

PARKINSONISMUL VASCULAR. DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT. SINTEZĂ.

Lilia ROTARU¹

¹ Doctor în medicină, conferențiar cercetător, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
liliarotaru@yahoo.com, tel.: 069229543

Rezumat:

Parkinsonismul vascular este un parkinsonism secundar, la originea căruia se presupune că ar fi leziuni vasculare cu anumită localizare și care în mod clasic se manifestă prin parkinsonism de tip inferior, cu instabilitate la mers și fără tremor de repaus. Acest articol prezintă o sinteză asupra definiției parkinsonismului vascular, criteriilor de diagnostic, manifestărilor neuroimagistice și opțiunilor de tratament ale acestuia.

Cuvinte-cheie: parkinsonism, vascular, criterii de diagnostic

Summary: Vascular parkinsonism. Synthesis on diagnosis and treatment.

Vascular Parkinsonism is a secondary parkinsonism, the origin of which are supposed to be vascular lesions with a certain localization and which is classically manifested by lower-body parkinsonism, with instability on walking and no

resting tremor. This article presents a synthesis on the definition of vascular parkinsonism, its diagnostic criteria, neuro-imaging manifestations and treatment options.

Key-words: parkinsonism, vascular, diagnostic criteria

Резюме: Сосудистый паркинсонизм. синтез по диагнозу и лечению.

Сосудистый паркинсонизм - это вторичный паркинсонизм, источником которого, как предполагается, являются сосудистые поражения с определенной локализацией, которые классически проявляются паркинсонизмом нижней части тела, с нестабильностью при ходьбе и без тремора покоя. В данной статье представлен синтез определения сосудистого паркинсонизма, его диагностических критериев, нейровизуализационных проявлений и вариантов лечения.

Ключевые слова: паркинсонизм, сосудистый, диагностические критерии.

Introducere. „Parkinsonismul vascular (PV)” este o afecțiune care prezintă caracteristicile clinice ale parkinsonismului și care sunt cauzate probabil de boala cerebrovasculară. Este descris în mod clasic ca un parkinsonism simetric al părții inferioare a corpului cu instabilitate la mers și absența tremorului și este de obicei asociat cu semne piramidale. Tratamentul pentru PV rămâne o provocare, deoarece datele disponibile privind eficacitatea tratamentelor actuale sunt controversate. PV este considerat, în general, a fi slab responsiv la levodopa - cel mai eficient dintre tratamentele actuale ale parkinsonismului. Cu toate acestea, există dovezi că unii pacienți beneficiază în urma tratamentului cu levodopa.

Parkinsonismul este o tulburare de mișcare hipokinetică caracterizată prin akinzie/bradikinzie, tremor de repaus și rigiditate extrapiramidală. „Parkinsonismul vascular” (PV) este o formă de parkinsonism, în care caracteristicile parkinsoniene sunt de origine vasculară în contrast cu boala Parkinson tipică (BP) care este neurodegenerativă prin origine. Parkinsonismul vascular reprezintă 4,4% -12% din toate cazurile de parkinsonism [11].

Caracteristicile clinice ale parkinsonismului vascular. PV este descris în mod clasic ca o entitate caracterizată prin parkinsonism predominant al părții inferioare a corpului (parkinsonism de tip inferior), instabilitate posturală, tulburări de mers cu freezing, lipsă de tremor de repaus, răspuns la tratamentul cu dopamină absent sau slab și prezența semnelor de afectare a tractului corticospinal [2]. Tulburările de mers predomină în PV – în parkinsonismul de tip inferior baza mersului (distanța dintre picioare) nu este întotdeauna atât de îngustă precum în BP idiopatică, este prezentă instabilitatea posturală, cu reflexe posturale diminuate. Alte caracteristici recunoscute ale PV sunt demența, paralizia pseudobulbară și incontinența urinară.

De asemenea au fost descrise ca fiind atribuite infarctelor lacunare din ganglionii bazali și caracteristici clinice care seamănă cu patternul observat în BP idiopatică. Deși parkinsonismul este adesea clinic

evident numai pe partea contralaterală leziunii cerebrale, au fost raportate și semne clinice ipsilaterale.

Diagnosticul este susținut de prezența în antecedente a accidentului vascular cerebral, precum și de prezența factorilor de risc vascular, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia sau stenoza de carotidă.

Criterii de diagnostic pentru parkinsonismul vascular.

Zijlmans și colab. [23] au propus criterii posibile pentru diagnosticul clinic al PV (*Tabelul 1*); acestea sunt: a) Prezența parkinsonismului, definit ca bradikinzie, și cel puțin una dintre următoarele: tremor de repaus, rigiditate sau instabilitate posturală; b) Prezența bolii cerebro-vasculare, definită ca prezența modificărilor imagistice ale creierului sau prezența semnelor și simptomelor de focar sugestive pentru stroke; c) O relație între (a) și (b): 1) debutul acut progresiv sau întârziat progresiv al parkinsonismului în decursul ≤ 1 an după accidentul vascular cerebral cu evidența imagistică de infarct în zone sau în apropierea zonelor care măresc impulsurile eferente din ganglionii bazali sau scăd activitatea talamocorticală în mod direct (adică, lacune în ganglionii bazali) sau 2) debutul insidios al parkinsonismului cu leziuni extinse ale materiei albe subcorticale, simptome bilaterale la debut și prezența tulburărilor de mers timpurii sau a disfuncției cognitive timpurii [15].

În baza criteriilor de mai sus, sunt sugerate două forme de PV: una cu debut acut, legată de infarctele ganglionare bazale și una cu progresie insidioasă, posibil asociată cu o ischemie mai difuză a materiei albe subcorticale [1, 16].

Winikates și Jankovic [22], de asemenea, au sugerat, un proces în două etape pentru identificarea PV. Etapa 1 implică identificarea sindromului parkinsonian și necesită prezența a cel puțin două din cele patru semne cardinale de parkinsonism (tremor în repaus, bradikinzie, rigiditate și pierderea reflexelor posturale). Etapa 2 implică atribuirea unui scor vascular (*Tabelul 2*). Două sau mai multe puncte sunt esențiale pentru diagnosticarea PV. Punctele sunt atribuite

Criterii posibile pentru diagnosticul de Parkinsonism Vascular

a.	Bradikinezia, incluzând afectarea mersului, plus cel puțin una din următoarele: 1. Tremor de repaus 2. Instabilitate posturală (cauza vizuală, vestibulară sau proprioceptivă fiind excluse)
b.	Boala cerebrovasculară confirmată prin: 1. Examen neuroimagistic (TC sau IRM cerebrală) 2. Semne sau simptome de focar sugestive pentru stroke
c.	O relație între patologii de mai sus: 1. Debut acut progresiv sau întârziat progresiv al parkinsonismului în asociere cu infarcte cerebrale plasate în sau în apropierea ariilor cerebrale care: 1.1 cresc referențele din ganglionii bazali (GPe, SNpc) 1.2 descresc în mod direct activitatea talamocorticală (VL al talamusului sau infarct frontal extins) 1.3 sindrom parkinsonian ce constă din bradikinezie și rigiditate contralaterale, plus mers cu pași mici, apărut în decursul unui an după un stroke (VPa) 2. Parkinsonism cu debut insidios în asociere cu leziuni extinse ale materiei albe subcorticale, cu simptome bilaterale de la debut, cu apariția precoce a tulburărilor de mers sau a tulburărilor cognitive precoce (VPi) 3. Criterii de excludere pentru PV: • Istoric de traumatism craniocerebral repetat • Encefalită confirmată • Tratament cu neuroleptice la debutul simptomelor • Prezența unei tumor cerebrale la TC sau IRM • Prezența hidrocefaliei comunicante la TC sau IRM • Alte explicații alternative pentru parkinsonism

după cum urmează: Boală vasculară difuza dovedită patologic sau angiografic (Două puncte), Debutul parkinsonismului în decursul unei luni de la accidentul vascular cerebral (Un punct), Istoric de două sau mai multe accidente vasculare cerebrale (Un punct), Evidențierea neuroimagistică a modificărilor vasculare în două sau mai multe teritorii vasculare (Un punct), Istoric de doi sau mai mulți factori de risc pentru accidentul vascular cerebral (hipertensiune arterială, fumat, diabet, hiperlipidemie, prezența bolilor cardiace asociate cu accident vascular cerebral (boala coronariană, fibrilația atrială, insuficiența cardiacă congestivă, boala cardiacă valvulară, prolapsul valvei

mitrale, și alte aritmii), istoric familial de accident vascular cerebral, istoric de gută și boala vasculară periferică) (Un punct)

Diagnostic diferențial

Este foarte importantă diferențierea unui parkinsonism, presupus a fi vascular, ca fiind sau nu relaționat cu BP idiopatică. Parkinsonismul datorat accidentelor vasculare cerebrale sau altor cauze vasculare poate imita tulburări neurodegenerative idiopatice, cum ar fi PD sau PSP. Într-o revizuire sistematică a 25 de articole, pacienții cu parkinsonism vascular au fost mai în vârstă, cu o durată mai scurtă a bolii, prezen-

Scorul vascular

	Scor
Evidențe morfologice sau angiografice de boala vasculară difuză	2
Debutul parkinsonismului în decursul unei luni după stroke	1
Istoric de două sau mai multe accidente vasculare cerebrale	1
Istoric de doi sau mai mulți factori de risc vasculari	1
Evidențe neuroimagistice de patologie vasculară în două sau mai multe teritorii vasculare	1

Tabelul 3

Semne / simptome sugestive pentru PV.

Simptomul	Remarci
Vârsta	Uşor mai înaintată
Bradikinezia	Poate fi mai puţin exprimată comparativ cu BP
Cogniţia	Demenţă de tip subcortical
Durata bolii	Mai scurtă la prima prezentare
Evoluţia bolii	Acută progresivă, subacută progresivă, insidioasă, în trepte
Freezing-ul	Prezent sau absent
Tulburările de mers	Tulburări de mers bilaterale, mers cu paşi mici, dar baza lată, sinkineziile braţelor relative păstrate
Răspunsul L-DOPA	Poate fi robust sau absent, intoleranţă la L-DOPA
Implicarea părţii inferioare a corpului	Tipică
Durerea	Non-dopa-respovisă
Instabilitatea posturală şi căderile	Pot fi prezente precoce
Tulburările pseudobulbare	Se pot prezenta prin disfagie, dizartrie, labilitate emoţională
Semne piramidale	Secundare leziunilor ischemice
Rigiditatea	De tip mixt, paratonie, poate fi mai puţin exprimată comparativ cu BP
Tulburări de sensibilitate secundare infarctelor cerebrale	Pot apărea
Simetricitatea manifestărilor clinice	Mai mult sau mai puţin simetrice
Tremorul	Nu este o manifestare de bază, rar poate fi de tipul numărului monedelor
Incontinenţa urinară	Poate apărea
Halucinaţiile vizuale	Necaracteristice

taţi cu dificultăţi de mers simetric, au fost mai puţin receptivi la levodopa şi au fost mai predispuşi la instabilitate posturală, căderi şi demenţă [8]. În Tabelul 3 sunt prezentate particularităţile clinice ale PV, care ar facilita un diagnostic diferenţial.

Este posibil ca unele forme de PV familial să reprezinte entitatea CADASIL, o arteriopatie autosomală dominantă asociată cu accident vascular cerebral şi demenţă, cauzată de mutaţii în gena notch de pe cromozomi 19p13.2 [7, 21]. Din cauza mutaţiilor multiple, pacienţii suspecţi de a avea acest sindrom trebuie să fie examinaţi pentru mutaţii în exonii 4, 5 şi 6 şi dacă testele sunt negative, ar trebui efectuată o biopsie cutanată, în căutarea depozitelor de material osmorfil granular, rezultatele fiind corelate cu imaginile IRM T2 [10]. La fel PV a fost descris şi în patologia moyamoya [17].

Modificările neuroimagistice asociate parkinsonismului vascular. Datele despre modificările neuroimagistice în PV sunt relativ sărace. Pentru a evidenţia leziunile vasculare sunt utilizate tomografia computerizată, imagistica prin rezonanţă magnetică şi angiografia cerebrală. Deşi modificările imagistice în PV sunt nespecifice şi slab definite, există anumite particularităţi care ar sugera etiologia vasculară

a parkinsonismului în detrimentul celei idiopatice. Modificările ischemice în teritorii vasculare multiple, ischemia materiei albe periventriculare, implicarea extinsă a materiei albe subcorticale, ischemia în ganglionii bazali şi trunchiul cerebral, precum şi atrofia corticală sunt mai semnificative şi mult mai frecvent observate la pacienţii cu PV [22] (*Figura 1*).

Corelaţiile clinico-imagistice şi diagnosticul de parkinsonism vascular. Criteriile de diagnostic pentru PV, sugerate de Zijlmans şi colab., care se utilizează pe scară largă, s-au bazat pe un studiu care a comparat creierele a 17 pacienţi, suspecţi că ar suferi de PV, cu creierele a 10 pacienţi vârstnici, care au avut hipertensiune arterială şi alţi factori de risc vascular pe parcursul vieţii, dar nu au avut semne sau simptome de parkinsonism. Acest studiu a constatat prezenţa de infarcte sau infarcte lacunare macroscopic vizibile, formate prin lărgirea spaţiilor perivascularare în nucleul caudat, putamen, globus pallidus şi talamus la 11 pacienţi din grupul cu parkinsonism, şi doar la unul singur din grupul de control. Studiul respectiv a mai constatat o severitate mult mai mare a afectării microscopice a vaselor mici în grupul cu PV comparativ cu grupul de control. Cu toate acestea, există şi alte aspecte [20] care merită a fi evidenţiate: (1) severita-

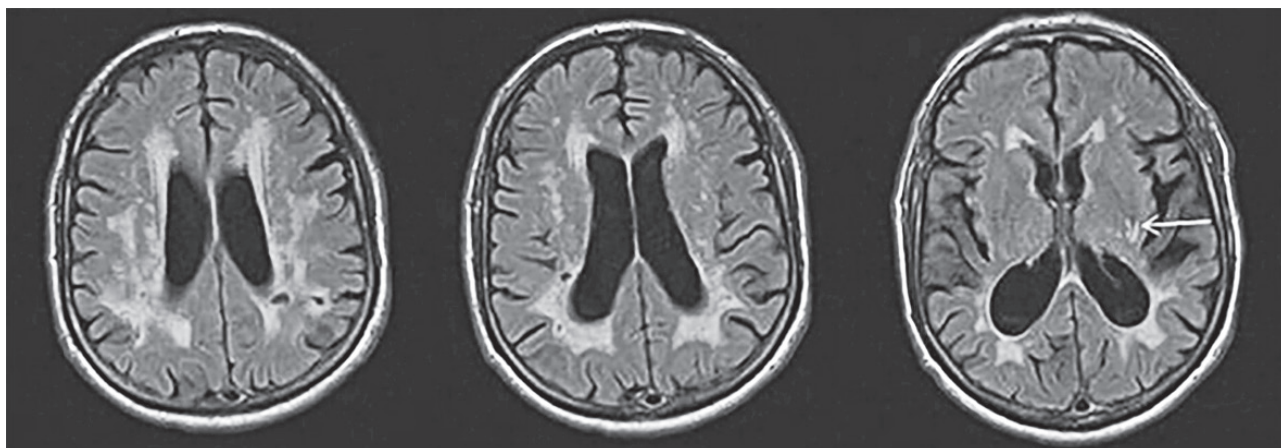


Figura 1. Implicarea extinsă a materiei albe subcorticale, ischemia materiei albe periventriculare, ischemia în ganglionii bazali

tea modificărilor microscopice ale vaselor mici a fost similară în zonele frontale, temporale, parietale, occipitale și striatale ceea ce sugerează lipsa specificității regionale; (2) 12/17 pacienți au avut pierderi de celule nigrale sugestive pentru natura neurodegenerativă a parkinsonismului; și (3) conform criteriilor propuse PV ar putea fi cu debut acut, întârziat sau insidios, cu parkinsonism unilateral sau bilateral, cu sau fără tulburări de mers și cu leziuni focale sau difuze, localizate oriunde în parenchim. Astfel de criterii clinice și neuroimagistice imprecise au contribuit la o delimitare diagnostică mai puțin clară, rezultând în prezentarea greșită a altor entități drept PV.

Mai mult, constatarea parkinsonismului (un criteriu esențial pentru diagnosticarea VP) necesită prezența unei adevărate bradikinezii, definită prin scădere progresivă a vitezei și amplitudei la mișcări repetitive, nu doar prin încetinirea mișcării. Acest lucru este adesea trecut cu vederea și diagnosticat greșit în cazul afecțiunilor tractului corticospinal, care se prezintă clinic în mod similar.

Corelația clinico - imagistică în PV a fost contestată de un studiu de tip caz-control [3] care a comparat pacienți cu spații perivasculare striatale lărgite la IRM ($n = 27$) cu pacienți de aceeași vârstă și sex ($n = 52$) fără spații perivasculare striatale lărgite sau lărgite minimal, și care a demonstrat rate similare de parkinsonism clinic în aceste grupuri (19% față de 17%; 1,09 [interval de încredere 95% (CI), 0,28-4,16]). Astfel, autorul a concluzionat că se cere un grad mare de scepticism atunci când simptomele clinice, de exemplu – parkinsonismul, se atribuie leziunilor vasculare identificate prin IRM.

De asemenea, merită subliniat faptul că parkinsonismul rar survine în urma unui accident vascular cerebral. Într-un studiu cu 220 autopsii cerebrale consecutive ale pacienților cu infarct cerebral, doar cinci au avut un istoric clinic de simptome parkinsoniene [4].

Mai mult, infarctele silențioase în ganglionii bazali au fost identificate la 40,2% din 219 de adulți consecutivi care au solicitat o evaluare medicală pentru o posibilă boală cerebrovasculară. [18]

Mecanisme propuse pentru apariția parkinsonismului vascular.

Ischemiile din ganglionii bazali sau leziunile ischemice ale materiei albe subcorticale întrerup conexiunile între ganglionii bazali, talamus și cortexul motor, ducând la perturbarea integrării senzorial-motorii, precum și la afectarea căilor reticulare descendente către centrele majore ale trunchiului cerebral.

Leziunile ischemice sub formă de infarcte lacunare care afectează ganglionii bazali, inclusiv talamusul, globul palid extern și putamenul, și care se extind în nucleul caudat și capsula internă, pot mima caracteristicile BP idiopatice [18].

Leziunile ischemice difuze ale materiei albe subcorticale produc adesea caracteristici clinice de parkinsonism de tip inferior cu o evoluție mai degrabă progresivă decât în trepte [20].

Tratamentul parkinsonismului vascular. Există mai multe opțiuni de tratament pentru parkinsonism, inclusiv levodopa, agoniști ai dopaminei cum ar fi ropinirol, inhibitori de monoaminooxidază B cum ar fi selegilina și inhibitorii catecol-O-metiltransferazei, cum ar fi entacapona, anticholinergice și amantadina. Dintre toate, levodopa, rămâne cel mai eficient și mai larg utilizat tratament medicamentos în BP.

Cu toate acestea, eficacitatea levodopei în PV este încă o zonă de discuție. Într-o meta-analiză recentă [12], care a inclus 14 studii transversale, două studii caz-control, două studii de cohortă și două studii clinico-patologice (au fost utilizate 17 studii în analiză), s-a concluzionat că aproximativ 30% dintre pacienții cu PV răspund la tratamentul cu levodopa, răspunsul fiind slab sau moderat. Răspunsul la levodopa este

mai bun în cazul pacienţilor cu PV cu leziuni vasculare plasate în conexiunile nigrostriatale, comparativ cu pacienţii cu PV cu alte localizări ale leziunilor vasculare. Alte trei studii (cu 20, 76 şi 42 cazuri) au arătat că denervarea dopaminergică nigrostriatală dovedită prin SPECT fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)-tropane prezice un răspuns bun la levodopa.

Din studiile menţionate mai sus, criteriile Zijlmans [23] au fost utilizate pentru diagnosticul PV în zece dintre studii, în timp ce criteriile Winikates [22] au fost utilizate în cinci studii ale meta-analizei, în restul studiilor PV nu a fost clar definit.

Există mai multe limitări ale studiului de mai sus: 1) PV a fost vag definit, 2) mărimi mici ale eşantioanelor, 3) analiza relaţiei doză-răspuns nu a fost făcută în această meta-analiză, deci, studiul nu a evaluat dacă doza a avut o influenţă asupra răspunsului clinic.

Unele studii recente au arătat un răspuns pozitiv la levodopa la anumiţi pacienţi cu PV. Un studiu a analizat răspunsul L-dopa la 19 de pacienţi cu parkinsonism cu lacune în regiunea ganglionilor bazali la TC şi a constatat un răspuns pozitiv la 17 dintre ei. [6]. Mark şi colab. au prezentat cazul unui pacient cu istoric de tremor de repaus şi postural, rigiditate, boală cerebrovasculară, care a avut efect pozitiv de la tratamentul cu levodopa, autopsia căruia a demonstrat prezenţa bolii cerebrovasculare, fără corpi Lewy – dovezi ale originii vasculare a parkinsonismului în acest caz [9]. Un studiu realizat de Zijlmans et al. [24] pe 17 pacienţi cu PV a demonstrat că tratamentul cu L-dopa (doza medie de 450 mg/zi, diapazonul 100-1000 mg/zi) a indus un răspuns excelent la trei pacienţi, un răspuns bun la 9 pacienţi şi o ameliorare moderată la doi pacienţi în cursul primului an de tratament cu levodopa, în timp ce trei pacienţi nu au prezentat niciun răspuns la dozele de L-dopa de 300-400 mg/zi. Răspunsul suficient la levodopa în acest studiu nu a putut fi corelat cu tipul debutului bolii (acut sau insidios) sau localizarea simptomelor (membrele superioare sau inferioare, uni- sau bilateral) sau oricare dintre trăsăturile clinice dominante (tremor, rigiditate, akinezie sau tulburări de mers). S-a observat, însă, că acest răspuns pozitiv a fost corelat cu prezenţa leziunilor vasculare în sau în apropierea lui tracturilor nigrostriatale, adică infarcte sau lacune ischemice macroscopice, cauzate de spaţii perivasculare lărgite în putamen, nucleul caudat şi globus pallidus sau pierderea microscopică a celulelor în substanţa neagră. Răspunsu pozitiv la pacienţii cu PV din studiul menţionat mai sus a demonstrat prezenţa unor rezerve de terminaţiuni nervoase dopaminergice striatale în cadrul unui tract nigrostriatal disfuncţional, rămase capabile de a transforma L-dopa exogenă în dopamină

şi, astfel, de a restabili transmisia dopaminergică. Absenţa unui răspuns L-dopa la alţi pacienţi cu leziuni nigrostriatale poate fi din cauza creşterii insuficiente a eferenţelor ganglioni bazali de către L-dopa care, nu a putut compensa activitatea talamocorticală disfuncţională [24].

Datele literaturii despre dozajul adecvat de levodopa în PV sunt restrânse. Datorită frecvenţei înalte a tulburărilor cognitive şi comportamentale ale acestor pacienţi, ei nu tolerează medicamente antiparkinsoniene la fel de bine precum pacienţii cu BP. Clinicienii ar trebui să țină cont de faptul că există riscul de agravare a confuziei, agitaţiei şi chiar instabilităţii posturale levodopa-induse la pacienţii cu PV [19]. Dozele crescute de levodopa (50% extra), deşi cu beneficii clinice aparente în bradikinezie şi rigiditate, nu se traduc neapărat într-un beneficiu echivalent al tulburărilor de mers. Reţelele nondopaminergice pot fi afectate în mod diferit de patologia vasculară şi, prin urmare, pot fi mai puţin receptivă la dopamină. Mersul poate fi un obiectiv complementar în cadrul dozării individualizate a levodopei în PV. Gago şi colab. [5] au demonstrat îmbunătăţiri ale diferitor aspecte ale mersului, inclusiv vitezei de mers, lungimii pasului, împingerii, ca urmare a unei doze supermaximale $\geq 150\%$ de dimineată. Aproximativ o treime dintre pacienţii cu parkinsonism vascular, în particular cei care răspund la levodopa şi nu au paralizie verticală a privirii sau freezing, au o îmbunătăţire tranzitorie a mersului după eliminarea a 35-40 ml de lichid cefalorahidian [13].

Concluzie

Observaţiile de mai sus au concluzionat că, în funcţie de localizarea leziunilor vasculare, pacienţii cu PV pot avea caracteristici clinice identice cu BP idiopatică. La fel, pacienţii cu dovezi imagistice de leziuni nigrostriatale, tind să beneficieze mai mult de tratamentul cu levodopa, decât pacienţii cu leziuni subcorticale ale materiei albe. Datele disponibile au arătat că nu există particularităţi clinice sau imagistice care să coreleze cu răspunsul la levodopa. Doar imagistica funcţională SPECT care demonstrează deficienţa de dopamina-transportator este în măsură să prezică un răspuns mult mai bun la tratamentul cu levodopa. Astfel, studiile actuale SPECT, sugerează că PV pur dopa-responsiv, se datorează leziunilor ischemice sau hemoragice, care conduc la o deficienţă dopaminergică presinaptică cu localizare în: substanţa neagră, globus pallidus pars externa, nucleul ventro-lateral al talamusului sau în calea nigrostriatală. Doza adecvată de levodopa pentru un rezultat clinic favorabil nu a fost încă definită, singurul studiu în literatură sugerând o doză de 450 mg pe zi. Îmbu-

nățăirea simptomelor motorii și îmbunătățirea profilului mersului pot fi utilizate ca instrumente pentru măsurarea rezultatelor clinice ale tratamentului cu levodopa. În răutăirea confuziei, agitației și instabilității posturale pot limita dozele de medicament. În practica clinică, toți pacienții cu suspexie clinică de PV, în special cei cu leziuni în sau în apropiere de căile nigrostriatale și alte căi dopaminergice evidențiate prin IRM, indiferent de tipul debutului bolii sau de caracteristicile clinice dominante, ar trebui să primească un tratament cu L-dopa în doză adecvată > 450 mg/zi, pentru o perioadă suficient de lungă de timp, cel puțin 1 an, înainte de a concludiona prezența sau absența răspunsului.

Bibliografie

1. Alarcon F., Zijlmans J.C., Dueñas G., Cevallos N. *Post-stroke movement disorders: Report of 56 patients*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2004; 75:1568-74.
2. Benamer H.T., Grosset D.G. *Vascular parkinsonism: A clinical review*. Eur. Neurol., 2009; 61:11-5.
3. Burnett M.S., Witte R.J., Ahlskog J.E. *Swiss cheese striatum: Clinical implications*. JAMA Neurol., 2014; 71:735-41.
4. De Reuck J., Sieben G., de Coster W., Vander Ecken H. *Parkinsonism in patients with cerebral infarcts*. Clin. Neurol. Neurosurg., 1980; 82:177-85.
5. Gago M., Ferreira F., Mollaei N., Rodrigues M., Sousa N., Bicho E., et al. *Gait analysis as a complementary tool in the levodopa dose decision in Vascular Parkinson's Disease*. Mov. Disord., 2017; 32 (suppl 2).
6. Inzelberg R., Bornstein N.M., Reider I., Korczyn A.D. *Basal ganglia lacunes and parkinsonism*. Neuroepidemiology, 1994; 13:108-12.
7. Joutel A., Dodick D.D., Parisi J.E., et al. *De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL*. Ann. Neurol., 2000; 47:388-391.
8. Kalra S., Grosset D.G., Benamer H.T.: *Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review*. Mov. Disord., 2010; 25:149-156.
9. Mark MH, Sage JJ, Walters AS, Duvoisin RC, Miller DC. *Binswanger's disease presenting as levodopa-responsive parkinsonism: Clinicopathologic study of three cases*. Mov. Disord. 1995; 10:450-4.
10. Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A., et al. *Diagnostic strategies in CADASIL*. Neurology, 2002; 59:1134-1138.
11. Mehanna R, Jankovic J. *Movement disorders in cerebrovascular disease*. Lancet Neurol. 2013; 12:597-608.
12. Miguel-Puga A., Villafuerte G., Salas-Pacheco J., Arias-Carrión O. *Therapeutic interventions for vascular parkinsonism: A Systematic review and meta-analysis*. Front. Neurol., 2017; 8:481.
13. Ondo W.G., Chan L.L., Levy J.K.: *Vascular parkinsonism: Clinical correlates predicting motor improvement after lumbar puncture*. Mov. Disord., 2002; 17:91-97.
14. Park J. *Movement disorders following cerebrovascular lesion in the basal ganglia circuit*. J. Mov. Disord., 2016; 9:71-9.
15. Peters S., Eising E.G., Przuntek H., Müller T. *Vascular parkinsonism: A case report and review of the literature*. J. Clin. Neurosci., 2001; 8:268-71.
16. Siniscalchi A., Gallelli L., Labate A., et al. *Post-stroke movement disorders: Clinical manifestations and pharmacological management*. Curr. Neuropharmacol., 2012; 10:254-62.
17. Tan E.K., Chan L.L., Yu G.X., et al.: *Vascular parkinsonism in moyamoya: Microvascularbiopsy and imaging correlates*. Ann Neurol., 2003; 54:836-840.
18. Uehara T., Tabuchi M., Mori E. *Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia*. Stroke, 1999; 30:378-82.
19. Wang T., Sharma S.D., Fox N., et al.: *Description of simple test for CADASIL disease and determination of mutation frequencies in sporadic ischemic stroke and dementia patients*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 69:652-654 2000
20. Winikates J., Jankovic J. *Clinical correlates of vascular parkinsonism*. Arch. Neurol., 1999; 56:98-102.
21. Zijlmans J.C., Katzenschlager R., Daniel S.E., Lees A.J. *The L-dopa response in vascular parkinsonism*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2004; 75:545-7.