clinic, Cluj-Napoca between 2001 and 2003, 2nd International Congress for medical Students and Young Doctors, 27-30 May 2004, Iasi
20. **Muntean M-L**, Schmidt A-N, Mironiuc C, Correlative Dimensional Anatomic and Ultrasonographic evaluation of the interatrial foramen ovale in the last pregnancy trimester, Leiden International Medical Students' Congress, 14-15 March 2003, Leiden, The Netherlands

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA
FACULTY OF MEDICINE**

**Prognostic factors in Parkinson’s disease: clinico-paraclinical
correlations**

- Abstract of the doctoral thesis -

**Scientific coordinator,
Prof. Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă**

**PhD student,
Maria-Lucia Muntean, MD**

2011

Parkinson's disease (PD) is characterized by motor and nonmotor symptoms which may have a great impact on the quality of life of patients. Nonmotor symptoms can occur in any stage of the disease. Some of them may even antedate the motor features of PD, thus representing possible preclinical markers for the disease. Other symptoms become evident as the disease progresses and influence the quality of life, the progression of the disability and increase the requirements for nursing. Taking into account this data, the nonmotor symptoms must be thoroughly investigated in order to optimize the therapeutic management of PD. Despite the expanding scientific data regarding the nonmotor symptoms, they are still under diagnosed by neurologists.

Sleep disorders and pain are among the most frequent and disabling nonmotor symptoms of PD patients. They represent negative prognostic factors of PD and of the quality of life of patients.

In the first part my research, I focused on the investigation of nighttime sleep disturbances and pain in PD patients using specific questionnaires. A secondary endpoint was to investigate the relationship of these nonmotor symptoms with the quality of life of patients and to determine their role as prognostic factors for the disease.

We enrolled in the study 122 PD patients from the 1st Neurology Clinic in Cluj-Napoca, between January 2009 – January 2011. Nighttime sleep was assessed with Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) and items from nonspecific scales. Pain was assessed using the Brief Pain Inventory (Romanian version), taking into account other concomitant diseases that could cause or aggravate pain in PD patients. The quality of life was assessed with Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39).

The statistical analysis was performed in the R environment, version 1.12.1, with the graphic interface version 1.6-2. For all the tests, the alpha significance threshold was considered 0,05, and the bilateral p value was used for the tests which provided this value.

The most significant results are presented as follows.

Nighttime sleep disturbances were reported by 106 (86,89%) patients, if these were defined by scores lower than 5 at any of the 15 items of PDSS. If we considered total PDSS scores lower than 90 as abnormal, then the prevalence of sleep impairment was 43,44%. This shows that detecting nighttime sleep impairment by single scores lower than 5 at different items of PDSS is more specific than using a total score lower than 90. Our results are in keeping with the international studies, that report a prevalence of sleep impairment as high as 98% in PD patients. The mean PDSS score in our study was $94,70 \pm 29,72$. The relative risk for sleep disturbances was 1,53 times higher for women than for men.

Patients reported most frequently painful muscle cramps, numbness or tingling, tremor and painful posturing of arms and legs on waking up in the morning. The aspects of the nocturnal disability most severely impaired were: nocturnal akinesia and motor symptoms

(items 10-13) (which include data on the sensory symptoms), sleep onset and maintenance insomnia (items 2-3), overall quality of nocturnal sleep (item 1).

We measured the correlation between PDSS scores and different variables that could influence sleep. Significant correlations were found between sleep impairment and disease severity. Patients who reported nighttime sleep disturbances were in more advanced stages of PD. In the same idea, patients in advanced stages of PD displayed a more severe sleep impairment emphasized by lower PDSS scores.

Physical activity, behaviour and emotional well being (UPDRS I) were more affected in PD patients with sleep impairment compared to other PD patients. Mood disturbances in PD patients with sleep problems are proved also by higher scores of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale.

Pain is another feature associated with sleep impairment. 92,5 % of the patients who reported at least one type of painful symptoms also reported sleep disturbances. Pain can occur during the night due to dystonic postures, due to off time or like numbness or tingling. These symptoms awaken the patient and sometimes prevent him from going back to sleep again.

We analysed the relationship between sleep impairment and antiparkinsonian medication. Levodopa equivalent dose (LED) did not differ in patients with or without sleep problems. Whereas, the total amount of L-dopa was higher in patients reporting sleep disturbances compared to the other group (562.26 ± 344.27 mg vs 421.37 ± 295.43 mg, $p=0.019$). Rasagiline proved to have a beneficial effect of nighttime sleep, improving its quality. This fact is demonstrated statistically by a lower chance for reporting sleep problems in patients taking rasagiline compared to those not taking this medication (OR 0,27, 95% CI: 0.11 - 0.63).

The results of our study show that nighttime sleep disturbances greatly affect the quality of life of PD patients. The PDQ-index was significantly higher for these patients compared to those without sleep problems (60,25 vs 30,12; diferența între mediane 30,12 $p<0,0001$).

The next aim of our study was to assess pain in PD patients. The results show that pain is frequent symptom in PD patients, with a prevalence of 81,15 % in our study population. The chance for women to experience and report pain was 4,77 times higher than for men (OR 4,77; 95% CI: 1.77- 12.86).

Most patients reported chronic pain (77,8%), frequently located in the lumbar spine (53,53% of patients with pain), followed by the cervical spine (48,48% of patients with pain) and lower limbs (43,43% of patients with pain).

We analysed antialgic therapy of patients in the moment we included them in the study. We noticed that antialgic therapy was insufficiently using and most probably in insufficient doses, considering the lower percent of symptom improvement (the average intensity of pain was reduced by only 32,98%). A special control of painful sensations was

noted in the patients receiving continuous intraduodenal L-dopa infusion (Duodopa®). For these patients pain was significantly improved after seven days of Duodopa® infusion.

Pain had an important impact on nighttime sleep of PD patients. We noticed significant correlations between pain and nocturnal motor symptoms and nocturnal restlessness.

The quality of life of patients who reported pain was more severely impaired compared to patients without pain (Spearman correlation coefficient = 0.538 (95% CI 0.414 - 0.679), $p < 0,0001$ between average intensity of pain and PDQ-index). Simple linear regression analysis showed important correlations between pain and: physical discomfort, emotional wellbeing, mobility, daily activities and communication.

All the data presented in this thesis suggest the necessity for targeted evaluation of pain in PD patients to ensure the best therapeutic management.

The results of the assessment of the quality of life and prognostic factors of the disease progression are presented in special chapter of the thesis.

The average PDQ-index value was $42,41 \pm 19,60$, considering that a score of 100 represents the worst imaginable quality of life.

The most severely affected aspects of life in PD patients in our study were: physical discomfort, mobility, activities of daily living, emotional comfort and stigma.

We noticed a significant correlations between quality of life and disease severity measured with the Hoehn and Yahr rating scale (Spearman correlation coefficient 0,44, $p < 0,0001$): the more severe the disease, the more affected the quality of life. Motor complications also had a negative impact on the life of PD patients.

Depressed patients showed higher PDQ-index values than those without mood changes. In the literature, depression is considered to be the most important factor that influences the quality of life of PD patients.

The major impact that nighttime sleep impairment and pain have on the quality of life of patients was extensively presented in the earlier chapters of the thesis.

In the second part of the research we focused on the assessment of PD patients using transcranial magnetic stimulation (TMS). TMS is modern technique for assessment of central and peripheral nervous system. It is relatively new and used only in a few centres in Romania.

The aims of the study were to assess the following parameters: motor threshold (MT), motor evoked potentials (MEP), central motor conduction time (CMCT). Another aim of the study was to assess possible correlations between the parameters mentioned earlier and different clinical or progressive features of the PD.

The average value of MT was 34,1% ($\pm 2,68\%$) of the maximal output of the TMS machine. This value is situated between the limits reported by other studies. The average value of CMCT for the patients in our study was $8,44 \pm 0,77$ msec. This value can be regarded

as normal, considering the modality used for estimation. Most authors consider CMCT in PD patients to be similar to that of the general population. Others considers that patients with longer CMCT should be further assessed for PARK mutations.

The present study is only the beginning of a research is field of interest, which brings major hopes to both clinicians and patients.

Single pulse TMS is an initial stage for all the studies with repetitive TMS applied for investigational or therapeutic aims. The first step before applying rTMS is detecting the motor threshold. Therefore, the usefulness of this technique should be considered also in patients without cortico-spinal tract impairment.

Key words: Parkinson's disease, prognostic factors, nonmotor symptoms, transcranial magnetic stimulation.

CURRICULUM VITAE

Name Maria-Lucia Muntean
Date and place of birth January 14th 1982, Cluj-Napoca, Romania
Contact *Address:* 4 Constantin Brăiloiu Str, Cluj-Napoca, Romania
Telephone +40740222709
email: luciamuntean@yahoo.com

Current position

- Teaching Assistant, Department of Morphological Sciences, Chair of Anatomy and Embriology, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca Romania.
- Resident in Neurology, Emergency County Hospital Cluj-Napoca, Romania

Education

- 2000-2006 Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Diploma of Medical Doctor obtained in September 2006, I graduated 5th out of 364 students
- 2007-2011 PhD student, Department of Neuroscience, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- 2001-2004 Art School Cluj-Napoca, Painting Class, Diploma obtained in June 2004
- 1996-2000 “Gheorghe Șincai” Highschool, Cluj-Napoca, Baccalaureate July 2000

Professional background

- Oct 2011-present Teaching Assistant, Department of Morphological Sciences, Chair of Anatomy and Embriology, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Jan 2007-present Resident in Neurology, Emergency County Hospital Cluj-Napoca, national board examination in Neurology, October 2011
- Oct 2007- Sept 2011 teaching activity at the Chair of Anatomy and Embriology, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Jan 2004-present Charity work: doctor at St. Pantelimon Clinic, Cluj-Napoca
- 1-31 August 2004 Summer practice in the Department of Cardiology, Szedeg University, Hungary

Scientific activity

- Coauthor for a book chapter
- 6 papers published in extenso, first author
- 33 papers presented at national and international congresses (trei prizes received) – first author
- Reviewer for the papers presented at The 15th European Federation of Neurological Societies Congress, 10-13 September 2011, Budapest, Hungary

Courses attended

1. European Teaching Course on Neurorehabilitation, Cluj-Napoca, 9-12 April 2011
2. “Instruire în noile Tehnologii medicale și perfecționare pentru medicii și asistenții medicali din ambulatorii de specialitate și spitale în brain aging”, Cluj-Napoca, 13-19 April 2011.
3. International Duodopa Expert Panel, April 2011, Lund, Sweden
4. Basics in Electroneurophysiology-EEG, 14-15th October 2010, Cluj-Napoca, Romania
5. Basics of Good Clinical Practice for Investigators, 5 October 2010, Cluj-Napoca
6. Scoala de Vară de Neurofiziologie Clinică, 9-11 July 2010, Eforie Nord, Romania
7. Neurointensive Teaching Course, Brasov, 29-3th September 2010
8. Movement Disorders Society Teaching Course “Non-Motor symptoms in Parkinson’s Disease”, Brasov, 3rd April 2009
9. Postgraduate course: “Sistemul Nervos Periferic. Sistemul nervos central.” 15.03-15.04.2009, Chair of Anatomy and Embriology, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
10. Postgraduate course “Rolul și locul electroencefalografiei în evaluarea sistemului nervos” 07-12.09.2008, Cluj-Napoca
11. Electroencephalography course - Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București, January 2008
12. South Eastern European School for young neurologists. Eforie Nord, Romania, 9-13 July 2007
13. EPI-EXPERT 4, Cluj-Napoca, June 2007
14. Postgraduate course “Neuroanatomie” 20.04-20.05.2007, Chair of Anatomy and Embriology UMF “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca
15. ISCOMS Research Fellowship Project of Center for Liver, Digestive and Metabolic Diseases, 20 June-01 July 2005
16. European School of Medical Physics, 27 October-29 November 2005, Archamps, France
17. Seminar “Aplicații actuale ale ultrasonografiei Dâdiagnostice și terapeutice în clinică”, 9 December 2005
18. Med IT Workshop: “Progrese ale tehnologiei informației și comunicației în educația medicală”, 28-31 October 2004, Cluj-Napoca

Congresses attended

1. European Federation of Neurological Societies Congress, 10-13 September 2011, Budapest, Hungary
2. European Federation of Neurological Societies Congress, 25-28 September 2010, Geneva, Switzerland

3. European Federation of Neurological Societies Congress, 12-15 September 2009, Florence, Italy
4. The Movement Disorders Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Related Disorders, June 7-11 2009, Paris, France
5. European Neurological Societies Conference, June 2008, Nice, France
6. Four Seas Conference (organised by Physique sans Frontiers) 29 May-03 June 2007, Iasi, Romania
7. Annual Congresses of the Romanian Neurological Society 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, București, România
8. Annual Congresses of the Romanian Society of Anatomists, May 2010 Constanța, June 2011 Cluj-Napoca

Member of professional societies

- Romanian Neurological Society (SNR)
- European Association for Young Neurologists and Trainees (EAYNT) - delegate for the Scientific Panel of Neurooncology al ENFS (European Federation of Neurological Societies)
- Romanian Society of Electrodiagnostic Neurophysiology (ASNER)

Foreign languages

Engleza – very well Cambridge Certificate in Advanced English, Grade A, June 1999, Bucharest

Germana – very well Zentrale Mittelstufenprüfung, Goethe Institut, Bukarest, 23.07.2002

Franceza – well Diplome de Langue Francaise, Alliance Francaise, Paris le 29 Mars 2005

Extraprofessional activities

Painting – five group exhibitions, iceskating, travelling

PUBLICATIONS

Book chapters

Perju-Dumbravă L, **Muntean M-L**, Tohănean N. Tratatamentul medicamentos al Bolii Parkinson (cu excepția Levodopa). In: Actualități în diagnosticul și tratamentul Bolii Parkinson, coord Băjenaru O, Media Med Publicis, 2010

Articles published in extenso

1. **Muntean M-L**, Schmidt A-N, Danci A, Perju-Dumbravă L. Aspecte anatomo-clinice ale simptomelor non-motorii ale Bolii Parkinson. *Clujul Medical* 2011;84(Suppl 2):100-105.
2. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Evaluarea somnului nocturn la pacienții cu Boala Parkinson. *Clujul Medical* 2011;84(2):223-228.

3. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Stimularea magnetică transcraniană și rolul acesteia în diagnosticul și terapia Bolii Parkinson. *Clujul Medical* 2009;82(3):329-332
4. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Pain in Parkinson's Disease Patients, *Romanian Journal of Neurology*, 2009;3(VIII):144-150
5. **Muntean M-L**, Muntean I. Stimularea cerebrală profundă în Boala Parkinson: date tehnice și efecte clinice. *Știință și Inginerie*, Editura AGIR, Bucuresti 2009;15:127-132
6. Perju-Dumbravă L, **Muntean M-L**, Tohănean N, Perju-Dumbravă L, Danci A. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: from Basal Ganglia to clinical outcome. *Journal of Clinical Anatomy and Embriology*, 2009,3(1):59-64
7. Homorodean R, **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Particularități terapeutice de prevenție a stroke-ului la pacienții cu afectare concomitentă carotidiană și coronariană. *Revista Română de Stroke (AVC)*, 2009, Vol XII;1:27-35.
8. **Muntean M-L**, Muntean G. Stimularea magnetică transcraniană- aspecte tehnice și implicații clinice. *Știință și Inginerie*, Editura AGIR, Bucuresti,2008;13:177-80
9. Perju-Dumbravă L, Tohănean N, Stanca D, Homorodean R, **Muntean M.L**. Stroke-ul în afecțiuni monogenice. *Revista Română de Stroke (AVC)*,2007,Vol. X;1:40-49
10. Schmidt A-N, Mironiuc C, Morariu M, Viscopoleanu C, **Muntean M-L**. Studiul anatomo- ecografic al orificiului interatrial în ultimele 7 săptămâni de gestație; *Revista Romana de Anatomie functionala si clinica, macro si microscopica si de Antropologie*, vol II, Nr 4, 2003, pag 80-85
11. Muntean G, Muntean R, **Muntean M-L**. Îmbunătățirea izolației fonice a cabinei de conducere de pe LDH 1250CP, *Știință și Inginerie*, Editura AGIR București, 2005;vol 8

Oral presentations with printed abstracts

1. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Modificări ale somnului nocturn la pacienții cu Boala Parkinson. Al 9-lea Congres al Societății Române de Neurologie, București, 19-21 mai 2011
2. **Muntean M-L**, Schmidt N, Baniias-Palaghiță L, Perju-Dumbravă L. Transcranial Magnetic Stimulation: neuro-anatomical considerations. Al XI-lea Congres al Societății Anatomicilor din România. Constanța, 12-15 mai 2010
3. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Îngrijirea paliativă în Boala Parkinson, A IX-a Conferință a Asociației Naționale Îngrijiri paliative "Îngrijirea paliativa între medical și social", Poiana Brașov, 7-8 noiembrie 2008
4. Perju-Dumbrava L, Homorodean R, **Muntean M-L**: Nevrita optică retrobulbară, Conferința Națională de Scleroză Multiplă cu participare internațională, Iași, 9-11 octombrie 2008
5. **Muntean M-L**, Noi tehnici IRM pentru studiul patologiei cerebrale, *Supliment la Revista Universității de Medicină și Farmacie Târgu- Mureș*, Supliment nr 2, vol 53, 2007
6. **Muntean M-L**, Perju-Dumbrava L, The detection of Cerebral Aneurysms using MR Angiography, Four Seas Conference 29 May-03 June 2007, Iasi, Romania- **3rd prize**
7. **Muntean M-L**, Ungureanu M, Pop S, Left Ventricular Hypertrophy and Target Organ Damage among Hypertensive Patients: Prevalence and Ethiopathology, Conference for Researching Students, 5-7 April 2006, Szeged, Hungary
8. **Muntean ML**, Perju-Dumbrava L. Abordare Neurologică și Imagistica în Anevrismul Vascular Cerebral Rupt. *Revista Universitatii de Medicina si Farmacie Targu- Mures*. 2006: 52 (Supl 2):70-71- **first prize**

Poster presentation with printed abstracts

1. **Muntean M-L**, L. Perju-Dumbravă. Night-Time Sleep Disturbances and their Impact on the Quality of Life of Parkinson's Disease Patients. *European Journal of Neurology* 2011,18 (Suppl. 2), 344–620
2. **Muntean M-L**, Codrea C, Perju-Dumbravă L. Evaluarea durerii și a somnului la pacienții cu Boala Parkinson. Al 9-lea Congres al Societății Române de Neurologie, 19-21 mai 2011, București
3. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L. Evaluarea somnului nocturn la pacienții cu Boală Parkinson. Sesiunea de Comunicări Științifice pentru Doctoranzi, UMF Cluj-Napoca, 26.11.2010
4. **Muntean M-L**, Tohanean N, Perju-Dumbravă L. Pain and night time sleep disturbances assessed by bedside questionnaires in Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology* 2010,17(Suppl. 3), 396
5. **Muntean M-L**, Centea A, Perju-Dumbrava L. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease patients. *Movement Disorders* 2010;25(suppl.2):S342
6. Centea A, Fischer TSt, **Muntean M-L**, Perju-Dumbrava L. Reflexul simpatic al pielii în Boala Parkinson. Conferința Națională de Neurofiziologie, Cluj-Napoca, 16-17 Octombrie 2010
7. **Muntean M-L**, Perju-Dumbrava L, Tohanean N, Perju-Dumbrava L. Pain and quality of life in Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology* 2009;16 (Suppl. 3): 542
8. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă LD, Tohanean NM, Perju-Dumbravă LC. Pain and quality of life in mild to moderate Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2009 ;24(Suppl 1):S431.
9. **Muntean M-L**, Centea A, Perju-Dumbravă L. Aspecte clinice și neurofiziologice ale durerii la nivelul coloanei vertebrale la pacienții cu Boala Parkinson. Conferința Națională de Neurofiziologie, București, 26-27 Septembrie 2009- *premiul al III-lea*
10. Tohanean N, **Muntean M-L**, Perju-Dumbrava L. Non-motor symptoms and transcranial ultrasonography in the assessment of mild parkinsonian syndromes. *European Journal of Neurology* 2009;16 (Suppl. 3)
11. **Muntean M-L**, Perju-Dumbravă L, Tohanean N, Fischer TSt. Back pain in Parkinson's Disease patients. Al 7-lea Congres al Societății Române de Neurologie, May 13-16th 2009, București
12. Tohanean N, **Muntean M-L**, Centea A, Perju-Dumbravă L. Nonmotor symptoms in the early diagnosis of Parkinson's Disease. Al 7-lea Congres al Societății Române de Neurologie, May 13-16th 2009, București
13. **Muntean M-L**, Homorodean R, Perju-Dumbrava L, Cognitive impairment at the time of diagnosis of a brain tumor, the 2nd conference of Neurooncology, Cluj-Napoca, 20-22 November 2008
14. **Muntean M-L**, Neamt C, Georgea R, Almas I. Complete thoracic spine compression with acute onset due to Klatskin tumor metastasis, the 2nd conference of Neurooncology, Cluj-Napoca, 20-22 November 2008
15. L.C. Perju-Dumbrava, S.P. Pasca, M. Dronca, **M-L Muntean**, LD Perju-Dumbrava. Homocysteinemie, Levodopa dose and disease staging in Parkinson's Disease, 2nd World Congress on Controversies in Neurology, Athens, Greece, October 23-26,2008
16. **Muntean M-L**, Tohanean N, Centea A, Perju-Dumbrava L. Cardiovascular profile of women with Parkinson's Disease. 40 th International Danube Symposium for Neurological Sciences, 21-24 May 2008, Sinaia, Romania

17. **Muntean M-L**, Tohanean N, Stoica A, Stanca DM, Homorodean R, Perju-Dumbravă L. Crize nonepileptice psihogene sau epilepsie idiopatică, Zilele UMF Cluj-Napoca, decembrie 2007
18. Perju-Dumbrava L, **Muntean M-L**, The ABCD SCORE- A sensible method to estimate the risk of early recurrence of an ischemic event after Transient Ischemic Attack- Medicalis International Congress 05 November 2005, Cluj-Napoca
19. **Muntean M-L**, Dobrescu A, Gheorghe D, Jitaru C, Prevalence of left ventricular hypertrophy and target organ damage in patients with hypertension from the 1st Medical Clinic, Cluj-Napoca between 2001 and 2003, 2nd International Congress for medical Students and Young Doctors, 27-30 May 2004, Iasi
20. **Muntean M-L**, Schmidt A-N, Mironiuc C, Correlative Dimensional Anatomic and Ultrasonographic evaluation of the interatrial foramen ovale in the last pregnancy trimester, Leiden International Medical Students' Congress, 14-15 March 2003, Leiden, The Netherlands