

## ARTICOLE DE SINTEZE

C.Z.U.: 616.12 – 009 – 002 : 616.858

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.01>**TULBURĂRILE DE RITM CIRCADIAN ŞI NEURODEGENERAREA PRIN PRISMA BOLII PARKINSON ŞI A TULBURĂRILOR COGNITIVE**

Mădălina CEBUC<sup>1</sup>,  
Lilia ROTARU<sup>2</sup>,  
Adrian LUPUŞOR<sup>1,2</sup>,  
Ion MOLDOVANU<sup>1,2</sup>,  
Oxana GROSU<sup>2</sup>,  
Ghenadie CĂRĂUŞU<sup>1</sup>,  
Victor VOVC<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „N. Testemiţanu”, Chişinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie „D. Gherman”, Chişinău, Republica Moldova

*e-mail: madalinacebuc@gmail.com*

**Rezumat.**

Tulburările de ritm circadian (TRC) se atribuie stilului de viaţă modern caracterizat prin expunere îndelungată la surse de lumină albastră, lucru în ture, stres cronic şi viaţă socială nocturnă. În mod individual, ritmurile circadiene dezorganizate constituie factori de risc în dezvoltarea diferitor patologii, printre care şi cele neurodegenerative. În paralel, observăm îmbătrânirea populaţiei cu creşterea incidenţei bolilor neurodegenerative (BN), declinul cognitiv devenind o problemă societală. Astfel, această sinteză a literaturii îşi propune conturarea interconexiunii TRC - BN - tulburări cognitive din aspect fiziopatologic în baza modelului bolii Parkinson. Obiectivul final al studiului este evidenţierea metodelor de profilaxie a declinului rezervei cerebrale şi cognitive produse de TRC în scopul ameliorării calităţii vieţii prin scăderea anilor de viaţă ajustaţi cu incapacitate (DALY).

**Cuvinte cheie:** tulburările de ritm circadian, boala Parkinson, tulburări cognitive, boli neurodegenerative, demenţa, ceasul circadian, genele CLOCK.

**Abstract: Circadian rhythm disruptions and neurodegeneration through Parkinson disease and cognitive disruptions.**

Circadian rhythm disorders (CRD) result from modern lifestyles characterized by long exposure time to blue light, shift-work, chronic stress and night-time social activities. The disruption of circadian rhythms represents an individual risk factor in the development of various diseases, including neurodegenerative ones. Simultaneously, the demographic ageing is associated with the rising incidence of neurodegenerative diseases (ND), the cognitive decline becoming a societal problem. Thus, this literature review's purpose is to outline the interconnection between CRD – ND – cognitive disruptions from a pathophysiological angle based on the example of Parkinson disease. The final objective of the study is to depict what are the prophylactic measures against brain and cognitive reserve's decline caused by CRD in order to enhance life quality by lowering the DALY index.

**Keywords:** circadian rhythm disorders, Parkinson disease, cognitive disruption, neurodegenerative diseases, dementia, circadian clock, CLOCK genes.

**Резюме: Нарушения циркадных ритмов и нейродегенерация на примере болезни Паркинсона и когнитивных расстройств**

Нарушения циркадных ритмов (НЦР) связаны с современным образом жизни, характеризующимся длительным воздействием источников синего света, сменной работой, хроническим стрессом и ночной общественной жизнью. Дезорганизованные циркадные ритмы являются непосредственно факторами риска развития различных патологий, в том числе нейродегенеративных. В то же время, наблюдается старение населения с увеличением частоты нейродегенеративной заболеваемости (НЗ), снижение когнитивных функций становясь общественной проблемой. Таким образом, данный синтез научной литературы направлен на то, чтобы с физиопатологической точки зрения наметить взаимосвязь между НЦР – НЗ – когнитивными расстройствами на примере болезни Паркинсона. Конечная цель исследования – это перечисление методов профилактики снижения церебрального и когнитивного резерва вырабатываемого НЦР, чтобы улучшить качество жизни за счет сокращения индекса DALY.

**Ключевые слова:** нарушения циркадных ритмов, болезнь Паркинсона, когнитивные расстройства, нейродегенеративные заболевания, деменция, циркадные часы, гены CLOCK.

## Introducere.

În cadrul societății moderne, ritmurile circadiene sunt puse la încercare de numeroși factori perturbatori. Un rol deosebit se atribuie expunerii prelungite la surse luminoase pe tot parcursul zilei – de la iluminarea încăperilor la utilizarea computerelor sau smartphone-urilor până noaptea târziu. La fel, sunt acuzate stilurile de viață foarte active cu program de lucru sau activități sociale nocturne sau în ture, accesul la călătorii intermeridionale și/sau stresul psihemoțional cronic [4,14]. Toți acești factori au ca rezultat dezvoltarea perturbărilor de ritm circadian.

Creșterea indicilor de dezvoltare umană și progresul medicinei sunt factori care contribuie la îmbătrânirea populației în special în țările înalt dezvoltate. Simultan, se înregistrează o creștere a numărului de persoane diagnosticate cu boli neurodegenerative și anume a demențelor. Numărul de cazuri de boală Parkinson s-a dublat pe parcursul ultimilor douăzeci de ani, probabil din cauza perfecționării metodelor de diagnostic sau a majorării expunerii la factori de risc [19]. Declinul cognitiv pe fundalul schimbărilor legate de vârstă devine o problemă de societate obligând adaptarea la necesitățile acestui grup de populații din punct de vedere a managementului medical și logistic.

Prin urmare, această sinteză a literaturii își propune drept obiectiv evidențierea interconexiunii perturbărilor de ritm circadian, maladiilor neurodegenerative și declinului cognitiv. De menționat faptul că tulburările de ritm circadian prezintă factori de risc în procesele neurodegenerative prin inducerea mecanismelor fiziopatogenetice la nivelul sistemului nervos central. Ca model în această lucrare vom utiliza exemplul bolii Parkinson. Finalitatea acestei cercetări fiind evidențierea metodelor de prevenție ce pot fi aplicate pentru ameliorarea calității vieții la nivel societal.

## Materiale și metode.

Acest studiu reprezintă o sinteză de literatură bazată pe analiza 26 de articole publicate în intervalul de ani 2018 – 2022 selectate din bazele de date PubMed, Scopus și UpToDate. Excepție fac două surse din 2015 (Berry & Wagner, 2015; Svensson et al., 2015) care au fost selectate din referințele unor articole.

## Rezultatele studiului.

### I. Ritmurile Circadiene și cogniția

Ritmurile circadiene (RC) reprezintă ciclurile de aproximativ 24 ore generate endogen care coordonează procesele fiziologice într-un organism în scopul menținerii homeostaziei acestuia [1,2]. Ele sunt auto-întreținute prin intermediul unui ceas molecular care persistă indiferent de *zeitgeberi* - indicatorii de timp exogeni. De remarcat capacitatea RC de a se supune fenomenul de *entrainment* (în română: de antre-

nare), ceea ce înseamnă că se pot adapta și fi modulate de *zeitgeberi* precum oscilațiile lumină/întuneric, activitățile sociale sau activitatea fizică [3,4].

Fiecare celulă și țesut în organism prezintă un ceas propriu care funcționează de sine stătător constituind ritmuri circadiene periferice. În organismul uman, pentru a eficientiza și asigura echilibrul între diverse procese fiziologice, ansamblul ceasurilor periferice sunt coordonate de nucleii suprachiasmatici (NSC) - conglomerări de aproximativ 20 000 neuroni specializați și localizați în hipotalamusul anterior [1]. NSC primește impulsurile direct de la retină prin traktul retinohipotalamic (TRH) astfel, sincronizând ceasul biologic endogen cu informațiile exogene despre oscilațiile lumină/întuneric [5]. Respectiv, lumina e *zeitgeber*-ul cheie în organizarea activității de „*master clock*” sau „*circadian peacemaker*” a neuronilor NSC, iar ciclul somn/veghe constituie principalul ritm circadian [3].

Expunerea la lumină timp îndelungat și la o intensitate mare, va inhiba activitatea secretorie a epifizei prin creșterea impulsurilor de la NSC. La diminuarea luminozității, se produce dezinhibarea glandei pineale cu creșterea treptată a concentrațiilor serice de melatonină – „*hormonul somnului*”. Acest fenomen este baza DMLO – *Dim Light Melatonin Onset* (Melatonina în Lumină Slabă) - care reprezintă unul din cei mai relevanți biomarkeri a ritmului circadian [5,6]. Trebuie de menționat că receptorii informației fotonice la nivelul retinei – *intrinsically photosensitive retinal ganglionar cells* (ipRGCs) – funcționează independent de calea optică, astfel, cecitatea nu va afecta ritmurile circadiene și DMLO rămâne un marker relevant [7].

La nivelul fiecărei celule, indiferent de *zeitgeberi*, pe o perioadă de 24 ore este exprimat „*core molecular clock*” – ceasul molecular principal. Funcționarea acestuia este bazată pe un *transcription-translation feedback loop* constituită din componenta pozitivă (BAML1-CLOCK) și cea negativă (PER-CRY) [2,7]. Respectiv, heterodimerul BMAL1-CLOCK este factor de transcriere pentru proteinele PER și CRY, care la rândul lor vor inhiba țintit sinteza BMAL1. Acest proces este susținut de un set de bucle transcripție/translație adiționale care implică proteinele REV-ERB și ROR - prima inhibă, iar a doua stimulează sinteza BMAL1 [2,8].

Procesele cognitive ne asigură o interacțiune eficientă cu mediul înconjurător prin integrarea și analiza diferitelor informații, acumularea de cunoștințe, amintiri și modelarea comportamentului în relație cu acestea [9]. Performanțele cognitive manifestă ritmicitate circadiană și homeostatică. Prin urmare, calitatea atenției, memoriei sau funcției executive oscilează

pe parcursul unei zile: performanțe înalte fiind înregistrate între orele 10h00-14h00 și 16h00-22h00, iar performanțe reduse între orele 14h00-16h00, noaptea târziu și dimineața devreme [9,10]. Suplimentar, asupra capacităților cognitive acționează: cronotipul persoanei (tip „priveghetoare” sau „bufniță”), gradul de expunere la lumină pe parcursul zilei și oscilațiile în temperatura bazală [10]. Merită menționat rolul melatoninei în asigurarea rezervei cognitive și capitalului neurobiologic prin efectul antiinflamator, anti-oxidant, anti-apoptotic sau de restabilire sinaptică și neurogeneză, în deosebi la nivelul *hippocampus*-ului [11,12]. Astfel, un ciclu somn-veghe stabil va contribui la ameliorarea flexibilității, capacității și eficienței rețelelor inter-neuronale și a capacităților de compensare a sistemului nervos central [13].

## II. Tulburările de ritm circadian

Tulburările de ritm circadian (TRC) apar prin pierderea sincronității dintre ritmurile circadiene generate endogen și cele exogene (de mediu, preferate de individ) [4,14]. Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor de Somn – Ediția 3 (ICSD - 3) propuse de Academia Americană a Medicinii Somnului, TRC presupun o desincronizare a ritmurilor pe o perioadă de cel puțin trei luni, excepția de la criteriul de timp fiind sindromul jet-lag (de decalaj orar) [4].

Diverse aspecte din stilul de viață modern pot fi atribuite dezvoltării perturbărilor de ritm circadian precum iluminarea nocturnă, stilul de viață hectic și stresul excesiv. În prim plan, poate fi incriminată democratizarea iluminării, computerelor și smartphone-urilor care a dus la o supraexpunere la lumină, în special în perioada întunecată a zilei, conducând la perturbări ale ciclului somn-veghe. Aceasta se explică prin sensibilitatea sporită a neuronilor ipRGC la lumina albastră ( $\lambda=480\text{nm}$ ) emisă de ecrane care produce inhibarea sintezei de melatonină și rezultă cu un avans de fază a RC [3]. Idem, expunerea cronică la stres majorează producția de catecolamine și glucocorticoizi care produc supraexcitarea sistemului nervos central ceea ce rezultă cu diminuarea calității somnului. Alte cauze includ răspândirea călătoriilor inter-meridionale și lucrului în ture care favorizează patern-uri de somn iregulare.

Etiopatogenetic, TRC pot fi cauzate prin afectarea componentei interne sau a celei externe/de mediu, iar în dependență de acțiunea alterantă produsă asupra perioadei RC se va manifesta prin avansare sau întârziere de fază [14]. Se disting patru perturbări de ritm circadian ce implică ritmurile generate endogen: ciclul somn-veghe cu avans se fază, ciclul somn-veghe cu întârziere de fază, ciclul somn-veghe non-24-ore, ciclul somn-veghe iregular. TRC produse de factori externi

sunt sindromul de jet-lag (călătorii inter-meridionale, de decalaj orar) și shift-work (lucrul în ture) [14].

Diagnosticul tulburărilor de ritm circadian se realizează prin intermediul tabloului clinic. Conform ICSD-3 o serie de criterii trebuie să fie îndeplinite pentru a pune acest diagnostic: prezența unui ciclu somn-veghe dezorganizat; insomnia și/sau somnolență excesivă; deteriorarea funcției neuro-comportamentale. Pentru a ajuta la depistarea acestor semne pot fi utilizate o serie de metode obiective: jurnalul de somn, actinografia încheieturii mâinii, dozarea melatoninei serice, termometria temperaturii bazale a corpului [14].

Perturbările de ritm circadian nu se limitează la simpla afectare a calității somnului, ci prezintă un factor predispozant la apariția diferitor maladii. Se evidențiază rolul lor în patologia cardiovasculară, oncologică, psihiatrică sau în sindroamele metabolice [5]. La fel, TRC contribuie la dezvoltarea bolilor neurodegenerative, printre care se regăsește boala Parkinson. În cazul acesteia, TRC reprezintă atât un factor de risc cât și un semn prodromal al bolii care uneori se poate manifesta zeci de ani înainte de alte simptome specifice [15]. Astfel, se argumentează interesul studierii ritmurilor circadiene ca țintă în tratamentul și prevenirea bolii Parkinson.

## III. Bolile neurodegenerative

Bolile neurodegenerative (BN) sunt un grup de patologii asociate înaintării în vârstă caracterizate prin degradarea treptată a structurilor neuronale și a funcțiilor SNC [16,17]. Tabloul clinic al BN se descrie printr-un colaj de simptome produse de declinul componentei neurocognitive, motorie și circadiene, la baza cărora se află acumularea de produse proteice alterate [17,18].

În regiunea europeană OMS, patologiiile neurologice ocupă a treia poziție după cele cardiovasculare și oncologice în baza DALY - „*Disability Adjusted Life Years*”, care semnifică din engleză numărul de ani pe care bolnavul îi petrece trăind cu o anumită patologie. Top trei-ul patologiiilor neurologice după DALY în Europa este compus din: accidentele vasculare cerebrale, demențele și cefaleele. Astfel, demențele constituie a doua cea mai frecventă sursă de DALY, cu 25% [23-28%], în țările Uniunii Europene (27 țări și Regatul Unit) conform Global Burden Study 2016, în perioada de studiu 1990-2016 [19]. Aceste date epidemiologice sugerează ponderea crescândă pe care o au BN în societate, în special ținând cont de îmbătrânirea populației și de evoluția lor trenantă.

Diferențierea dintre diversele tipuri de boli neurodegenerative se efectuează în baza tabloului clinic sau a modificărilor fiziopatologice. Tabloul clinic va

fi mai ilustrativ în contextul stadiilor incipiente ale bolii fiind mai ușoară depistarea structurilor neuronale implicate. Respectiv, declinul funcțiilor cerebrale înalte, cogniției și instalarea demenței sunt specifice afectării neocortexului, *hippocampus*-ului, sistemului limbic sau/și a complexului *entorhinal* [17]. Din acest grup de BN face parte boala Alzheimer, demența fronto-temporală sau cu corpi Lewy. Disfuncțiile motorii hipo-/hiperkinetice definesc afectarea ganglionilor bazali, talamusurilor, ariilor corticale motorii, nucleilor motori periferici, nucleilor cerebelari sau a trunchiului cerebral [17,18]. Printre acestea se deosebesc boala Parkinson, boala Huntington sau scleroza amiotrofică laterală.

Modificările fiziopatologice de bază în BN implică metabolismul proteic care rezultă cu acumulări de proteine intra-/extracelulare cu proprietăți fizico-chimice modificate sau *misfolding* (modificarea post-translațională defectuoasă caracterizată prin plierea greșită a proteinelor). În dependență de tipul de proteină depozitat în SNC, se deosebesc: tau-patiile (boala Alzheimer, demența fronto-temporală), alpha-sinucleinopatii (boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, atrofia multisitemica), TDP-43 (TAR DNA binding protein 43) proteinopatii (demența LATE – Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy), FUS/FET proteinopatii (scleroza amiotrofică laterală), bolile prionice, bolile cu repetiții trinucleotidice (boala Huntington), neuroserpinopatii (*Familial Encephalopathy with Neuroserpin Inclusion Bodies* - FENIB), ferritinopatii, amiloidozele cerebrale (boala Alzheimer) [17,20,21].

Dintre BN citate mai sus, prioritate în acest review a literaturii i se atribuie bolii Parkinson (BP). Boala Parkinson este o patologie neurodegenerativă cronică, progresivă caracterizată clinic prin deficit motor: bradikinezie cu tremor de repaus sau/și rigiditate; care răspunde la terapia dopaminergică [7,22]. Reprezintă forma cea mai frecventă de parkinsonism. De asemenea, cuprinde un spectru de simptome non-motorii: perturbări de somn, declin cognitiv, disosmia sau constipația [18]. Din punct de vedere fiziopatologic, BP se atribuie pierderii neuronilor dopaminergici din *substantia nigra pars compacta* și *locus coeruleus*; și acumularea de corpi Lewy formați din agregate de alpha-sinucleine fibrilară și ubiquitine [7,23].

#### **IV. Corelația dintre tulburările de ritm circadian și neurodegenerarea**

Din aspectul fiziopatologic, tulburările de ritm circadian și bolile neurodegenerative descriu o relație de bidirecționalitate – una conducând la alta și vice-versa. Acest studiu analitic se axează pe mecanismele prin care TRC contribuie la dezvoltarea și

progresarea BN. Astfel, identificăm trei verigi patogenetice principale: dismetabolismul proteic al sistemului nervos central, neuroinflamația și mecanisme neuroprotective deficitare.

Dishomeostazia proteică în BN se explică prin acumularea în diversele compartimente a SNC a proteinelor proteice degradate sau *misfolded*, diseminarea acestora și incompetența mecanismelor de clearance. În boala Parkinson, diverse modificări genetice sau epigenetice duc la sinteza de proteine neuronale cu modificări conformaționale care au tendință spre acumulare formând incluziuni citozolice [24]. Pot fi exemplificate: alpha-sinucleina (gena SNCA) implicată fiziologic în activitatea sinaptică; Parkin (gena PARK2) și PINK1 (gena PARK6) proteine asociate activității mitocondriale [18,23]. Respectiv, în cazul perturbărilor de ritm circadian vor fi compromise mecanismele de clearance intracelular al neuronilor prin activitatea redusă a *ubiquitin-proteasome*-ului, *endosomal-lysosomal pathway* și exocitozei [25]. Idem, în TRC se atestă defecte de clearance a interstițiului prin inactivarea proteazelor interstițiale, reducerea autofagiei gliale, scăderea excreției deșeurilor proteice pe calea sistemului limfatic și a barierei hematoencefalice [11].

Una din funcțiile ritmului circadian este reglarea activității sistemului imun. S-a observat că în perioada de veghe sinteza crescută de BMAL1 și scăzută de REV-ERB se asociază cu stimularea producției de citokine proinflamatorii [4,13]. Respectiv, tulburările de ritm circadian, cu somn de durată scurtă și necalitativ perturbă imunitatea înăscută și dobândită periferică creând terenul unei stări inflamatorii cronice sistemice care se răsfrânge inclusiv asupra sistemului nervos central.

Starea sistemică proinflamatorie cronică duce la activarea celulelor gliale. Microglioza și astroglioza reactivă se traduc prin modificarea micromediului SNC care se soldează cu producție sporită de citokine și specii reactive de oxigen (ROS) toxice pentru celulele nervoase, scăderea capacității de eliminare a deșeurilor proteice prin autofagie și reducerea dimensiunilor spațiului limfatic (spațiul perivascular Virchow-Robin) [6,7,16]. În cazul bolii Parkinson, neuroinflamația produce disfuncția severă a neuronilor dopaminergici. Prin oxidarea glutatationului de către ROS cu conversia glutamatului și cisteinei în polipeptidele glutamil și cistinil, se inhibă lanțul respirator mitocondrial și activitatea *proteasome*-ului 26S [7]. Prin urmare, se pierd capacitățile de detoxifiere a neuronului și se acumulează deșeuri proteice intracitozolice care au ca finalitate declanșarea apoptozei.

Un alt mod prin care ar influența TRC în dezvoltarea BP este teoria producției de alpha-sinucleină în tractul gastro-intestinal (TGI). Respectiv, afectarea

imunității periferice și regimurile alimentare neconforme RC duc la alterarea microbiotului TGI ceea ce amplifică inflamația locală [16]. S-a observat că inflamația cronică produsă duce la sinteza și agregarea în celulele nervoase ale TGI a unor cantități sporite de alpha-nucleină care prin sistemul de translocare axonală retrogradă a nervului vag ajung la nivelul SNC favorizând dezvoltarea BP [8]. Acest mecanism ar explica apariția cazurilor sporadice de boala Parkinson, ipoteza fiind susținută de riscul scăzut de dezvoltare a BP la pacienții cu vagotomie [16, 27].

Modificările neurodegenerative în prezența tulburărilor de ritm circadian sunt datorate inclusiv debalansării dintre factorii agresori și cei protectori. Principalele efecte neuroprotective sunt asigurate de melatonină – hormon reglator al ritmurilor circadiene, ale cărei concentrații serice maxime sunt la miez de noapte [12]. Printre numeroasele efecte pe care le are se numără: *scavenger* de ROS, antioxidant, degradează granulele de stres, inhibă sinteza enzimelor pro-apoptoză și proinflamatorii, stabilizarea potențialelor membranare și reducerea stărilor de hiperexcitabilitate neuronale, promovarea neurogenezei indusă de BDNF [8, 18]. Acțiunea protectivă specifică melatoninei în boala Parkinson se traduce prin stimularea sintezei de dopamină, inhibă apoptoza prin scăderea sintezei caspazelor 3 și crește exprimarea Bcl2 (*B-cell lymphoma 2 protein*) față de Bax (*Bcl2 associated X protein*), inhibă activarea NFκB (*Nuclear Factor kappa B*) și sinteza COX2 (*ciclo-oxigenaza 2*) [18]. De asemenea, contribuie la ubiquitarea alpha-sinucleinelor, activarea proteazomului și autofagiei acestora.

Tulburările de ritm circadian contribuie la declinul cognitiv în mod independent de modificările involutive asociate vârstei. Unul din mecanismele incriminate este microglioza hipocampală indusă de neuroinflamare [6], aceasta fiind o structură sensibilă la mediul citokinic. TRC pot conduce la apăsarea picurilor de melatonină și respectiv concentrații reduse în cadrul ciclurilor somn/veghe dezorganizate [10]. Respectiv, efectele protective ale hormonului somnului sunt insuficiente. Idem, contribuie stresul cronic în particular sindromul de stres post-traumatic [16]. Trebuie de luat în considerare faptul că gravitatea manifestării deficitului cognitiv poate varia în baza rezervei cognitive sau/și cerebrale a individului. Astfel, o persoană ce dispune de un capital neurobiologic înalt – multiple conexiuni sinaptice, și o capacitate de adaptabilitate sporită va fi mai puțin afectată de modificările patologice [13].

### Concluzii și recomandări

Sinteza de literatură a reliefat importanța studierii tulburărilor de ritm circadian ca factor predispozant în dezvoltarea modificărilor neurodegenerative și

progresia declinului cognitiv prin evidențierea interconexiunii acestora. Demențele constituie patologii geriatrice ale căror prevalență crește și duce la majorarea DALY la nivel global, în mod deosebit în țările cu indice de dezvoltare înalt. La rândul lor, ritmurile circadiene dezorganizate pe fondul stilului de viață contemporan contribuie la alterarea homeostaziei neuronale și accelerarea instalării deficitului cognitiv. Astfel, principalele mecanisme fiziopatologice incriminate sunt dismetabolismul proteic, neuroinflamația și pierderea capacităților protective neuronale. În timp, ele conduc la alterări din ce în ce mai pronunțate în mediul sistemului nervos central cu instalarea neurodegenerării prin pierderea capitalului neurobiologic și într-un final a rezervei cognitive.

Sublinierea relevanței ritmurilor circadiene în menținerea rezervei cerebrale și cognitive, obligă elaborarea unor strategii noi de combatere a proceselor neurodegenerative în contextul îmbătrânirii demografice. Prin urmare, pot fi oferite o serie de recomandări care vor reduce în timp rata de dezvoltare și progresie a afectării neuronale. În special, trebuie de optimizat timpul petrecut în fața ecranelor în special înainte de somn. Astăzi majoritatea smartphone-urilor și laptop-urilor posedă opțiunea de „*eye comfort shield*” (ecran de confort pentru ochi) care este recomandată de activat spre seară pentru a diminua efectul excitator a luminii albastre. Suplimentar este încurajată activitatea fizică regulată pentru efectele sale anti-inflamatorii și de diminuare a stresului psiho-emoțional. Respectarea dietei alimentare și favorizarea unui microbiot gastro-intestinal echilibrat sunt, idem, cheie în evitarea neuroinflamației. Adaptarea activității intelectuale la specificul circadian al proceselor cognitive pot asigura pe viitor plafonarea efectelor senescenței neuronale asupra cogniției printr-un grad înalt de adaptabilitate și compensare.

**Contribuție.** Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului Program de Stat 20.80009.8007.39.

### Referințe:

1. Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):307-318. doi:10.1016/S1474-4422(18)30461-7
2. Lananna B V., Musiek ES. The wrinkling of time: Aging, inflammation, oxidative stress, and the circadian clock in neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2020;139(March). doi:10.1016/j.nbd.2020.104832
3. Berry RB, Wagner MH. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. *Sleep Medicine Pearls.* Published online 2015:626-634. doi:10.1016/b978-1-4557-7051-9.00040-1
4. Steele TA, St Louis EK, Videnovic A, Auger RR. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: a Contempo-

- rary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):53-74. doi:10.1007/s13311-021-01031-8
5. Hou Y, Liu L, Chen X, Li Q, Li J. Association between circadian disruption and diseases: A narrative review. *Life Sci*. 2020;262. doi:10.1016/j.lfs.2020.118512
6. Carter B, Justin HS, Gulick D, Gamsby JJ. The Molecular Clock and Neurodegenerative Disease: A Stressful Time. *Front Mol Biosci*. 2021;8(March):1-18. doi:10.3389/fmolb.2021.644747
7. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée JN. Circadian rhythms, Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Story of Parkinson's Disease. *Cells*. 2020;9(2):1-15. doi:10.3390/cells9020314
8. Kinoshita C, Aoyama K, Nakaki T. *Neuroprotection Afforded by Circadian Regulation of Intracellular Glutathione Levels: A Key Role for MiRNAs*. Vol 119. Elsevier B.V.; 2018. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.023
9. Valdez P. *Circadian Rhythms in Attention*. Vol 92.; 2019.
10. Gonzalez MMC, Desseilles M, Peirson SN, et al. Light and Cognition: Roles for Circadian Rhythms, Sleep, and Arousal. *Front Neuroendocrinol*. 2018;9:1. doi:10.3389/fneur.2018.00056
11. Wu H, Dunnett S, Ho YS, Chang RCC. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2019;54:100764. doi:10.1016/j.yfrne.2019.100764
12. Cardinali DP. *Melatonin and Healthy Aging*. Vol 115. 1st ed. Elsevier Inc.; 2021. doi:10.1016/bs.vh.2020.12.004
13. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's and Dementia*. 2020; 16(9):1305-1311. doi:10.1016/j.jalz.2018.07.219
14. Goldstein CA. Overview of circadian sleep-wake rhythm disorders. *UpToDate*. Published online 2022:1-33.
15. Wilckens KA, Chahine LM. Sleep and circadian rhythms in the treatment, trajectory, and prevention of neurodegenerative disease. *Neurobiol Dis*. 2020; 145(September). doi:10.1016/j.nbd.2020.105075
16. Madore C, Yin Z, Leibowitz J, Butovsky O. Microglia, Lifestyle Stress, and Neurodegeneration. *Immunity*. 2020; 52(2):222-240. doi:10.1016/j.immuni.2019.12.003
17. Kovacs GG. *Concepts and Classification of Neurodegenerative Diseases*. Vol 145. 1st ed. Elsevier B.V.; 2018. doi:10.1016/B978-0-12-802395-2.00021-3
18. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular mechanisms of melatonin: Insight from neurodegenerative diseases. *Biomolecules*. 2020;10(8):1-26. doi:10.3390/biom10081158
19. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2020; 5(10):e551-e567. doi:10.1016/S2468-2667(20)30190-0
20. Mendoza-Velásquez JJ, Flores-Vázquez JF, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens BM, Siepmann T. Autonomic Dysfunction in  $\alpha$ -Synucleinopathies. *Autonomic Dysfunction in  $\alpha$ -Synucleinopathies Front Neurol*. 2019; 10:363. doi:10.3389/fneur.2019.00363
21. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): Consensus working group report. *Brain*. 2019;142(6):1503-1527. doi:10.1093/brain/awz099
22. Caproni S, Colosimo C. Diagnosis and Differential Diagnosis of Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):13-24. doi:10.1016/j.cger.2019.09.014
23. De Lazzari F, Bisaglia M, Zordan MA, Sandrelli F. Circadian rhythm abnormalities in parkinson's disease from humans to flies and back. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):1-22. doi:10.3390/ijms19123911
24. van Heesbeen HJ, Smidt MP. Entanglement of Genetics and Epigenetics in Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2019;13(March):1-15. doi:10.3389/fnins.2019.00277
25. Wu H, Dunnett S, Ho YS, Chang RCC. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2019;54(January):100764. doi:10.1016/j.yfrne.2019.100764
26. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science (1979)*. 2020; 56(October):50-56.
27. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2015; 78(4):522-529. doi:10.1002/ana.24448