



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfd.ro, email: rectorat@umfd.ro

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL
DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***IMPACTUL NEURODEGENERĂRII ASUPRA
TENSIUNII ARTERIALE LA PACIENȚII
CU BOALĂ PARKINSON***

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

Coordonator științific:

PROF. UNIV. DR. BOGDAN OVIDIU POPESCU

Doctorand:

DELIA TULBĂ

Cuprins

Listă de publicații	6
Listă de abrevieri	7
Introducere	13
I. Review al literaturii	16
1. Boala Parkinson și tensiunea arterială (axa creier-inimă)	16
1.1. Boala Parkinson	16
1.1.1. Epidemiologie, factori de risc, etiologie	16
1.1.2. Patologie, patogenie și fiziopatologie.....	18
1.1.3. Manifestări non-motorii	20
1.2. Disautonomia cardiovasculară în boala Parkinson	20
1.2.1. Clasificare	20
1.2.2. Patologie, patogenie și fiziopatologie	22
1.2.3. Manifestări clinice	24
1.2.4. Semnificație clinică	24
1.3. Interacțiunile dintre boala Parkinson și hipertensiunea arterială	25
1.3.1. Efecte bidirecționale asupra riscului de boală și/sau progresiei bolii	25
1.3.2. Efectul medicamentelor antiparkinsoniene asupra tensiunii arteriale	26
1.3.3. Efectul medicației antihipertensive asupra bolii Parkinson	27
2. Influența inflamației/permeabilității intestinale și disbiozei asupra bolii Parkinson și hipertensiunii arteriale (axa intestin-creier-inimă)	31
2.1. Inflamația/permeabilitatea intestinală în boala Parkinson	31
2.2. Inflamația/permeabilitatea intestinală în hipertensiunea arterială	33
2.3. Biomarkerii de inflamație/permeabilitate intestinală crescută	34
2.4. Disbioza intestinală în boala Parkinson	36
2.5. Disbioza intestinală în hipertensiunea arterială	41
2.6. Biomarkerii disbiozei intestinale	42
II. Contribuții personale	44
3. Ipoteze și obiective principale	44

3.1. Ipoteze	44
3.2. Obiective principale	45
4. Metodologie generală	45
4.1. Design-ul studiilor	45
4.2. Evaluarea pacienților	45
4.3. Variabile	46
4.4. Analiza datelor	47
5. Profiluri ale tensiunii arteriale la pacienții cu boală Parkinson: un review sistematic	48
5.1. Introducere	48
5.1.1. Background/raționament	48
5.1.2. Ipoteze și obiective	48
5.2. Materiale și metode	49
5.2.1. Protocol	49
5.2.2. Evaluarea studiilor	50
5.3. Rezultate	52
5.4. Discuții	63
5.4.1. Sinteza datelor	63
5.4.2. Limitări	65
5.5. Concluzie	65
6. Ținte moleculare comune în boala Parkinson și hipertensiunea arterială: un review sistematic.....	67
6.1. Introducere	67
6.1.1. Background/raționament	67
6.1.2. Ipoteze și obiective	67
6.2. Materiale și metode	67
6.2.1. Protocol	67
6.2.2. Evaluarea studiilor	69
6.3. Rezultate	70
6.3.1. Beta-blocante	71
6.3.2. Diuretice	74

6.3.3. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei	75
6.3.4. Blocanți ai receptorilor angiotensinei	76
6.3.5. Blocanți ai canalelor de calciu	77
6.4. Discuții	80
6.4.1. Sinteza datelor	80
6.4.2. Limitări	86
6.5. Concluzii	87
7. Disautonomia cardiovasculară la pacienții cu boală Parkinson și hipertensiune arterială: un studiu transversal	89
7.1. Introducere	89
7.1.1. Background/raționament	89
7.1.2. Ipoteze și obiective	90
7.2. Materiale și metode	90
7.2.1. Design-ul studiului	90
7.2.2. Evaluarea pacienților	91
7.2.3. Definiții	92
7.2.4. Variabile	92
7.2.5. Analiza datelor	93
7.3. Rezultate	93
7.3.1. Comorbiditățile cardiovasculare și medicamentele vasoactive.....	93
7.3.2. Caracteristicile bolii Parkinson	95
7.3.3. Profilurile tensionale	100
7.3.4. Disautonomia cardiovasculară	102
7.4. Discuții	108
8. Biomarkerii inflamației și permeabilității intestinale sunt crescuți la pacienții cu boală Parkinson și hipertensiune arterială și se corelează cu manifestările clinice și severitatea bolii: un studiu caz-control.....	115
8.1. Introducere	115
8.1.1. Background/Raționament	115
8.1.2. Ipoteze și obiective	115
8.2. Materiale și metode	116

8.2.1. Design-ul studiului	116
8.2.2. Evaluarea pacienților	116
8.2.3. Valori de referință și variabile	117
8.2.4. Analiza datelor	117
8.3. Rezultate	117
8.4. Discuții	127
8.5. Concluzii	130
9. Asocierea suprapopulării bacteriene a intestinului subțire cu severitatea bolii la pacienții cu boală Parkinson și hipertensiune: un studiu transversal	132
9.1. Introducere	132
9.1.1. Background/Raționament	132
9.1.2. Ipoteze și obiective	133
9.2. Materiale și metode	133
9.2.1. Design-ul studiului	133
9.2.2. Evaluarea pacienților	134
9.2.3. Definiții	134
9.3. Rezultate	135
9.4. Discuții	137
9.5. Concluzii	141
10. Concluzii și contribuții personale	142
10.1. Concluzii	142
10.2. Contribuții personale	144
Mulțumiri	145
Referințe	148
Materiale suplimentare	170

Efectul neurodegenerării asupra tensiunii arteriale la pacienții cu boală Parkinson

Rezumat

Lucrarea mea de doctorat cuprinde două părți: I. un review narativ al literaturii de specialitate care sintetizează stadiul actual al cunoașterii privind reglarea tensiunii arteriale (TA) în boala Parkinson (BP), în special atunci când disfuncția autonomă cardiovasculară (DAC) și hipertensiunea arterială (HTA) se suprapun (axa creier-inimă), precum și influența disbiozei și inflamației/permeabilității intestinale asupra BP și HTA/DAC (axa intestin-creier-inimă); II. contribuții personale, în care am desfășurat două review-uri sistematice, două studii descriptive (transversale) și un studiu analitic (caz-control), având ca scop explorarea relației triunghiulare dintre BP, DAC și HTA și interacțiunea lor reciprocă cu mediul intestinal, conturând astfel conceptul de axă intestin-creier-inimă.

I. Review de literatură

1. Boala Parkinson și tensiunea arterială (axa creier-inimă)

Boala Parkinson

În acest capitol am compilat cele mai recente dovezi privind etiopatogenia BP, subliniind provocările și progresele în înțelegerea acestei boli complexe. Odată cu introducerea recentă a definițiilor biologice și sistemelor de stadializare ale BP [1, 2], s-au conturat speranțe pentru tratamente țintite (modificatoare de boală) adresate unor populații definite biologic [3], în ciuda limitărilor subliniate de Jankovic și colaboratori [4].

Disfuncția autonomă cardiovasculară în boala Parkinson

În acest capitol am abordat importanța manifestărilor non-motorii în BP. Dintre acestea, DAC este de o importanță deosebită având în vedere că dereglarea/degenerarea sistemului nervos autonom (SNA) periferic debutează precoce în evoluția bolii (cel puțin în fenotipul body-first), iar implicarea timpurie a SNA ar putea reprezenta o cale prin care agregarea de α -sinucleină (α Sin) se poate răspândi către și dinspre sistemul nervos central (SNC) [5]. În plus, DAC are valoare diagnostică; a fost propusă ca biomarker clinic pentru subtipul body-first al BP [6] și poate ajuta în diagnosticul diferențial precoce al parkinsonismelor sinucleinopatie și tauopatie și subtipurilor acestora [7-9].

Disautonomia cardiovasculară este responsabilă de alterări circulatorii globale cu control anormal al TA, precum hipotensiunea ortostatică (HO), hipertensiunea supină (HS), hipotensiunea postprandială (HP), ritmul circadian alterat al TA (hipertensiune nocturnă (HN) și profil non-dipper), precum și variabilitatea anormală a TA [10]. În BP, DAC prezintă o gamă largă de manifestări, de la profilul TA non-dipper asimptomatic la căderi frecvente cu traumatisme severe sau moarte cardiacă subită [11], iar DAC cu debut precoce este asociată cu o progresie mai rapidă a bolii și supraviețuire mai scurtă [11].

Interacțiunile dintre boala Parkinson și hipertensiunea arterială

Efectele negative ale DAC sunt agravate de prezența HTA, care apare frecvent la pacienții cu BP, mai ales în rândul populațiilor vârstnice. Hipertensiunea arterială concomitentă alterează suplimentar controlul TA: tratamentul antihipertensiv agravează HO [12], ceea ce conduce la căderi (cu traumatisme craniene și fracturi), declin cognitiv, evenimente cardiovasculare și decondiționare fizică [13], în timp ce agenții vasopresori utilizați în HO agravează HTA, HS și HN, putând provoca leziuni ale organelor țintă [14, 15]. Interacțiunea dintre BP +/- DAC și HTA este evidențiată și prin influențele reciproce asupra riscului de boală și/sau progresiei, efectele medicației antiparkinsoniene asupra profilurilor TA și ale tratamentului antihipertensiv asupra debutului/progresiei BP, adăugând noi dimensiuni axei creier-inimă.

2. Influența inflamației/permeabilității intestinale și disbiozei asupra bolii Parkinson și hipertensiunii arteriale (axa intestin-creier-inimă)

Inflamația/permeabilitatea intestinală în boala Parkinson

După identificarea incluziunilor de α Sin în neuronii plexurilor Auerbach și Meissner [16, 17] precoce în evoluția BP [18], a fost emisă și ulterior demonstrată ipoteza transmisiei caudo-rostrale a α Sin de la intestin la SNC prin conexiunile vagale [19-21]. Hawkes și colaboratorii au propus ipoteza dublei lovituri, în care un agent neurotrop, posibil viral, capabil să inducă împachetarea anormală și ulterior agregarea α Sin, pătrunde în creier pe două căi: nazală și gastrointestinală (unde traversează epiteliul și ajunge la plexurile submucoase și mienterice) [22].

Câteva experimente in vitro și in vivo precum și studii clinice susțin ipoteza inflamației intestinale și alterarea barierei intestinale cu creșterea permeabilității în BP [23, 24]. Teoretic, aceasta ar putea facilita pătrunderea antigenelor și a altor macromolecule în lamina propria, rezultând activarea sistemului imun și inițierea/perpetuarea răspunsurilor inflamatorii, fenomen cunoscut ca „scurgere intestinală” [25]. În plus, expunerea ulterioară a sistemului nervos enteric (SNE) la stress-ul oxidativ ar putea crea o breșă care să favorizeze agregarea α Sin [26].

Inflamația/permeabilitatea intestinală în hipertensiunea arterială

Disbioza intestinală, cu modificări funcționale și metabolice cu impact negativ, apare și la pacienții cu HTA, incluzând inflamație intestinală și permeabilitate crescută.

Biomarkeri ai inflamației și permeabilității intestinale

În practica clinică, s-au utilizat diverși biomarkeri serici/fecali ai inflamației intestinale, permeabilității barierei intestinale și translocației bacteriene. Am revizuit caracteristicile și importanța calprotectinei (Cal), zonulinei (Zon) și proteinei de legare a lipopolizaharidei (LBP).

Disbioza intestinală în boala Parkinson

Tot mai multe dovezi susțin rolul unei microbiote anormale în BP, despre care se crede că determină inflamație locală și sistemică prin translocație bacteriană și producție de metaboliți proinflamatori [26]. La pacienții cu BP s-au observat multiple modificări în taxonomia bacteriană [28, 29].

Suprapopularea bacteriană a intestinului subțire (SIBO) este o formă particulară de disbioză caracterizată printr-un număr excesiv de bacterii în intestinul subțire, asociată de obicei cu simptome gastrointestinale precum disconfort abdominal, diaree, balonare și pierdere în greutate din cauza malabsorbției [30, 31]. S-a emis ipoteza că SIBO ar putea juca un rol în fiziopatologia fluctuațiilor motorii induse de levodopa [32].

Disbioza intestinală în hipertensiunea arterială

S-au descris modificări semnificative în compoziția (diversitatea și bogăția) microbiotei intestinale la pacienții cu HTA [27]. Microbiota intestinală anormală a fost corelată cu apariția și progresia afecțiunilor cardiovasculare, inclusiv HTA, prin multiple mecanisme alterate [33].

Biomarkeri ai disbiozei intestinale

Microbiota intestinală este studiată în principal prin tehnici de secvențiere de nouă generație, precum secvențierea întregului genom și secvențierea acidului ribonucleic ribozomal (ARNr) 16S [34]. O combinație între culturi bacteriene și secvențierea ARNr 16S, denumită profilare moleculară îmbogățită prin cultivare, poate fi folosită pentru a capta diversitatea microbiotei intestinale [35].

Sindromul de suprapopulare bacteriană este diagnosticat prin două metode: testare directă prin culturi cantitative ale aspiratelor duodenale sau jejunale și/sau testare indirectă prin teste respiratorii cu un carbohidrat (folosind lactuloză sau glucoză ca substrat) [36, 37].

II. Contribuții personale

3. Ipoteze și obiective generale

Având în vedere relația triunghiulară dintre BP, DAC și HTA, subsumată axei creier-inimă, cu posibile interacțiuni pe diverse căi neuronale mecanice și biochimice [38], am emis ipoteza că pacienții cu BP prezintă profiluri anormale de TA, în principal din cauza DAC și/sau HTA suprapuse. În plus, am presupus că microbiota intestinală alterată și inflamația/permeabilitatea intestinală ar putea fi veriga lipsă în acest context, modelând conceptul de axă intestin-creier-inimă.

Am urmărit să investigăm în detaliu relația dintre BP, DAC și HTA, concentrându-ne pe interacțiunile lor la diferite niveluri. De asemenea, ne-am propus să analizăm mai atent biomarkerii inflamației/permeabilității intestinale și translocației bacteriene, precum și SIBO la pacienții cu BP (+/- DAC) și HTA, și să determinăm semnificația acestora în raport cu severitatea bolii.

4. Metodologie generală

Am realizat două review-uri sistematice, două studii descriptive (transversale) și un studiu analitic (caz-control). Proiectul care înglobează toate studiile originale a fost aprobat de Comisia Locală de Etică (Monitorizarea Parametrilor Cardiovasculari la Pacienții cu Boală Parkinson și Hipertensiune Arterială, TOP PARK, Nr. 7/02.03.2023). În cercetările originale, populația studiată a fost formată din pacienți cu BP sporadică și HTA primară, fără diabet zaharat sau alte cauze de DAC secundară.

Evaluarea pacienților a inclus revizuirea detaliată a istoricului medical și examinare neurologică, scale clinice pentru statusul motor și non-motor și scale de evaluare a dizabilității. Fiecare pacient a fost supus unui test standard de TA ortostatică, analize de sânge și urină, ecografie carotidiană/vertebrală și Doppler transcranian, teste electrodiagnostice incluzând studii de conducere nervoasă +/- electromiografie cu ac, electrocardiogramă (ECG) standard, Holter ECG/24 h și monitorizare ambulatorie a TA (MATA)/24 h; de câte ori a fost posibil,

fiecare pacient a efectuat și teste respiratorii cu hidrogen (H₂)/metan (CH₄). În plus, ultimii 20 de pacienți incluși au furnizat și o probă de scaun.

Construcția bazei de date și analiza datelor au fost realizate cu IBM SPSS Statistics 26. Având în vedere distribuția non-normală a datelor, au fost utilizate teste neparametrice. Testarea ipotezelor a fost bidirecțională, iar semnificația statistică a fost definită la $p < 0.05$.

5. Profilurile tensionale la pacienții cu boală Parkinson: un review sistematic

Ipoteze și obiective

În acest review sistematic, ne-am propus să descriem profilurile TA raportate în literatură la pacienții cu BP, măsurate prin MATA/24 de ore, în relație cu HTA și manifestările DAC. Am emis ipoteza că acești pacienți prezintă profiluri anormale ale TA, în principal din cauza DAC și/sau HTA suprapuse.

Materiale și metode

Am conceput un review sistematic având ca întrebare de cercetare: „*Care sunt profilurile TA identificate prin MATA/24 de ore la pacienții cu BP?*”

Populația țintă a fost formată din pacienți adulți diagnosticați cu BP. Intervenția a constat în efectuarea MATA timp de cel puțin 24 de ore. Rezultatele urmărite au fost: profiluri TA (HTA, HO, HS, HN, status dipping) și măsurători TA (medii pe zi/noapte/24 h, coeficient de variație și încărcătură TA).

Am efectuat o căutare sistematică în baza de date PubMed folosind următoarea strategie de căutare: ((((((((((“blood pressure”[MeSH Terms] OR (“blood”[All Fields] AND “pressure”[All Fields])) OR “blood pressure”[All Fields]) OR “blood pressure determination”[MeSH Terms]) OR ((“blood”[All Fields] AND “pressure”[All Fields]) AND “determination”[All Fields])) OR “blood pressure determination”[All Fields]) OR ((“blood”[All Fields] AND “pressure”[All Fields])) OR “blood pressure”[All Fields]) OR

“arterial pressure”[MeSH Terms]) OR (“arterial”[All Fields] AND “pressure”[All Fields])) OR “arterial pressure”[All Fields]) OR (“blood”[All Fields] AND “pressure”[All Fields])) AND (((((((((((“monitors”[All Fields] OR “monitorable”[All Fields]) OR “monitored”[All Fields]) OR “monitoring”[All Fields]) OR “monitorings”[All Fields]) OR “monitoring, physiologic”[MeSH Terms]) OR (“monitoring”[All Fields] AND “physiologic”[All Fields])) OR “physiologic monitoring”[All Fields]) OR “monitor”[All Fields]) OR “monitorings”[All Fields]) OR “monitorization”[All Fields]) OR “monitorize”[All Fields]) OR “monitorized”[All Fields]) OR “monitors”[All Fields])) AND (“Parkinson’s disease”[All Fields] OR “Parkinson Disease”[MeSH Terms]).

Rezultate

Un număr de 40 de studii a îndeplinit criteriile de includere, toate având design transversal. În total, 3090 pacienți cu BP au fost incluși, cu un raport al sexelor de 1,08. Vârsta medie a pacienților a fost > 60 ani în toate studiile, cu o durată medie a BP între 1 și 18,4 ani; scorul mediu MDS-UPDRS Partea III a variat între 14,5 și 36,2, iar stadializarea Hoehn și Yahr (H & Y) între 1,5 și 3,6. Unele studii au inclus grupuri de control (subiecți sănătoși sau pacienți cu HTA, insuficiență autonomă pură, demență cu corpi Lewy, atrofie multisistem, paralizie supranucleară progresivă, parkinsonism indus medicamentos sau tulburări cognitive ușoare) sau au analizat subgrupuri de pacienți cu BP (cu/fără insuficiență autonomă, cu profil dipper/non-dipper, cu/fără depresie, în funcție de durata bolii).

Administrarea medicamentelor vasoactive a fost înregistrată, cu diferențe semnificative între studii. Unele studii au întrerupt aceste medicamente pe durata MATA, ceea ce poate influența rezultatele. Remarcabil, terapia dopaminergică nu pare să crească prevalența HO, HS, HN sau a statusului non-dipper [39].

Profilurile TA au fost frecvent modificate: 938 pacienți (38,13%) aveau HTA, 941 (38,67%) HO, 445 (27,76%) HS. Ritmul circadian al TA a fost frecvent dereglat, astfel: reverse dipping 477 (40,45% din pacienții evaluați), reduced dipping 310 (35,67%) și extreme dipping 23 (5,09%).

S-au identificat corelații semnificative între profilurile TA și severitatea bolii. Hipotensiunea ortostatică a fost asociată cu rate crescute de depresie [40, 41], fatigabilitate [42],

declin cognitiv [40, 42-45], simptome motorii și de disautonomie severe [43, 44]. Hipertensiunea supină a fost asociată cu îngroșarea arterelor carotide [46] și rigiditate arterială [47], precum și cu un număr mai mare de microhemoragii cerebrale [48]. Hemoragia nocturnă a fost un predictor independent de rigiditate arterială [47] și îngroșare carotidiană [46] și s-a asociat cu leziuni ale substanței albe în BP precoce [49]. Pacienții cu reduced dipping au fost mai predispuși la simptome psihotice [50], iar cei cu reverse dipping aveau manifestări non-motorii mai severe, precum declin cognitiv [40, 42, 51, 52], anxietate [40, 51] și simptome de disautonomie [40, 51, 53]. Acest profil s-a asociat semnificativ cu DAC, având sensibilitate și acuratețe superioare HO [54].

Concluzie

Disfuncția autonomă cardiovasculară este frecventă la pacienții cu BP și are un impact negativ asupra calității vieții, funcționalității și speranței de viață, subliniind nevoia de evaluare și gestionare adecvată. Monitorizarea arterială a TA este o metodă accesibilă și fezabilă pentru evaluarea tiparelor TA. Aceasta poate surprinde amploarea tulburărilor homeostaziei cardiovasculare în decursul unei zile și oferă perspective valoroase privind fluctuațiile TA și profilurile TA asociate activităților zilnice ale pacientului.

6. Ținte moleculare comune în boala Parkinson și hipertensiune: o revizie sistematică

Ipoteză și obiective

Ne-am propus să evaluăm rolul medicamentelor antihipertensive în patogenia BP (atât în apariția, cât și în progresia acesteia). Am emis ipoteza că aceste medicamente ar putea exercita efecte neuroprotectoare și/sau modificatoare ale bolii, într-o manieră dependentă de doză și timp.

Materiale și metode

Am conceput un review sistematic centrat pe următoarea întrebare de cercetare:

„Exercită medicația antihipertensivă din clasele majore de antihipertensive efecte neuroprotectoare și/sau modificatoare ale bolii, într-un mod dependent de doză și timp, la pacienții adulți cu BP sporadică, indiferent de valorile TA?”

Populația țintă (P) a fost alcătuită din pacienți adulți diagnosticați cu BP sporadică. Intervenția (I) a constat în administrarea de medicamente aparținând uneia dintre clasele majore de antihipertensive (de exemplu, beta-blocante - BBs, diuretice, blocante ale canalelor de calciu - BCC, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei – IECA și blocați ai receptorilor angiotensinei – BRA), în orice regim. Comparatorul (C) a fost reprezentat de subiecți care nu au primit această intervenție. Rezultatul (O) a fost fie apariția bolii (la pacienții care au primit medicamente antihipertensive înainte de debutul motor și diagnosticarea BP), fie progresia BP (la pacienții care au primit tratamentul ulterior).

Am efectuat o căutare sistematică în baza de date PubMed folosind următoarea strategie de căutare: (*“Vasodilator Agents” [MeSH Terms] OR “Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors” [MeSH Terms] OR “Angiotensin II Type I Receptor Blockers” [MeSH Terms] OR “Angiotensin Receptor Antagonists” [MeSH Terms] OR “Calcium Channel Blockers” [MeSH Terms] OR “Dihydropyridines” [MeSH Terms] OR “Diuretics” [MeSH Terms] OR “Adrenergic beta-Antagonists” [MeSH Terms] OR “Sympatholytics” [MeSH Terms]*) AND (*“parkinson*” [Title/Abstract] OR “Parkinson Disease” [MeSH Terms] OR “Parkinsonian Disorders” [MeSH Terms]*).

Rezultate

Douăzeci de studii au îndeplinit criteriile de includere, toate fiind studii analitice, atât observaționale (studii caz-control și de cohortă, fie retrospective, fie prospective), cât și intervenționale (studii clinice randomizate controlate).

Cincisprezece studii au investigat dacă expunerea la agenți antihipertensivi reprezintă un factor protector pentru apariția BP (efect neuroprotector), în timp ce cinci studii au explorat efectul terapiei antihipertensive asupra progresiei BP (efect modificador de boală).

Beta-blocantele. Rezultatele privind rolul BB în apariția BP sunt contradictorii. Două studii au raportat un risc crescut de BP în rândul utilizatorilor de BB [55, 56]; alte patru studii au identificat o asociere între utilizarea pe termen scurt a BB și apariția bolii, sugerând o cauzalitate inversă sau un bias protopatic (adică o asociere determinată probabil de utilizarea BB pentru simptome precoce și încă nediagnosticate ale bolii, precum tremorul), mai degrabă decât o legătură cauzală reală între utilizarea BB și apariția BP [57, 58]; alte trei studii care au analizat aceeași problemă nu au identificat nicio asociere între utilizarea BB și apariția BP [59, 60]. Doar un singur studiu a investigat rolul BB ca tratament modificator de boală și nu a găsit nicio asociere în acest sens [61].

Diureticele. Singurul studiu care a analizat efectul utilizării diureticelor asupra apariției BP a identificat o asociere pozitivă, dar care nu a fost dependentă de timp [59]. Nu s-au găsit studii care să investigheze rolul diureticelor tiazidice și tiazidice-like în progresia BP.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. În ansamblu, studiile care au investigat asocierea între utilizarea IECA și apariția BP sugerează că nu există o astfel de relație. Cele două studii care au analizat IECA ca tratament posibil modificator de boală indică o posibilă încetinire a progresiei BP, dar această concluzie este discutabilă: unul dintre studii are design transversal (care nu permite stabilirea unei relații cauzale între utilizarea IECA și reducerea numărului de căderi în BP) [61], iar celălalt a inclus doar șase pacienți [62].

Blocanții receptorilor angiotensinei. Studiile privind efectul BRA asupra apariției BP arată că, în general, aceste medicamente nu au un efect neuroprotector clar. Totuși, un efect dependent de doză a fost sugerat de Lee și colaboratorii [63]: dozele cumulative cele mai mari de BRA au fost asociate cu un risc mai scăzut de apariție a BP, chiar și după ajustarea pentru vârstă și sex [63]. Nu există date privind influența BRA asupra progresiei BP, dar acest aspect merită investigat.

Blocanții canalelor de calciu. Rezultatele studiilor privind efectul BCC asupra apariției BP sunt echivoce. Cinci studii au concluzionat că aceste medicamente reduc riscul de apariție a BP, în timp ce alte patru studii nu au găsit nicio asociere. Unul dintre studiile pozitive recunoaște că efectul observat ar putea reflecta mai degrabă o ameliorare simptomatică (prin întârzierea manifestării clinice) decât un efect neuroprotector real, având în vedere dispariția rapidă a efectelor după întreruperea tratamentului [64]. Două studii au arătat că utilizarea BCC nu influențează progresia BP.

Concluzie

Deși studiile privind potențialul efect neuroprotector și/sau modificador de boală al medicamentelor antihipertensive în BP oferă rezultate contradictorii, în special din cauza protocoalelor și populațiilor eterogene, există dovezi care sugerează că acestea ar putea reprezenta soluții terapeutice potențiale. Totuși, această ipoteză necesită investigații și validări suplimentare. În plus, ar fi util să se evalueze și efectul terapiilor antihipertensive combinate asupra apariției și/sau progresiei BP.

7. Disautonomia cardiovasculară la pacienții cu boala Parkinson și hipertensiune: un studiu transversal

Ipoteze și obiective

Având în vedere că BP și HTA sunt frecvent comorbide, iar pacienții cu BP dezvoltă adesea DAC, ne-am propus să explorăm această relație triunghiulară. Am emis ipoteza că, la pacienții cu BP sporadică și HTA primară, fără diabet zaharat sau alte cauze secundare de insuficiență autonomă, DAC (asociată BP) este corelată cu un grad ridicat de dizabilitate (outcome principal). De asemenea, am urmărit să identificăm asocieri între DAC și caracteristicile BP (inclusiv fenotipuri non-motorii), precum și comorbidități cardiovasculare (outcome secundar).

Materiale și metode

Am desfășurat un studiu transversal unicentric, recrutând pacienți cu BP și HTA, fără diabet zaharat sau alte cauze secundare de DAC. În analiza multivariată (regresie logistică), am ajustat pentru variabilele asociate cu dizabilitatea în analiza univariată (HO neurogenă, stadiul H&Y, doza zilnică echivalentă de levodopa (DZEL), scorul Montreal Cognitive Assessment

(MoCA) și durata BP). Aceste variabile au fost selectate drept covariabile prin metoda 'enter', având drept variabilă dependentă gradul de dizabilitate măsurat prin Modified Rankin Scale (mRS) (rezultat favorabil, fără asistență: gradele 0–2; rezultat nefavorabil, cu asistență: gradele 3–6).

Rezultate

Am inclus 47 de pacienți cu BP sporadică și HTA primară, fără diabet zaharat sau alte cauze de DAC secundară. Vârsta medie a fost de $68,51 \pm 7,86$ ani (între 48 și 83 ani), iar majoritatea erau bărbați (57,4%).

Am înregistrat comorbidități cardiovasculare și cerebrovasculare, precum și medicația cardioactivă și vasoactivă. În afară de medicamentele antihipertensive, am notat și terapia cu simpatomimetice, simpatolitice, parasimpatomimetice, parasimpatolitice și medicamente psihiatrice care pot induce modificări hemodinamice. Aproape jumătate dintre pacienți (46,8%) aveau istoric de HTA grad 3. Beta-blocantele și IECA au fost cele mai frecvent prescrise medicamente vasoactive (53,2%, respectiv 36,2%).

Datele privind evoluția BP, severitatea, fenotipul (motor și non-motor) și tratamentul au fost de asemenea colectate. Durata mediană a bolii a fost de 9 ani, variind între debutul recent al simptomelor motorii și o evoluție de până la 30 de ani. Scorul median MDS-UPDRS Partea III a fost 40. Fluctuațiile motorii au fost aproape la fel de frecvente ca diskineziile de vârf de doză (47,7%, respectiv 51,1%). Un sfert dintre pacienți (25%) au raportat akinezie matinală și/sau nocturnă, în timp ce fluctuațiile motorii complexe au fost mai rare (off imprevizibil în 9,3% din cazuri și no on în 11,4%). Scorul median MoCA a fost 24. Alte simptome non-motorii frecvente au inclus constipația (67,4%), amețeala ortostatică (65,2%), imperiozitatea micțională (63%) și insomnia de inducție și/sau menținere (61,7%). Majoritatea pacienților au fost tratați cu levodopa orală (91,5%), iar aproape un sfert (23,4%) utilizau formulări cu eliberare prelungită. Agoniștii dopaminergici au fost prescriși în aproape 60% dintre cazuri, inhibitorii monoaminooxidazei B (MAO-B) în 45% și inhibitorii catecol-O-metiltransferazei (COMT) în 35%. Un sfert dintre pacienți (N = 12; 25,5%) beneficiau de terapie asistată prin dispozitiv.

O treime dintre pacienți (34,9%) prezentau polineuropatie axonală detectată prin studii de conducere nervoasă, predominant cu afectare senzitivă, distală și simetrică.

Valorile TA diurne și nocturne au fost în limite normale. Totuși, indicele hiperbaric a fost peste valorile de referință pentru sistolă și diastolă în timpul zilei și doar pentru sistolă noaptea, ceea ce sugerează un control inadecvat al HTA. Ritmul circadian al TA a fost de asemenea alterat, 80,4% dintre pacienți având un profil non-dipper (39,1% cu reduced dipping și 41,3% cu reverse dipping). Indicatorii în domeniul timp al variabilității frecvenței cardiace (VFC) erau în limitele normale.

Aproape o treime dintre pacienți (31,8%) prezentau HO neurogenă. Totuși, 65,2% din toți subiecții au raportat amețeală ortostatică și 15,2% aveau istoric de sincopă. Dintre pacienții cu HO, 21,4% erau asimptomatici, în timp ce 56,6% dintre cei cu simptome ortostatice nu prezentau HO la măsurători repetate. Cele două grupuri nu diferă semnificativ în ceea ce privește caracteristicile demografice sau generale ale BP (inclusiv complicațiile motorii induse de levodopa și fenotipurile motorii). Toți pacienții cu HO neurogenă erau non-dipper, cu diferențe semnificative față de ceilalți în ceea ce privește profilurile TA nocturne ($p = 0,016$). Cei cu HO neurogenă au raportat mai frecvent constipație, polakiurie, imperiozitate micțională și anxietate, în timp ce alte caracteristici non-motorii individuale nu au atins semnificație statistică între cele două grupuri. Totuși, povara globală a simptomelor non-motorii, evaluată prin Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) și Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ), a fost mai pronunțată la cei cu HO neurogenă ($p = 0,039$ și $0,020$), precum și dizabilitatea măsurată prin mRS ($p = 0,010$). După ajustarea pentru factori de confuzie, HO neurogenă a rămas asociată cu dizabilitate ($mRS > 2$).

Pacienții cu profil TA non-dipper au fost semnificativ mai în vârstă decât cei cu profil dipper ($p = 0,016$). Caracteristicile generale ale BP, inclusiv fenotipurile motorii și complicațiile motorii induse de levodopa, nu au fost diferite între grupuri. Totuși, unele simptome non-motorii, precum disfuncția erectilă, scăderea libidoului și alterarea gustului, au fost mai frecvente la cei cu profil non-dipper ($p = 0,034$, $p = 0,020$ și $p = 0,040$). Analiza univariată nu a identificat asocieri între vârstă și aceste simptome, deci vârsta nu este un factor de confuzie. Povara non-motorie globală (NMSS și NMSQ) a fost semnificativ mai mare la non-dipper ($p = 0,005$ și $0,018$). Comorbiditățile cardiovasculare și polineuropatia au avut o distribuție similară. Indicatorii VFC au fost ușor mai reduși la dipperi comparativ cu non-dipper. Aceștia au prezentat de asemenea un salt matinal al TA semnificativ mai mare ($p = 0,001$).

Concluzie

Hipotensiunea ortostatică neurogenă poate fi considerată un predictor al dizabilității la pacienții cu BP și HTA, independent de severitatea (evaluată prin stadiul H&Y) și durata bolii. Din câte știm, acesta este primul studiu care explorează relația dintre HTA primară (evaluată prin MATA/24h) și HO neurogenă la pacienți cu BP fără alte cauze secundare de DAC (inclusiv diabet zaharat).

8. Biomarkerii inflamației și permeabilității intestinale sunt crescuți la pacienții cu boală Parkinson și hipertensiune arterială și se corelează cu manifestările clinice și severitatea bolii: un studiu caz-control

Ipoteze și obiective

Având în vedere numărul tot mai mare de dovezi privind rolul inflamației intestinale și al disfuncției/pierderii integrității barierei intestinale în patogenia BP (cel puțin în subtipul body-first) și HTA, am emis ipoteza că nivelurile crescute ale biomarkerilor serici și fecali ai inflamației (S-Cal, F-Cal) și permeabilității (S-Zon, F-Zon) intestinale și translocației bacteriene (S-LBP) sunt asociate cu o evoluție clinică mai severă la pacienții cu BP și HTA. De asemenea, am presupus că acești pacienți au niveluri mai ridicate ale acestor biomarkeri comparativ cu martorii sănătoși.

Materiale și metode

Am desfășurat un studiu caz-control unicentric, recrutând pacienți cu BP și HTA și martori sănătoși potriviți pe sexe. Criteriile de excludere au inclus afecțiuni gastrointestinale active, intervenții chirurgicale gastrointestinale și administrarea de antibiotice, probiotice/prebiotice, antiacide (inclusiv inhibitori de pompă de protoni) și medicamente antiinflamatoare (steroidiene sau nesteroidiene, inclusiv aspirină în doză analgezică) în ultima

lună. Grupul de control a fost selectat individual, dintr-un eșantion de subiecți sănătoși dintr-un studiu anterior, fără simptome/prodrom de BP sau alte boli neurologice [65].

Rezultate

Am inclus 20 de pacienți cu BP sporadică și HTA primară, fără diabet zaharat sau alte cauze de DAC secundară, cu o vârstă mediană de 71,5 ani (între 56 și 78) și un raport de sex 1:1.

Durata mediană a bolii a fost de 9 ani, variind de la debutul motor recent până la o evoluție de 24 de ani. Majoritatea pacienților se aflau deja în stadiul H&Y 3, iar scorul median MDS-UPDRS Partea III a fost 40,5 în starea de OFF motor. Peste jumătate prezentau deja complicații induse de levodopa, cele mai frecvente fiind wearing off-ul și diskineziile de vârf de doză. În ceea ce privește manifestările non-motorii, imperiozitățile urinare și nicturia au fost identificate la 75% dintre pacienți, anxietatea, tulburările neurocognitive, polakiuria și tulburarea comportamentală de somn REM (RBD) la 65%, iar hiposmia la 50%. Doza mediană totală de levodopa a fost de 870 mg, incluzând levodopa orală la 90% dintre pacienți, agoniști dopaminergici la 50%, inhibitori COMT la 35% și inhibitori MAO-B la 25%. Un sfert dintre pacienți urmau terapii asistate de dispozitive.

Ateroscleroza carotidiană și/sau vertebrală a fost cea mai frecventă comorbiditate cardiovasculară (78,9%), urmată de boala renală cronică (65%) și dislipidemie (60%). Valorile mediane ale TAS și TAD în starea de veghe și în somn erau în limite normale, deși 40% dintre pacienți fuseseră diagnosticați cu HTA grad 3. Majoritatea aveau un profil non-dipper (75%). Mai mult de o treime prezentau HO neurogenă (35%) și doar 5% aveau HS concomitentă. Beta-blocantele au fost cele mai frecvent prescrise medicamente cardioactive (55%), urmate de IECA (30%) și benzodiazepine (25%; doar clonazepam a fost utilizat în acest grup).

Nivelurile mediane ale S-Cal, F-Cal și S-LBP au fost ușor crescute în acest grup de pacienți, în timp ce valorile mediane ale S-Zon și F-Zon erau în limite normale. Biomarkerii serici și fecali ai inflamației intestinale, permeabilității și translocației bacteriene s-au corelat semnificativ cu diverse manifestări clinice și severitatea bolii. După ajustarea pentru posibili factori de confuzie (factori asociați cu dizabilitatea în analiza univariată), valorile S-LBP < 10 μg/mL au rămas asociate cu dizabilitatea (i.e., rezultat nefavorabil: mRS > 2).

Au fost identificate diferențe semnificative între pacienți și martori în ceea ce privește nivelurile biomarkerilor serici și fecali ai inflamației și permeabilității intestinale.

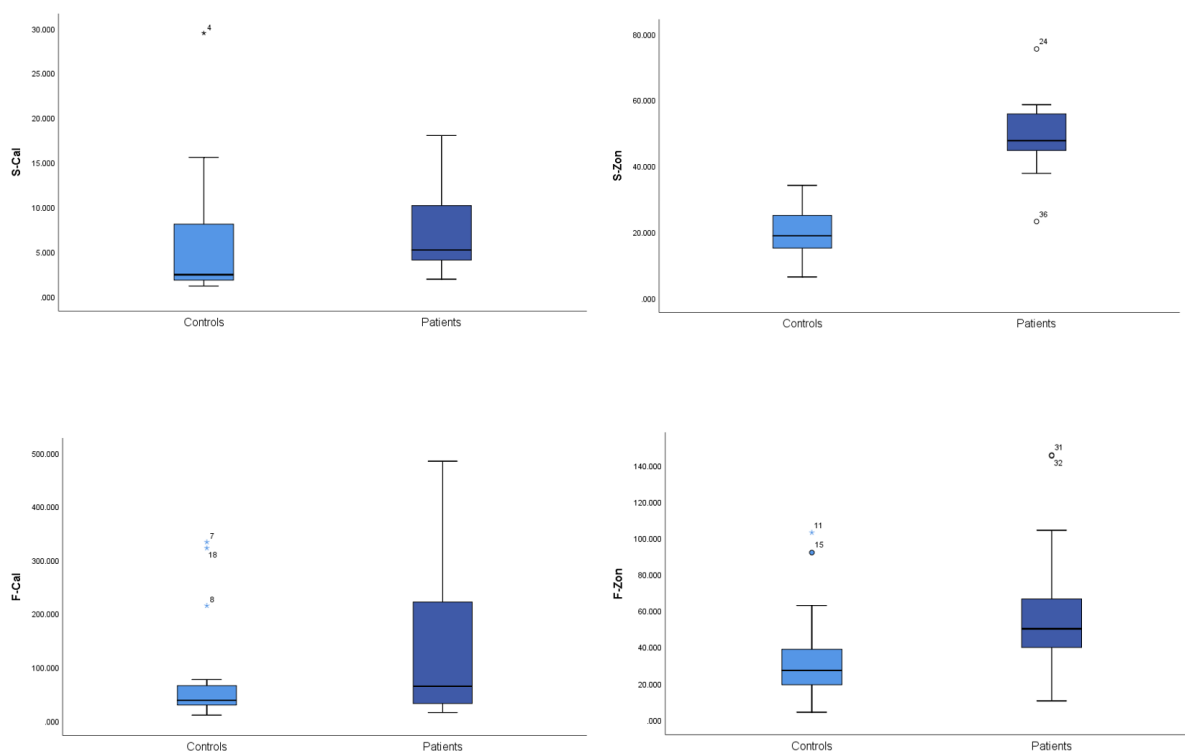


Figura 8.1. Distribuția biomarkerilor inflamației și permeabilității intestinale la pacienți comparativ cu martorii

Concluzie

Niveluri semnificativ crescute ale S-Cal, S-Zon și F-Zon au fost identificate la pacienții cu BP și HTA comparativ cu martorii sănătoși. Mai mult, valorile scăzute ale S-LBP ar putea fi considerate un predictor al dizabilității la pacienții cu BP și HTA, independent de severitatea bolii și de declinul cognitiv. Totuși, rolul cauzal al microbiotei intestinale și al inflamației intestinale asupra evoluției bolii la acești pacienți necesită confirmare suplimentară, iar interacțiunea dintre BP și HTA în legătură cu inflamația intestinală merită studiată în continuare.

9. Asocierea suprapopulării bacteriene a intestinului subțire cu severitatea bolii la pacienții cu boala Parkinson și hipertensiune: un studiu transversal

Ipoteze și obiective

Având în vedere dovezile tot mai numeroase privind rolul SIBO în patogenia BP și (posibil) a HTA, am emis ipoteza că SIBO este asociată cu o evoluție clinică mai severă la pacienții cu BP și HTA, într-o manieră dependentă de gradient.

Materiale și metode

Am desfășurat un studiu transversal unicentric, incluzând pacienți cu BP și HTA. Criteriile de excludere au inclus intervenții gastrointestinale recente, utilizarea de antibiotice, prebiotice/probiotice în ultima lună și imposibilitatea de a efectua testul respirator pentru SIBO. La internare, pentru pregătirea testului respirator, pacienții au fost instruiți să nu utilizeze laxative, purgative, clisme sau medicamente prokinetice cu trei zile înainte de testare, să nu consume alimente/băuturi dulci sau apă carbogazoasă în cele 24 de ore anterioare, să țină post alimentar timp de 12 h (exceptând apa), să evite fumatul în ziua testării și să nu desfășoare activitate fizică intensă sau să folosească adezivi dentari cu două ore înainte de procedură.

Pe lângă evaluarea clinică și testele paraclinice menționate anterior, pacienții au fost supuși unui test respirator cu glucoză, iar gazele expirate au fost măsurate.

Suprapopularea bacteriană a intestinului subțire a fost definită astfel:

- H2-SIBO: creștere a H2 ≥ 20 părți per milion (ppm) față de valoarea bazală în orice moment al testării; nu au fost necesare două vârfuri pentru diagnostic;
- CH4-SIBO: nivel de CH4 ≥ 10 ppm în orice moment al testării, inclusiv bazal.

Rezultate

Am inclus 41 de pacienți cu BP și HTA, fără diabet zaharat sau alte cauze de disautonomie secundară, care au reușit să efectueze testele respiratorii la trei intervale distincte de timp.

Atât H₂-SIBO, cât și CH₄-SIBO s-au asociat semnificativ cu anumite manifestări ale BP și alți indicatori ai severității bolii. Pacienții cu H₂-SIBO au avut scoruri NMSQ mai mari decât cei fără H₂-SIBO; au fost mai susceptibili la fenotipul rigid-akinetic, xerostomie și HO neurogenă; pacienții cu delayed on și scădere ponderală au prezentat niveluri ale H₂ expirat semnificativ mai mari la 30 min după ingestia de glucoză. Pacienții cu CH₄-SIBO au avut durate mai scurte ale perioadei de OFF motor, precum și scoruri mai mici la scalele Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) și Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), comparativ cu cei fără CH₄-SIBO. Pacienții fără CH₄-SIBO au fost mai susceptibili la depresie și pierdere în greutate, în timp ce cei cu CH₄-SIBO au fost mai predispuși la declin cognitiv, HO neurogenă și polineuropatie. Valorile bazale ale CH₄ au fost semnificativ și pozitiv corelate cu vârsta și gradul de declin cognitiv. Pacienții cu delayed on, off imprevizibil, no on, freezing al mersului și pierdere în greutate au prezentat niveluri semnificativ mai scăzute de CH₄ la 90 de minute comparativ cu cei fără aceste caracteristici.

Concluzie

Notabil, CH₄-SIBO a fost invers asociat cu indicii de severitate ai BP, sugerând un posibil rol protector al arheelor producătoare de metan la acești pacienți, posibil prin facilitarea absorbției levodopei. Având în vedere diferențele observate între CH₄-SIBO și H₂-SIBO, susținem evaluarea și analiza separată a acestora la pacienții cu BP, așa cum a fost anterior propus de Dănău și colaboratorii [66]. De altfel, arheele se comportă destul de diferit față de bacterii în ceea ce privește relația lor cu boala și homeostazia intestinală [67]. Mai mult, având în vedere că SIBO este asociată (pozitiv sau negativ, în funcție de tipul său) cu o evoluție mai severă a bolii la pacienții cu BP și HTA, într-o manieră dependentă de gradient, susținem și necesitatea evaluării cantitative a gazelor expirate.

Referințe

1. Hoglinger, G.U., et al., *A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria*. Lancet Neurol, 2024. **23**(2): p. 191-204.
2. Simuni, T., et al., *A biological definition of neuronal alpha-synuclein disease: towards an integrated staging system for research*. Lancet Neurol, 2024. **23**(2): p. 178-190.
3. Pagano, G., et al., *Biologically defined neuronal synuclein disease as a tool to advance drug development*. NPJ Parkinsons Dis, 2024. **10**(1): p. 235.
4. Okubadejo, N.U., M.S. Okun, and J. Jankovic, *Tapping the Brakes on New Parkinson Disease Biological Staging*. JAMA Neurol, 2024. **81**(8): p. 789-790.
5. Sharabi, Y., G.D. Vatine, and A. Ashkenazi, *Parkinson's disease outside the brain: targeting the autonomic nervous system*. Lancet Neurol, 2021. **20**(10): p. 868-876.
6. Mei, S., et al., *Orthostatic Hypotension: a clinical marker for the body-first subtype of patients with Parkinson's Disease*. NPJ Parkinsons Dis, 2024. **10**(1): p. 173.
7. Schroter, N., et al., *Significance of clinical symptoms and red flags in early differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical Parkinsonian syndromes*. J Neural Transm (Vienna), 2023. **130**(6): p. 839-846.
8. Alster, P. and N. Madetko-Alster, *Significance of dysautonomia in Parkinson's Disease and atypical parkinsonisms*. Neurol Neurochir Pol, 2024. **58**(2): p. 147-149.
9. Malkiewicz, J.J. and J. Siuda, *Comparison of autonomic dysfunction in patients with Parkinson's Disease, progressive supranuclear palsy, and multiple system atrophy*. Neurol Neurochir Pol, 2024. **58**(2): p. 193-202.
10. Fedorowski, A., et al., *Cardiovascular autonomic dysfunction in post-COVID-19 syndrome: a major health-care burden*. Nat Rev Cardiol, 2024. **21**(6): p. 379-395.
11. De Pablo-Fernandez, E., et al., *Association of Autonomic Dysfunction With Disease Progression and Survival in Parkinson Disease*. JAMA Neurol, 2017. **74**(8): p. 970-976.
12. Jost, W.H., *What are the considerations for anti-hypertensive treatment in patients with Parkinson's disease?* Expert Opin Pharmacother, 2020. **21**(10): p. 1127-1130.
13. Shibao, C.A. and H. Kaufmann, *Pharmacotherapy of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Parkinson Disease*. CNS Drugs, 2017. **31**(11): p. 975-989.

14. Vagaonescu, T.D., et al., *Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure*. Lancet, 2000. **355**(9205): p. 725-6.
15. Garland, E.M., et al., *Renal impairment of pure autonomic failure*. Hypertension, 2009. **54**(5): p. 1057-61.
16. Braak, H., et al., *Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology*. Neurosci Lett, 2006. **396**(1): p. 67-72.
17. Wakabayashi, K., et al., *Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses*. Acta Neuropathol, 1988. **76**(3): p. 217-221.
18. Braak, H., et al., *Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen*. J Neural Transm (Vienna), 2003. **110**(5): p. 517-36.
19. Holmqvist, S., et al., *Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats*. Acta Neuropathol, 2014. **128**(6): p. 805-20.
20. Pan-Montojo, F., et al., *Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice*. Sci Rep, 2012. **2**: p. 898.
21. Ulusoy, A., et al., *Caudo-rostral brain spreading of alpha-synuclein through vagal connections*. EMBO Mol Med, 2013. **5**(7): p. 1119-27.
22. Hawkes, C.H., K. Del Tredici, and H. Braak, *Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2007. **33**(6): p. 599-614.
23. Forsyth, C.B., et al., *Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease*. PLoS One, 2011. **6**(12): p. e28032.
24. Hasegawa, S., et al., *Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease*. PLoS One, 2015. **10**(11): p. e0142164.
25. Haskey, N., et al., *Biomarkers of Intestinal Permeability Are Influenced by Diet in Patients with Ulcerative Colitis-An Exploratory Study*. Diagnostics (Basel), 2024. **14**(23).
26. Zeng, J., et al., *The relationship between Parkinson's disease and gastrointestinal diseases*. Front Aging Neurosci, 2022. **14**: p. 955919.

27. Naik, S.S., et al., *Association of Gut Microbial Dysbiosis and Hypertension: A Systematic Review*. Cureus, 2022. **14**(10): p. e29927.
28. Nishiwaki, H., et al., *Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease*. Mov Disord, 2020. **35**(9): p. 1626-1635.
29. Zhao, Z., et al., *Microbial biomarker discovery in Parkinson's disease through a network-based approach*. NPJ Parkinsons Dis, 2024. **10**(1): p. 203.
30. Bamba, S., et al., *Altered gut microbiota in patients with small intestinal bacterial overgrowth*. J Gastroenterol Hepatol, 2023. **38**(1): p. 61-69.
31. Leite, G., et al., *The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth*. PLoS One, 2020. **15**(7): p. e0234906.
32. Fasano, A., et al., *The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2013. **28**(9): p. 1241-9.
33. Hou, K., et al., *Microbiota in health and diseases*. Signal Transduct Target Ther, 2022. **7**(1): p. 135.
34. James Douglas Fox 1, A.S., Morgan Ross, Jeffery Bettag, Alexandra Wilder, Dylan Natrop, Alison Borsotti, Sree Kolli, Shaurya Mehta, Hema Verma, Kento Kurashima, Chandrashekhara Manithody, Arun Verma and Ajay Jain, *Bioinformatic Methodologies in Assessing Gut Microbiota*. Microbiology Research, 2024. **15**(4): p. 2554-2574.
35. Lau, J.T., et al., *Capturing the diversity of the human gut microbiota through culture-enriched molecular profiling*. Genome Med, 2016. **8**(1): p. 72.
36. Hammer, H.F., et al., *European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus*. United European Gastroenterol J, 2022. **10**(1): p. 15-40.
37. Gasbarrini, A., et al., *Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference*. Aliment Pharmacol Ther, 2009. **29 Suppl 1**: p. 1-49.
38. Valenza, G., Z. Matic, and V. Catrambone, *The brain-heart axis: integrative cooperation of neural, mechanical and biochemical pathways*. Nat Rev Cardiol, 2025.

39. Kim, J.S., et al., *Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Mild and Advanced Parkinson's Disease*. J Mov Disord, 2016. **9**(2): p. 97-103.
40. Chen, S.W., et al., *Characteristics of the 24-h ambulatory blood pressure monitoring in patients with Parkinson's disease - the SFC BP multicentre study in China*. J Hypertens, 2020. **38**(11): p. 2270-2278.
41. Park, H.E., et al., *Autonomic Nervous System Dysfunction in Patients With Parkinson Disease Having Depression*. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2016. **29**(1): p. 11-7.
42. Tanaka, R., et al., *Association between abnormal nocturnal blood pressure profile and dementia in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2018. **46**: p. 24-29.
43. Yoo, S.W., et al., *Blood pressure lability is associated with subcortical atrophy in early Parkinson's disease*. J Hypertens, 2020.
44. Li, L., et al., *Parkinson's disease with orthostatic hypotension: analyses of clinical characteristics and influencing factors*. Neurol Res, 2019. **41**(8): p. 734-741.
45. Kim, J.S., et al., *Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson disease*. Neurology, 2012. **79**(13): p. 1323-31.
46. Kim, J.S., et al., *Carotid artery thickening and neurocirculatory abnormalities in de novo Parkinson disease*. J Neural Transm (Vienna), 2014. **121**(10): p. 1259-68.
47. Kim, J.S., et al., *Arterial Stiffness and Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease*. Neurodegener Dis, 2017. **17**(2-3): p. 89-96.
48. Yamashiro, K., et al., *Cerebral microbleeds and blood pressure abnormalities in Parkinson's disease*. eNeurologicalSci, 2018. **10**: p. 5-11.
49. Oh, Y.S., et al., *Nighttime blood pressure and white matter hyperintensities in patients with Parkinson disease*. Chronobiol Int, 2013. **30**(6): p. 811-7.
50. Stuebner, E., et al., *Non-dipping nocturnal blood pressure and psychosis parameters in Parkinson disease*. Clin Auton Res, 2015. **25**(2): p. 109-16.
51. Di Stefano, C., et al., *Cardiac organ damage in patients with Parkinson's disease and reverse dipping*. J Hypertens, 2020. **38**(2): p. 289-294.
52. Oka, H., et al., *Comparisons of cardiovascular dysautonomia and cognitive impairment between de novo Parkinson's disease and de novo dementia with Lewy bodies*. BMC Neurol, 2020. **20**(1): p. 350.

53. Berganzo, K., et al., *Nocturnal hypertension and dysautonomia in patients with Parkinson's disease: are they related?* J Neurol, 2013. **260**(7): p. 1752-6.
54. Milazzo, V., et al., *Reverse blood pressure dipping as marker of dysautonomia in Parkinson disease.* Parkinsonism Relat Disord, 2018. **56**: p. 82-87.
55. Gronich, N., et al., *beta2-adrenoceptor agonists and antagonists and risk of Parkinson's disease.* Mov Disord, 2018. **33**(9): p. 1465-1471.
56. Koren, G., et al., *Chronic Use of beta-Blockers and the Risk of Parkinson's Disease.* Clin Drug Investig, 2019. **39**(5): p. 463-468.
57. Hopfner, F., et al., *Use of beta2-adrenoreceptor agonist and antagonist drugs and risk of Parkinson disease.* Neurology, 2019. **93**(2): p. e135-e142.
58. Becker, C., S.S. Jick, and C.R. Meier, *Use of antihypertensives and the risk of Parkinson disease.* Neurology, 2008. **70**(16 Pt 2): p. 1438-44.
59. Warda, A., et al., *The association between antihypertensive therapy and the incidence of Parkinson's disease in patients followed in general practices in Germany.* Int J Clin Pharmacol Ther, 2019. **57**(10): p. 483-488.
60. Searles Nielsen, S., et al., *beta2-adrenoreceptor medications and risk of Parkinson disease.* Ann Neurol, 2018. **84**(5): p. 683-693.
61. Laudisio, A., et al., *Use of ACE-inhibitors and falls in patients with Parkinson's disease.* Gait Posture, 2017. **54**: p. 39-44.
62. Reardon, K.A., et al., *The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, perindopril, modifies the clinical features of Parkinson's disease.* Aust N Z J Med, 2000. **30**(1): p. 48-53.
63. Lee, Y.C., et al., *Antihypertensive agents and risk of Parkinson's disease: a nationwide cohort study.* PLoS One, 2014. **9**(6): p. e98961.
64. Pasternak, B., et al., *Use of calcium channel blockers and Parkinson's disease.* Am J Epidemiol, 2012. **175**(7): p. 627-35.
65. Dumitrescu, L., et al., *Serum and Fecal Markers of Intestinal Inflammation and Intestinal Barrier Permeability Are Elevated in Parkinson's Disease.* Front Neurosci, 2021. **15**: p. 689723.
66. Danau, A., et al., *Small Intestinal Bacterial Overgrowth as Potential Therapeutic Target in Parkinson's Disease.* Int J Mol Sci, 2021. **22**(21).

67. Duller, S. and C. Moissl-Eichinger, *Archaea in the Human Microbiome and Potential Effects on Human Infectious Disease*. Emerg Infect Dis, 2024. **30**(8): p. 1505-13.