

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

**BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE**

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

2(47)/2015

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005. Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru publicarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatărilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al IMSP, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

CHIȘINĂU 2015

REDACTOR-ŞEF

Gheorghe Țîbîrnă, prof., academician
AŞ, Moldova

REDACTORI-ŞEFI ADJUNCŢI

Ion Ababii, prof., academician
AŞ, Moldova

Stanislav Groppa, prof., academician
AŞ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Olga Tagadiuc, doctor habilitat în şt. med.,
conf. univ.

COLEGIUL DE REDACŢIE

Gheorghe Ghidirim, prof., academician AŞ,
Moldova

Teodor Furdui, prof., academician AŞ, Moldova

Vladimir Hotineanu, prof., membru coresp. AŞ,
Moldova

Gheorghe Paladi, prof., academician AŞ, Moldova

Eva Gudumac, prof., academician AŞ, Moldova

Mihai Popovici, prof., academician AŞ, Moldova

Nicolae Opopol, prof., membr. coresp. AŞ,
Moldova

Eremia Zota, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova

Ion Corcimaru, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova

Constantin Eţco, doctor habilitat prof., Moldova

Viorel Prisacari, prof., membru coresp. AŞ,
Moldova

Victor Ghicavii, prof., membr. coresp. AŞ,
Moldova

Mihail Davidov, prof., academician AŞMR,
Moscova

Aliiev Mamed, prof., academician AŞMR, Moscova

Vladimir Poleacov, prof., membr. coresp. AŞMR,
Moscova

Eugen Cioinzonov, prof., academician AŞMR,
Tomsk

Igori Şepotin, doctor habilitat, prof., Kiev

Nicolai Brico, prof., academician AŞMR, Moscova

Valeriu Prostimolotov, doctor habilitat, prof.,
Odessa, Ucraina

Robert Piet van Oort, profesor, doctor, Groningen,
Olanda

Irinel Popescu, profesor, doctor, Bucureşti,
România

Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca,
România

Grigore Băciuţ, profesor, doctor, Cluj-Napoca,
România

Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-Napoca,
România

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iaşi, România

Norina Consuela Fornă, profesor, doctor, Iaşi,
România

Valentina Stratan, doctor în biologie, conferenţiar
cercetător, Moldova

Victor Cernat, doctor habilitat, prof., Moldova

Ion Bahnarel, doctor habilitat, prof., Moldova

Ion Lupan, doctor habilitat, prof., Moldova

Victor Botnaru, doctor habilitat, prof., Moldova

Constantin Iavorschi, doctor habilitat, prof.,
Moldova

Aurel Grosu, doctor habilitat, prof., Moldova

Constantin Spînu, doctor habilitat, profesor,
Moldova

Ion Țîbîrnă, doctor habilitat, profesor, Moldova

Ion Moldovanu, doctor habilitat, profesor,
Moldova

Nicolae Gladun, doctor habilitat, profesor, Moldova

Victor Vovc, doctor habilitat, profesor, Moldova

Leonid Chişlaru, doctor în medicină, Moldova

Rodica Tarnarutcaia, cercetător ştiinţific stagiar,
Moldova

Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova

Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova

Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Spînu, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Țăbărnă, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Vovc, prof., MD, DMSci, Moldova

Leonid Chişlaru, MD, CMSci, Moldova

Rodica Tarnarutcaia, researcher, intern, Mol-
dova

COPERTĂ: *Ion Timotin*

Adresa redacţiei:

Bd. Ştefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
MD 2001, Chişinău, Republica Moldova;
Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40
e-mail: sectiamed@asm.md

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик
АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова

Станислав Гроппа, проф., академик
АН, Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Олга Тагадиук, д.м.н., конф. унив.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова

Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова

Хотиняну Владимир, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова

Палади Георге, академик АН, проф., Молдова

Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова

Попович Михай, академик АН, проф.,
Молдова

Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова

Зота Еремия, чл.-корр., АН, проф., Молдова

Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Ещко Константин, д.м.н., проф., Молдова

Присакарь Виорел, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова

Гикавый Виктор, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова

Давыдов Михаил, академик РАМН, проф.,
Москва, Россия

Алиев Мамед, академик РАМН, проф., Москва,
Россия

Поляков Владимир, чл.-корр. РАМН, проф.,
Москва, Россия

Чойнзонов Евгений, академик РАМН, проф.,
Томск, Россия

Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина

Брико Николай, академик РАМН, профессор,
Москва, Россия

Простомолотов Валерий, д.м.н., проф.,
Одесса, Украина

Роберт Пиет ванн Оорт, проф., Гронинген,
Голландия

Попеску Иринел, проф., Бухарест, Румыния

Костин Николае, проф., Клуж-Напока,
Румыния

Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния

Еремия Александру, проф., Клуж-Напока,
Румыния

Иван Аурел, профессор, др., Иашь, Румыния

Форна Норина Консуэла, профессор, др.,
Иашь, Румыния

Стратан Валентина, к.м.н., доцент, Молдова

Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Бахнарел Ион, д.м.н., проф., Молдова

Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова

Ботнaru Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Яворски Константин, д.м.н., проф., Молдова

Гросу Аурел, д.м.н., проф., Молдова

Спыну Константин, д.м.н., проф., Молдова

Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова

Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова

Гладун Николай, д.м.н., проф., Молдова

Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Кишлару Леонид, к.м.н., Молдова

Тарнарукская Родика, науч. сотрудник,
Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țîbîrnă, MASci
academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof.,
Moldova

Stanislav Groppa, MASci academician, prof.,
Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Olga Tagadiuc, prof. MD, DM Sci

EDITORIAL BOARD

Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician,
Moldova

Teodor Furdui, prof., ASci academician, Mol-
dova

Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci,
Moldova

Gheorghe Paladi prof., ASci academician,
Moldova

Eva Gudumac, prof., ASci academician, Mol-
dova

Mihai Popovici, prof., ASci academician,
Moldova

Nicolae Opopol, prof., ASci Corr.Membr.,
Moldova

Eremia Zota, prof., ASci Corr.Membr., Moldova

Ion Corcimaru, prof, ASci Corr.Membr., Mol-
dova

Constantin Eţco, prof., MD, DMSci, Moldova

Viorel Prisacari, prof, ASci Corr.Membr.,
Moldova

Victor Ghicavâi, prof, ASci Corr.Membr.,
Moldova

Mihail Davâdov, prof., RAMSci academician,
Moscow

Mamed Aliiev, prof., RAMSci academician,
Moscow

Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr. Membr.,
Moscow

Choyazonov Evgheniy, prof., RAMSci academi-
cian, Tomsk

Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain

Nikolai Brico, academician PAMSci, prof.,
Moscow, Russia

Valeriy Prostimolotov, prof. MD, DM Sci
Odessa, Ukrain

Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda

Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania

Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania

Grigore Băciuţ, prof. Cluj-Napoca, Romania

Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iaşi, Romania

Norina Consuela Fornă, prof., doctor, Iaşi,
Romania

Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova

Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova

Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Spânu, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Țăbărnă, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Vovc, prof., MD, DMSci, Moldova

Leonid Chişlaru, MD, CMSci, Moldova

Rodica Tarnarutcaia, researcher, intern, Mol-
dova

SUMAR

Andrei Uncuța. Aspectul comunicării în managementul administrativ al instituțiilor medico-sanitare.

NEUROLOGIE
REVISTE ALE
LITERATURII

Oxana Jugurt, Eugen Gavriliuc, Vitalie Lisnic, Svetlana Pleșca, Marina Sangheli. Actualități în diagnosticul și tratamentul polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice.

Svetlana Pleșca, Marina Sangheli, Vitalie Lisnic, Aurel Bodiș, Inga Cușnir. Actualități în diagnosticul și tratamentul durerii lombare (recomandări de management în baza ghidurilor internaționale).

Cristina Marcoci, Vitalie Lisnic, Marina Sangheli, Svetlana Pleșca, Larisa Chetrari. Actualități în diagnosticul și tratamentul nevralgiei postherpetice.

Pavel Gavriliuc, Vitalie Lisnic, Mihail Gavriliuc. Actualități în Miastenia Gravis.

Tatiana Musteață, Oleg Pascal, Olga Golubev, Angela Feodorovici, Tatiana Cucu. Actualități în problema osificării heterotopice neurogene. Revista literaturii.

Alexandru Andrușca, Mihail Gavriliuc. Cercetarea perspectivelor de tratament prin metoda de stimulare cerebrală profundă la pacienții cu maladia Parkinson.

Elena Costru-Tașnic, Tatiana Pleșcan, Mihail Gavriliuc, Elena Manole, Olesia Odainic. Complicația prin transformare hemoragică a accidentului vascular cerebral ischemic: factori predictivi clinici, imagistici și de laborator (Revista literaturii).

SUMMARY

Andrei Uncuța. Communication aspects in administrative management of health care institutions.

NEUROLOGY
NEUROSURGERY

Oxana Jugurt, Eugen Gavriliuc, Vitalie Lisnic, Svetlana Pleșca, Marina Sangheli. News in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

Svetlana Pleșca, Marina Sangheli, Vitalie Lisnic, Aurel Bodiș, Inga Cușnir. Actualities in the diagnosis and treatment of low back pain (management recommendations based on international guidelines).

Cristina Marcoci, Vitalie Lisnic, Marina Sangheli, Svetlana Pleșca, Larisa Chetrari. News in diagnosis and treatment of postherpetic neuralgia.

Pavel Gavriliuc, Vitalie Lisnic, Mihail Gavriliuc. News in Myasthenia Gravis.

Tatiana Musteață, Oleg Pascal, Olga Golubev, Angela Feodorovici, Tatiana Cucu. Actualities in neurogenic heterotopic ossification. Literature review.

Alexandru Andrușca, Mihail Gavriliuc. Research of treatment perspectives using deep brain stimulation in patients with Parkinson's Disease.

Elena Costru-Tașnic, Tatiana Pleșcan, Mihail Gavriliuc, Elena Manole, Olesia Odainic. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: clinical, imaging and laboratory predictive factors (Review article).

СОДЕРЖАНИЕ

Андрей Ункуца. Аспекты коммуникативного акта управления в медицинских учреждениях.

НЕВРОЛОГИЯ
НЕЙРОХИРУРГИЯ

Оксана Жугурт, Евгений Гаврилюк, Виталий Лисник, Светлана Пleshка, Марина Сангели. Актуальные подходы в диагностике и лечении хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатии.

Светлана Пleshка, Марина Сангели, Виталий Лисник, Aurel Бодиш, Инга Кушнир. Современные подходы в диагностике и лечении болей в спине (рекомендации по менеджменту основанных на международных гидах).

Кристина Маркоц, Виталий Лисник, Марина Сангели, Светлана Пleshка, Лариса Кетрарь. Новости в диагностике и лечении постгерпетической невралгии.

Павел Гаврилюк, Виталий Лисник, Михаил Гаврилюк. Новости в Миастении Гравис.

Татьяна Мустяцэ, Олег Паскал, Ольга Голубева, Анжела Феодорович, Татьяна Куку. Нейрогенное гетеротопическое окостенение. Обзор литературы.

Александру Андрушка, Михаил Гаврилюк. Исследование возможностей лечения с помощью глубокой стимуляции головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона.

Елена Костру-Ташиник, Татьяна Пleshкан, Михаил Гаврилюк, Елена Маноле, Олеся Одайник. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта: клинические, радиологические и лабораторные прогностические факторы (Обзорная статья).

- Aliona Cucovici, Oleg Pascal, Valeria Robu, Leonid Perjescu.** Actualități despre fenomenul disreflexiei autonome (Revista literaturii). **Aliona Cucovici, Oleg Pascal, Valeria Robu, Leonid Perjescu.** Up to date regarding the phenomenon of autonomic dysreflexia (Review). **Алена Кукович, Валерия Робу, Леонид Пержеску.** Актуальность феномена автономной дисрефлексий (Обзор).
- Ion Moldovanu, Violeta Maticiu, Andrei Unçuța, Stela Odobescu.** Mecanismele comune ale migrenei cu fenomenele ischemice în accidentul cerebral ischemic și sindromul coronarian acut (Revista literaturii). **Ion Moldovanu, Violeta Maticiu, Andrei Unçuța, Stela Odobescu.** Common mechanisms of migraine with ischemic events in the ischemic stroke and the acute coronary syndrome (Literature review). **Ион Молдовану, Виолета Матичук, Андрей Ункуца, Стела Одобеску.** Общие механизмы мигрени с ишемическими событиями в ишемическом инсульте и острым коронарным синдромом (Обзор литературы).
- Cristina Curca.** Fenomenul fotofobiei la pacienții cu migrenă și în patologiile oftalmologice. Revista literaturii. **Cristina Curca.** Photophobia in migraine patients and ophthalmic pathologies. Literature review. **Кристина Курка.** Светобоязнь у пациентов с мигренью и при глазной патологии. Обзор литературы.
- Oxana Grosu, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Galina Corcea.** Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale în practica neurologică: repere bibliografice. **Oxana Grosu, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Galina Corcea.** Ambulatory blood pressure monitoring in neurological practice: literature review. **Оксана Гросу Ион Молдовану, Стела Одобеску, Лилия Ротару, Галина Корчя.** Амбулаторное мониторирование артериального давления в неврологической практике: библиографический очерк.
- Vitalii Cozac, Lilia Rotaru, Andrei Unçuța, Oleg Pascal.** Stimularea magnetică transcraniană a creierului în reabilitarea post-strok: scurt reviu asupra recuperării motorii. **Vitalii Cozac, Lilia Rotaru, Andrei Unçuța, Oleg Pascal.** Transcranial magnetic brain stimulation in post-stroke rehabilitation: a brief review with a focus on motor recovery. **Виталий Козак, Лилия Ротару, Андрей Ункуца, Олег Паскал.** Транскраниальная магнитная стимуляция мозга после инсульта: реабилитация двигательной функции.
- Daniel Alexa, Oana Arhire, Cristian Dinu Popescu.** Rolul ecografiei în evaluarea patologiei neuromusculare. **Daniel Alexa, Oana Arhire, Cristian Dinu Popescu.** The role of ecography in evaluation of neuromuscular pathology. **Даниел Алеха, Оана Архире, Кристиан Дину Попеску.** Роль эхографии в оценке нервно-мышечной патологии.
- Natalia Ciobanu, Stanislav Groppa.** Accidentul vascular cerebral ischemic și sindromul metabolic. **Natalia Ciobanu, Stanislav Groppa.** Stroke and metabolic syndrome. **Наталия Чобану, Станислав Гроппа.** Ишемический инсульт и метаболический синдром.
- Diana Pîrvu, Alexandru Gasnaș, Stanislav Groppa.** Stimularea magnetică transcraniană în tulburări de conștiință. **Diana Pîrvu, Alexandru Gasnaș, Stanislav Groppa.** Transcranial magnetic stimulation in disorders of consciousness. **Диана Пырву, Александру Гаснаш, Станислав Гроппа.** Транскраниальная магнитная стимуляция при нарушениях сознания.
- Alexandru Gasnaș, Stanislav Groppa.** Neuroplasticitatea cerebrală în accidentul vascular cerebral. **Alexandru Gasnaș, Stanislav Groppa.** Cerebral neuroplasticity in stroke. **Александру Гаснаш, Станислав Гроппа.** Нейропластичность при церебральном инсульте.
- Stanislav Groppa, Nadejda Gorincioi.** Epileptogeneza procesului cauzat de neurocisticercoză – noi concepții și abordări. **Stanislav Groppa, Nadejda Gorincioi.** Epileptogenesis in neurocysticercosis – new conceptions and approaches. **Станислав Гроппа, Надежда Горинчой.** Эпилептогенезис процесса, вызванный нейроцистицеркозом (НЦЦ) – новые концепции и подходы.

Gabriela Lisinschi, Liliana Iuh-timovschi. Aspecte clinice și de inițiere a tratamentului antiepileptic în crizele epileptice primar declanșate la adulți.

Gabriela Lisinschi, Liliana Iuh-timovschi. Clinical aspects and seizure treatment initiation of the first episode of epilepsy in adults.

Габриела Лисински, Лиляна Юхтимовски. Клинические аспекты и вопросы инициирования противосудорожного лечения у взрослых, в случае первично возникшего эпилептического приступа.

STUDII CLINICE

CLINICAL STUDIES

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Ion Moldovanu, Inna Prepețița, Ecaterina Chiriac, Stela Odobescu, Valeria Sajin. Utilizarea probelor diagnostice simple și accesibile de diagnostic al vertijului în experiența clinică.

Ion Moldovanu, Inna Prepețița, Ecaterina Chiriac, Stela Odobescu, Valeria Sajin. Use of simple and accessible vertigo diagnostic tests in clinical experience.

Ион Молдовану, Инна Препелица, Екатерина Кириак, Стела Одобеску, Валерия Сажин. Использование простых и доступных тестов для диагностики головокружения в клинической практике.

Stela Odobescu, Olga Golubev, Ion Moldovanu, Victor Vovc, Ecaterina Chiriac. Pattern-ul respirator la pacienții cu durere cronică.

Stela Odobescu, Olga Golubev, Ion Moldovanu, Victor Vovc, Ecaterina Chiriac. The breathing pattern in patients with chronic pain.

Стела Одобеску, Ольга Голубева, Ион Молдовану, Виктор Вовк, Екатерина Кириак. Паттерн дыхания у больных с хронической болью.

Natalia Șalari, Elena Manole, Oleseă Odainic. Dificultăți de diagnostic etiologic la pacienții cu ictus criptogenic.

Natalia Șalari, Elena Manole, Oleseă Odainic. Difficulties in ethiological diagnosis in patients with cryptogenic stroke.

Наталья Шаларь, Елена Маноле, Олеся Одайник. Трудности этиологического диагноза у больных с криптогенным инсультом.

Diana Găină, Anna Belenciuc, Vitalie Lisnic, Svetlana Pleșca. Aspecte epidemiologice și clinice ale sclerozei laterale amiotrofice în Republica Moldova.

Diana Găină, Anna Belenciuc, Vitalie Lisnic, Svetlana Pleșca. Epidemiological and clinical aspects of amyotrophic lateral sclerosis in Republic of Moldova

Диана Гэинэ, Анна Беленчук, Виталий Лисник, Светлана Пleshка. Эпидемиологические и клинические аспекты бокового амиотрофического склероза в Республике Молдова.

Lilia Rotaru, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Victor Rotaru, Oxana Grosu, Diana Concescu, Valeria Sajin, Victor Lacusta. Particularitățile activității electroencefalografice *delta* interictale în cadrul migrenei cronice asociate cu asimetrie ventriculară.

Lilia Rotaru, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Victor Rotaru, Oxana Grosu, Diana Concescu, Valeria Sajin, Victor Lacusta. Specific features of *delta* interictal electroencephalographic activity in chronic migraine associated with cerebral ventricular asymmetry.

Лиляя Ротару, Ион Молдовану, Стела Одобеску Виктор Ротару, Оксана Гросу, Диана Конческу, Валерия Сажин, Виктор Лакуста. Особенности дельта межприступной электроэнцефалографической активности при хронической мигрени ассоциированной с асимметрией желудочков мозга.

Marina Sangheli, Mihail Gavriluc, Oleseă Odainic, Cristina Marcoci, Anna Belenciuc, Vitalie Lisnic, Larisa Chetrari. Prevalența și caracteristicile clinice ale sclerozei multiple în Republica Moldova.

Marina Sangheli, Mihail Gavriluc, Oleseă Odainic, Cristina Marcoci, Anna Belenciuc, Vitalie Lisnic, Larisa Chetrari. Prevalence and clinical characteristics of multiple sclerosis in Republic of Moldova.

Марина Сангели, Михаил Гаврилюк, Олеся Одайник, Кристина Маркоц, Анна Беленчук, Виталий Лисник, Лариса Кетрарь. Распространенность и клинические характеристики рассеянного склероза в Республике Молдова.

Ion Moldovanu, Irina Bulubaș, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Diana Concescu, Valeria Sajin, Tatiana Lozan. Rolul hiperexcitabilității vestibulare și celei neuromusculare la pacienții cu migrenă. **Ион Молдовану, Ирина Булубаш, Стела Одобеску, Лилия Ротару, Диана Конческу, Валерия Сажин, Татьяна Лозан.** The role of vestibular and neuromuscular hyperexcitability in patients with migraine. **Ион Молдовану, Ирина Булубаш, Стела Одобеску, Лилия Ротару, Диана Конческу, Валерия Сажин, Татьяна Лозан.** Роль вестибулярной и нервно-мышечной возбудимости у пациентов с мигренью.

Ion Moldovanu, Olesia Draganova, Stela Odobescu, Victoria Comendant, Lilia Rotaru. Există oare o "personalitate migrenoasă"? Studiu clinico-psihologic și perspectivele de cercetare. **Ион Молдовану, Олеся Драганова, Стела Одобеску, Виктория Комендант, Лилия Ротару.** Does "the migraine personality exist?" Clinical-psychological study and research perspectives. **Ион Молдовану, Олеся Драганова, Стела Одобеску, Виктория Комендант, Лилия Ротару.** Существует ли «мигренозная личность?» Клинико-психологический анализ и перспективы исследования.

Stela Odobescu, Inna Prepețița, Ecaterina Chiriac, Ion Moldovanu, Lilia Rotaru, Diana Concescu, Anghelina Chiaburu. Tulburările afective la pacienții cu diferite forme de vertij. **Стела Одобеску, Инна Препелица, Екатерина Кириак, Ион Молдовану, Лилия Ротару, Диана Конческу, Ангелина Кябуру.** Affective disorders of the patients with various forms of vertigo. **Стела Одобеску, Инна Препелица, Екатерина Кириак, Ион Молдовану, Лилия Ротару, Диана Конческу, Ангелина Кябуру.** Психогенные нарушения у больных с различными формами головокружения.

Stela Odobescu, Victoria Nicolaev, Ion Moldovanu, Oxana Grosu, Galina Corcea, Inna Prepețița. Tulburări de sudorație la pacienții cu migrenă cronică și durere lombară cronică. (Studiu clinic). **Стела Одобеску, Виктория Николаев, Ион Молдовану, Оксана Гросу, Галина Корча, Инна Препелица.** Sweating disorders in patients with chronic migraine and chronic low back pain. (Clinical study). **Стела Одобеску, Виктория Николаев, Ион Молдовану, Оксана Гросу, Галина Корча, Инна Препелица.** Нарушения потоотделения у пациентов с хронической мигренью и с хроническими болями в спине. (Клиническое исследование).

C. Grosu, E. Mitropoulou, C.D. Popescu, D. Alexa. Comorbidiții și complicații ale tratamentului imunomodulator în scleroza multiplă. **С. Гросу, Е. Митропулоу, К. Д. Попеску, Д. Алекса.** Comorbidities and side effects of the immunomodulatory treatment in multiple sclerosis. **К. Гросу, Е. Митропулоу, К. Д. Попеску, Д. Алекса.** Сопутствующие заболевания и побочные эффекты иммуномодуляторного лечения рассеянного склероза.

Daniela-Marilena Trofin, Orest Bolbocean, Dan Trofin, Doru Baltag. Rolul stimulării magnetice transcraniene în urmărirea eficienței corticoterapiei la pacienții cu scleroză multiplă în puseu. **Даниела-Марилена Трофин, Орест Болбочан, Дан Трофин, Дору Балтаг.** The utility of transcranial magnetic stimulation in assessing the corticotherapy efficiency in multiple sclerosis patients during relapse. **Даниела-Марилена Трофин, Орест Болбочан, Дан Трофин, Дору Балтаг.** Роль транскраниальной магнитной стимуляции в оценке эффективности кортикостероидной терапии у больных рассеянным склерозом во время рецидивов.

Aurelia Glavan, Irina Siric. Evaluarea neuropsihologică a particularităților de personalitate la copiii cu epilepsie. **Аурелия Главан, Ирина Сирик.** Neuropsychological evaluation of personality details of children with epilepsy. **Аурелия Главан, Ирина Сирик.** Нейропсихологическая оценка особенности личности у детей с эпилепсией.

Stanislav Groppa, Diana Manea, Nadejda Gorincioi, Liudmila Mișina, Victoria Coșciug. Meningoencefalita virală: aspecte clinice și neurofiziologice. **Станислав Гроппа, Диана Маня, Надежда Горинчой, Людмила Мишина, Виктория Кошчуг.** Viral meningoencephalitis: clinical issue and neurophysiology. **Станислав Гроппа, Диана Маня, Надежда Горинчой, Людмила Мишина, Виктория Кошчуг.** Вирусный менигоэнцефалит: клинические вопросы и нейрофизиологии.

Diana Manea, Tatiana Bălănuță. Asocierea manifestărilor neurologice și oncologice. **Diana Manea, Tatiana Bălănuță.** The association of neurological and oncological events. **Диана Маня, Татьяна Бэлэнуцэ.** Сочетание клинических симптомов неврологических и онкологических.

Eremai Zota, Igor Crivorucica, Dumitru Cernobrov, Renata Racila-Floreanu, Stanislav Groppa. Aspecte clinico-evolutive în tratamentul trombolitic al accidentului vascular cerebral acut. **Eremai Zota, Igor Crivorucica, Dumitru Cernobrov, Renata Racila-Floreanu, Stanislav Groppa.** Clinical aspects and evolution in the thrombolytic treatment of stroke. **Еремей Зота, Игорь Криворучка, Дмитрий Чернобров, Рената Рачила-Флоряну, Станислав Гроппа.** Клинические аспекты и эволюция в тромболитической терапии инсульта.

Stanislav Groppa, Cristina Munteanu. Statusul epileptic în unitatea de terapie intensivă: frecvența, management și impactul asupra outcome-ului – studiu retrospectiv. **Stanislav Groppa, Cristina Munteanu.** Status epilepticus in the intensive care unit: frequency, management and the impact on outcome - retrospective study. **Станислав Гроппа, Кристина Мунтяну.** Эпилептический статус в интенсивной терапии: частота, менеджмент и результаты воздействия - ретроспективное исследование.

Nina Boghean, Elena Salinschi, Natalia Crețu-Babanuță. Afecțarea sistemului nervos în infecția cu virusul HIV. **Nina Boghean, Elena Salinschi, Natalia Crețu-Babanuță.** Damage to the nervous system in infection with the HIV virus. **Нина Бозян, Елена Салински, Наталия Крецу-Бабануцэ.** Повреждения нервной системы у ВИЧ-инфицированных.

Stanislav Groppa, Vitalie Chiosa, Cristina Munteanu, Liudmila Mișina, Anatolie Vataman, Dumitru Ciolac, Nadejda Gorincioi. Importanța EEG de densitate înaltă în detectarea modificărilor epileptiforme interictale și localizarea focarelor epileptogene. **Stanislav Groppa, Vitalie Chiosa, Cristina Munteanu, Liudmila Mișina, Anatolie Vataman, Dumitru Ciolac, Nadejda Gorincioi.** The importance of high-density EEG in detection of interictal epileptiform changes and localization of epileptogenic foci. **Станислав Гроппа, Виталий Киоса, Кристина Мунтяну, Людмила Мишина, Анатолие Ватаман, Думитру Чолак, Надежда Горинчой.** Важность ЭЭГ высокой плотности в обнаружении интериктальных эпилептиформных изменений и локализации эпилептогенных очагов.

Dumitru Ciolac, Stanislav Groppa. Stimularea magnetică transcraniană în epilepsia nou diagnosticată. **Dumitru Ciolac, Stanislav Groppa.** Transcranial magnetic stimulation in newly diagnosed epilepsy. **Думитру Чолак, Станислав Гроппа.** Транскраниальная магнитная стимуляция при вновь диагностированной эпилепсии.

Aurelia Glavan, Ecaterina Barbu, Pîrțac Ludmila. Aspecte ale intervenției psihologopedice în cazul pacienților cu afazii instalate în urma traumelor cranio-cerebrale în Clinica de Neurologie și Neurochirurgie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă. **Aurelia Glavan, Ecaterina Barbu, Pîrțac Ludmila.** Aspects of psychological and speech therapy intervention in patients with aphasias installed after cranio-cerebral trauma in Department of Neurology and Neurosurgery of the PMSI Institute of Emergency Medicine. **Аурелия Главан, Екатерина Барбу, Пырцак Людмила.** Аспекты психо-логопедической интервенции у пациентов с афазией установленной после черепно-мозговой травмы в Клинике Неврологии и Нейрохирургии при ПМСУ Института Экстренной Медицины.

CAZURI CLINICE

CASE REPORTS

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Diana Concescu, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Ruben Tamazyan, Caroline Roos. Diagnosticul și tratamentul disecțiilor arteriale cervico-cerebrale. Caz clinic și revista literaturii. **Diana Concescu, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Ruben Tamazyan, Caroline Roos.** Diagnosis and treatment of cervico-cerebral arterial dissections. Case report and literature review. **Диана Конческу Ион Молдовану, Стела Одобеску Ротару Лилия, Рубен Тамазян, Кэролайн Рус.** Диагностика и лечение артериальных цервиго-церебральных диссекций. Клинический случай и обзор литературы.

Aliona Cucovici, Oleg Pascal, Valeria Robu, Tatiana Musteață. Disreflexia autonomă la pacient cu traumatism vertebro-medular la nivelul C4-C5 – caz clinic.

Tatiana Musteață, Oleg Pascal, Olga Golubev, Aliona Cucovici, Ala Ababii. Osificarea heterotopică în traumatismul vertebro-medular (Caz clinic).

Mihail Gavriiliuc, Natalia Șalari, Elena Manole, Andrei Filioglo, Olga Gavriiliuc. Caz clinic: scleroza laterală amiotrofică cu debut precoce.

Cristina Barbarii, Daniela Afte-ne, Alexandru Gasnaș, Stanislav Groppa. Manifestările clinice și managementul farmacologic al tulburărilor de mișcare după accident vascular cerebral. (Caz clinic).

Pavel Leahu, Vera Ciobanu. Accidentul vascular cerebral repetat la adult după înlăturarea malformației angiocavernoase la nivel pontin. Caz clinic.

NEUROCHIRURGIE

REVISTE ALE LITERATURII

Tatiana Rusu. Vertebroplastia percutană în tumorile primare și secundare a coloanei vertebrale. Revista literaturii.

Mihail Andronic, Sergiu Toma, Iulian Glavan, Stanislav Groppa. Epilepsia la pacienții cu tumori cerebrale.

STUDII CLINICE

Valerii Timirgaz, Eugeniu Condrea, Artur Cauia, Radu Safta. Ablaja chirurgicală a gliomelor cerebrale cu utilizarea tehnologiei lazer.

NEUROSURGERY

LITERATURE REVIEW

Tatiana Rusu. Percutaneous vertebroplasty for primary and secondary tumors of the spine. Review.

Mihail Andronic, Sergiu Toma, Iulian Glavan, Stanislav Groppa. Epilepsy in patients with a brain tumour.

CLINICAL STUDIES

Valerii Timirgaz, Eugeniu Condrea, Artur Cauia, Radu Safta. Resection of intracerebral tumor with the use of surgical laser.

НЕЙРОХИРУРГИЯ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Татьяна Русу. Чрескожная вертебропластика для первичных и вторичных опухолей позвоночника. Обзор литературы.

Михаил Андроник, Сергей Тома, Юлиан Главан, Станислав Гроппа. Эпилепсия у пациентов с опухолями головного мозга.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Валерий Тимиргаз, Евгений Кондря, Артур Кауя, Радуга Сафта. Удаление глиальных опухолей головного мозга с использованием хирургического лазера.

Victor Andronachi, Grigore Zapuhlîh, Ion Preguza. Tratamentul microneurochirurgical al anevrismelor saculare de circulație anterioară a poligonului Willis. **Victor Andronachi, Grigore Zapuhlîh, Ion Preguza.** Microneurosurgical treatment of saccular aneurysms of the anterior part of Willis circle. **Виктор Андронаки, Григорий Запыхлых, Ион Прегуза.** Микронейрохирургическое лечение аневризм передней части Виллизиевого круга.

Nicolae Vaculin. Variațiile bioxidului de carbon la bolnavii în stare de comă. **Nicolae Vaculin.** Variations of dioxid carbon in patients with coma state. **Николай Вакулин.** Вариации двуокиси углерода у коматозных больных.

Iulian Glavan, Dorin Bolduma, Sergiu Toma. Fibrinoliza locala în hemoragiile spontane intraventriculare. **Iulian Glavan, Dorin Bolduma, Sergiu Toma.** The method of local fibrynolise in spontaneous intraventricular hematomas. **Иулиан Главан, Дорин Болдума, Сергей Тома.** Метод местного фибринолиза спонтанных внутрижелудочковых гематом.

Artiom Padureț, Sergiu Toma, Dorin Bolduma, Iulian Glavan. Tratamentul chirurgical prin craniectomie osteoclastică al hematoamelor intracerebrale spontane de geneză hipertensivă. **Artiom Padureț, Sergiu Toma, Dorin Bolduma, Iulian Glavan.** Surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage with open method. **Артём Падурец, Сергей Тома, Дорин Болдума, Юлиан Главан.** Хирургическое лечение спонтанных внутримозговых гематом открытым способом.

CAZURI CLINICE

CASE RAPORTS

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Victor Andronachi, Grigore Zapuhlîh, Serghei Borodin, Ion Preguza, Arion Marian. Trappingul unui aneurism gigant de porțiune intracavernoasă de arteră carotidă internă și revascularizarea cerebrală prin high-flow bypass extra-intracranial (ECA-M2). Prezentare de caz. **Victor Andronachi, Grigore Zapuhlîh, Serghei Borodin, Ion Preguza, Arion Marian.** Left side intracavernous ica giant aneurysm trapping and cerebral revascularization procedure using high-flow extra-intracranial Bypass (ECA-M2). **Виктор Андронаки, Григорий Запыхлых, Сергей Бородин, Ион Прегуза, Арион Мариан.** Trapping гигантской аневризмы интракавернозной части внутренней сонной артерий и церебральная реваскуляризации с использованием высокого потока экстра-внутричерепного bypass-а (ECA-M2).

Tatiana Rusu, Aurel Bodi. Chist osos aneurismal al coloanei vertebrale. Caz clinic și revista literaturii. **Tatiana Rusu, Aurel Bodi.** Aneurysmal bone cysts of the spine. A case report and literature review. **Татьяна Русу, Аурел Боди.** Аневризматическая киста позвоночника. клинический случай и обзор литературы.

Tatiana Rusu, Igor Gherman, Aurel Bodi, Tatiana Pleșcan, Radu Safta, Andrei Olaru. Embolia pulmonară cu ciment acrilic după vertebroplastie. Caz clinic și revista literaturii. **Tatiana Rusu, Igor Gherman, Aurel Bodi, Tatiana Pleșcan, Radu Safta, Andrei Olaru.** Pulmonary embolism caused by acrylic cement after vertebroplasty. Case report and review of literature. **Татьяна Русу, Игорь Герман, Аурел Боди, Татьяна Пleshкан, Раду Сафта, Андрей Олару.** Легочная эмболия акриловым цементом после вертебропластики. Клинический случай и обзор литературы.

Andrei Peciul, Iulian Glavan, Ion Marina, Constanța Dogaru, Leonid Nagacevschi, Ion Preguza. Statusul vegetativ persistent hidrocefalic. Prezentare de caz. **Andrei Peciul, Iulian Glavan, Ion Marina, Constanța Dogaru, Leonid Nagacevschi, Ion Preguza.** Hydrocephalic persistent vegetative state. Case presentation. **Андрей Печул, Юлиан Главан, Ион Марина, Констанца Догару, Леонид Нагачевски, Ион Прегуза.** Пересистирующее вегетативное состояние вследствие гидроцефалии. Клинический случай.

Ion Preguza, Iulian Glavan, Ion Marina, Vladislav Gorea, Leonid Nagacevschi, Andrei Peciul.

Tratamentul chirurgical al leziunilor cerebrale parenchimotoase posttraumatice. Prezentare de caz.

DIVERSE

Ion Iliciuc. Impactul tulburărilor neurologice embrio-fetale pentru sănătatea umană.

Victor Pâslaru, Ana Chetlaru, Aurelia Iarovoï, Marina Rainov.

Unele aspecte referitoare la manifestările clinice, diagnosticul diferențial și patogenia reacțiilor encefalice la copiii de vârstă fragedă.

Sergiu Vetrician. Maladia urechii operate. 1. Noțiuni de anatomie și fiziologie clinică a urechii, caracteristica generală a infecțiilor cronice și supurative ale mastoidului.

Sergiu Vetrician. Maladia urechii operate. 2. Tehnicile chirurgicale de mastoidectomie.

Sergiu Moraru, Corneliu Hangan. Implicațiile radicalilor liberi în patogeneza infarctului miocardic.

Leonid Margine, Tudor Grejdean, Ana Diaconu, Dorin Spînu. Proiectarea unui studiu – pilonii de bază și esența acestora.

Dumitru Tintiuc, Anatol Negară, Tudor Grejdean, Alexandru Lavric, Natalia Blaga – Lesnic, Felicia Lupașcu-Volontir, Gabriela Șoric, Stavinschi Cristina. Dereglări cognitive la vârstnici.

Ion Preguza, Iulian Glavan, Ion Marina, Vladislav Gorea, Leonid Nagacevschi, Andrei Peciul.

Surgical treatment of traumatic parenchymal brain lesions. Case presentation.

OTHERS

Ion Iliciuc. The impact of embryofetal neurological disturbances on the health of humanity.

Victor Pâslaru, Ana Chetlaru, Aurelia Iarovoï, Marina Rainov.

Some aspects of clinical manifestations, differential diagnosis and pathogenesis of encephalitis reactions in children of early ages.

Sergiu Vetrician. Chronic ear disease. 1. Basics of clinical anatomy of the ear, the general characteristic of chronic suppurative infection of the mastoid.

Sergiu Vetrician. Chronic ear disease. 2. Mastoidectomy surgical techniques.

Sergiu Moraru, Corneliu Hangan. The implications of free radicals in the pathogenesis of myocardial infarction.

Leonid Margine, Tudor Grejdean, Ana Diaconu, Dorin Spînu. Designing a study the essence and principal pillars.

Dumitru Tintiuc, Anatol Negară, Tudor Grejdean, Alexandru Lavric, Natalia Blaga – Lesnic, Felicia Lupașcu-Volontir, Gabriela Șoric, Stavinschi Cristina. Cognitive disorders to the elderly population.

Ион Презуза, Иулиан Главан, Ион Марина, Владислав Горя, Леонид Нагачевски, Андрей Печиул.

Хирургическое лечение травматических поражений паренхимы головного мозга. Клинический случай.

РАЗНОЕ

Ион Ильчук. Эмбриофетальные неврологические нарушения и их влияние на здоровье человечества.

Виктор Пыслару, Ана Четрару, Aurelia Iarovoï, Marina Rainov.

Некоторые аспекты клинических проявлений, дифференциального диагноза и патогенез энцефалитических реакций у детей раннего возраста.

Сергей Ветричан. Болезнь оперированного уха. 2. Основы клинической анатомии уха, общая характеристика хронических гнойных инфекционных заболеваний сосцевидного отростка.

Сергей Ветричан. Болезнь оперированного уха. 2. Хирургические методы мастоидэктомии.

Сергей Морару, Корнелиу Ханган. Воздействия свободных радикалов в патогенезе инфаркта миокарда.

Леонид Маржине, Tudor Grejdean, Ana Diaconu, Dorin Spînu. Проектирование научного исследования. Основные определения и их содержание.

Думитру Тинтиук, Анато́л Негарэ, Tudor Grejdean, Alexandru Lavric, Natalia Blaga – Lesnic, Felicia Lupașcu-Volontir, Gabriela Șoric, Stavinschi Cristina. Когнитивные расстройства в пожилом возрасте.

- Dumitru Tintiuc, Tudor Grejdean, Leonid Margine, Alexandru Lavric.** 70 ani a cercetărilor științifice în cadrul Catedrei Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu”.
- Dumitru Tintiuc, Tudor Grejdean, Leonid Margine, Alexandru Lavric.** 70 years of scientific research within the department of social medicine and management „Nicolae Testemitsanu”.
- Думитру Тинтиук, Тудор Греждеан, Леонид Маржине, Алехандру Лаврик.** 70 -лет развития научных исследований в составе кафедры общественного здоровья и менеджмента «Николая Тестемицану».
- Dumitru Tintiuc, Tudor Grejdean, Leonid Margine, Alexandru Lavric.** Etapele instruirii postuniversitare în cadrul Catedrei Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu” la 70 ani de la fondare.
- Dumitru Tintiuc, Tudor Grejdean, Leonid Margine, Alexandru Lavric.** The stages of postgraduate training at the Department of Social Medicine and Sanitary Management of SUMP „Nicolae Testemitanu” at 70 years of its establishment.
- Думитру Тинтиук, Тудор Греждеан, Леонид Маржине, Алехандру Лаврик.** Этапы постуниверситетского образования на кафедре Социальной Медицины и Санитарного Менеджмента «Николае Тестемицану»: к 70 летию образования.
- M. Cernat.** Tumorile gastrointestinale stromale gastrice. (Revista literaturii).
- M. Cernat.** Gastrointestinal stromal tumores (GIST). (Review).
- М. Чернат.** Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). (Обзор литературы).
- Vadim Ghervas, Larisa Spinei.** Sănătatea și securitatea muncii personalului medical din serviciul de asistență medicală oncologică din Republica Moldova.
- Vadim Ghervas, Larisa Spinei.** The healthcare and safety of the medical staff of oncology service in the Republic of Moldova.
- Вадим Гервас, Лариса Спинеи.** Здоровье и безопасность медицинского персонала службы онкологии в Республике Молдова.
- Lilian Gangalic, Larisa Spinei.** Activitatea profesională a resurselor umane în secțiile de statistică medicală în cadrul serviciului spitalicesc.
- Lilian Gangalic, Larisa Spinei.** The professional activity of human resources in medical statistics departments within the hospital service.
- Лилиан Гангалис, Лариса Спинеи.** Профессиональная деятельность сотрудников в сфере медицинской статистике больницы.
- Anatolie Cotelnic, Ștefan Cernei, Tatiana Florică, Dumitru Sertineanu, Viorel Cotelnic.** Hemoragiile obstetricale și necesitatea de a începe transfuzia.
- Anatolie Cotelnic, Ștefan Cernei, Tatiana Florică, Dumitru Sertineanu, Viorel Cotelnic.** Obstetric haemorrhage and early transfusions.
- Анатолие Котелник, Штефан Черней, Татиана Флорикэ, Думитру Сертиняну, Виорел Котелник.** Акушерские кровотечения и начало трансфузий.

IN MEMORIAM

Marina Sangheli, Mihail Gavriliuc, Vitalie Lisnic Oleg Pascal, Svetlana Pleșca, Lilia Coșciug. Diomid Gherman.

ASPECTUL COMUNICĂRII ÎN MANAGEMENTUL ADMINISTRATIV AL INSTITUȚIILOR MEDICO-SANITARE

Andrei Uncuța – d.ș.m., Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Rezumat

Informațiile au devenit tot mai importante pentru instituțiile medico-sanitare implicate în prestarea asistenței medicale în sistemul de asigurări medicale obligatorii în medicină, datorită creșterii complexității managementului și a dezvoltării unor mijloace perfecționate de comunicare și decizie. În sistemul ocrotirii sănătății au fost evaluate relațiile de comunicare între diferite instituții, inclusiv și cu Ministerul Sănătății, ajungându-se uneori la concluzia că lipsa de comunicare antrenează ineficiență în realizarea unor acțiuni sau proiecte. La nivelul unei instituții medicale, comunicarea poate fi privită din două perspective: comunicarea între angajați (comunicare interpersonală) și comunicarea între administrație, secții și servicii medicale (comunicarea organizațională). Aceste două forme de comunicare sunt interdependente, comunicarea interpersonală fiind aproape întotdeauna parte componentă a comunicării organizaționale. Managerii instituțiilor medicale, în general, trebuie să cunoască în profunzime mecanismele complexe ale comunicării pentru a-i asigura acesteia eficacitatea necesară. O problemă importantă în această privință o constituie sesizarea și anihilarea acțiunii factorilor de distorsiune din procesele de transmitere a informațiilor. Alternanța a celor două metode de comunicare (formală și informală) este o condiție a unui climat organizațional sănătos. Este necesar ca instituția medicală să elaboreze sisteme comunicaționale și programe de optimizare a comunicării organizaționale în scopul simplificării comunicării, circulației fluente a mesajelor, atenuarea frustrărilor datorate comunicării defectuoase, evitarea erorilor.

Summary. Communication aspects in administrative management of health care institutions

Information become more important for healthcare institutions which was involved in health care activities within the mandatory medical insurance system due to the increasing of complexity of management and the development of improved methods of communication and decision. The communications situations of health care system were evaluated among different medical institutions and between these and the Ministry of Health, and was seen that sometimes the insufficiency of communication involves inefficiency in the implementation of actions, procedure and projects. At the level of medical institutions, communication can be viewed from two perspectives: communication between employees (interpersonal relationship) and communication between administration, departments and medical services (organizational communication). These two forms of communication are interdependent, but interpersonal communication is practically always part of organizational communication. Managers of medical institutions in general have to know the multipart mechanisms of communication and to ensure its required effectiveness. An important issue in this regard is looking for the distortion factors of diffusion processes of information and annihilates this complaint action. The alternation of the two methods of communication (formal and informal) is a condition of a healthy organizational climate. It is necessary that medical institution should develop special communication systems and optimization programs in order to simplify communication process, improve a specific channels for movement of messages, mitigation of frustrations caused by miscommunication, and avoiding the errors.

Резюме. Аспекты коммуникативного акта управления в медицинских учреждениях

Информация становится все более важным для медицинских учреждений, участвующих в оказании медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования из-за возрастающей сложности управления и развития средств общения и принятия решения. Оценка состояния коммуникативного акта управления и общения в сфере здравоохранения а также внешнюю коммуникацию между различными учреждениями, в том числе с Министерством Здравоохранения, приводит к выводу, что недостаток общения предполагает неэффективность в реализации различных мероприятий и проектов. На уровне медицинских учреждений, общение можно рассматривать с двух точек зрения: общение между сотрудниками (межличностное) и с другой стороны общение между администрацией с отделениями и медицинскими службами (общение на организационном уровне). Эти две формы общения являются взаимозависимыми, межличностное общение почти всегда часть организационной коммуникации. Менеджеры медицинских учреждений, в целом, должны знать и понять сложные механизмы коммуникации в целях обеспечения её эффективности. Важным мероприятием в этой деятельности является выявление сглаживание факторов искажающих процессы передачи информации. Чередование двух методов коммуникации (формального и неформального) является условием для создания здорового климата в учреждение. В этой связи, необходимо, чтобы медицинские учреждения разработали собственные системы общения а также программы улучшения и упрощения методов общения, плавное и надёжные каналы передачи информации, избегания эмоциональных расстройств вызванные недопониманием общения, избегая ошибок в управлении.

Informațiile au devenit tot mai importante pentru instituțiile medico-sanitare implicate în prestarea asistenței medicale în sistemul de asigurări medicale obligatorii în medicină, datorită creșterii complexității managementului și a dezvoltării unor mijloace perfecționate de comunicare și decizie. Pentru a fi adevărat utile, informațiile trebuie să fie de calitate (exacte, adevărate, oportune, eficiente).

Situația actuală a instituțiilor medico-sanitare publice din Republica Moldova este mai degrabă modestă în această privință. O multitudine de factori stau la baza acestui fapt: dificultățile tranziției la noul sistem medico-economic și financiar, lipsa de personal medical cu abilități în domeniul comunicării, costul relativ scăzut al manoperei medicale, lipsa resurselor financiare pentru dezvoltare și investiții în științele medicale etc.

În sistemul ocrotirii sănătății au fost evaluate relațiile de comunicare între diferite instituții, inclusiv și cu Ministerul Sănătății, ajungându-se uneori la concluzia că lipsa de comunicare antrenează ineficiență în realizarea unor acțiuni sau proiecte.

În interiorul instituțiilor medicale s-a dovedit că problema comunicării – are implicații deosebite și trebuie rezolvată. Managementul sistemului de comunicare trebuie să se concentreze asupra modului în care se realizează transferul informațional la nivelul secțiilor și serviciilor medicale dar și la nivel instituțional.

Comunicarea este procesul de transmitere a informațiilor. La nivelul unei instituții medicale, comunicarea poate fi privită din două perspective: comunicarea între angajați (comunicare interpersonală) și comunicarea între administrație, secții și servicii medicale (comunicarea organizațională). Aceste două forme de comunicare sunt interdependente, comunicarea interpersonală fiind aproape întotdeauna parte componentă a comunicării organizaționale.

Comunicarea interpersonală

Atunci, când un individ transmite o idee, o opinie sau o informație unui alt individ sau unui grup de indivizi are loc o comunicare interpersonală. Acțiunea este complexă, având un caracter procesual. Mai întâi inițiatorul comunicării codifică ideea sub forma unui mesaj, folosind îndeosebi cuvinte și imagini. Apoi mesajul este transmis receptorului prin canalul sau canalele de comunicație (o întâlnire față-n-față, o convorbire telefonică, o scrisoare etc.). Receptorul, la rândul său, decodifică mesajul și încearcă să-i sesizeze înțelesul. Dacă ideea percepută de receptor este identică cu cea lansată de emițător, atunci comunicarea poate fi considerată eficientă.

Un element important în procesul de comunicare este *zgomotul*. Este vorba atât de zgomotul pro-

priu-zis (gălăgia dintr-o încăpăre, coridor, care poate împiedica o convorbire telefonică), cât și de erorile de dactilografiere într-un raport scris, o scrisoare cu un conținut inedit, sesiune de comunicare telefonică întreruptă undeva pe circuit etc.

Din punct de vedere al mijloacelor utilizate la codificarea ideilor, pot fi puse în evidență mai multe tipuri de comunicare: orală, scrisă și nonverbală.

Controlul circulației informației, accesul informațional sunt mecanisme importante în coordonarea și administrarea instituției medico-sanitare. Cine deține informația - deține și putere, adică puterea de a controla activitățile interne desfășurate în prestarea serviciilor medicale populației și puterea legată de dezvoltarea strategică pentru viitor, stabilirea obiectivelor prioritare de activitate. Stoparea răspândirii informației „false” devine un obiectiv esențial pentru buna desfășurare a activității. În instituția medicală se recomandă ca conducătorul să furnizeze colaboratorilor mai multe categorii de informații care are ca scop optimizarea comunicării, creșterea randamentului, scăderea timpului de așteptare, evitarea apariției situațiilor neclare, criză, a unor interpretări eronate sau a unor frustrări (ex. informația despre primirea salariului, desfășurarea unei ședințe etc.).

Absența informației creează indiferență, delăsare, demobilizare. Informația trebuie să fie furnizată participanților astfel, încât aceștia să nu fie luați pe neașteptate, să fie nedumeriți de ceea ce se întâmplă, sau trebuie făcut în diverse circumstanțe.

Orice angajat trebuie să fie permanent informat în instituție, inclusiv și personalul auxiliar. Orice schimbare, orice întârziere a unor activități, achiziții trebuie anunțată.

Simpla informare cu privire la unele schimbări sau motivele întârzierii ar rezolva multe probleme. Greșelile apar atunci când nu se realizează o informare completă sau exactă, când datele comunicate nu corespund cu realitatea.

Comunicarea organizațională

O altă perspectivă de abordare a procesului de circulație a informațiilor într-o organizație este poziția agenților comunicatori ca elemente ale structurilor formale sau informaționale.

Comunicarea formală presupune circulația informației în interiorul lanțului de comandă sau al atribuțiilor funcționale, conform organigramei aprobate pe linie de sarcină, subordonare, având un flux descendent și ascendent. Mesajele și forma acestora, canalele de transmitere sunt bine precizate prin reglementări de sistem.

În spital *comunicarea formală de sus în jos*, între

șefi și subordonați presupune transmiterea și recepția informațiilor specifice cu valoare profesională. Unele categorii de comunicare sunt:

- la vizita în secții a consultaților, directorilor adjuncți se stabilesc strategii și obiective de tratament, programarea pacienților pentru investigații paraclinice, recoltarea de produse biologice, supravegherea expresă a unor pacienți etc.;

- introduceri de noi reglementări în igiena spitalicească, norme de protecție și securitate a muncii, instrucțiuni cu privire la modul de utilizare a unor noi produse medicamentoase;

- la contravizită medicii controlează modul în care au fost efectuate sarcinile trasate etc.

Medicii în spitale au responsabilitatea, prin comunicare, de a forma la subordonați valori nobile ale activităților de salvare a vieților omenești. Atitudinile și interpretările angajaților devin mai realiste când medicii ajută asistenții sau chiar infirmierele să înțeleagă contribuția îndeplinirii corecte a sarcinilor pentru sănătatea pacientului, pentru calitatea actului medical, dar și eventualele complicații care ar fi putut să apară dacă nu s-ar fi lucrat bine, modul de afectare a sănătății pacientului în timpul de așteptare în secția de internare, inclusiv și cheltuielile financiare ale secției sau serviciului.

Comunicarea formală de jos în sus, de la subordonați la șefi cuprinde informații cu privire la modul de îndeplinire a sarcinilor:

- solicitarea de recomandări pentru efectuarea unor acțiuni, lucrări, investigații;

- agravarea situației a unor pacienți, pentru a lua deciziile cele mai potrivite, sau pentru a coordona transportarea în alte instituții;

- furnizarea de sugestii în scopul îmbunătățirii procedurilor de tratament, investigații etc.

A stabili un sistem informațional bun presupune a stabili clar schemele de comunicare, procedurile de comunicare, conținuturile comunicării între funcții, între subdiviziuni. Este necesar de pus în practică clar sistemul comunicațional și adus la cunoștință subalternilor (conferințele clinice, ședințele consiliilor și comitetelor, comisiilor instituite prin ordin intern, ședințele matinale în secții, primirea și predarea gărzii în secția internare etc.).

În marea majoritate a instituțiilor medicale funcționează, alături de sistemele comunicaționale oficiale, adevărate rețele de *comunicare informală*.

Acestea tranzitează informații între membrii unor grupuri create ad-hoc, pe bază de simpatii și interese comune, grupuri care nu se suprapun pe subdiviziunile structurale formale.

Astfel de rețele au configurații foarte diferite, mai frecvente fiind totuși cele în formă de *stea* și de *ciorchine*.

Într-o rețea în formă de *stea*, o persoană (de obi-

cei liderul) comunică în mod radial cu un număr cât mai mare de persoane din cadrul grupului. Beneficiarii informațiilor primite pot să le păstreze ca fiind confidentiale sau pot să le împărtășească și altora, din afara grupului.

În cazul rețelei de tip *ciorchine*, cineva - mai aproape de sursa de informare - transmite o informație câtorva persoane, puține la număr și bine alese, unii din acești receptori plasează, la rândul lor, informația mai departe, tot unui număr restrâns de persoane. Lanțul poate continua în felul acesta cu alte și alte verigi.

Printre avantajele comunicării informale se poate de menționat că:

- canalele informale pot fi folosite de către conducători pentru a obține informații utile în luarea deciziilor și pentru a difuza rapid informații;

- aceleași canale informale pot fi utilizate pentru a sonda reacțiile potențiale ale angajaților față de unele decizii sensibile, cum ar fi, de exemplu, o schimbare majoră în politica de personal sau o modificare a sistemului de plată și recompense;

- comunicarea informală întărește sentimentul de solidaritate și spiritul de echipă.

Principala amenințare a comunicării informale este legată de contribuția ei potențială la formarea unor grupuri cu interese divergente față de obiectivele de dezvoltare ale instituției. Proliferarea excesivă a acestui tip de comunicare reflectă întotdeauna lipsuri serioase în sistemele de comunicare formală.

O tehnică de comunicare larg aplicată în instituțiile medicale sunt *întâlnirile de informare* care au un caracter pasiv, colaboratorii vin și intră în contact cu evenimentele recente, cu problemele existente, reușind să înțeleagă mai bine contextul informației. Informarea periodică a colectivului poate avea diferite teme: schimbările care vor interveni în sistemul ocrotirii sănătății, în organizarea muncii, în reglementarea unor sarcini, în relațiile în cadrul organigramei, în numirea persoanelor în posturi etc. De asemenea, informarea poate avea ca obiect date cu privire la colectiv: persoane noi venite, cine pleacă la pensie, cine celebrează jubilee, sărbătorile profesionale etc.

Avantajele tehnicii sunt următoarele: salariații sunt adunați în același loc din mai multe categorii profesionale, relații dintre niveluri ierarhice diferite, crește colaborarea în interiorul grupurilor profesionale, crește participarea și implicarea, angajamentul oamenilor în viața instituției.

Întâlnirile pentru dezbateri reprezintă o tehnică eficientă de comunicare și participare. Aceste întâlniri pot fi sub mai multe forme: de dezbateri în cadrul consiliilor și comisiilor aprobate în instituție, de consultare și analiză, de promovare a imaginii etc. Aceste întâlniri sunt organizate cu repartizarea rolurilor pentru participanți în calitate de președinte, secretari,

raportori în scopul clarificării unor probleme, propuneri sau variante de lucru. Sunt eficiente dacă sunt pregătite din timp din punct de vedere a tematicii, materialelor necesare, rolul participanților. Dezavantajele principale a acestei metode de comunicare sunt: organizare slabă, consumul de timp, numărul mare de participanți, adoptării unei decizii riscante, riscul de politizare. Dezbaterile sunt cele mai folosite metode de comunicare și de analiză a activității în grupurile de muncă oferind satisfacții, dar și nemulțumiri când sunt practicate ca formă democratică de exprimare a opiniilor, de descărcare nervoasă, fără a fi asociate cu elaborarea unui plan concret de soluționare a problemei în cauză.

Crearea unor oportunități de comunicare este extrem de importantă. Un loc important în acest compartiment - *comunicarea cu pacientul* sau cu alți salariați care trebuie să se realizeze în raport cu activitatea desfășurată de persoana dată în funcția ocupată. Fiecare angajat trebuie să-și limiteze comunicarea la sarcinile pe care le realizează. Numai medicul are competența să discute cu bolnavul sau rudele lui despre gradul de gravitate al bolii, despre tehnica de intervenție medicală, despre prognostic, despre alegerea tratamentului, despre modul în care a decurs intervenția. Nici un alt angajat nu are astfel de competențe. Se evită situațiile riscante legate de furnizarea unor date fără cunoașterea competentă. Nici un colaborator al secției, serviciului în afara medicului nu are dreptul de a dezvălui informații din fișa medicală a bolnavului de staționar.

Managerii instituțiilor medicale, în general, trebuie să cunoască în profunzime mecanismele complexe ale comunicării pentru a-i asigura acesteia eficacitatea necesară. O problemă importantă în această privință o constituie sesizarea și anihilarea acțiunii factorilor de distorsiune din procesele de transmitere a informațiilor. Alternanța a celor două metode de comunicare (formală și informală) este o condiție a unui climat organizațional sănătos. Este necesar ca instituția medicală să elaboreze sisteme comunicaționale și programe de optimizare a comunicării organizaționale în scopul simplificării comunicării, circulației fluente a mesajelor, atenuarea frustrărilor datorate comunicării defectuoase, evitarea erorilor.

Bibliografie

1. *Managementul resurselor umane*. Robert L. Mathis, Universitatea Nebraska, Omaha, SUA; Panaite C. Nica, Universitatea „Al. I. Cuza”, Iași, România; Costache Rusu, Universitatea Tehnică „Gh. Asachi” Iași, România, Editura economică, 1997.
2. *Managementul modern în organizațiile sănătății – perspective în serviciile de neurochirurgie*. Alexandru V. Ciurea, Vasile Gh. Ciubotaru, Eugen Avram – București: Editura Medicală, 2008.
3. *Sănătate publică și Management*. Dumitru Tintiuc, Iulia Grossu, USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Sănătate Publică și Management „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2008.

NEUROLOGIE

REVISTE ALE LITERATURII

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL POLINEUROPATIEI DEMIELINIZANTE INFLAMATORII CRONICE

**Oxana Jugurt¹, Eugen Gavriiliuc², Vitalie Lisnic², Svetlana Pleșca¹, Marina Sangheli²,
Laboratorul Vertebro-neurologie, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie¹,
Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”²**

e-mail: oxy.manea@yahoo.com; tel. (+373 22) 73- 72- 03

Rezumat

Acest articol este dedicat analizei detaliate a datelor de literatură în vederea elucidării aspectelor diagnostice, clinice și terapeutice ale PDIC. Orientările internaționale specifice, dedicate pentru a defini un algoritm de diagnostic și tratament de prima linie și follow-up, indiscutabil necesită de a deveni strategice în lupta cu această patologie și în țara noastră.

Cuvinte-cheie: polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, diagnostic tratament

Summary. News in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

This article is dedicated to the detailed analysis of literature data in order to elucidate diagnostic, therapeutic and clinical aspects of PDIC. Specific international guidelines devoted to define a diagnostic algorithm and first-line treatment and follow-up, unquestionably require to become strategic in fight with this pathology in our country.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, diagnostic treatment

Резюме. Актуальные подходы в диагностике и лечении хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатии

Статья посвящена детальному анализу литературных данных для того, чтобы выяснить диагностические и терапевтические, клинические аспекты ПДИК. Международные руководящие принципы посвященные определить диагностический алгоритм и лечения первой линии и follow-up, безусловно, нуждаются стать стратегическим в борьбе с этой патологией в нашей стране.

Ключевые слова: хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии, диагностика, лечение

Introducere

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) este o afecțiune dobândită de origine necunoscută, prezumtiv imunologică, însoțită de slăbiciune musculară proximală și distală, simetrică sau asimetrică, cu evoluție clinică cu recăderi și remisiuni sau progresivă mai mult de 2 luni, simptome senzitive pozitive cu afectare predominantă a sensibilității vibratorii sau mioartrokinetice, reflexele osteotendinoase fiind absente sau reduse.

Conceptul de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică ca o entitate distinctă a fost introdusă în 1975, după analiza dovezilor clinice, electrodiagnostice și patogenetice la 53 pacienți studiați [2]. Însă termenul PDIC a fost introdus de Dyck și colaboratori puțin mai târziu, în 1982, în urma analizei publicațiilor precedente și lotului personal de pacienți examinați.

Datele epidemiologice recente ne sugerează pre-

valența PDIC și este de 2,84 la 100,000 de populație în Regatul Unit (R. Hughes 2013) și de 1,9 la 100,000 populație în Australia (McLeod et al., 1999) [1,2]. În studiul englez s-a demonstrat că mai frecvent suferă pacienții de genul masculin, prevalența specifică de vârstă atingând maximul de 6,7 la 100,000 populație în grupa cu vârste cuprinse între 70 și 79 de ani. Incidența maladiei este de 0,15 la 100,000 populație [2]. S-a constatat că vârsta medie de debut a maladiei este de 47,6 ani. Într-un studiu retrospectiv efectuat în cazurile de neuropatii cu sechele dizabilitante la persoanele vârstnice, PDIC a ocupat locul determinant secundar, acoperind 14% din toate neuropatiile dizabilitante în această categorie de vârstă.

Studiile imunopatologice au demonstrat că practic în toate formele maladiei se determină o inflamație endonevrală și un atac imun mediat, direcționat contra componentelor învelișului mielinic, soldat cu demielinizări multifocale, care preponderent afectea-

ză rădăcinile spinale, plexurile majore și trunchii nervilor proximali.

Scopul studiului este de a fortifica și a îmbunătăți cunoștințele dedicate aspectelor clinice ale PDIC, principiilor și metodelor actuale de diagnostic și tratament, minimalizând astfel riscul de instalare a dizabilităților.

Material și metode

Studiul a fost efectuat în urma căutării detaliate în baza de date medicale PubMed, Medline, Hinari a articolelor științifice dedicate PDIC, efectuându-se o sinteză a datelor de literatură asupra problemei în cauză.

Rezultate și discuții

În aproape toate seturile de criterii de diagnostic pentru PDIC diagnosticul se bazează pe o combinație de caracteristici clinice, electrodiagnostice și de laborator, cu excluderea altor afecțiuni care pot mima PDIC.

Sunt schițate următoarele recomandări de Bună Practică Medicală pentru definirea criteriilor de diagnostic pentru PCID:

1. Clinic: PDIC tipică sau atipică.
2. Electrodiagnostic: PDIC definită, probabilă sau posibilă.
3. Suportiv: LCR, RMN, biopsie de nerv, răspunsul la tratament.
4. Categori: PDIC definită, probabilă și posibilă.

Conform criteriilor Federației Europene de Neurologie, EFNS/PNS guideline revised 2010 PDIC poate fi clasificată în 2 forme clinice: (a) PDIC tipică.

Cu progresie cronică, recurentă însoțită de slăbiciune musculară simetrică proximală și distală și, disfuncție senzorială a tuturor extremităților, cu dezvoltarea simptomelor pe parcursul a cel puțin 2 luni; nervii cranieni pot fi afectați, reflexelor osteotendinoase sunt absente sau reduse în toate extremitățile.

(b) PDIC atipică.

1. Unul dintre următoarele, dar diferit de PDIC tipică (reflexele osteotendinoase pot fi normale la nivelul membrelor neafectate): 2. Predominant distală (distală, achiziționată, demielinizantă, simetrică (DADS)) sau

3. Asimetrică [neuropatie multifocală demielinizantă senzorie și motorie (MADSAM, Lewis-Sumner sindrom) sau focală (de exemplu, implicarea plexului brahial sau lumbosacral, ori a unuia sau mai multor nervi periferici la nivelul membrelor superioare sau inferioare)]

4. Pur motorie
5. Pur senzitivă

Sindromul Lewis-Sumner – de asemenea, cunoscut sub numele MADSAM, pentru prima dată

menționat de Lewis și Sumner în 1982, cu descrierea la 5 pacienți a unui tablou clinic multifocal, preponderent cu afectarea inițială a membrelor superioare cu simptome senzoriale și motorii. Rajabally Ya într-un studiu realizat în 2009 a concluzionat că sindromul Lewis-Sumner este caracterizat de prezența blocurilor de conducere la nivelul nervilor antebrăului în 90% din cazuri, iar implicarea în procesul demielinizant a nervilor membrelor inferioare are loc în 40% din cazuri [8, 9].

DADS – localizată de obicei, simetric pe porțiunea distală a membrelor superioare și inferioare, fără afectarea trunchiului și nervilor cranieni. Tabloul clinic progresează mai lent decât în PDIC tipică, este frecvent asociat cu prezența în sânge a paraproteinei IgM – decelată în urma efectuării electroforezei [9]. Parametrii electrofiziologici la acești pacienți sunt practic normali cu o excepție: latența răspunsului motor distal este mărită considerabil în pofida CMAP normal, rar se evidențiază blocuri de conducere [5,10,11].

PDIC senzitive – 5-6% din cazuri de PDIC sunt prezente doar simptomele senzitive, în pofida evidențelor electrofiziologice de demielinizare la nivelul nervilor motorii [12]. Pentru prima dată termenul de PDIC, formă senzitivă a apărut în anul 2004. M. Sireich a descris formele proximale de PDIC limitate la nivelul rădăcinilor senzitive preganglionare [12].

Formele senzitive de PDIC au în general următoarele caracteristici:

1. Dereglarea sensibilității superficiale cât și profunde la nivelul nervilor periferici.
2. Examen de stimulodectie cu parametri de demielinizare la nivel de nervi motori.
3. PL denotă un nivel ridicat de proteine în lichidul cefalorahidian, fără a fi mărit numărul de celule
4. Biopsia neuromusculară confirmă o afecțiune demielinizantă a nervului sural;
5. O ameliorare a simptomelor în urma tratamentului imunomodulator.

Drept criterii de excludere pentru PDIC servesc prezența următoarelor patologii:

- Infecție cu *Borrelia burgdorferi* (boala Lyme), difterie, expunere la medicamente sau toxine ce pot cauza neuropatia.
- Neuropatie demielinizantă ereditară.
- Disfuncție sfincteriană importantă.
- Diagnosticul de neuropatie motorie multifocală.
- Gamapatie monoclonală IgM cu titru mare de anticorpi anti-glicoproteină asociată mielinei (MAG).
- Alte cauze de neuropatie demielinizantă: sindromul POEMS, mielomul osteosclerotic,

radiculopatii și plexopatii lombosacrate diabetice sau nondiabetice. Limfomul sistemului nervos periferic și amiloidoza pot să aibă rar trăsături demielinizante.

În practică, criteriile pentru PDIC sunt strâns legate de criteriile pentru detecția demielinizării nervoase periferice. Au fost publicate cel puțin 12 seturi de criterii electrodiagnostice pentru identificarea demielinizării primare și susținerea diagnosticului de PDIC. Rajabally și colab. au aplicat criteriile EFNS/PNS la 151 pacienți cu PDIC din 4 centre europene și au raportat o sensibilitate de 81% și o specificitate de 96%.

Criterii electrofiziologice diagnostice pentru polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică:

I. PDIC definită, cel puțin 1 din următoarele:

A. Prelungirea latenței motorii distale cu cel puțin 50% peste LSN la nivelul a 2 nervi (excluzând neuropatia de median la nivelul cotului secundară sindromului de tunel carpian), sau

B. Reducerea vitezei de conducere motorie cu cel puțin 30% sub LIN la nivelul a 2 nervi, sau

C. Prelungirea latenței undei F cu cel puțin 30% peste LSN la nivelul a 2 nervi (cel puțin 50% dacă amplitudinea vârfului negativ distal al CMAP este < 80% din LIN), sau

D. Absența undelor F la nivelul a 2 nervi dacă acești nervi au amplitudini ale vârfurilor negative distale ale CMAP cu cel puțin 20% peste LIN + cel puțin un alt parametru de demielinizare* la nivelul a cel puțin un alt nerv, sau

E. Bloc parțial de conducere motorie: o reducere cu cel puțin 50% a amplitudinii vârfului negativ proximal al CMAP față de cel distal, dacă vârful negativ distal al CMAP este cel puțin 20% din LIN, la nivelul a 2 nervi, sau la nivelul unui nerv + cel puțin un alt parametru de demielinizare* la nivelul a cel puțin un alt nerv, sau

F. Dispersie temporală anormală (creștere cu >30% a duratei între vârful negativ proximal al CMAP și cel distal) la nivelul a cel puțin 2 nervi, sau

G. Durata CMAP distal (intervalul între începutul primului vârf negativ și revenirea la linia de bază a ultimului vârf negativ) crescută la nivelul a cel puțin un nerv (median ≥ 6.6 ms, ulnar ≥ 6.7 ms, peronier ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms) ** + cel puțin un alt parametru de demielinizare* la nivelul a cel puțin un altui nerv.

II. PDIC probabilă

Reducerea cu cel puțin 30% a amplitudinii vârfului negativ proximal al CMAP față de cel distal, excluzând nervul tibial posterior, dacă vârful negativ distal al CMAP este cel puțin 20% din LIN, la nivelul a cel puțin 2 nervi, sau la nivelul unui nerv + cel pu-

țin un alt parametru de demielinizare* la nivelul a cel puțin unui alt nerv.

III. PDIC posibilă

Ca la I dar la nivelul unui singur nerv.

Notă. Pentru a aplica aceste criterii se testează nervul median, ulnar (stimulat sub cot), peronier (stimulat sub capul fibulei) și tibial, de aceeași parte. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile, aceeași nervi se testează și de cealaltă parte și/sau nervii ulnari și mediani sunt stimulați bilateral în axilă și în punctul Erb. Nu se consideră bloc de conducere motorie la nivelul nervului ulnar în regiunea cotului și este necesară o reducere de cel puțin 50% a amplitudinii între punctul Erb și pumn pentru a defini un bloc de conducere probabil. Temperatura ar trebui menținută la cel puțin 33°C la nivelul palmei și 30°C la nivelul maleolei externe (*RBP*).

*Orice nerv care îndeplinește oricare dintre criteriile (A – G)

**Iose et al., in press

Criterii suportive pentru PDIC:

1. Proteinorahie crescută cu un număr de leucocite < 10/mm³ (Recomandare de Nivel A)

2. Priză de gadolinium și/sau hipertrofia a cozii de cal, rădăcinilor nervoase lombosacrate sau cervicale, sau a plexurilor brahiale ori lombosacrate la examenul RMN (Recomandare de Nivel C)

3. Modificări electrofiziologice senzitive la nivelul a cel puțin unui nerv (*RBP*):

a. Sural normal cu median anormal (excluzând neuropatia de nerv median la nivelul pumnului, secundară sindromului de tunel carpian) sau amplitudini anormale ale SNAP-ului la nivelul nervului radial, sau

b. Viteza de conducere < 80% din limita inferioară a normalului (< 70% dacă amplitudinea SNAP este < 80% din limita inferioară a normalului), sau

c. Potențiale evocate somatosenzitive întârziate, fără o afecțiune a sistemului nervos central

4. Ameliorare clinică obiectivă după tratamentul imunomodulator (Recomandare de Nivel A)

5. Biopsie de nerv cu dovezi clare de demielinizare și/sau remielinizare la microscopia electronică sau la examinarea “teased fibre analysis” (*RBP*).

Examenul LCR, imagistica prin rezonanță magnetică a rădăcinilor spinale, plexurilor brahiale și lombare cu administrare de gadolinium și testarea răspunsului la imunoterapie cu evaluarea obiectivă a rezultatelor pot fi utile pentru sprijinirea diagnosticului. Biopsia de nerv (de obicei, de nerv peroneu superficial) poate furniza dovezi suplimentare pentru diagnosticul de PDIC, însă modificările pozitive nu sunt specifice, iar cele negative nu exclud diagnosticul. Nervul ales pentru biopsie trebuie să

fie afectat clinic și electrofiziologic (în general este peroneu superficial, dar ocazional pot fi și nervii: sural, radial superficial sau gracilis motor). La biopsia nervoasă este necesar să fie prezente următoarele anomalii:

- **Pe secțiuni semifine:** infiltratul endoneural cu celule mononucleare, formațiunile în “bulb de ceapă” și variațiile între fascicule - fibre numeroase hipomielinizate sau demielinizate în funcție de valoarea g crescută. În normă valoarea g (diametru axonal/diametru total al fibrei nervoase) ≤ 0.7 pentru fibrele mici și ≤ 0.5 pentru fibrele mari.

- **Teasing:** din cel puțin 50 de fibre nervoase mielinizate, mai mult de 12% - trebuie să fie în curs de demielinizare.

- **Microscopie electronică:** cel puțin 5 fibre demielinizate (evidențierea unui macrofag ce distruge învelișul de mielină al axonului) sau în curs de remielinizare cronică - formațiunile în “bulb de ceapă”.

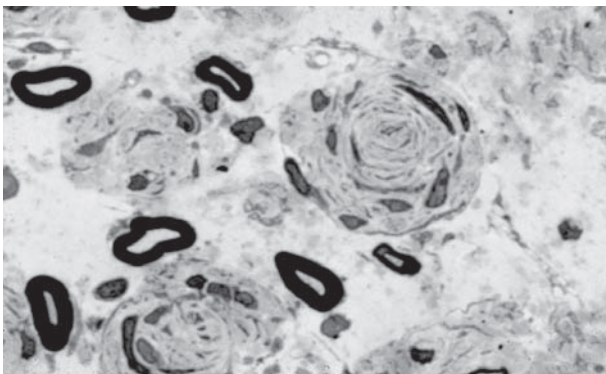


Fig. 1. Secțiune semifină de nerv peroneus superficial ce prezintă formațiune în „bulb de ceapă” la un pacient cu PDIC formă senzitivă. Laboratorul de biopsie neuromusculară, spital Pitie-Sapetriere, Paris.

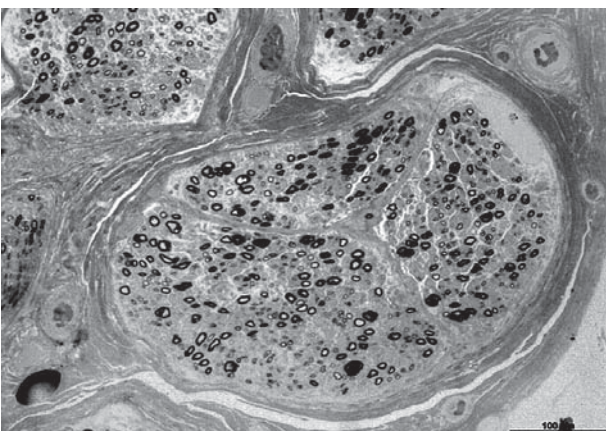


Fig. 2. Secțiune semifină transversală de fascicul neural ce prezintă predominarea fibrelor hipomielinizate în comparație cu cele mielinizate normal la un pacient cu PDIC. Laboratorul de biopsie neuromusculară, spital Pitie-Sapetriere, Paris.

Categoriile de diagnostic conform EFNS/PN guideline 2010:

PDIC clinic definită

Criteriul clinic I (A sau B) și II cu criteriul electrodiagnostic I; sau

PDIC probabilă + cel puțin un criteriu suportiv; sau

PDIC posibilă + cel puțin 2 criterii suportive

PDIC probabilă

Criteriul clinic I (A sau B) și II cu criteriul electrodiagnostic II; sau

PDIC posibilă + cel puțin un criteriu suportiv

PDIC posibilă

Criteriul clinic I (A sau B) și II cu criteriul electrodiagnostic III

PDIC (definită, probabilă, posibilă) asociată cu boli concomitente.

Recomandări de bună practică medicală pentru tratamentul PDIC conform EFNS/PNS guideline 2010

Pentru inițierea tratamentului:

1. IgIV (Recomandare de Nivel A) sau corticosteroizii (Recomandare de Nivel C) ar trebui luate în considerare în formele senzitive și motorii de PDIC, în prezența simptomelor dizabilitante. Schimbul plasmatic are un efect similar (Recomandare de Nivel A) dar poate fi mai puțin tolerat. Prezența contraindicațiilor relative la oricare din aceste forme de tratament va influența alegerea. Pacientul trebuie implicat în luarea deciziei terapeutice prin explicarea avantajelor și dezavantajelor.

2. Pacientul trebuie implicat în luarea deciziei terapeutice prin explicarea avantajelor și dezavantajelor.

3. IgIV ar trebui luate în considerare ca primă linie de tratament în forma pur motorie a PDIC.

Pentru tratamentul de menținere:

1. Dacă tratamentul de primă linie este eficient, acesta ar trebui continuat până la atingerea beneficiului maxim iar ulterior dozele ar trebui scăzute până la cea mai mică doză eficientă.

2. Dacă răspunsul este inadecvat sau dozele de menținere ale tratamentului inițial (IgIV, corticosteroizi sau schimb plasmatic) produc reacții adverse, ar trebui încercate celelalte alternative de primă linie, înainte de a încerca tratamentele combinate sau ar putea fi luată în considerare adăugarea unui medicament imunomodulator sau imunosupresor, însă nu există suficiente dovezi pentru a recomanda un anumit medicament.

Corticosteroizii

Într-un studiu controlat randomizat deschis cu 28 de participanți, prednisolonul a fost superior față de lipsa tratamentului (Clasa II). Nu s-au remarcat di-

ferențe semnificative între administrarea prednisolonului oral, începând cu o doză de 60 mg/zi, pentru o perioadă de șase săptămâni și administrarea unei singure cure de IgIV 2 g/kg [13] (Clasa II). Nu există dovezi sau un consens în legătură cu ce regim de tratament ar trebui administrat: prednison sau prednisolon zilnic sau în zile alternative, sau doze intermitente lunare mari, administrate intravenos sau oral. În general, prednisolonul se administrează în doză de inducere de 60 mg/zi (1-1,5 mg/kg la copii) și apoi terapia de menținere se obține prin scăderea lentă a dozelor în decurs de luni sau ani. O alternativă ar fi corticosteroidii administrați în bolus intravenos: dexametazon – 40 mg/zi, timp de 4 zile consecutive/lunar pe o perioadă de 6 luni sau metilprednisolon intravenos (0,5 g dizolvat în 250 ml de soluție fiziologică pe parcursul a 4 zile consecutive/lunar) pe parcursul a 6 luni consecutive.

Plasmafereza

Două studii mici randomizate controlate cu design dublu-orb, ce au inclus împreună 47 de pacienți, au arătat că schimbul plasmatic produce beneficii pe termen scurt la două treimi din pacienți, însă ulterior poate să apară o deteriorare rapidă [14, 15] (Clasa I). Schimbul plasmatic poate fi luat în considerare ca tratament inițial, întrucât dizabilitatea neurologică se poate ameliora rapid (Recomandare de Nivel A). Având în vedere că reacțiile adverse legate de dificultatea accesului venos, utilizarea citratului sau modificările hemodinamice nu sunt rare, mai întâi ar trebui luat în considerare fie tratamentul cu corticosteroidi, fie cel cu IgIV.

Imunoglobulinele administrate intravenos

Imunoglobulinele concentrate heteroloage administrate intravenos sunt utilizate de peste 25 ani în bolile autoimune. O metaanaliză a 4 studii dublu-orb randomizate, cu un număr total de 235 de participanți, a arătat că IgIV 2 g/kg produc o ameliorare semnificativă, ce durează 2-6 săptămâni [16, 17] (Clasa I, Recomandare de Nivel A). Un studiu internațional recent cu 117 pacienți din 33 de țări, a arătat că eficacitatea IgIV (doză de încărcare: 2g/kg administrate fracționat în 2-4 zile, urmată de terapie de menținere: 1g/kg administrate fracționat în 1-2 zile, o dată la 3 săptămâni) s-a menținut timp de 24 de săptămâni și uneori peste 48 de săptămâni, cu o mai bună ameliorare a dizabilității și mai puține recăderi față de placebo [16]. Pentru că efectul IgIV este de scurtă durată, curele trebuie repetate la anumite intervale, iar dozele trebuie stabilite individual [17].

Utilizarea imunosupresoarelor în tratamentul PDIC

Lipsa eficacității tratamentului de primă intenție pe termen îndelungat impune căutarea unor tratamente alternative, în cazul nostru imunosupresoare.

Cu părere de rău nici un tratament imunosupresor nu și-a dovedit eficacitatea în PDIC. Totuși, în practica clinică aceste medicamente sunt des folosite de clinicieni în cazurile refractare sau cu scopul de a diminua dependența pacienților de Ig IV.

Un studiu retrospectiv realizat în 2011 a inclus 110 pacienți refractari la tratamentul tradițional al PDIC și care ulterior au primit tratament cu imunosupresoare sau anticorpi monoclonali (azatioprina, micofenolat mofetil, ciclosporină, ciclofosfamidă, rituximab, interferon beta – 1a).

Dozele uzuale ale imunosupresoarelor folosite în studiu:

- Azatioprină 100-200 mg/zi
- Ciclofosfamidă 1 g/m² lunar i/v lunar sau 2 mg/kg/zi per os
- Ciclosporina 100-300 mg/zi
- Metotrexat 7,5-15 mg/săptămână
- Rituximab 375 mg/m²/săptămână timp de 4 săptămâni
- Interferon beta – 1a 6 milioane U/săptămână timp de 3 săptămâni.

37% din 110 pacienți s-au ameliorat după administrarea unui imunosupresor, rata de succes a fiecărui imunosupresor era de 17-38% cu excepția tratamentului cu interferon beta – 1a care a fost ineficace pentru fiecare pacient tratat. Nu a fost nici o diferență semnificativă în eficiența terapeutică pentru fiecare imunosupresor în parte.

Interferonii

Un studiu încrucișat cu interferon beta 1a administrat pe o perioadă de 12 săptămâni, nu a demonstrat un beneficiu semnificativ, însă studiul a inclus doar 10 pacienți. Într-un studiu mai recent, non-randomizat deschis, cu interferon beta 30 μg administrat intramuscular săptămânal, 7 din 20 de pacienți tratați au avut o ameliorare clinică, 10 au rămas stabili, iar 3 s-au agravat. Un studiu deschis cu interferon alfa a arătat un beneficiu la 9 din 14 pacienți rezistenți la alte tratamente și au existat, de asemenea, și alte rapoarte favorabile mai mici referitoare la acest tratament. În absența dovezilor, tratamentul cu interferon poate fi luat în considerare atunci când răspunsul la corticosteroidi, IgIV sau schimb plasmatic este inadecvat.

Tratamentul cu corticosteroidi sau IgIV ar trebui recomandat pacienților cu dizabilitate moderată sau severă. Schimbul plasmatic este la fel de eficient, dar poate fi mai puțin bine tolerat. Prima opțiune terapeutică este frecvent tratamentul cu IgIV, deoarece poate produce o ameliorare rapidă a simptomatologiei. În mod obișnuit, prima doză de IgIV este de 2g/kg (administrată pe parcursul a 2-5 zile consecutive). Existența contraindicațiilor la corticosteroidi va înclina balanța către administrarea de IgIV și vice versa.

Pentru forma pur motorie a PDIC, IgIV ar trebui să fie prima opțiune, iar dacă totuși sunt administrați corticosteroizii, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru a sesiza o eventuală deteriorare.

Pentru pacienții la care tratamentul se începe cu corticosteroizi, este necesară o perioadă de tratament de 12 săptămâni, cu doza de inițiere, înainte de a decide dacă există vreun beneficiu sau nu. Dacă există un răspuns poate fi luată în considerare scăderea lentă a dozelor până la o doză mică de menținere pentru o perioadă de 1-2 ani și ulterior oprirea tratamentului [13]. Pentru pacienții la care tratamentul se începe cu IgIV, este necesară monitorizarea atentă pentru a obiectiva răspunsul la prima cură și durata acestuia, înainte de a decide dacă se vor administra cure repetate sau nu. IgIV, administrate în doză de 1 g/kg în 1-2 zile, o dată la 3 săptămâni, s-au dovedit eficiente pentru o perioadă de 24 de săptămâni (și posibil 48), ducând la ameliorarea forței musculare, dizabilității și calității vieții [14, 15], dar doza potrivită trebuie individualizată (de obicei 0,4-1,2 g/kg, la fiecare 2-6 săptămâni). La pacienții ce se stabilizează clinic cu un regim intermitent de IgIV, doza administrată (sau, probabil, frecvența de administrare) ar trebui redusă periodic pentru a putea stabili dacă este necesară continuarea tratamentului, având în vedere că mulți pacienți necesită doze mai mici de IgIV față de cele pe care le primesc sau nu necesită deloc.

Concluzii generale

PDIC necesită o atitudine separată atât din partea pacienților, cât și a colaboratorilor medicali, fiind o maladie întâlnită relativ rar, dar cu evoluție clinică imprezizibilă, cu rezoluția totală a simptomelor sau apariția deficitului muscular sau senzitiv progresiv. Majoritatea pacienților cu PDIC au un statut clinic cu dizabilități severe după mai mulți ani de evoluție a maladei, de aceea ne-am propus să îmbunătățim identificarea subformelor clinice în ceea ce privește prezentarea clinică (tipică față de atipică), cu instituirea cât mai precoce a unui răspuns terapeutic prompt.

Bibliografie

1. Mahdi-Rogers M., Hughes R.A. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol* 2014; Jan; 21(1): 28-33.
2. Iijima, M. et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008;79:1040-1043.
3. Van den Bergh P.Y., Rajabally Y.A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Presse Med.* 2013 Jun;42(6 Pt 2):e203-15.
4. Léger J.M., Bombelli F., Tran-Thanh H., Chassande

B., Maisonobe T., Viala K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical heterogeneity and therapeutic perspectives. *Bull Acad Natl Med* 2010; Apr-May;194(4-5):753-64; discussion 764-5.

5. Lisnic V. Evaluarea și tratamentul neuropatiilor demielinizante. Chișinău, 2004, 132 p. ISBN 9975-62-102-3.

6. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J Peripher Nerv Syst* 2014; Mar; 19(1): 2-13.

7. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-First Revision *J Peripher Nerv Syst* 2010; Mar;15(1): 1-9.

8. Rajabally Y.A., Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009;39:206.

9. Viala K., Renié L., Maisonobe T., Behin A., Neil J., Léger J.M., Bouche P. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain* 2004;127:2010-17.

10. Katz J.S., Saperstein D.S., Gronseth G., Aamato A.A., Barohn R.J. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000; 54: 615-620.

11. Larue S., Bombelli F., Viala K., Neil J., Maisonobe T., Bouche P., et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. *Eur J Neurol* 2011; Jun;18(6): 899-905.

12. Chin R.L., Latov N., Sander H.W., Hays A.P., Croul S.E., Magda P., et al. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9: 132-137.

13. Mehndiratta M.M., Hughes R.A.C. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002062.

14. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P., et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.

15. Hughes R.A., Donofrio P., Bril V., et al, ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:136-44.

16. Dyck P.J., Litchy W.J., Kratz K.M., et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838-

17. Berger A.R., Herskovitz S., Scelsa S. The restoration of IVIg efficacy by plasma exchange in CIDP. *Neurology* 1995;45: 1628-9.

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL DURERII LOMBARE (RECOMANDĂRI DE MANAGEMENT ÎN BAZA GHIDURILOR INTERNAȚIONALE)

Svetlana Pleșca¹, Marina Sangheli^{1,2}, Vitalie Lisnic^{1,2}, Aurel Bodiu³, Inga Cușnir³,
Laboratorul Vertebro-neurologie, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie¹,
Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”²,
Secția Neurochirurgie, IMSP Spitalul Clinic Republican³
e-mail: splesca@mail.ru; tel. (+373 22) 73- 72- 03

Rezumat

Articolul actual este rezultatul selectării și analizei ghidurilor internaționale publicate, concepute evidențierii punctelor-cheie decizionale în managementul durerii lombare. Cercetarea riguroasă a acestor resurse relevă direcțiile de diagnosticare, terapie sau prevenție, dovedite a fi cele mai eficiente în abordarea pacienților cu sindrom algic lombar, luând în considerație existența incertitudinilor cu privire la cea mai bună abordare a patologiei date, deoarece publicațiile existente în marea majoritate sunt cu rezultate contradictorii și mai mult țin de epidemiologie, decât de aspecte clinice.

Cuvinte-cheie: durere lombară, ghiduri clinice, diagnostic, tratament

Summary. Actualities in the diagnosis and treatment of low back pain (management recommendations based on international guidelines)

The current article is the result of the selection and analysis of published international guidelines, designed to highlight decisional key points in the management of lumbar pain. The rigorous research of these resources reveals the diagnostic directions, therapy or prevention, proven to be the most effective in addressing patients with lumbar pain syndrome, given the existence of contradictory results in the current publications, that are more related to epidemiology, than to clinical aspects.

Key words: back pain, clinical guidelines, diagnostic, treatment

Резюме. Современные подходы в диагностике и лечении болей в спине (рекомендации по менеджменту основанных на международных гидах)

Данная статья является результатом отбора и анализа опубликованных международных гидов, целью которых является выявление ключевых моментов в менеджменте поясничной боли. Тщательное изучение данных источников позволяет очертить основные направления в диагностике, лечении и профилактике, которые доказательно являются наиболее эффективными в ведении пациентов с болевым синдромом в пояснице, учитывая отсутствие четкой позиции в отношении наилучшего подхода к данной патологии, поскольку в большинстве существующих публикаций предоставлены противоречивые результаты в большей степени связанные с эпидемиологическими, а не клиническими аспектами.

Ключевые слова: боль в спине, клинические руководства, диагностика, лечение

Introducere. Durerea lombară (DL) este cea mai costisitoare condiție benignă în țările industrializate [17]. Experții de domeniu au estimat că circa 80% din populația SUA suferă de DL cauzată de patologia coloanei vertebrale pe parcursul vieții [7]. DL are un impact semnificativ asupra statutului socio-economic, profesional, familial al pacienților, sistemul de sănătate și comunitate. Aceasta ocupă locul doi de adresare la medicul de familie, urmând infecțiile respiratorii [17]. Prevalența anuală a DL este de 15-45%. Circa 33,2% din pacienți cu durere în spate prezintă simptomatologie pentru o perioadă mai puțin de o lună, 33% raportează durere pentru 1-5 luni și 32,7% pacienți – mai mult de 6 luni. Cronicizarea simptomatologiei se observă la circa 2-7% pacienți [2].

Durerea lombară cronică (DLC) (> 3 luni) este cea mai frecventă cauză de invaliditate la persoanele

sub 45 de ani. În fiecare an, 3-4% din populația Statelor Unite este temporar dizabilă, iar 1% din populația aptă de muncă prezintă un handicap permanent. DL ocupă locul doi după motivele de adresare la medic pentru o boală cronică, este a cincea cauză de spitalizare și al treilea cel mai frecvent motiv pentru o intervenție chirurgicală, impactul socio-economic fiind major [21]. Se estimează că numai în 15% din toate durerile de spate este identificată o cauză anatomică. Alte 85% sunt considerate ca dureri de spate nespecifice.

Conceptul că durerea de spate este legată de o leziune specifică este contestată de lucrările recente a mai multor autori care arată o relație limitată între durerea de spate și expunerea factorilor fizici [28,35]. Discuțiile asupra patofiziologiei durerii în spate indică faptul că aceasta este un simptom multifactori-

al, care poate debuta cu o reacție lezională, dar care este agravată de factori concomitenți, care pot extinde simptomele peste timpul normal de vindecare a țesuturilor afectate. Factorii concomitenți care contribuie la persistența durerii pot include disfuncția musculară, problemele psihologice, alte boli cronice, factori genetici și chiar culturali [14].

Astfel, durerea în spate reprezintă un simptom, cauza căreia este complexă, implicând afectarea musculară, articulară, vertebrală și/sau a structurilor spinale și nervilor periferici. Una din cele mai frecvente cauze ale durerii în spate este hernia discală, afectând 1/3 din populația mai mare de 20 ani. În 3% cazuri este observată implicarea radiculară. Spondiloza în asociere cu degenerarea discului intervertebral, la fel ca și stenozarea canalului medular (3%) este o altă cauză a durerii locale sau radiculare. Unele studii clinice demonstrează rolul important al patologiei fațetelor articulare în declanșarea durerii la 15-67% de pacienți și al articulațiilor sacro-iliace – în 2-30% cazuri. Sindroamele miofasciale, fibromialgia, artropatia inflamatorie și tulburările osoase metabolice (fracturi compresive osteoporotice - 4%) la fel pot cauza durerea lombară cronică [4,6,29].

Cu toate acestea, în ultimii 20 de ani, frecvența DL s-a stabilizat, fapt la care au contribuit cercetările de calitate, fiind obținute rezultate utile pentru managementul DL și în special:

- au fost identificate concepțiile greșite (repaus la pat este dăunător, activitatea este utilă, prognosticul este influențat de durata și nu de severitatea durerii, frica agravează dizabilitatea mai mult decât durerea);

- unele tratamente tradiționale s-au dovedit a fi inutile sau nocive (repaus la pat, tracțiunea, intervenția chirurgicală, atunci când nu este strict necesară);

- au fost dezvoltate direcții noi de tratament, care s-au dovedit a fi eficiente și sigure (păstrarea activității atâta timp pe cât e posibil, tratamente care vizează modificarea așteptărilor și atitudinilor).

În pofida numărului mare de cercetări în domeniu, există încă incertitudini cu privire la cea mai bună abordare a durerilor lombare, astfel încât pentru un clinician este dificil să rămână corect informat, deoarece publicațiile existente în marea majoritate sunt cu rezultate contradictorii și mai mult țin de epidemiologie, decât de aspecte clinice.

Ghidurile de conduită sunt o colecție de recomandări privind stabilirea diagnosticului, evaluarea și tratamentul maladiilor. Recomandările se bazează pe studiul celor mai recente publicații științifice. O analiză riguroasă a acestor resurse relevă direcțiile de diagnosticare, terapie sau prevenție, care s-au dovedit a fi cele mai eficiente în activitatea medicului [16].

Dealtfel, ghidurile care sunt elaborate și se elaborează sunt menite să ajute clinicienilor de a lua decizii și astfel de ghiduri „bazate pe dovezi” vor promova transferul cercetărilor în practica clinică.

Scopul acestei lucrări a fost de a rezuma dovezile disponibile prin compararea conținutului ghidurilor clinice internaționale și de a evidenția direcțiile principale pentru managementul durerilor lombare.

Material și metode: A fost efectuată căutarea electronică în bazele de date medicale PubMed, Medline, Hinari, precum și în National Guidelines Clearinghouse, National Institute for Clinical Excellence a ghidurilor internaționale existente în limba engleză asupra diagnosticului și managementului durerii lombare, suplimentată de căutarea manuală a referințelor și a trimiterilor citate ale articolelor incluse. Ghidurile clinice practice care au sumarizat evidențele date până în anul 2000 au fost excluse.

Rezultate și discuții. Recomandările trasate în ghidurile internaționale au următoarele obiective:

1. Îmbunătățirea evaluării și reevaluării pacienților în vârstă de > 18 ani, cu diagnosticul de dureri lombare.

2. Reducerea numărului investigațiilor imagistice inutile la pacienții cu DL în absența unor indicatori de alarmă („stegulețe roșii”) sau progresarea simptomatologiei.

3. Creșterea gradului de utilizare a metodelor conservative recomandate drept tratament de prima linie, cum ar fi activitatea, autoîngrijirea și analgezicele pentru pacienții cu diagnostic de dureri lombare [4,12,15,23,27].

Definiție. DL este definită ca durere sau disconfort localizat mai jos de marginea costală și mai sus de plica gluteală inferioară, cu sau fără durere în picior. Durerea lombară nespecifică este definită ca durere lombară care nu este atribuită patologieilor specifice cunoscute, cum ar fi infecția, tumorile, osteoporoza, spondilita anchilozantă, fractura, proces inflamator, sindrom radicular sau sindromul caudei equine.

Clasificarea durerilor lombare este standardizată și și-a găsit reflectare în Clasificarea Internațională a Maladiilor – CIM 10.

Potrivit duratei simptomelor, inclusiv data leziunii sau de instalare a simptomelor, aceasta se clasifică în:

Durere lombară acută – durerea lombară cu durată până la șase săptămâni. *Faza acută timpurie* se consideră perioada cu durere mai puțin de două săptămâni și *faza acută tardivă* este durerea de la două până la șase săptămâni secundară recuperării întârziate potențiale sau perioada de risc pentru dezvoltarea durerii lombare cronice. Durerea lombară poate avea evoluție recurentă. În cazul în care a existat recupe-

rare completă, durerea instalată între episoadele recurente se consideră ca recurentă acută.

Durerea lombară subacută – dureri lombare cu durată de la 6 până la 12 săptămâni de la debutul simptomelor.

Durerea lombară cronică – durerea lombară cu durată mai mult de 12 săptămâni. Durerea lombară cronică se caracterizează prin prezența simptomelor cronice, care sunt suficient de importante pentru afectarea funcției sau calității vieții, având evoluție ciclică cu exacerbări intermitente. Aceste exacerbări sunt acute pe fundalul simptomelor cronice.

Durerea lombară recurentă este definită drept un episod nou după o perioadă fără simptome de 6 luni, dar nu o exacerbare a unei dureri lombare cronice.

Diagnosticul de DL nu se stabilește pe baza unui singur test, dar a unei analize raționale complexe rezultate din compararea datelor obținute prin anamneză, examen clinic și investigații efectuate. Evaluarea durerii în spate trebuie să includă evaluarea subiectivă a durerii, starea funcțională, istoricul maladiei, inclusiv prezența sau absența de „stegulețe roșii” (Sindromul cauda equina sau alte condiții) și indicatorii psihosociali, evaluarea tratamentului anterior și a eficacității acestuia, angajarea în câmpul muncii, starea și evaluarea obiectivă clinică. Măsurile respective sunt direcționate la efectuarea așa numitului „triaj diagnostic”, recomandat de ghidurile internaționale drept o clasificare simplă și practică, prin divizarea DL acute în trei categorii: patologie spinală severă, durere radiculară și durere lombară nespecifică.

În colectarea datelor anamnestice se recomandă evidențierea **caracteristicii durerii** după: *localizare* (dureri lombare - nu iradiază mai jos de genunchi, radiculopatie - DL cu iradiere mai jos de genunchi), *factori de exacerbare și atenuare, calitatea și iradierea durerii, durata simptomelor*, inclusiv *data leziunii sau de instalare a simptomelor, severitatea și intensitatea durerii* conform Scalei analog vizuale (SAV), *gradul dizabilității*.

Istoricul medical va evidenția alte afecțiuni sau accidente avute în antecedente, durată acestora și existența manifestărilor asociate, istoric de dureri de spate sau intervenții chirurgicale anterioare, anamneza specifică pe sisteme sau afecțiuni (musculo-scheletale, neurologice, ginecologice și obstetricale, urologice, gastrointestinale, psihologice), stările de urgență.

Anamneza complexă și examenul fizic pot identifica procentul mic de pacienți cu afecțiuni grave, cum ar fi infecțiile, tumorile, afecțiunile reumatologice și neurologice care necesită evaluare suplimentară ime-

diată. Identificarea factorilor de risc ai afecțiunilor grave, așa numiți «**factori de alarmă**», determină trimiterea la medicul specialist de profil. Aceștea sunt: [4,14,34]

- ✓ Sindromul cozii de cal
- ✓ Traumatisme importante
- ✓ Pierdere în greutate, fără a ține un regim special de slăbire
- ✓ Neoplazii în antecedente
- ✓ Febră > 38°C, mai mult de 48 de ore
- ✓ Droguri injectate intravenos
- ✓ Tratamente cu steroizi
- ✓ Vârsta > 50 de ani
- ✓ Durere severă, care nu cedează în timpul nopții
- ✓ Durere care se accentuează atunci când pacientul stă întins pe pat.

În caz de **urgență imediată** se recomandă trimiterea pacientului în secția de urgență pentru evaluare imediată, acestea fiind:

- Instalarea acută a dereglărilor sfincteriene intestinale sau a vezicii urinare (retenție sau incontinență),
- Dureri de spate posttraumatice,
- Instalarea acută inexplicabilă a slăbiciunii în picioare,

- Amorteală sub formă de „șă”.

În caz de **urgență relativă** se recomandă consultație în termen de 24 de ore, aceste condiții fiind:

- Febră 38°C cu durată mai mult de 48 de ore,
- Durere severă nocturnă sau durere în repaus,
- Durere severă necontrolabilă de spate sau în picior,
- Durere progresivă cu amorteală sau slăbiciune în picior/picioare distal (mai jos de genunchi),
- Deficit neurologic progresiv.

O anamneză psihosocială este necesară atunci când sunt excluse posibilele cauze organice ale durerii lombare sau când sunt sugerate afecțiuni psihiatrice coexistente. Este importantă obținerea datelor anamnestice suficiente pentru a evalua: depresia, anxietatea, somatizarea, abuzul/dependența de droguri, problemele familiale sau sexuale. Somatizarea este o afecțiune psihologică prezentă frecvent la femeile cu sindrom dureros cronic. Evoluția și prognosticul de recuperare a simptomelor pot fi influențați de următorii **factori de risc psihosociali** [14,24,31]:

- Convingerea că durerea și activitatea sunt dăunătoare,
- „Comportamentul dureros”, cum ar fi repaus prelungit,
- Stările depresive sau comportament negativ, de retragere socială,
- Tratamentul care nu corespunde practicilor medicale standard,

- Problemele legate de compensații (despăgubiri) și alte reclamații,
- Istoricul de dureri în spate, buletin medical sau alte reclamații,
- Problemele la locul de muncă sau satisfacția redusă a muncii,
- Munca grea, ore de muncă nesociabile,
- Statusul familial cu protecție exagerată sau lipsă de sprijin,
- Refuzul de a accepta tratamentul.

Investigațiile paraclinice. Hemoleucograma nu este recomandată în faza inițială a maladiei. Analiza sângelui va fi luată în considerație în cazul suspectării unui cancer sau infecții.

În stările acute (până la 4 săptămâni) **radiografia lombară** nu este informativă, având în vedere că nu există evidențe asupra asocierii dintre semnele degenerative în perioada acută și de tranziție către cronicizarea durerii. Excepție sunt cazurile când: există durere nocturnă severă sau durere în repaus (incidență crescută de patologie clinică semnificativă); istoric sau suspiciune de cancer (excluderea procesului metastatic); febră peste 38°C pentru mai mult de 48 de ore; osteoporoză; alte boli sistemice; steroizi administrați timp îndelungat; risc crescut de fracturi (cum ar fi osteoporoza sau antecedente de utilizare a steroizilor); imunosupresie; accident grav sau traumatism (cădere de la înălțime, traumatism deschis ș.a.) – acestea nu includ traume prin răsucire sau ridicare, cu excepția cazurilor cu prezența factorilor de risc (de exemplu, osteoporoza); suspiciune clinică de spondilită anchilozantă; abuz de alcool sau de droguri (incidență crescută a osteomielitei, traumatismelor, fracturilor) [9,11,19].

IRM și CT, în general, nu sunt utile în evaluarea precoce și tratamentul durerii lombare sau radiculopatiei, cu excepția cazurilor în care pacientul prezintă simptome neurologice progresive sau există o suspiciune de cancer sau de infecții. Investigarea imagistică este indicată atunci când tratamentul non-invaziv conservator nu a avut efect și sunt discutate infiltrațiile terapeutice sau intervenția chirurgicală.

IRM-ul este testul diagnostic de preferință în evaluarea pacienților cu dureri lombare. CT mielografia este investigația utilă pentru pacienții care au o contraindicație pentru IRM, pentru care rezultatele IRM nu sunt concludente, sau pentru care nu există o corelație între simptomele și concluziile IRM. CT-mielografia prezintă o exactitate comparabilă și este complementară IRM. Cu toate acestea, CT mielografia este invazivă, invocă riscul de reacții alergice la contrast și cefalee post-mielografică.

CT de plan este utilă pentru pacienții care au o

contraindicație pentru IRM, pentru care rezultatele IRM nu sunt concludente, sau pentru care nu există o corelație între simptomele și concluziile IRM și pentru care mielograma este considerată inadecvată. CT poate fi utilizată în evaluarea inițială a pacienților cu durere lombară cu/fără radiculopatie, atunci când IRM-ul de înaltă calitate nu este disponibil [1,9,11,33].

Tratament. Scopul tratamentului DL este micșorarea durerii, ameliorarea abilităților funcționale și prevenirea recurențelor și cronicizării durerii. Criteriile relevante pentru evaluarea rezultatelor tratamentului sunt intensitatea durerii, ameliorarea stării generale, starea funcțională specifică a DL, impactul asupra capacității de muncă, statusul funcțional general și utilizarea medicamentelor [34]. Rezultatele specifice intervenționale pot fi, de asemenea, relevante, pentru comportamentul dureros și strategiile de confruntare a durerii în cazul tratamentului comportamental, pentru forța musculară și flexibilitatea în cazul terapiei prin exerciții fizice, depresia pentru tratamentul cu remedii antidepressive și spasmul muscular în utilizarea relaxanțelor musculare.

Abordarea terapeutică a DL depinde de etapa de evaluare a pacientului cu implicarea specialiștilor de diferite domenii, cum ar fi: medici de familie, fizioterapeuți, specialiști în terapia manuală, kinetoterapeuți, ortopezi, psihiatri, reumatologi, neurologi ș.a.

Scopul tratamentului DL la etapa de asistență medicală primară este: 1) distribuirea informațiilor adecvate, asigurând pacientul că durerea de spate, de obicei, nu este o maladie gravă și că recuperarea rapidă va fi la majoritatea pacienților; 2) asigurarea controlului adecvat al simptomelor, dacă este necesar și, 3) recomandarea activității în limita de toleranță a durerii cu revenirea cât mai rapidă la activitățile normale, inclusiv și de lucru. O abordare activă este cea mai bună opțiune de tratament pentru DL acute. Modalitățile pasive de tratament (de exemplu regimul de pat, masajul, ultrasunetul, electroterapia, laser și tracțiunile scheletale) trebuie evitate în monoterapie și nu pot fi utilizate în mod curent, deoarece acestea pot crește riscul de comportament dureros și cronicizare [34].

Considerarea utilizării tratamentului medicamentos va fi efectuată în funcție de evoluția și gradul severității a durerilor lombare, evaluând beneficiile potențiale, riscurile și, lipsa relativă de eficacitate a tratamentului de lungă durată, la fel și datele bazate pe puterea dovezilor înainte de începerea tratamentului (recomandare puternică, evidență moderată) (Tab. 1) [3,10,13,18,20,25,27,29].

Tabelul 1

Metodele de tratament recomandate

Medicația aplicată	Obiectivele	Gradul de evidență
Tratament medicamentos:	În cazul DL cu durere ușoară se recomandă inițierea tratamentului cu paracetamol; în caz de durere moderată sau severă se administrează paracetamol + codeină.	A
1. Analgezice: - acetaminophen-/+codeină		
2. AINS:	AINS se recomandă în tratamentul durerii de scurtă durată din DL ac/cr.	A
- <u>Derivații acidului propionic:</u> ibuprofen ketoprofen dexketoprofen	Dacă se asociază și o componentă inflamatorie, AINS pot fi terapia inițială, având efecte analgezice similare paracetamolului.	B
- <u>Derivați de acid acetic:</u> diclofenac aceclofenac etodolac	Alegerea medicamentului: nu există diferențe semnificative între diferitele tipuri de AINS privind eficacitatea în tratamentul DL ac.	A
	Efectele secundare diferă cu doza și tipul medicamentului, iar apariția lor trebuie evitată prin asocierea cu gastroprotectoare	A
- <u>Derivații oxicamilor:</u> piroxicam meloxicam lornoxicam	În tratamentul DL trebuie evitată asocierea a două sau mai multe preparate de AINS (indiferent de mecanismul lor de acțiune).	A
- Altele: nimesulid coxibi	Inhibitorii selectivi de enzime Cox-2 pot fi administrați în caz de intoleranță la AINS, având efecte analgezice similare.	A
3. Miorelaxante	Miorelaxantele sunt eficiente în tratamentul DL acute și trebuie administrate în primele zile de manifestare ale episodului dureros; dacă se asociază cu un analgezic/antiinflamator crește eficiența tratamentului.	A
	Miorelaxantele trebuie administrate pe durată scurtă de timp, pentru a evita apariția efectelor adverse.	A
	Antidepresivele trebuie recomandate în tratamentul DL cronice asociate cu o componentă neuropatică, psihogenă sau somatoformă.	A
4. Antidepresive	În alegerea tipului de medicament trebuie să se țină cont de faptul că subgrupa antidepresivelor S-NA este mai eficientă decât subgrupa S în ameliorarea durerii în DL cronică, efectul analgezic obținându-se cu doze mici de medicament.	A
	Injectarea epidurală de corticosteroizi nu este utilizată în DL acută fără radiculopatie. Este rezonabil de a utiliza injectarea epidurală a steroizilor la pacienții cu durere radiculară cu durată mai mult de 6 săptămâni, care nu au răspuns la tratamentul de prima linie.	B
5. Corticosteroizi	Opioidul pot fi recomandate în tratamentul DL cronice atunci când eșuează tratamentul cu AINS sau când acestea sunt contraindicate.	A
6. Opioidul	Opioidul cresc eficiența analgezicelor în DL acută dar prezintă efecte secundare multiple.	A

În cazul lipsei ameliorării simptomatologiei clinice în termen de 4 – 6 săptămâni de tratament conservator complex (medicamentos și non-medicamentos), se recomandă efectuarea reevaluării comprehensive de către specialistul în patologia coloanei vertebrale pentru reevaluarea diagnosticului și considerarea necesității infiltrațiilor epidurale cu corticosteroizi. Etapa efectuării infiltrației epidurale va depinde de

evoluția clinică. În cazuri de simptome severe, infiltrațiile se vor efectua mai devreme în perioada tratamentului. Răspunsul pozitiv la tratamentul respectiv va permite prelungirea programului de tratament non-chirurgical și evitarea intervenției chirurgicale. Pacienții trebuie să fie informați de riscurile generale de utilizare pe termen scurt și pe termen lung a steroizilor [5,7,8,15,22,26,30,32].

Prezența imagistică (IRM / CT) a herniei de disc (inclusiv extruziei sau secheștrării discale) nu determină dacă pacientul va răspunde la terapia conservativă. Presupunând că durerea pacientului poate fi controlată și dacă nu sunt prezente „semne de alarmă” sau contraindicații, toți pacienții ar trebui să fie supuși unui tratament conservator [4,14].

Decizia intervenției chirurgicale este una clinică, dar nu radiologică și, se bazează în general pe prezența durerii severe, necontrolate, simptomelor neurologice progresive sau profunde, ori eșec la tratamentul conservativ [4,14].

Concluzii. Analiza ghidurilor clinice internaționale de management al durerilor lombare a arătat că recomandările de diagnostic și cele terapeutice sunt în general similare. Există, de asemenea, unele diferențe, care pot fi cauzate de lipsa dovezilor importante cu privire la aceste subiecte sau din cauza diferențelor în sistemele locale de ocrotire a sănătății. Punerea în aplicare a acestor direcții clinice rămâne o provocare pentru practica clinică și de cercetare.

Bibliografie

1. American College of Radiology, The. Practice guideline for the performance of magnetic resonance imaging (MRI) of the adult spine. *ACR Practice Guideline* 2006;229-36.
2. Anderssen G.B.J. Epidemiologic features of chronic low back pain. *Lancet*. 1999;354:581-5.
3. Bernstein E., Carey T.S., Garrett J.M. The use of muscle relaxant medications in acute low back pain. *Spine* 2004;29:1346-51.
4. Bonsell J., Gilbert T., Campbell R., Kramer C., Huddleston P., Goertz M., Vo A., Hecht S., Thorson D., Buttermann G. Institute for Clinical Systems Improvement. Adult Low Back Pain. Fourteenth Edition/November 2010.
5. Botwin K.P., Gruber R.D., Bouchlas C.G., et al. Complications of fluoroscopically guided transforaminal lumbar epidural injections. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1045-50.
6. Brennan GP, Fritz JM, Hunter SJ, et al. Identifying subgroups of patients with acute/subacute „nonspecific” low back pain: results of a randomized clinical trial. *Spine* 2006;31:623-31.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence and most common causes of disability among adults – United States, 2005. *MMWR* 2009;58:421-26.
8. Chou R., Atlas S.J., Stanos S.P., Rosenquist R.W. Non-surgical interventional therapies for low back pain: a review of the evidence for an American pain society clinical practice guideline. *Spine* 2009a;34:1078-93.
9. Chou R., Fu R., Carrino J.A., Deyo R.A. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009b;373:463-72.
10. Chou R., Huffman L.H. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American pain society/American college of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007a;147:505-14.
11. Chou R., Qaseem A., Owens D.K., et al. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American college of physicians. *Ann Intern Med* 2011;154:181-89.
12. Chou R., Qaseem A., Snow V., et al. Diagnosis and treatment of low back: a joint clinical practice guideline from the American college of physicians and the American pain society. *Ann Intern Med* 2007c;147:478- 91.
13. Cifuentes M., Webster B., Genevay S., Pransky G. The course of opioid prescribing for a new episode of disabling low back pain: opioid features and dose escalation. *Pain* 2010;151:22-29.
14. Goertz M., Thorson D., Bonsell J., Bonte B., Campbell R., Haake B., Johnson K., Kramer C., Mueller B., Peterson S., Setterlund L., Timming R. Institute for Clinical Systems Improvement. Adult Acute and Subacute Low Back Pain. <http://bit.ly/LBP1112>. Updated November 2012.
15. Guideline for the Evidence-Informed Primary Care Management of Low Back Pain. Institute of health economics, the Alberta Heritage Foundation for Medical Research and Alberta Health Services-Calgary Health Region, 2009.
16. Dagenais S., Tricco A.C., Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J* 2010;10:514-29.
17. Deyo R.A., Mirza S.K., Martin B.I. Back pain prevalence and visit rates: estimates from U.S. national surveys, 2002. *Spine* 2006;31:2724-27.
18. Franklin G.M., Stover B.D., Turner J.A., et al. Early opioid prescription and subsequent disability among workers with back injuries: the disability risk identification study cohort. *Spine* 2008;33:199-204.
19. French S.D., Green S., Buchbinder R., Barnes H. Interventions for improving the appropriate use of imaging in people with musculoskeletal conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006094.
20. Hancock M.J., Maher C.G., Latimer J., et al. Can predictors of response to NSAIDs be identified in patients with acute low back pain? *Clin J Pain* 2009;25:659-65.
21. Kent P.M., Keating J.L. The epidemiology of low back pain in primary care. *Chiro Osteopat* 2005;13:13.
22. McLain R.F., Kapural L., Mekhail N.A. Epidural steroid therapy for back and leg pain: mechanisms of action and efficacy. *Spine J* 2005;5:191-201.
23. Medical Treatment Guidelines. Washington State Department of Labor and Industries. Guideline for hospitalization for low back pain. <http://www.lni.wa.gov/claims/providers/treatingpatients/treatguide/>
24. Nicholas M.K., Linton S.J., Watson P.J., et al. Early identification and management of psychological risk factors („yellow flags”) in patients with low back pain: a reappraisal. *Phys Ther* 2011;91:757-53.
25. Pareek A., Chandurkar N., Chandanwale A.S., et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized,

multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J* 2009;18:1836-42.

26. Parr A.T., Diwan S., Abdi S. Lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic low back and lower extremity pain: a systematic review. *Pain Phys* 2009;12:163-88.

27. Roelofs PDDM, Deyo R.A., Koes B.W., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000396. 57.

28. Roffey D.M., Wai E.K., Bishop P., et al. Causal assessment of awkward occupational postures and low back pain: results of a systematic review. *Spine Journal* 2010;10:89-99.

29. Savigny P., Kuntze S., Watson P., Underwood M., Ritchie G., Cotterell M., Hill D., Browne N., Buchanan E., Coffey P., Dixon P., Drummond C., Flanagan M., Greenough, C., Griffiths M., Halliday-Bell J., Hettinga D., Vogel S., Walsh D. *Low Back Pain: early management of persistent non-specific low back pain*. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. May 2009.

30. Sayegh F.E., Kenanidis E.I., Papavasiliou K.A.,

et al. Efficacy of steroid and nonsteroid caudal epidural injections for low back pain and sciatica: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Spine* 2009;34:1441-47.

31. Shaw W.S., Pransky G., Winters T., et al. Does the presence of psychosocial „yellow flags” alter patient-provider communication for work-related, acute low back pain? *J Occup Environ Med* 2009;51:1032-40.

32. Staal J.B., de Bie R., de Vet H.C.W., et al. Injection therapy for subacute and chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD001824.

33. Thornbury J.R., Fryback D.G., Turski P.A., et al. Disk-caused nerve compression in patients with acute low-back pain: diagnosis with MR, CT myelography, and plain CT. *Radiology* 1993;186:731-38.

34. van Tulder M., Becker A., Bekkering T., Breen A., Gil del Real M., Hutchinson A., Koes B., Laerum E., Malmivaara A. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar; 15(Suppl 2): s169–s191.

35. Wai E.K., Roffey D.M., Bishop P., et al. Causal assessment of occupational lifting and low back pain: results of a systematic review. *Spine J* 2010b;10:554-66.

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL NEURALGIEI POSTHERPETICE

Cristina Marcoci^{1,2} – colaborator științific stagiar,

Vitalie Lisnic^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Marina Sangheli^{1,2} – dr. șt. med., conf. univ.,

Svetlana Pleșca² – dr. șt. med., șef laborator Vertebroneurologie,

Larisa Chetrari² – șef secție Vertebroneurologie,

Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”¹,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie²

e-mail – cristina.marcoci27@gmail.com, tel. +37369137933 (mob.)

Rezumat

Neuralgia postherpetică (NPH) este o consecință a herpesului zoster, mai ales la bătrâni și, este caracterizată de durerea neuropată, adesea descrisă ca o arsură constantă, ca o senzație de înjunghiere, o durere ascuțită ca o străfulgerare, o senzație dureroasă sau ca un șoc electric, o durere intermitentă cu caracter lancinant și alodinie (în peste 90% dintre cazuri). Durerea poate persista de la câteva luni până la câțiva ani și are un impact negativ asupra calității vieții pacienților, asupra activităților cotidiene și asupra productivității muncii. Astfel tratamentul de bază recomandat sunt antidepressive triciclice (amitriptilina), antiepileptice (gabapentin, pregabalina), aplicarea topică de lidocaină, doze scăzute și doze mari la aplicarea topică de capsaicină și opioizi.

Cuvinte-cheie: neuralgia postherpetică, herpes zoster, antidepressive triciclice, gabapentin

Summary. News in diagnosis and treatment of postherpetic neuralgia

Postherpetic neuralgia (PHN) is a consequence of herpes zoster, particularly in the elderly, and is characterized by neuropathic pain, often described as a constant burning, as a stabbing feeling, a sharp pain like a flash, a painful sensation or as an electric shock, an intermittent pain with a lancinant nature and allodynia (in over 90% of cases). The pain may persist from few months to several years and has a negative impact on patients' quality of life, the daily activities and on labor productivity. So the recommended basic treatment are tricyclic antidepressants (amitriptyline), antiepileptic agents (gabapentin, pregabalina), topical lidocaine application, low dose and high dose of topical application of capsaicin and opioids.

Key words: postherpetic neuralgia, herpes zoster, tricyclic antidepressants, gabapentin

Резюме. Новости в диагностике и лечении постгерпетической невралгии

Постгерпетическая невралгия (ПГН) является последствием опоясывающего герпеса, особенно в пожилом возрасте, и характеризуется нейропатической болью, часто описывается как жгучая, острая, стреляющая, ноющая или как боль, похожая на удар электрического тока, прерывистая боль с пульсирующим характером и аллодиния (в 90% случаев). Боль может сохраняться в течение от нескольких месяцев до нескольких лет и имеет негативное влияние на качество жизни пациентов, повседневной деятельности и на производительность труда. Таким образом, основное рекомендованное лечение является назначение трициклических антидепрессантов (амитриптилин), противосудорожных средств (габапентин, прегабалин), местное применение лидокаина, низкие дозы и высокие дозы местного применения капсаицина и опиоидов.

Ключевые слова: постгерпетическая невралгия, опоясывающий лишай, трициклические антидепрессанты, габапентин

Introducere

Nevralgia postherpetică (NPH) este definită ca durere neuropatică localizată în aceeași regiune în care anterior a fost distribuită erupția herpetică care persistă timp de la 30 la 90 de zile post „zona zoster” și este considerată drept consecință a herpesului zoster [7, 20]. Rareori este posibil ca să se producă nevralgie în absența semnelor cutanate evidente. Durerea neuropată este adesea descrisă ca o arsură constantă, ca o senzație de înjunghiere, o durere ascuțită ca o străfulgerare, o senzație dureroasă sau ca un șoc electric, o durere intermitentă cu caracter lancinant și alodinie (în peste 90% dintre cazuri). Durerea poate persista de la câteva luni până la câțiva ani și are un impact negativ asupra calității vieții pacienților, asupra activităților cotidiene și asupra productivității muncii [12, 20, 29].

În ultimii ani s-a constatat o creștere evidentă a numărului de pacienți cu NPH, o parte din ei necesitând spitalizare pentru tratamentul alodiniei și durerii neuropatice. Astfel, în perioada anilor 2014-2015, în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Chișinău, în secția Vertebro-neurologie au fost tratați 28 de pacienți cu diagnosticul de NPH. Vârsta medie a pacienților a fost de $61,2 \pm 12,6$ ani, cu predominarea sexului feminin, raportul F:B fiind de 2:1. Majoritatea pacienților au descris caracterul sever al durerii și prezența alodiniei. A fost observat că, în mare măsură, pacienții au fost spitalizați în perioadele lunilor octombrie-noiembrie și aprilie-mai. Aceasta se poate explica prin faptul că anume în anotimpurile de tranziție, toamna și primăvara, imunitatea organismului tinde să scadă și riscul de reactivarea virusului varicelo-zosterian este mai mare.

Date generale

Virus varicellozosterian (VZV). Infecția primară cu VZV duce la erupții cutanate veziculare difuze, denumite în mod obișnuit varicelă. După recuperare de la infecția inițială, virusul rămâne latent în ganglionii rădăcinilor dorsale. Ulterior, reactivarea VZV duce la herpes zoster, de asemenea, menționată ca zona zoster, care prezintă erupții cutanate vezicula-

re dureroase în distribuția dermatoamelor senzoriale. După un episod de herpes zoster, pacienții pot dezvolta durerea neuropată reziduală în distribuția acestui dermatom, denumită nevralgie postherpetică. 90% din populație sunt purtători de VZV latent și doar o treime din aceste persoane vor dezvolta herpes zoster pe parcursul vieții [12, 20].

În SUA costul anual de îngrijire pentru pacienții cu VZV este estimat la 1 miliard de dolari [20].

Herpes zoster (zona zoster). Simptomele prodromale senzoriale în distribuția pe dermatom este semnal al debutului zonei zoster. Simptomele senzoriale pot include unele combinații de urticarie, parestezii, dizestezii, alodinie și hiperestezie [7, 20] și durere neuropată severă, prezentă în 60% până la 90% dintre pacienți [20, 29]. O erupție cutanată maculară eritematoasă urmează mai târziu și se transformă în leziuni veziculare grupate în aceeași distribuție a dermatomului [20]. De obicei, erupțiile herpetice se acoperă cu o crustă după 7-10 zile [7]. De cele mai dese ori sunt implicate dermatoamele toracice și a ramurii oftalmice (V1) a nervului trigemen, perechea a cincea de nervi cranieni [20].

Zoster „sine herpete” (fără erupții cutanate) este un diagnostic controversat, dar care a fost descris în literatură. Acești pacienți prezintă numai manifestări de dereglare a sensibilității și alte cauze posibile ale acesteia trebuie luate în considerație. VZV este răspândit prin secrețiile respiratorii și aerosolizarea materialului din leziunile cutanate [18, 20], astfel, pacienții cu erupții cutanate active trebuie să fie considerați contagioși.

Cele mai multe cazuri de herpes zoster sunt restricționate la un singur dermatom. Aproximativ în 20% din cazuri manifestările se extind la dermatoamele adiacente sau se răspândesc în întreaga linie mediană la același nivel spinal [20]. Pacienții imunocompromiși sunt la un risc foarte crescut de a dezvolta herpes zoster diseminat, care prezintă implicarea mai multor dermatoame cu sau fără mielită și poate fi asociată cu encefalita VZV, pneumonii și hepatite [3,

20, 29]. La acești pacienți, mortalitatea poate atinge valori majore de la 5% până la 15% [20].

Herpes zoster oftalmic (herpes zoster în proiecția ramurii V1 a nervului trigemen) este o situație clinică specială, care necesită trimiterea pacientului la un medic oftalmolog. Vederea poate fi alterată dacă un pacient dezvoltă complicații secundare de blefaroconjunctivită, episclerită/sclerită, leziuni ale corneei, uveită, necroză retiniană, nevrîtă optică și neuropatii oculomotorii [29]. Implicarea ramurii nazociliare (partea laterală a nasului și unghiul interior al ochiului) prezice risc crescut de implicare oculară [20]. Sindromul Ramsay Hunt sau herpes zoster oticus apare atunci când herpesul zoster afectează nervul trigemen (V) și nervii cranieni adiacenți VII și VIII. La acești pacienți apare triada clinică de paralizie facială periferică, dureri la nivelul urechii și vezicule în canalul auditiv extern [20].

Pareza zosteriană segmentară [27] poate, de asemenea, afecta membrele sau trunchiul datorită răspândirii segmentare a virusului la coarnele anterioare sau ventrale a măduvei spinării, precum și la meninge, ca rezultat, apare slăbiciunea de miotom în aceeași distribuție ca și pierderea senzorială pe dermatom și erupțiile cutanate. Slăbiciunea se dezvoltă de obicei în câteva zile sau până la 4 săptămâni după apariția erupțiilor cutanate [27]. Rareori slăbiciunea poate fi prezentă într-un miotom adiacent sau la distanță de la erupțiile cutanate inițiale sau ca o mononeuropatie [22, 27].

Nouăzeci la sută dintre pacienții cu herpes zoster sunt imunologic compromiși [20, 29]. Vârsta înaintată asociată cu imunitate celulară redusă corelează cu un risc crescut de a dezvolta herpes zoster, iar cele mai multe cazuri se dezvoltă după vârsta de 50 de ani [20, 27, 29]. Pacienții imunocompromiși (de exemplu, pacienții cu virusul imunodeficienței umane (HIV) au un risc de 20 până de 100 de ori mai mare de a dezvolta herpes zoster decât persoanele sănătoase potrivit vârstei [20]. Rate mai mari de herpes zoster sunt descrise la pacienți cu HIV, boli reumatice, transplant de măduvă osoasă, sau transplant de organe, traume, stres psihologic și la pacienții cu imunosupresie cronică (de exemplu, utilizarea steorizilor sau a altor imunosupresanți).

Date epidemiologice

Incidența NPH crește odată cu vârsta, asocierea dintre acestea fiind puternică [11], aproximativ la 20% din cazurile de herpes zoster apare în rândul tinerilor sub vârsta de 50 de ani, dar poate ajunge până la 70% în cazul persoanelor în vârstă, care, deseori, nu sunt tratate în mod corespunzător sau cu întârziere [10, 28]. La vârsta de 60 de ani, aproximativ 60% dintre pacienții cu herpesul zoster dezvoltă NPH și la

vârsta de 70 de ani, 75% dezvoltă NPH. O cifră foarte mică de pacienți mai tineri de 50 de ani descriu caracter sever al durerii. Un studiu din Islanda a arătat că la pacienții în vârstă de 60 de ani s-a descris durere severă: 6% la 1 lună de la debutul herpesului zoster, 4% la 3 luni de la debut [14]. Studiile desfășurate în Statele Unite ale Americii (SUA) demonstrează că frecvența durerii la 1 lună după debutul herpesului zoster este de 9-14,3% și la 3 luni este de aproximativ de 5%. La 1 an, 3% dintre pacienți continuă să aibă dureri severe.

Nu este cunoscută predilecție de gen pentru dezvoltarea NPH. Deși, 65% dintre pacienți într-un studiu realizat de Watson și coaut. au fost de gen feminin, acest lucru a fost considerat a reflecta predominanța de femei în această grupă de vârstă.

Istoricul familial a fost descris ca factor de risc pentru herpes zoster. Într-un studiu caz-control de 504 pacienți și 523 de persoane sănătoase, Hicks și coaut. au constatat că pacienții au mai multe șanse de a raporta rude cu herpes zoster decât persoanele sănătoase (39% vs 11%, $p < 0.001$). Acest risc a fost mai mare la pacienții cu mai multe rude cu herpes zoster comparativ cu cei cu o singură rudă cu herpes zoster [16].

Datele privind mortalitatea și morbiditatea arată că nevralgia postherpetică nu este o boală fatală. Pacienții pot avea dureri semnificative pentru o perioadă prelungită de timp. Vârsta înaintată fiind factorul de risc cel mai important pentru dezvoltarea NPH.

Tratamentul herpesului zoster

Tratamentul cu aciclovir, valaciclovir sau famciclovir scurtează durata atât a erupțiilor cutanate, cât și a simptomelor senzoriale. Conform ghidurilor europene, se administrează per os aciclovir - 400 mg de 3 ori în zi, timp de 7-10 zile, valaciclovir - 500 mg de 2 ori în zi, timp de 5 zile (sau timp mai îndelungat dacă vindecarea este incompletă) sau famciclovir - 250 mg de 3 ori în zi, timp de 7 zile (sau 500 mg de 2 ori în zi, timp de 10 zile, dacă este imunocompromis). Conform ghidurilor americane, se administrează per os aciclovir - 800 mg de 5 ori în zi, timp de 7-10 zile, valaciclovir - 1000 mg de 3 ori în zi, timp de 7 zile sau famciclovir - 500 mg de 3 ori în zi, timp de 7 zile.

Terapia antivirală nu afectează progresia la nevralgia postherpetică. Terapia este recomandată în termen de până la 72 de ore de la debutul erupțiilor cutanate, unii medici recomandă inițierea tratamentului după 72 de ore, dacă leziuni noi sunt încă în formare. Aciclovir intravenos este recomandat pacienților cu herpes zoster diseminat, care sunt farmacologic imunosupresați, sau care au o tulburare ce duce la un statut imunocompromis (de exemplu, HIV). Glucocorticoizii nu sunt considerați utili [7, 20]. Studii

americane descriu un vaccin viu atenuat, aprobat de către Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA, pentru prevenirea herpesului zoster la persoane de 50 de ani și mai în vârstă [1, 7, 8, 21]. Eficacitatea vaccinului în prevenirea herpesului zoster scade odată cu înaintarea în vârstă: astfel, vaccinul are eficacitate de la 60% la 70% pentru pacienții între 50-69 de ani versus 40% eficacitate pentru vârsta 70 de ani și mai mult. Eficacitatea în prevenția nevralgiei postherpetice este de 70% la pacienții cu vârsta peste 50 de ani și poate fi chiar mai eficientă la persoane mai în vârstă [8, 19].

Tratamentul nevralgiei postherpetice

În studii randomizate controlate pentru tratamentul nevralgiei postherpetice, numeroase medicamente s-au dovedit a fi eficiente în reducerea durerii, inclusiv antidepresive triciclice (ATC) (amitriptilina), antiepileptice (gabapentin, pregabalin, gabapentină cu eliberare prelungită), aplicarea topică de lidocaină, doze scăzute și doze mari la aplicarea topică de capsaicină și opioizi (oxicodona, morfina, metadona) (Tabelul 1). Inhibitorii ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (SNRI) (duloxetină și venlafaxină) sunt bine studiate în durerea neuropată, însă nu arată eficiență la pacienții cu nevralgie postherpetică. Combinarea medicamentelor din diferite clase poate avea acțiune sinergică [5, 7].

Astfel recomandările de prima linie în tratamentul NPH sunt antidepresivele triciclice (amitriptilina) [15, 25], antiepilepticele (gabapentin, pregabalin) sau plasturi cu lidocaină (5%) (Nivel A de eficacitate). Tratamentul cu ATC a fost demonstrat să fie superior tratamentului cu inhibitorii de recaptare selectivă ai serotoninei (SSRI) [4, 23] Antiepilepticele au confirmat eficacitatea de durată în NPH [13, 15, 17]. Într-un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo

controlat, a fost descrisă eficacitatea și tolerabilitatea bună a gabapentinei cu eliberare prelungită (gabapentin ER) în comparație cu placebo [26]. O alternativă în tratamentul NPH constă în aplicarea topică de lidocaină, care este foarte bine suportată, rezultate corespunzătoare, au arătat că aceasta poate fi utilizată ca tratament de prima linie, mai ales, la pacienții în vârstă, îndeosebi, dacă se înregistrează riscuri privind efectele secundare ale preparatelor administrate per os asupra sistemului nervos central (SNC) și al altor sisteme. În astfel de problemă se inițiază o verificare, în interval de 2-4 săptămâni până a introduce un alt tratament. Așadar, studii recente controlate randomizate de clasa I sau II efectuate la pacienții cu NPH cu alodinie indusă prin atingere ușoară, au evidențiat tolerabilitatea mai bună a plasturilor cu lidocaină decât tratamentul cu pregabalină [6]. Prin urmare, aplicarea topică de lidocaină (5%) este certă grație tolerabilității bune și absorbției sistemice micșorate, numai reacții cutanate ușoare pot fi luate în considerație ca fiind efecte adverse.

Opioidelor puternice, cum ar fi oxicodona, morfina sau metadona (Nivel A de eficacitate) și, plasturi cu capsaicină sunt recomandate ca tratamente de a doua linie. Studiile randomizate controlate au arătat că opioizii au rezultate asemănătoare sau chiar uneori mai bune în comparație cu ATC, însă din cauza efectelor secundare care apar la pacienți, se recurge mai des la stoparea tratamentului cu aceste preparate [4, 15]. De asemenea, într-un studiu de clasă I, tratamentul cu tramadol a avut un rezultat negativ, astfel nu este recomandat pentru ameliorarea durerii în nevralgia postherpetică [4]. În literatură au fost raportate efecte pozitive folosind methylprednisolon intrarectal în situația pacienților care nu răspund la terapia orală și topică.

Tabelul 1

Recomandările de utilizare și mecanismele de acțiune predominante ale principalelor medicamente în NPH

Recomandări de utilizare	Medicamentul	Mecanismul de acțiune
Recomandări de primă linie	Antiepileptice (Gabapentină)	Se leagă de subunitatea $\alpha_{2\delta}$ a canalelor presinaptice de calciu voltaj-dependente cu reducerea eliberării presinaptice de mediator
	Antiepileptice (Pregabalină)	Se leagă de subunitatea $\alpha_{2\delta}$ a canalelor presinaptice de calciu voltaj-dependente cu reducerea eliberării presinaptice de mediator
	Antidepresante triciclice (Amitriptilina)	Inhibă recaptarea de monoamine
	Plasturi cu lidocaină	Blochează canalele de sodiu periferice
Recomandări de a doua sau a treia linie	Plasturi cu capsaicină	Depolarizează membrana nervoasă printr-un receptor vaniloid de tip 1, inițial stimulează, apoi blochează fibrele nervoase din piele
	Opioides (Oxicodona, Morfina, Metadona)	Agonist al receptorilor opioizi μ

Tratamentul medicamentos, în unele cazuri de pacienți cu NPH, nu ameliorează suficient durerea existentă [9]. Astfel, în ultimele decenii, mai actuală este utilizarea terapiei prin neurostimulare la pacienții cu durerea neuropată, inclusiv la cei cu NPH (Nivelul D de eficacitate). Prin urmare, tehnicile de neurostimulare propuse pentru tratarea nevralgiei postherpetice sunt: stimularea electrică nervoasă transcutanată (TENS), electroacupunctura, stimularea măduvei spinării (SCS). Studiu randomizat controlat, condus de către Rutgers și colab. în 1988, a demonstrat eficacitatea superioară a electroacupuncturii față de TENS convențională la pacienții cu NPH și care practic nu a avut efecte adverse [24]. Patru studii retrospective (3 mixte), conduse de către Kumar și colab. (2006), Harke și colab. (2002), Meglio și colab. (1989) și Sanchez-Ledesma și colab. (1989), au dovedit efecte pozitive al SCS la pacienții cu NPH [2].

Concluzii

Managementul nevralgiei postherpetice reprezintă o provocare, deoarece răspunsul terapeutic la majoritatea medicamentelor rămâne imprevizibil [18], în prezența experimentelor de dezvoltare a abordare terapeutică mult mai rațională [29]. Este actuală studiarea privind ce anume cauzează boala și diferențele în modul în care pacienții răspund la tratament. În cazul anumitor medicamente există diferențe la nivelul genelor care pot schimba durata în care medicamentul rămâne în corp. Oamenii de știință află deja mai multe despre aceste diferențe la nivelul genelor care pot prognoza dacă un subiect va prezenta riscul de a face o anumită boală, în cazul nevralgiei postherpetice ar fi relevantă această posibilitate. Este necesară precauția metodelor noi de tratament, deoarece cele existente sunt în multe cazuri puțin eficiente.

Bibliografie

- Adams E.N., Parnapy S., Bautista P. *Herpes zoster and vaccination: a clinical review*. Am J Health Syst Pharm 2010;67(9):724Y727.
- Andre-Obadia N., Peyron R., Mertens P., et al. *Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy*. Clinical Neurophysiology 2006; 117: 1536-1544.
- Appenzeller S., Vinet E., Clarke A. *Disseminated herpes zoster causing extensive skin necrosis*. Lupus 2009;18(5):476.
- Attal N. et al. *Neuropathic pain: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. EJoN, Volume 17, 2010.
- Baron R., Binder A., Wasner G. *Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment*. Lancet Neurol 2010;9(8):807Y819.
- Baron R., Mayoral V., Leijon G., Binder A., Sterge-Iwald I., Serpell M. *5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study*. Curr Med Res Op 2009; 27: 1663–1676. (class IV).
- Cohen J.I. *Clinical practice: herpes zoster*. N Engl J Med 2013; 369(3): 255Y263.
- Cohen J.I. *Strategies for herpes zoster vaccination of immunocompromised patients*. J Infect Dis 2008;197(suppl 2):S237YS241.
- Crucchi G. et al. *Neuropathic pain: EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009*. E JoN, Volume 17, 2010.
- Dainty P., *Prevention and medical management of postherpetic neuralgia*. in Br J Hosp Med (Lond), May 2008.
- Delaney A., Colvin L.A., Fallon M.T., et al. *Postherpetic neuralgia: from preclinical models to the clinic*. Neurotherapeutics. Oct 2009;6(4):630-7.
- Drolet M., Levin M.J., Schmader K.E., et al. *Employment related productivity loss associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia: a 6-month prospective study*. Vaccine 2012; 30(12):2047Y2050.
- Gilron I., Baley J.M., Tu D., Holdern D.R., Jackson A.C., Houliden R.L. *Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain : a double-blind, randomised controlled crossover trial*. Lancet 2009; 374: 1252–1261.
- Helgason S., Petursson G., Gudmundsson S., Sigurdsson J.A. *Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up*. BMJ. Sep 30 2000;321(7264):794-6.
- Hempenstall K., Nurmikko T.J., Johnson R.W., A_Hern R.P., Rice A.S. *Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review*. PLOS medicine 2005; 2: e164. class I SR).
- Hicks L.D., Cook-Norris R.H., Mendoza N., Madkan V., Arora A., Tyring S.K. *Family history as a risk factor for herpes zoster: a case-control study*. Arch Dermatol. May 2008;144(5):603-8.
- Irving G., Jensen M., Cramer M., et al. *Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia*. Clin J Pain 2009; 25: 185–192. (class I).
- Kennedy P.G. *Zoster sine herpette: it would be rash to ignore it*. Neurology 2011;76(5): 416Y417.
- Langan S.M., Smeeth L., Margolis D.J., Thomas S.L. *Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older us population: a cohort study*. PLoS Med 2013;10(4):e1001420.
- O'Connor K.M., Paauw D.S. *Herpes zoster*. Med Clin North Am 2013; 97(4): 503Y522, ix.
- Oxman M.N., Levin M.J., Johnson G.R., et al. *A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults*. N Engl J Med 2005;352(22):2271Y2284.
- Reda H., Watson J.C., Jones L.K. Jr. *Zoster-associated mononeuropathies (ZAMs): a retrospective series*. Muscle Nerve 2012;45(5):734Y739.
- Rowbotham M.C., Reisner L.A., Davies P.S., Fields H.L. *Treatment response in antidepressant-naive posther-*

petic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain* 2005; 6: 741–746. (class I).

24. Rutgers M.J., Van Romunde L.K.J., Osman P.O. *A small randomized comparative trial of acupuncture versus transcutaneous electrical neurostimulation in postherpetic neuralgia*. *Pain Clinic* 1988; 2: 87-89.

25. Saarto T., Wiffen P.J. *Antidepressants for neuropathic pain*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, 4: CD005454. (class I SR).

26. Shaparin N., Slattum P.W., Bucior I., Nalamachu S. *Relationships among Adverse Events, Disease Charac-*

teristics, and Demographics in Treatment of Postherpetic Neuralgia with Gastroretentive Gabapentin. *Clin J Pain*. 2015 Jan 22. [Epub ahead of print].

27. Thomas J.E., Howard F.M. Jr. *Segmental zoster paresis: a disease profile*. *Neurology* 1972;22(5):459Y466.

28. Volpi A., *Severe complications of herpes zoster*. PDF in *Herpes*, vol. 14, Suppl 2, 2007, pp. 35A–9A, PMID 17939894.

29. Weinberg J.M. *Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications*. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(6 suppl): S130YS135.

ACTUALITĂȚI ÎN MIASTENIA GRAVIS

Pavel Gavriľuc – cercetător științific stagiar,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău,

Vitalie Lisnic – cercetător științific superior, profesor universitar,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău,

Mihail Gavriľuc – cercetător științific principal, profesor universitar, șef catedră USMF

„Nicolae Testemițanu”, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău

tel: +37369391367; email: gavriľucpavel@gmail.com

Rezumat

În acest articol ne-am propus să revizuiem informația curentă despre Miastenia gravis în plan patofiziologic, de diagnostic și tratament. Miastenia gravis (MG) a fost prima dată descrisă de Thomas Willis în 1672. Este caracterizată prin fatigabilitate musculară și până la descoperirea inhibitorilor colinesterazici și a ventilației mecanice era o patologie cu letalitate înaltă. Este cea mai frecvent întâlnită patologie a sinapsei neuromusculare, iar descoperirea auto-anticorpilor policlonali direcționați către membrana postsinaptică în 1970 a revoluționat tratamentul și pronosticul pacienților cu MG. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt implicarea oculară, bulbară și a mușchilor membrelor. Aproximativ 50% din pacienți se prezintă cu slăbiciunea mușchilor extraoculari, manifestată prin ptoză și/sau diplopie. Din pacienții ce se prezintă cu simptome oculare, aproximativ 90%, vor dezvolta boala generalizată, ce se caracterizează prin implicarea mușchilor bulbari, ai membrelor și dereglări respiratorii. Simptomele bulbare ca disfagia și dizartria pot rezulta în pierderi de greutate și pneumonii prin aspirație. Criza miastenică este cea mai severă manifestare când slăbiciunea mușchilor respiratori cauzează insuficiență respiratorie.

Cuvinte-cheie: miastenia gravis, joncțiune neuromusculară, auto-anticorpi, AChR, fatigabilitate patologică

Summary. News in myasthenia gravis

In this article we intend to review the current information available on the pathophysiology, diagnostic and treatment of Myasthenia Gravis. Myasthenia gravis (MG) was first described by Thomas Willis in 1672. It is characterized by fatigable weakness and prior to the discovery of anti-cholinesterase inhibitors and mechanical ventilation, it was a frequently lethal disease. It is the most common disorder of the neuromuscular transmission and the discovery of polyclonal auto-antibodies directed against the postsynaptic neuromuscular junction in 1970 revolutionized the treatment and prognosis of MG. The most common presentation involves ocular, bulbar, and limb muscles. Fifty to sixty percent of patients present with ocular muscular weakness manifesting as ptosis and diplopia. An additional 30% will eventually develop ocular symptoms. Up to 90% of ocular myasthenics will eventually have generalized disease, causing bulbar, limb, and respiratory weakness. Bulbar symptoms such as dysarthria and dysphagia can result in weight loss and aspiration pneumonia. Myasthenic crisis is the most severe manifestation when respiratory muscle weakness leads to respiratory failure.

Key words: myasthenia gravis, neuromuscular junction, auto-antibodies, AChR, pathological fatigue

Резюме. Новости в миастении гравис

В этой статье мы намерены пересмотреть текущую доступную информацию по патофизиологии, диагностике и лечению миастении гравис. Миастения гравис (МГ) впервые была описана Томасом Уиллисом в 1672, является классическим аутоиммунным заболеванием человека. Основным клиническим проявлением миастении является синдром патологической мышечной утомляемости. Ранее миастения была тяжёлым заболеванием с высокой летальностью – 30–40%. Однако при современных методах диагностики и лечения летальность стала минималь-

ной – менее 1%, около 80% на фоне лечения достигают полной/неполной ремиссии. Но все-таки заболевание является хроническим, серьёзным и требует тщательного наблюдения и лечения. В механизме развития миастении играют роль аутоиммунные процессы, обнаружены антитела в мышечной ткани и вилочковой железе. Часто поражаются мышцы век, появляется птоз, который варьирует по степени выраженности в течение дня; поражаются жевательные мышцы, нарушается глотание, изменяется походка. Больным вредно нервничать, так как это вызывает боль в груди и одышку. Провоцирующим фактором может являться стресс, перенесённая ОРВИ, нарушение функции иммунной системы организма ведёт к образованию антител против собственных клеток организма – против ацетилхолиновых рецепторов постсинаптической мембраны нервно-мышечных соединений (синапсов).

Ключевые слова: миастения, нервно-мышечного соединения, аутоантитела, АЧР, патологическая усталость

Miastenia gravis (MG) a fost prima dată descrisă de Thomas Willis în 1672. Este caracterizată prin fatigabilitate musculară și până la descoperirea inhibitorilor colinesterazici și a ventilației mecanice era o patologie cu letalitate înaltă. Este cea mai frecvent întâlnită patologie a sinapsei neuromusculare, iar descoperirea auto anticorpilor policlonali direcționați către membrana postsinaptică în 1970 a revoluționat tratamentul și pronosticul pacienților cu MG. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt implicarea oculară, bulbară și a mușchilor membrelor. Aproximativ 50% din pacienți se prezintă cu slăbiciunea mușchilor extraoculari, manifestată prin ptoză și/sau diplopie. Din pacienții ce se prezintă cu simptome oculare, aproximativ 90%, vor dezvolta boala generalizată, ce se caracterizează prin implicarea mușchilor bulbari, ai membrelor și dereglări respiratorii. Simptomele bulbare ca disfagia și dizartria pot rezulta în pierderi de greutate și pneumonii prin aspirație. Criza miastenică este cea mai severă manifestare când slăbiciunea mușchilor respiratori cauzează insuficiență respiratorie.

Miastenia gravis afectează aproximativ 125 de persoane per 1.000.000 populație (Drachman, 1994). În aproximativ 24% din pacienți, MG debutează în copilărie sau adolescență (Simpson, 1958; Millichap, Dodge, 1960). Are o repartiție bimodală ce ține de vârstă: MG cu apariție timpurie afectează mai des femeile (raport femei/ bărbați 3:2) până la 40 de ani, pe când instalarea tardivă afectează în măsură egală ambele sexe. Patologia poate debuta la orice vârstă, însă vârful se observă în decadele a 3-ea și a 6-ea. Odată cu îmbunătățirea diagnosticului și calitatea vieții pacienților cu MG, prevalența este în creștere, în special la vârstnici (Alkhawajah, N. M., and J. Oger. 2013).

MG se caracterizează prin slăbiciune și fatigabilitate musculară fluctuantă. Slăbiciunea este agravată de activitate fizică prelungită sau repetitivă (de ex: este mai rău la sfârșitul zilei) și se îmbunătățește după repaus (de ex: se ameliorează sau dispare după odihnă, somn și este mai bine în primele ore ale dimineții). Pacienții cu MG se prezintă de obicei cu una din cele trei forme: oculară, bulbară, sau generalizată. În

funcție de formă inițială predominantă, pacienții cu MG se pot plânge de o serie de simptome, inclusiv diplopie, ptoză palpebrală, dificultate de mestecat și înghițire, disartrie, slăbiciune la nivelul membrelor proximal, oboseală generalizată, precum și dificultăți de respirație. Pacienții des inițial se prezintă cu slăbiciunea mușchilor extraoculari (ptoză, diplopie), care ulterior progresează cu slăbiciuni ale membrelor și/sau a mușchilor bulbari (disfagie, dizartrie, dispnee). Anticorpii anti-MuSK pozitivi sunt prezenți în 10-70% din toți pacienții cu MG care au anticorpii de AchR negativi. Din punct de vedere clinic acești pacienți au o evoluție mai severă decât alte subtipuri de MG. Predominant sunt afectați mușchii oculari, faciali, bulbari și mușchii părții superioare a corpului, uneori cu atrofie musculară. Înrautățirea stării generale și slăbiciunea musculară marcată după efort fizic prelungat și continuu, stresului, cu fluctuații pe parcursul zilei sunt atributele principale ale MG, deși, aceste fluctuații pot fi dificile de depistat la unii pacienți. Mai frecvent sunt afectați mușchii proximali și axiali, decât mușchii distali ai extremităților.

Patofiziologie

Miastenia gravis rezultă dintr-un atac autoimun, mediat de anticorpi, dependent de celulele T, orientați împotriva porțiunii postsinaptice a joncțiunii neuromusculare (JNM) ce este asociat cu deteriorarea și simplificarea membranei postsinaptice și reducerea numărului de receptori pentru acetilcolină. Natura autoimună a MG este asociată pierderii toleranței de antigeni self originari din celulele T timice. Aproximativ 70% din pacienți au hiperplazie de timus, iar alte 15% prezintă timoame. Timusul hiperplaziat are un număr crescut de celule mioide ce produc receptori pentru colinesterază similari cu cei de pe membrana postsinaptică. Aceste celule mioide sunt în proximitate cu celulele interdigitante MHC-II, care au funcție prezentatoare de antigen și, se consideră că prezintă fragmente de AchR celulelor T autoreactive. Apoi, celulele T contribuie în producerea autoanticorpilor de către celulele B, prin producerea de citokine. Celulele T AChR-specifice sunt depistate și la pacienții fără MG, impunând pierderea toleranței sau contro-

lului inhibiției necesare ce duce la dezvoltarea MG.

Anticoprii în MG sunt heterogeni, cu mecanisme diferite, diferiți epitopi și isotipuri. Această expansie policlonală poate uneori explica lipsa corelației dintre simptomele pacienților și titrul de anticorpi. Majoritatea anticorpilor anti-AChR se asociază cu subunitatea α a receptorilor. Anticoprii se pot lega, bloca sau modula AChR. Legarea anticorpilor poate duce la internalizarea AChR și degradarea lor, un proces ce este accelerat dacă se atașează mai mult de un anticorp. În acest caz, grupurile de AChR sunt distruse, împreună cu canalele voltaj dependente pentru sodiu, astfel crește pragul necesar pentru depolarizare și generarea potențialelor de acțiune.

Complementul de asemenea are un rol major în distrugerea membranei postsinaptice. Activarea fazei litice și a complexului de atac membranar depozitat la JNM dereglează pliurile joncționale și AChR. Combinația dintre degradarea AChR de către anticopri, cât și distrugerea pliurilor membranei postsinaptice de către complexul de atac membranar limitează aria de distribuție și numărul de AChR disponibili postsinaptic.

Examenul neurologic

În timpul examinării este necesar de determinat dacă este prezentă sau nu ptoza palpebrală. În mod normal, palpebra superioară trebuie să fie cu cel puțin 1mm mai sus de pupilă. Este recomandată examinarea atentă a ochilor, de notat orice restricție a motilității oculare și, dacă este prezentă diplopia în poziție primară a ochilor, la privire orizontală la dreapta sau stânga, sau pe linie verticală. Se testează mușchii faciali inferiori și ai limbii.

Pacienții de obicei sunt testați înainte și după exerciții fizice ca: fixarea privirii pe linie verticală la care se observă căderea pleoapei superioare (proba Simpson), forța în membrele superioare după mișcări de abducție și adducție în articulațiile umerilor, flexia gâtului contra rezistență, dacă slăbiciunea nu se manifestă altfel.

Probe clinice

Proba cu prozerină (Neostigmine methylsulfate): Se va introduce intravenos 0,5 mg Sol. Prozerini

1-3 ml concomitent cu Sol. Antropini 0,1% - 1ml (pentru diminuarea efectelor muscarinice).

Este de obicei primul test efectuat pentru diagnostic la pacienții suspecți cu MG. Totuși, testul are câteva neajunsuri. Una din greșeli, cele mai des întâlnite este că, medicul ce efectuează testul nu are un parametru obiectiv care poate fi măsurat până și după efectuarea testului. Cel mai util parametru este gradul ptozei oculare. Indicatorul unui test pozitiv este o lărgire semnificativă a fisurii palpebrale sau deschiderea unui ochi cu ptoză completă. Dacă nu este prezentă ptoza oculară, testul este dificil de interpretat chiar și în cazurile clare de MG. Dacă pacientul are o restricție severă a motilității mușchilor extraoculari, iar testul cu prozerină ameliorează dramatic motilitatea, testul este considerat pozitiv. Totuși, diplopia subiectivă poate să nu fie corijată. O îmbunătățire semnificativă a dizartriei sau a deglutiției este încă un indicator al testului pozitiv. O ușoară ameliorare a forței musculare sau o stare subiectivă de "bine" nu este suficient pentru a considera testul pozitiv. Testul nu este specific, deoarece administrarea de prozerină poate ameliora parțial starea pacienților cu alte patologii neurologice, cum ar fi boala neuronului motor sau alte neuropatii periferice (Oh și Cho, 1990).

Reacții adverse: hipersalivație, greață, vomă, bradicardie, hipotensiune arterială, slăbiciune, tremor, bronhospasm, fasciculații etc.

Contraindicații: hiperkinezii, epilepsie, boala ischemică a cordului, astm bronșic, ateroscleroză, hipersensibilitatea la preparat.

Examenul electrofiziologic: Stimularea repetitivă demonstrează defectul în transmiterea impulsului prin JNM, prin documentarea unui răspuns decremental al potențialului de acțiune muscular compus (CMAP). Decrementul este consecința inabilității unor fibre musculare de a atinge pragul de excitabilitate și de a se contracta când are loc eliberarea în voleuri ale veziculelor de Ach la nivelul JNM. Procentajul scăderii amplitudinii este calculat între primul CMAP produs de stimularea repetitivă și fiecare CMAP obținut succesiv. Se obțin 10 răspunsuri la stimulare de 3 Hz, iar procentajul maximal al decremen-

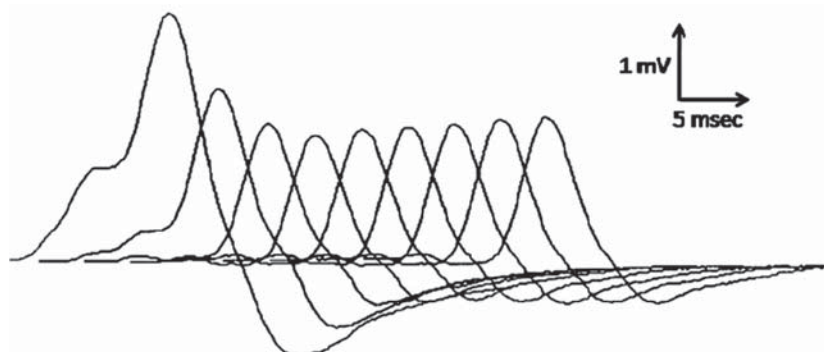


Fig. 1. Răspuns decremental la stimulare repetitivă.

tului poate fi măsurat la al 4-lea sau al 5-lea răspuns. Un decrement de 10% procente este considerat ca un test pozitiv. Înregistrarea de obicei se efectuează în muşchii distali ai tenarului sau hipotenarului în urma stimulării nervilor median și ulnar, respectiv. Dacă nu se observă decrement atunci pot fi testați muşchii mai proximali (i.e., trapezius, deltoid, biceps) sau un muşchi facial (orbicularis oculi, nasalis). Deoarece stimularea repetitivă demonstrează defectul transmiterii prin JNM, decrementul este observat mai bine în muşchii implicați clinic.

Testarea anticorpilor anti-AchR și/sau anti-MuSK: *Anticorpi anti-AchR.* Depistarea nivelului crescut de anticorpi anti-AchR este cel mai specific test pentru diagnostic. Nivelul crescut de anticorpi anti-AchR nu este depistat la toți pacienții cu MG. Testul este pozitiv în aproximativ 85% din cazuri (Lindstrom et al., 1976; Vincent și Newsom-Davis, 1985; Oh et al., 1992; Drachman, 1994). Pacienții cu forma oculară a MG, au un titru detectabil de anticorpi anti-AchR în doar 50% cazuri (Provenzano et al., 2009). În general sunt necesare câteva zile pentru a primi rezultatele de laborator, între timp medicul care suspectă diagnosticul de MG poate efectua proba cu prozerină și examinarea electrofiziologică.

Anticorpi anti-MuSK. Din 2001, la 40-70% pacienți cu forma generalizată a MG, a fost detectat IgG care se cuplează la un domen extracelular al receptorului tirozin kinazei musculare specifice (MuSK) (Hoch et al., 2001; Sanders et al., 2003; McConville et al., 2004). Au fost observate trei patternuri unul din ele este clinic asemănător cu formele generalizate de MG. Celelalte două sunt asociate cu slăbiciune oculobulbară severă și implicarea proeminentă a muşchilor gâtului, umerilor, muşchilor respiratori, neafectând în mare măsură muşchii oculari. În aceste două variante, forța musculară în extremități este relativ normală (Sanders et al., 2003; Muppidi și Wolfe, 2009). Anticorpii anti-MuSK pot fi rar depistați în formele pur ocular de MG (Wolfe et al., 2007).

Conform unor ipoteze, anticorpii anti-MuSK împiedică gruparea arginin-mediată a receptorilor Ach și dereglează arhitectura postsinaptică normală (Jha et al., 2006). Testarea anticorpilor anti-MuSK este recomandată pacienților suspecți MG la care nu au fost depistați anticorpi anti-AchR (Pasnoor et al., 2009).

Asocierea de anticorpi AChR și MuSK la același pacient a fost raportată în numai 5 cazuri. Într-un caz, AChR, MuSK și VGK C anticorpi au fost înregistrați la un pacient cu MG și sindromul Morvan, fără timom. În alte patru cazuri, pacienții au fost cu anticorpii ACh R pozitivi la debutul bolii, dar au devenit MuSK pozitivi după timentomie. D-penicilamina

poate induce atât AChR și MuSK MG, un fenomen rar, care este reversibil după întreruperea tratamentului.

Clasificarea clinică. Un grup de lucru al fundației americane pentru Miastenia gravis (MGFA) a elaborat un nou sistem de clasificare, bazat pe clasificarea severității pacienților cu MG propusă de Osserman (Osserman, 1958). Acest nou sistem de clasificare permite o diferențiere mai bună și mai descriptivă a distincției dintre clasele severității MG (Jaretzki et al., 2000; Barohn, 2003).

Clasa I - Oricare slăbiciune musculară oculară; slăbiciune la închiderea ochilor. Forța musculară în alte grupuri este normală.

Clasa II - Slăbiciune musculară ușoară care afectează alți muşchi decât cei oculari; pot fi implicați de asemenea și muşchii oculari de diferită severitate.

- IIA: Predominant afectează muşchii extremităților, muşchii axiali, sau ambele grupuri. Pot fi ușor implicați și muşchii orofaringieni.
- IIB: Predominant sunt afectați muşchii orofaringieni, muşchii respiratori, sau ambele grupuri. La fel pot fi implicați muşchii axiali sau ai membrilor într-o măsură mai ușoară sau echivalentă slăbiciunii muşchilor bulbari.

Clasa III - Slăbiciune musculară moderată care afectează alți muşchi decât cei oculari; pot fi implicați de asemenea și muşchii oculari de diferită severitate.

- IIIA: Predominant afectează muşchii extremităților, muşchii axiali, sau ambele grupuri. Pot fi ușor implicați și muşchii orofaringieni.
- IIIB: Predominant sunt afectați muşchii orofaringieni, muşchii respiratori, sau ambele grupuri. La fel pot fi implicați muşchii axiali sau ai membrilor într-o măsură mai ușoară sau echivalentă slăbiciunii muşchilor bulbari.

Clasa IV - Slăbiciune musculară severă care afectează alți muşchi decât cei oculari; pot fi implicați de asemenea și muşchii oculari de diferită severitate.

- IVA: Predominant afectează muşchii extremităților, muşchii axiali, sau ambele grupuri. Pot fi ușor implicați și muşchii orofaringieni.
- IVB: Predominant sunt afectați muşchii orofaringieni, muşchii respiratori, sau ambele grupuri. La fel pot fi implicați muşchii axiali sau ai membrilor într-o măsură mai ușoară sau echivalentă slăbiciunii muşchilor bulbari.

Clasa V - Definită ca intubare, cu sau fără ventilație mecanică, exceptând situația intubării postoperatorii de rutină. Utilizarea tubului pentru nutriție fără intubare plasează pacienții în clasa IVb.

Tratamentul medicamentos în Miastenia Gravis

1. Agenții anticolinesterazici:

- a. *Pyridostigmina bromid* (Mestinon, Kalym-

ne) (tablete 60 mg) acționează 3 – 4 ore. Se recomandă doză de până la 300 mg pe zi. Dacă nu se obține un control adecvat al simptomelor se recomandă asocierea tratamentului imunomodulator.

b. **Neostigmina bromid** (Nivalin) (tablete 15 mg) acționează 2 – 3 ore și are efecte adverse muscarinice mai pronunțate decât *pyridostigmina bromid*.

c. La bolnavii critici se poate folosi forma intramusculară de *pyridostigmină bromid* (doza administrată – 1/3 din doza *per os*) sau *neostigmină methylsulfat* (1/5 din doza *per os*).

2. **Corticosteroizi.** Terapia cu prednizolon administrat peste 1 zi îmbunătățește semnificativ evoluția bolii la mai mult decât o jumătate din pacienți, dar **inițial poate înrăutăți** starea bolnavului. Tratamentul se inițiază cu 10 mg/zi, cu creșterea treptată până la 1 mg/kg sau 100 mg/zi, în dependență care doză este mai mică. Doza care induce și menține starea stabilă se administrează în mediu 5 luni. Atunci când apare remisiunea (de obicei după 4-16 săptămâni), dozele ar trebui scăzute lent până la doza minimă eficientă, administrată în zile alternative.

3. **Azathioprina** în doza de 2 - 3 mg/kg pe zi asigură îmbunătățirea stării la aproximativ 90% din pacienți. Termenul minim de administrare după care starea se ameliorează – 3 luni, iar circa 1/2 pacienți suferă o acutizare după stoparea medicației. (Mantegazza et al., 1988). Răspunsul terapeutic poate să apară după 4-12 luni, iar efectul maxim se obține după 6-24 luni. Pentru pacienții la care este necesară imunosupresia de termen lung, se recomandă inițierea azatioprinei în asociere cu steroizii, pentru a permite reducerea progresivă a dozelor de steroizi până la cea mai mică doză posibilă, menținând azatioprina.

4. **Metotrexatul** ar trebui folosit la pacienții cu MG care nu răspund la medicamentele imunosupresoare de primă intenție. Este bine studiat în alte boli autoimune, dar nu s-au publicat dovezi de încredere despre utilizarea lui în MG.

5. **Ciclosporina A** este un agent imunosupresor de linia a doua care s-a demonstrat a fi eficient la pacienții cu MG, însă posedă efecte adverse semnificative, precum nefrotoxicitatea și hipertensiunea arterială și, de aceea ar trebui luată în considerare numai la pacienții care nu tolerează sau nu răspund la azatioprină.

6. **Ciclofosfamida** este un agent alchilant cu proprietăți imunosupresoare. Este un supresor puternic al activității limfocitelor B și sintezei de anticorpi. Pulsterapia cu ciclofosfamidă administrată intravenos a permis scăderea dozelor de steroizi fără deteriorarea forței musculare și fără reacții adverse severe. Totuși, riscul relativ mare de toxicitate, ce include mielosupresie, infecții oportuniste, toxicitate la nivelul vezi-

cii urinare, sterilitate și neoplazii, limitează utilizarea acestora numai la pacienții cu MG intoleranți sau neresponsivi la administrarea asociată de steroizi plus azatioprină, metotrexat, ciclosporină sau micofenolat mofetil.

7. **Mycophenolatul mofetil** s-a demonstrat a fi eficient în tratamentul MG și, poate fi folosit pentru scăderea dozelor de corticosteroizi la pacienții cu MG. Debutul acțiunii este variabil și, de obicei, începe între 1 și 12 luni.

Tratament chirurgical, timentomia - sporește rata de remisiuni și ameliorează evoluția clinică a bolii. Studii clinice controlate referitoare la timentomie în relație cu vârsta, sexul, severitatea și durata bolii la bolnavii cu MG până la moment nu au fost realizate. Cu toate acestea, este general acceptat că răspunsul terapeutic cel mai bun are loc la bolnavele de vârstă tânără cu titru sporit de anticorpi la care se înlătură timusul hiperplazic. Indicația de timentomie la pacienții cu MG fără anticorpi anti-AChR este controversată. La pacienții cu MG și timom, obiectivul principal al timentomiei este mai degrabă tratamentul tumorii, decât efectul asupra evoluției MG. Odată ce timomul a fost diagnosticat, este indicată timentomia indiferent de severitatea MG.

Tipurile de crize în Miastenia Gravis

Criza miastenică este o stare care pune în pericol viața pacientului și este definită ca o slăbiciune musculară severă care necesită intubarea pacientului cu MG. Până la 20% din pacienții cu MG vor experimenta cel puțin o criză miastenică, apare de obicei în primii 2 ani de la diagnosticul de MG la majoritatea pacienților (74%) (Filho J., Suarez J. 2003).

La unii pacienți, criza miastenică poate fi manifestarea inițială a MG. Cel mai comun trigger identificabil al crizei miastenice este infecția (40%), de obicei a căilor aeriene superioare (cum ar fi pneumonia). Alte 10% dintre pacienți au pneumonită prin aspirație ca evenimentul declanșator. Alți factori predispozanți importanți sunt prescrierea de noi medicamente sau o schimbare în medicamente, intervenții chirurgicale recente, trauma, injecțiile cu toxina botulinică și timomă. Prezența timomei este mai mare în rândul pacienților cu MG care au criză miastenică decât pacienții cu MG dar fără antecedente de criză miastenică (30% față de 15%).

Pacienții cu dificultăți progresive de respirație sau care manifestă hipersecreție bronșică și sunt refracteri la doze relativ mari de anticolinesterazice sunt supuși intubării endotraheale sau traheostomiei, ventilației pulmonare mecanice și alimentării parenterale. Sensibilitatea către medicația necesară reapare în câteva zile. Capacitatea vitală forțată a pacientului mai mică de 1 L sau de 15ml/kg, este indicație absolută pentru

intubare. Tratamentul de elecție este prin plasmafereză.

Puncte cheie: 1. Criza miasteniacă este definită ca orice exacerbare a MG care necesită ventilație mecanică. 2. Până la 20% din pacienții cu MG vor experimenta cel puțin o criză miasteniacă, apare de obicei în primii 2 ani de la diagnosticul de MG la majoritatea pacienților (74%) (Filho J., Suarez J. 2003). 3. Majoritatea pacienților cu criză miasteniacă au un eveniment de precipitare/trigger identificabil, cu toate acestea, în 30-40% din pacienți nu este găsit nici un factor declanșator. 4. Plasmafereza sau imunoglobuline intravenoase sunt indicate pentru a facilita recuperarea blocului neuromuscular. 5. Rezultatul tratamentului pentru pacienții cu crize miastenice este foarte bun în cazul în care măsurile terapeutice și de menținere sunt efectuate rapid.

Criza colinergică este o stare produsă prin supra-stimularea joncțiunii neuromusculare datorat excesului de acetilcolină (Ach). Ca rezultat, mușchii nu mai răspund la bombardamentul cu Ach și, se caracterizează prin paralizie flască, insuficiență respiratorie și hipersalivație, lacrimație, diaree incontinență urinară, bradicardie, mioză, bronhospasm.

O parte din pacienții cu MG se prezintă cu crize mixte.

Factorii care exacerbează slăbiciunea în Miastenia Gravis și triggeri potențiali ai crizei miastenice:

- Infecțiile, stresul, anxietatea, oboseala, somn insuficient
- Durerea
- Depresiile
- Temperaturile extreme (cald sau rece, dușuri calde sau băi, plajă, saune, căzile cu hidromasaj) Traumele
- Intervențiile chirurgicale
- Abandonarea tratamentului anticolinesterazic
- Creșterea bruscă și/sau semnificativă a dozei de steroizi
- Dezechilibrul electrolitic: hipokaliemia, hipofosfatemia

- Băuturi alcoolice
- Chinina sau apa tonică
- Dezechilibrul hormonilor tiroidieni (hipotirodismul)
- Unele substanțe chimice, inclusiv unele de curățare de uz casnic, insecticide și spray-uri pentru animale
- Anemia
- Medicamente:
 - o Antibiotice:
 - Aminoglicozide: gentamicina, amikacin, tetracycline etc.
 - Quinolone: ciprofloxacina, norfloxacina
 - Tetraciline: doxicilina, minociclina
 - Antimalarice: cloroquina
 - o Antireumatice: penicilamina-D
 - o Agenți anestezici generali (succinilcolina), sau locali (cocaine, procaine, lidocaine, bupivacaine)
 - o Antiaritmice: chinidina, procainamide, lidocaina
 - o Antihipertensive: beta-blocante, blocantele canalelor de Ca
 - o Analgeticele: narcoticele neuropsihiatrice, litiu, clorpromazina, fenitoina
 - o Chimioterapice: cisplatin
 - o Toxina botulinică
 - o Atiacidele și laxativele care conțin magneziu: Maalox, Mylanta
 - o Toate medicamentele ce blochează JNM

Tratamentul crizelor în Miastenia Gravis

Asigrarea respirației adecvate: Indicații: Dereglarea ritmului de respirație, cianoză, hiperexcitabilitate, pierderea conștiinței. Capacitatea vitală forțată a pacientului mai mică de 1 L sau de 15 ml/kg, este indicație absolută pentru intubare.

Plasmafereză: Anticorpul sunt îndepărtați din serul pacienților prin filtrare membranară sau centrifugare. Ameliorarea clinică apare în prima săptămână iar efectul durează 1-3 luni. Se efectuează pe parcursul a 1-2 săptămâni, aproximativ 5 cure.

Tabelul 1

Diagnosticul diferențial al crizelor miastenice

Semn clinic	Criza miastenică	Criza colinergică
Modul de instalare	Minute, ore	Zile
Pupila	Midriază	Mioză
Pielea	Uscăciunea pielii	Hiperhidroză
Sistemul cardiovascular	Creșterea tensiunii arteriale, tahicardie	Scăderea tensiunii arteriale, bradicardie
Sistemul urinar	Retenție de urină	Micții frecvente
Sistemul digestiv	Pareză intestinală	Peristaltică crescută, diaree
Sistemul muscular	Absența fasciculațiilor	Prezența fasciculațiilor
Sistemul respirator	Dereglarea respirației	Dereglarea respirației

Indicații: utilă în stabilizarea pacienților cu MG înainte de timectomie și în timpul perioadei postoperatorii. Poate fi de valoare și în ameliorarea simptomelor în timpul perioadei de inițiere a terapiei imunosupresoare și în timpul unei crize acute. Plasmafereza este recomandată pentru tratamentul pe termen scurt al MG, în special pentru inducerea remisiunii în cazurile severe și pregătirea pentru intervenții chirurgicale.

Imunoglobulinele administrate intravenos:

Indicații: boala rapid progresivă, pregătirea pacienților pentru intervenții chirurgicale, inclusiv pentru timectomie și, ca adjuvant pentru diminuarea reacțiilor adverse pe termen lung ale terapiei imunosupresoare orale. Nu este o diferență semnificativă între IgIV și plasmafereză în tratamentul exacerbărilor miasteniei gravis. Doza de 400 mg/kg pentru 5 zile consecutive sau 1 g/kg pentru 2 zile consecutive poate ameliora semnificativ evoluția MG în decurs de 2-3 săptămâni de la instituirea tratamentului. Durata ameliorării este de 9 săptămâni la pacienții care concomitent au administrat corticosteroizi și de 5 săptămâni la cei care nu au administrat corticosteroizi (Arsura, 1989).

Glucocorticoizi: Se recomandă puls terapie cu 1000 mg de Sol. Metilprednisolon. După care se recomandă forma tabletată de prednisolon.

Menținerea echilibrului electrolitic: Sol. KCl 10% - 30,0 sau Sol. KCl 4% - 75,0.

Pronostic

Tratamentul curent al MG, care combină inhibitori ai colinesterazei, preparate imunosupresive, plasmafereză, imunoterapie și posibilitatea tratamentului suportiv în secțiile de terapie intensivă (dacă este necesar), timectomie, majoritatea pacienților duc o viață relativ normală cu o speranță la viața normală. Mortalitatea este de aproximativ 3-4%, factorii principali de risc fiind vârsta peste 40 de ani, debut acut cu evoluție progresivă și, prezența timomului.

Morbiditatea este cauzată de dereglarea intermitentă a forței musculare, care poate cauza aspirație, pneumonii recurente, căderi și chiar insuficiență respiratorie, dacă boala nu este tratată. Adicional, medicamentele folosite pentru tratamentul maladiilor concomitente pot exacerba MG.

Cea mai severă complicație este afectarea mușchilor respiratori. Slăbiciunea poate fi atât de pronunțată încât să necesite ventilația mecanică urgentă a pacientului în secție specializată – criză miastenică.

Bibliografie

1. Glichrist J.M. Neurophysiology and neuromuscular transmission and its disorders. In: Blum AS, Rutkove SB, editors. The clinical neurophysiology primer. New Jersey: Humana; 2007. P. 353 – 68.
2. Grob D., Arsura E.L., Brunner N.G., Naba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. Ann. NY Acad Sci. 1987; 505:472.
3. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. G. O. Skeie, S. Apostol-ski, A. Evoli, N. E. Gilhus, I. Illa, L. Harms, D. Hilton-Jones, A. Melms, J. Verschuuren and H. W. Horge: 2010 EFNS European Journal of Neurology.
4. Gilhus N.E., Nacu A., Andersen J.B., Owe J.F. Myasthenia gravis and risk for comorbidity; Eur J Neurol. 2015 Jan; 22(1):17-23.doi: 10.1111/ene.12599 Epub2014 Oct 30.
5. Brainin M., Barnes M., Baron J.C., et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577–581.
6. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nat Rev Immunol 2002; 2: 797–804.
7. Hoch W., McConville J., Helms S., Newsom-Davis J., Melms A., Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001; 7: 365–368.
8. Aarli J.A., Stefansson K., Marton L.S., Wollmann R.L. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. Clin Exp Immunol 1990; 82: 284–288.
9. Wirtz P.W., Willcox N., van der Slik A.R., et al. HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neuroimmunol 2005; 159: 230–237.
10. Maddison P., Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2: CD003279.
11. Vedeler C.A., Antoine J.C., Giometto B., et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2006; 13: 682–690.
12. Rassler B., Hallebach G., Kalischewski P., Baumann I., Schauer J., Spengler C.M. The effect of respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2007; 17: 385–391.
13. Meriggioli M.N., Ciafaloni E., Al-Hayk K.A., et al. Myco-phenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. Neurology 2003; 61: 1438–1440.

ACTUALITĂȚI ÎN PROBLEMA OSIFICĂRII HETEROTOPICE NEUROGENE. (Revista literaturii)

Tatiana Musteață¹ – cercetător științific stagiar, Oleg Pascal^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ.,
Olga Golubev² – medic rezident, Angela Feodorovici¹ – medic neurolog,
Cucu Tatiana, – medic neurolog,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie¹,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Neurologie²

Rezumat

Osificarea heterotopică neurogenă (OHN) este o complicație care se dezvoltă după leziuni medulare sau cerebrale și, deseori, prezintă dificultăți de diagnostic și în managementul terapeutic. Analiza surselor bibliografice recente include incidența, semnele clinice, diagnosticul și metodele moderne de tratament ale acestei patologii. Deși, mecanismele fiziopatologice exacte ce stau la baza osificării heterotopice neurogene nu sunt încă suficient înțelese, în literatura de specialitate au fost propuse diferite mecanisme patogene. O selecție a celor mai importante teorii vor fi discutate în acest articol.

Cuvinte-cheie: osificarea heterotopică neurogenă, traumatism medular, traumatism cranio-cerebral

Summary. Actualities in neurogenic heterotopic ossification. (Literature review)

Neurogenic heterotopic ossification (NHO) is a complication caused by spinal cord or brain injury which often presents difficulties in diagnostic and treatment management. This review includes the incidence, clinical signs, and modern strategy of therapy. Although the exact pathophysiology underlying NHO in neurologic patients is not yet understood, different pathogenic mechanisms have been proposed in the literature. A selection of the most important theories will be given and discussed.

Key words: neurogenic heterotopic ossification, spinal cord injury, brain injury

Резюме. Нейрогенное гетеротопическое окостенение. (Обзор литературы)

Нейрогенное гетеротопическое окостенение (НГО) является осложнением у пациентов после черепно-мозговых травм и травм спинного мозга, которое часто вызывает трудности в диагностике и лечении. В статье представлены эпидемиологические данные, клинические проявления и методы лечения НГО. Хотя точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе НГО ещё не известны, в литературе существуют различные гипотезы. Наиболее вероятные теории рассмотрены в данной статье.

Ключевые слова: нейрогенное гетеротопическое окостенение, травма спинного мозга, черепно-мозговая травма

Introducere. Osificarea heterotopică reprezintă formarea anormală a osului lamelar matur în țesuturile moi extrascheletale, în locul în care osul nu există în mod normal [1-5]. Osificarea heterotopică după traumatismul coloanei vertebrale a fost prima dată denumită de Dejerine și Ceillier în 1918 ca parosteartropatie. Procesul de osificare implică formarea osului lamelar matur, ce este imperceptibil față de osul normal, în țesuturile moi din jurul articulațiilor imobilizate. De obicei, osul nou format, nu este conectat la periost și devine incapsulat pe măsură ce crește.

Osificarea heterotopică este clasificată în funcție de stadiul clinic, localizarea, și apariția progresivă sau izolată [1-5] posttraumatică, nontraumatică sau neurogenă, incluzând și miozita sau fibrodisplazia osificantă progresivă [2-11]. Există puține date cu privire la evaluarea și tratamentul pacienților cu OHN [2, 11-14]. Au fost propuse câteva tipuri de tratamente, inclusiv excizia chirurgicală a osului heterotopic, radioterapie, terapie fizică și tratamentul medicamen-

tos, cum ar fi antiinflamatorii nesteroidieni și bifosfonații [15, 16].

Epidemiologie. Incidența osificării heterotopice în traumatismele coloanei vertebrale este între 16% și 53%. Odata prezentă, osificarea heterotopică neurogenică este semnificativă clinic în 18-27% din cazuri [17,18]. Studiile arată că doar 3-5% din cazuri implică anchiloza articulației. Osificarea circumscrisă nontraumatică (neurogenă) sau miozita circumscrisă nontraumatică este frecventă la pacienții cu leziuni neurologice; apare în 3,4-47% din cazuri după leziuni ale măduvei spinării și la 10-20% dintre pacienții după un traumatism cranio-cerebral închis [2, 7, 11]. Incidența este mai mare în cazul unei extremități spastice, la pacienții cu leziuni complete ale măduvei spinării, imobilizare prelungită, pacienții în comă prelungită, precum și la cei cu spasticitate severă, tromboză venoasă profundă, hipercalcemie și hematoame [2, 8, 10, 12, 13]. Locul cel mai frecvent de apariție a OH neurogene este articulația șoldului (70-97%), unde apare cel mai frecvent în comparti-

mentele flexorii (anterioare) sau adductorii (mediale) [2,8,10,11]. Alte segmente ale corpului, inclusiv genunchii, cotul, umărul, coloana vertebrală pot fi de asemenea implicate. Nu există nici o predilecție cunoscută de rasă sau sex pentru OHN; cu toate acestea, incidența ei după traume ale măduvei spinării este mai mică la copii decât la adulți, variind de la 3% la 10%. În plus, resorbția spontană a OHN este frecvent observată la pacienții tineri (copii și adolescenți) [19].

Patofiziologie. OHN își are originea în țesutul conjunctiv și poate fi conectată cu scheletul, dar nu implică periosul. Când este localizată aproape de o articulație, nu implică spațiul articular și capsula [20,21,22,23]. Fibrele musculare nu sunt implicate primar în acest proces, dar pot fi incorporate sau comprimate de fibroza sau calcifierea țesuturilor moi, ceea ce duce la necroză musculară locală [20,22,24]. OHN începe ca o zonă de edemație, reacția inflamatorie coincide cu un flux sanguin crescut în țesuturile moi afectate [48]. Inițial se observă o infiltrație celulară exsudativă, apoi se produce o proliferare fibroblastică, care este urmată de formarea și depunerea ulterioară a matricei osoase. Osteoidul primitiv se depune ca mase mici în cadrul unei zone de reacție mezenchimală fibroblastică precoce, inițial, la periferie în primele 2 săptămâni. Osteoblastele produc tropocolagen care polimerizează și formează colagenul și, secretă fosfataza alcalină. Fosfataza alcalină lizează pirofosfatul, un compus care previne depunerea de calciu. Astfel, prin inactivarea pirofosfatului în apropierea dezvoltării matricei osoase ectopice, fosfataza alcalină permite calciului să precipiteze și astfel are loc mineralizarea matricei osoase [25, 26]. Întreaga

secvență de maturare osoasă este de obicei finalizată în 6 - 18 luni [27,28, 29, 30]. OHN matură seamănă cu osul normal atât histologic, cât și radiologic și constă din os spongios cu canale Havers, cortex, vasele de sânge și măduvă osoasă, deși cu o cantitate mică de hematopoeză [20,21,22,31,32,33,34]. Potrivit lui Chalmers și colab., trei condiții trebuie să fie îndeplinite pentru osificarea ectopică: prezența celulelor precursor osteogene, un agent inductor și, un mediu permisiv. Deși, mecanismul exact ce cauzează NHO este încă necunoscut, factorii umorali, neuronali și locali, joacă un rol în fiziopatologia acestui proces (figura 1) [35]. Există fie o migrare a celulelor mezenchimale îndepărtate în zona implicată, cu transformarea ulterioară a acestor celule în osteoblaste, sau o transformare a celulelor mezenchimale locale direct în osteoblaste [36,37,38,39].

Manifestări clinice: Deși, OHN se poate dezvolta chiar după mai mulți ani de la traumatism [7,8,10,12,19,22,45], cele mai frecvente manifestări clinice sunt descreșterea volumului mișcărilor în articulații, dureri și congestie periarticulară din cauza edemului interstițial al țesuturilor moi [21,27,36, 41,43, 44,45,46,47]. Eritemul și căldura periarticulară pot apărea, uneori, însoțite de subfebrilitate [48]. Nivelurile crescute de fosfatază alcalină justifică diferențierea între un proces inflamator și OHN precoce. Spasticitatea poate crește secundar dezvoltării OHN [47]. Reducerea mișcărilor articulare și spasticitatea pot duce la deformități și escare [36].

În urma traumatismului cranian osul heterotopic tinde să se formeze în regiunile paraarticulare. Articulatia cel mai frecvent afectată este articulația șol-

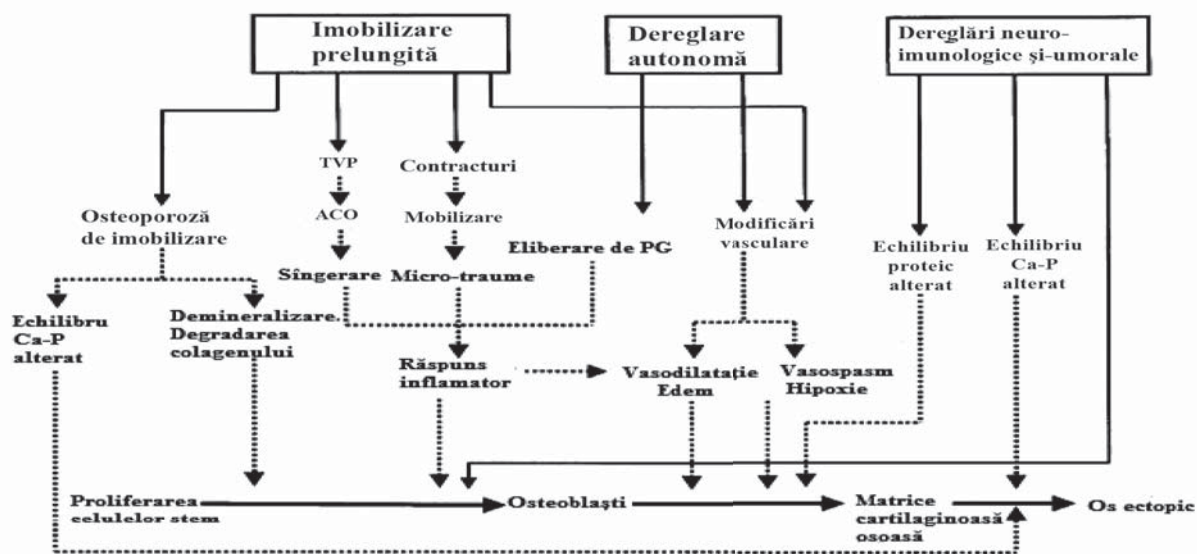


Figura 1. Patofiziologia osificării heterotopice neurogene (după AA van Kuijik et al.). TVP – tromboză venoasă profundă, ACO – anticoagulate orale, PG – prostaglandine.

dului, apoi urmează umerii, coatele și, rareori, genunchii [49].

În cazul afectării cerebrale osul heterotopic tinde să se formeze anterolateral, inferomedial și posterior, pe când după afectare spinală – în regiunea anteromedială. Distribuția osificării în jurul cotului este similară cu cea din jurul umărului.

Osificarea heterotopică apare rar în genunchi ca urmare a traumatismului cranio-cerebral. Atunci când aceasta este prezentă, cea mai frecventă localizare vizează regiunea inferomedială a femurului distal, dar poate apărea în orice plan [50].

Tabelul 1

Clasificarea Brooker a osificării heterotopice a șoldului

Clasa	Descriere
I	Insule osoase în țesuturile moi din jurul articulației șoldului.
II	Osteofite în pelvis sau la capătul proximal al femurului, lăsând cel puțin 1 cm între suprafețele osoase opuse.
III	Osteofite care se extind de la oasele bazinului sau de la capătul proximal al femurului, care reduc spațiul dintre suprafețele osoase opuse până la mai puțin de 1 cm.
IV	Anchiloza radiografică a șoldului.

Diagnostic. Nivelul fosfatazei alcaline serice poate fi utilizat pentru a detecta debutul precoce al OHN, deoarece este un marker de activitate osteoblastică și osteogenică care crește în timpul formării osului [51]. Nivelul fosfatazei alcaline începe să crească la 2 săptămâni, depășind valorile normale la 3 săptămâni și, atinge apogeul la 10 săptămâni, apoi revine la normal după ce osul heterotopic devine matur. Cu toate acestea, nivelul de fosfatază alcalină serică este nespecific pentru această afecțiune, nivelurile fiind de asemenea crescute în caz de traumatisme și fracture [52]. Valorile calcemiei sunt tranzitoriu diminuate în OHN. Un studiu retrospectiv pe 37 de pacienți cu OHN indică faptul că proteina C reactivă serică este un test util și mai specific decât viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) pentru monitorizarea activității inflamatorii a OHN [53]. Creșterea creatinkinazei serice poate fi asociată cu o evoluție mai agresivă a OHN, precum și rezistență la terapia cu etidronat [54]. Nivelul seric crescut de creatinfosfokinază are o valoare predictivă în evoluția OHN [55].

La modelele animale, a fost demonstrat rolul prostaglandinei E2 (PGE2) în inducerea formării subperiostale a osului lamelar [56]. PGE2 poate fi și un inductor de formare osoasă la om. Excreția urinară a PGE2 a fost măsurată pe o perioadă de 24 de ore la

pacienții cu leziuni acute ale măduvei spinării și, a fost demonstrată creșterea excreției la pacienții care au dezvoltat OHN [57]. Excreția continuă până când osul heterotopic ajunge la maturitate.

Tabelul 2

Dinamica modificărilor de laborator și imagistice

Perioada după accident	Parametrul
1 săptămână	Scăderea tranzitorie a nivelului de Ca^{2+} în ser
1 săptămână	Creșterea nivelului de creatinfosfokinază și proteinei C reactive
1 săptămână	Creșterea excreției urinare de PGE2
2 săptămâni	Creșterea nivelului de fosfatază alcalină serică
3 săptămâni	Vizualizare tomografică
4-6 săptămâni	Vizualizare radiografică

Examenul imagistic. Cel mai precoce semn radiografic al OHN reprezintă o densitate crescută a țesuturilor moi periarticulare datorate edemului [22,45,58]. Treptat, imaginea arată densități floconose, ca precipitate de calciu. Procesul de maturare demarează rapid cu delimitarea crescută a masei țesutului moale și formarea cortexului osos și trabeculelor. Scheletul care stă la baza OHN poate prezenta grade variabile de demineralizare, dar configurația oaselor subiacente și suprafețele articulare rămân neafectate [59]. OHN va deveni evidentă pe radiografia simplă începând cu acumularea de minerale [51,60,61]. În mai multe studii s-au găsit semne radiografice de OHN, în medie, la 1 - 10 săptămâni după primele manifestări clinice [58,62,63]. Radiografia simplă poate fi pozitivă chiar și la pacienții asimptomatici, chiar și mai devreme de 4 sau 5 săptămâni după traumatismul vertebral. Pentru monitorizarea activității OHN, radiografia simplă este valoroasă atât timp, cât sunt vizibile modificările, de la o examinare la alta [22].



Figura 2. Osificare heterotopică a articulației șoldului.

Tomografia computerizată este folosită, în special, pentru a determina volumul de os necesar atunci când se planifica rezecția chirurgicală.



Figura 3. Tomografia computerizată: Osificare heterotopică imatură cu mineralizare periferică în mușchiul cvadriceps.

La investigație prin rezonanță magnetică se poate observa creșterea semnalului T2 (edem) în mușchi, fascii și țesutul subcutanat în timpul debutului acut de OHN [64].

Tratament. Tratamentul OHN depinde în mare măsură de gravitatea și extinderea osului ectopic, precum și gradul dizabilității funcționale. Pacienții cu spasticitate persistentă și recuperare neurologică redusă au o incidență mare a recurenței osificării și a mobilității articulare reduse. Tratamentul poate începe cu fizioterapie și mobilizare articulară și să treacă printr-un spectru de terapie medicală, radioterapie și excizie chirurgicală.

Fizioterapia trebuie să implice o gamă asistată de exerciții de mișcare cu întindere moderată și antrenament de rezistență. Trebuie de menționat că, articulația trebuie mobilizată doar atât, cât să nu producă durere. Fizioterapia este adesea combinată cu alte metode de tratament cu scopul de a oferi un beneficiu terapeutic maxim.

Tratamentul medicamentos are ca scop prevenirea formării de OHN după o leziune spinală sau cerebrală și pentru a evita reapariția după excizia chirurgicală. Grupele de medicamente utilizate în managementul medical al OHN includ antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și bifosfonați. AINS, în special indometacina, s-au dovedit a fi un beneficiu în prevenirea formării de os heterotopic după artroplastii totale de șold [65]. Acestea s-au dovedit a fi de ajutor în prevenirea OHN ca urmare a traumatismului vertebromedular și după excizia de os ectopic în traumatismul cranio-cerebral [66, 67]. Bifosfonații, în special etidronatul, au fost, de asemenea, utilizate în managementul medical al OHN. Unul dintre efectele farmacologice ale etidronatului disodic este blocarea

agregării, creșterea și mineralizarea cristalelor de hidroxiapatită [35,36,68,69].

Radioterapia a fost utilizată cu succes pentru a împiedica osificarea heterotopică după artroplastie de șold [70,71]. Este dificil de a investiga utilizarea sa la pacienții cu osificare după traumatism cranian. Localizarea osului ectopic după o intervenție chirurgicală de șold este previzibilă, însă după traumatismul cranian este dificil de prognozat. Radioterapia profilactică, singura formă dovedită a fi un beneficiu în prevenirea OHN, este astfel dificilă de aplicat la acești pacienți. Radioterapia nu s-a dovedit a fi de folos în reducerea volumului de os ectopic format, dar poate ajuta în controlul durerii refractare la indometacină la acești pacienți [72].

Bibliografie

1. Brooker A.F., Bowerman J.W., Robinson R.A., Riley L.H., Jr Ectopic ossification following total hip replacement: incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am.* 1973;55:1629–1632.
2. Garland D.E. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;263:13–29.
3. Naraghi F.F., DeCoster T.A., Moneim M.S., Miller R.A., Rivero D. Heterotopic ossification. *Orthopedics.* 1996;19:145–151.
4. Reardon M.J., Tillou A., Mody D.R., Reardon P.R. Heterotopic calcification in abdominal wounds. *Am J Surg.* 1997;173:145–147.
5. Thomas B.J. Heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 1992;23:347–358.
6. Benetos I.S., Mavrogenis A.F., Themistocleous G.S., Kanellopoulos A.D., Papagelopoulos P.J., Soucacos P.N. Optimal treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva with surgical excision of heterotopic bone, indomethacin, and irradiation. *J Surg Orthop Adv.* 2006;15(2):99–104.
7. Gibson C.J., Poduri K.R. Heterotopic ossification as a complication of toxic epidermal necrolysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78:774–776.
8. Inan M., Chan G., Dabney K., Miller F. Heterotopic ossification following hip osteotomies in cerebral palsy: incidence and risk factors. *J Pediatr Orthop.* 2006;26:551–556.
9. Randelli F., Pierannunzii L., Banci L., Ragone V., Aliprandi A., Buly R. Heterotopic ossifications after arthroscopic management of femoroacetabular impingement: the role of NSAID prophylaxis. *J Orthop Traumatol.* 2010;11(4):245–250.
10. Stover S.L., Niemann K.M., Tulloss J.R. Experience with surgical resection of heterotopic bone in spinal cord injury patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;263:71–77.
11. Subbarao J.V., Garrison S.J. Heterotopic ossification: diagnosis and management, current concepts and controversies. *J Spinal Cord Med.* 1999.
12. McCarthy E.F., Sundaram M. Heterotopic ossification: a review. *Skeletal Radiol.* 2005;34:609–619.

13. Simonsen L.L., Sonne-Holm S., Krashennikoff M., Engberg A.W. Symptomatic heterotopic ossification after very severe traumatic brain injury in 114 patients: incidence and risk factors. *Injury*. 2007;38:1146–1150.
14. Balboni T.A., Gobeze R., Mamon H.J. Heterotopic ossification: pathophysiology, clinical features and the role of radiotherapy for prophylaxis. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1289–1299.
15. Garland D.E., Alday B., Venos K.G., Vogt J.C. Diphosphonate treatment for heterotopic ossifications in spinal cord injury patients. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;176:197–200.
16. Ippolito E., Formisano R., Caterini R., Farsetti P., Penta F. Operative treatment of heterotopic ossification in patients with coma after brain injury. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;365:130–138.
17. Wittenberg R.H., Peschke U., Bötzel U. Heterotopic ossification after spinal cord injury. Epidemiology and risk factors. *J Bone Joint Surg Br*. Mar 1992;74(2):215-8.
18. van Kuijk A.A., Geurts A.C., van Kuppevelt H.J. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord*. Jul 2002;40(7):313-26.
19. Hitzig S.L., Tonack M., Campbell K.A., et al. Secondary health complications in an aging Canadian spinal cord injury sample. *Am J Phys Med Rehabil*. Jul 2008;87(7):545-55.
20. Miller L.F., O'Neill C.J. Myositis ossificans in paraplegics. *J Bone Joint Surg* 1949; 31(A): 283 - 294.
21. Chantraine A., Minaire P. Para-osteo-arthropathies. A new theory and mode of treatment. *Scand J Rehabil Med* 1981; 13: 31 - 37.
22. Rossier A.B. et al. Current facts on para-osteo-arthropathy (POA). *Paraplegia* 1973; 11: 36 - 78.
23. Stover S.L., Niemann K.M.W., Miller III J.M. Disodium Etidronate in the prevention of postoperative recurrence of heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *J Bone Joint Surg* 1976; 58(A): 683 - 688.
24. Freehafer A.A., Yurick R., Mast W.A. Para-articular ossification in spinal cord injury. *Med Serv J Can* 1966; 22: 471 - 478.
25. Jensen L.L., Halar E, Little J.W., Brooke M.M. Neurogenic heterotopic ossification. *Am J Phys Med* 1987; 66: 351 - 363.
26. Buschbacher R. Heterotopic ossification. A review. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 1992; 4: 199 - 213.
27. Wharton G.W., Morgan T.H. Ankylosis in the paralyzed patient. *J Bone Joint Surg* 1970; 52A: 105 - 112.
28. Venier L.H., Dutunno J.F. Heterotopic ossification in the paraplegic patient. *Arch Phys Med Rehabil* 1971; 52: 475 - 479.
29. Garland D.E. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop* 1991; 263; 13 - 29.
30. Orzel J.A., Rudd T.G. Heterotopic bone formation. Clinical, laboratory, and imaging correlation. *J Nucl Med* 1985; 26: 125 - 132.
31. Nollen A.J.G. Effects of ethylhydroxydiphosphonate (EHDP) on heterotopic ossification. *Acta Orthop Scand* 1986; 57: 358 - 361.
32. Kewalramani L.S., Orth M.S. Ectopic ossification. *Am J Phys Med* 1977; 56: 99 - 121.
33. Nicholas J.J. Ectopic bone formation in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1973; 54: 354 - 359.
34. Benassy J., Mazabraud A., Diverres J. L'osteogenese neurogene. *Rev Chir Orthop* 1963; 49: 95 - 116.
35. Chalmers J., Gray D.H., Rush J. Observations on the induction of bone in soft tissues. *J Bone Joint Surg* 1975; 57(B): 36 - 45.
36. Garland D.E. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop* 1991; 263; 13 - 29.
37. Jensen L.L., Halar E., Little J.W., Brooke M.M. Neurogenic heterotopic ossification. *Am J Phys Med* 1987; 66: 351 - 363.
38. Buring K. On the origin of cells in heterotopic bone formation. *Clin Orthop* 1975; 110: 293 - 302.
39. Puzas J.E., Miller M.D., Rossier R.N. Pathologic bone formation. *Clin Orthop* 1989; 245: 259 - 281.
40. Hardy A.G., Dickson J.W. Pathological ossification in traumatic paraplegia. *J Bone Joint Surg* 1963; 45(B): 76 - 87.
41. Freehafer A.A., Yurick R., Mast W.A. Para-articular ossification in spinal cord injury. *Med Serv J Can* 1966; 22: 471 - 478.
42. Dejerine A., Ceillier M.A. Para-osteo-arthropathies des paraplegiques par lesion medullaire: Etude clinique et radiographique. *Ann Med* 1918; 5: 497 - 535.
43. Stover S.L., Hataway C.J., Zeiger H.E. Heterotopic ossification in spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1975; 56: 199 - 204.
44. Taly A.B. et al. Heterotopic ossification in non-traumatic myelopathies. *Spinal Cord* 1999; 37: 47 - 49.
45. Nicholas J.J. Ectopic bone formation in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1973; 54: 354 - 359.
46. Hsu J.D., Sakimura I., Stauer E.S. Heterotopic ossification around the hip joint in spinal cord injured patients. *Clin Orthop* 1975; 112: 165 - 169.
47. Blankenship L.D., Strommen J.A. 27-year-old man with a swollen leg. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 977 - 980.
48. Tow A.P., Kong K.H. Prolonged fever and heterotopic ossification in a C4 tetraplegic patient. Case report. *Paraplegia* 1995; 33: 170 - 174.
49. Garland D.E., Blum C.E., Waters R.L. Periarticular heterotopic ossification in headinjured adults: incidence and location. *J Bone Joint Surg [Am]* 1980;62-A:1143-6.
50. H.C. Pape, S. Marsh, J. R. Morley, C. Krettek, P. V. Giannoudis. Current concepts in the development of heterotopic ossification
51. Orzel J.A., Rudd T.G. Heterotopic bone formation: clinical, laboratory, and imaging correlation. *J Nucl Med*. Feb 1985;26(2):125-32.
52. Kedlaya D., Nazir C. Heterotopic Ossification With Normal Serum Alkaline Phosphatase Levels: A Case Series. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005/09;86:E44.
53. Estroes I.M., Harrington A., Banovac K. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients

with heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2004;27(5):434-7.

54. Sherman A.L., Williams J., Patrick L., Banovac K. The value of serum creatine kinase in early diagnosis of heterotopic ossification. *J Spinal Cord Med.* 2003;26(3):227-30.

55. Singh R.S., Craig M.C., Katholi C.R., Jackson A.B., Mountz J.M. The predictive value of creatine phosphokinase and alkaline phosphatase in identification of heterotopic ossification in patients after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* Nov 2003;84(11):1584-8.

56. Rapuano B.E., Boursiquot R., Tomin E., et al. The effects of COX-1 and COX-2 inhibitors on prostaglandin synthesis and the formation of heterotopic bone in a rat model. *Arch Orthop Trauma Surg.* Mar 2008;128(3):333-44.

57. Schurch B., Capaul M., Vallotton M.B. Prostaglandin E2 measurements: their value in the early diagnosis of heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Arch Phys Med Rehabil.* Jul 1997;78(7):687-91.

58. Tibone J., Sakimura I., Nickel V.L., Hsu J.D. Heterotopic Ossification around the hip in spinal cord-injured patients. A long term follow-up study. *J Bone Joint Surg* 1978; 60(A): 769 - 775.

59. Blane C.E., Perkas I. True heterotopic bone in the paralyzed patient. *Skeletal Radiol* 1981; 7: 21 - 25.

60. Freed J.H., Hahn H., Menter R., Dillon T. The use of three phase bone scan in the early diagnosis of heterotopic ossification and in the evaluation of Didronel therapy. *Paraplegia* 1982; 20: 208 - 216.

61. Banovac K., Gonzalez F., Wade N., Bowker J.J. Intravenous disodium etidronate therapy in spinal cord injury patients with heterotopic ossification. *Paraplegia* 1993; 31: 660 - 666.

62. Knudsen L., Lundberg D., Ericsson G. Myositis ossificans circumscripta in para-/tetraplegics. *Scand J Rheum* 1982; 11: 27 - 31.

63. Chantraine A., Minaire P. Para-osteo-arthropathies. A new theory and mode of treatment. *Scand J Rehabil Med* 1981; 13: 31 - 37.

64. Wick L., Berger M., Knecht H., et al. Magnetic resonance signal alterations in the acute onset of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Eur Radiol.* Sep 2005;15(9):1867-75.

65. Neal B., Rodgers A., Dunn L., Fransen M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Sys Rev* 2000.

66. Banovac K., Williams J.M., Patrick L.D., Haniff Y.M. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord* 2001;39:370-4.

67. Ippolito E., Formisano R., Caterini R., Farsetti P., Penta F. Operative treatment of heterotopic hip ossification in patients with coma after brain injury. *Clin Orthop* 1999; 365:130-8.

68. Citta-Pietrolungo T.J., Alexander M.A., Seg N.L. Early detection of heterotopic ossification in young patients with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73: 258-62.

69. Pelissier J., Petiot S., Benaim C., Asencio G. Treatment of neurogenic heterotopic ossifications (NHO) in brain injured patients: review of literature. *Ann Readapt Med Phys* 2002;45:188-97.

70. Coventry M.B., Scanlon P.W. The use of radiation to discourage ectopic bone: a nine-year study in surgery about the hip. *J Bone Joint Surg [Am]* 1981;63-A:201-8.

71. Knelles D., Barthel T., Karrer A., et al. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement: a prospective, randomised study using acetylsalicylic acid, indomethacin and fractional or single-dose irradiation. *J Bone Joint Surg [Br]* 1997; 79-B:596-602.

72. Evans E.B., Smith J.R. Bone and joint changes following burns: a roentgenographic study: preliminary report. *J Bone Joint Surg [Am]* 1959;41-A:785-99.

CERCETAREA PERSPECTIVELOR DE TRATAMENT PRIN METODA DE STIMULARE CEREBRALĂ PROFUNDĂ LA PACIENȚII CU MALADIA PARKINSON

**Alexandru Andrușca – student anul VI, facultatea Medicină,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău,**

**Mihail Gavriiliuc – conducător științific, profesor universitar, șef catedră,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău
tel: +3736907771; email : andrusca.alexandru@gmail.com**

Rezumat

Boala Parkinson (BP) este o afecțiune neurologică frecventă, cu o prevalență în jur de 1 la 1000, putând ajunge la 1 la 200 în populația vârstnică. Odată cu progresarea maladiei, terapia medicamentoasă devine mai puțin eficientă, apar diverse complicații care alterează considerabil starea fizică și psihică a pacientului. Aceasta impune utilizarea unei alternative de tratament, cea mai eficientă în prezent considerându-se DBS (deep brain stimulation, din engleză- stimulare cerebrală profundă). DBS este o metodă de tratament de rutină în țările dezvoltate și demonstrată ca una din cea mai bună metodă pentru tratamentul diferitor afecțiuni neurologice inclusiv BP. Reieșind din rata mare de insucces a tratamentului

medicamentos modern, precum și lipsa acestei metode de tratament în Republica Moldova, ne-am propus următorul scop al lucrării: cercetarea posibilităților actuale și de perspectivă ale stimulării cerebrale profunde la pacienții cu boala Parkinson și determinarea candidaților pentru această metodă de tratament în baza băncii de date a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. Studiul a inclus analiza a 130 de fișe a pacienților cu BP, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie în perioada anilor 2012-2013. Au fost analizate 44 de articole din baza de date PubMed care includeau informații despre criteriile de selectare a pacienților pentru DBS și perspectivele de viitor a acestei metode în tratamentul maladiei Parkinson. Din acești 130 de pacienți, 24 (18.46%) s-au inclus în criteriile pentru stimulare cerebrală profundă și ar putea beneficia de tratament neurochirurgical prin stimulare cerebrală profundă.

Cuvinte-cheie: DBS, stimulare cerebrală profundă, Parkinson, candidat, selectare

Summary. Research of treatment perspectives using deep brain stimulation in patients with Parkinson's Disease

Parkinson's disease (PD) is a frequent neurological disorder with a prevalence of about 1 to 1000, which may be up to 1 in 200 in the elderly. With disease progression, drug therapy becomes less effective, patients develop tolerance to the treatment and there are various other complications such as dyskinesia and motor fluctuations significantly altering physical and mental condition of the patient. This requires the use of an alternative treatment, the most effective currently considering DBS (deep brain stimulation). DBS is a routine treatment method developed and demonstrated as one of the best treatment of various neurological disorders including PD. Given the high rate of failure of modern medical treatment and the lack of this method of treatment in Moldova at present, we proposed the following purpose of the work: research of treatment perspectives using deep brain stimulation in patients with Parkinson's Disease and determining candidates for this method of treatment based on the patients database of the Institute of Neurology and Neurosurgery. The study included analysis of 130 records of patients with PD admitted to the Institute of Neurology and Neurosurgery in 2012-2013. 44 articles were analyzed from the database PubMed that included information about criteria for patient selection for DBS and future perspectives of this method in the treatment of Parkinson's disease. The performed clinical analysis of 130 consecutive PD referrals showed that 24 patients (18.46%) are good candidates for deep brain stimulation.

Key words: DBS, deep brain stimulation, Parkinson, candidate, selection

Резюме. Исследование возможностей лечения с помощью глубокой стимуляции головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) является неврологическим расстройством с преобладанием приблизительно от 1 до 1000, который может быть до 1 в 200 в пожилом возрасте. По мере прогрессирования заболеваний, медикаментозная терапия становится менее эффективной, у пациентов развивается устойчивость к лечению и появляются различные осложнения, такие как дискинезия и двигательных флуктуаций которые существенно изменяют физическое и психическое состояние пациента. Это требует использование альтернативного лечения, наиболее эффективного в настоящее время рассматривается DBS (deep brain stimulation на английском языке - глубокая стимуляция мозга). DBS является рутинным методом для развитых стран лечения, разработан и продемонстрирован как один из лучших способ лечения различных неврологических расстройств, включая БП. Учитывая неэффективность современного медицинского лечения и отсутствие этого метода лечения в Молдове в настоящее время, мы предложили следующую цель работы: современные исследования и будущие возможности глубокой стимуляции мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и определения кандидатов для этого метода лечения на основе базы данных Института Неврологии и Нейрохирургии. Исследование включало анализ 130 историй болезни пациентов с БП поступивших в Институт Неврологии и Нейрохирургии в период 2012-2013 годов. 44 статьи были проанализированы из базы PubMed, которые включали информацию о критериях отбора пациентов для DBS и перспективы этого метода в лечении болезни Паркинсона. Таким образом, из этих 130 пациентов, 24 (18,46%) подходят к критериям для глубокой стимуляции головного мозга и могут стать хорошими кандидатами для нейрохирургического лечения используя DBS.

Ключевые слова: DBS, глубокая стимуляция мозга, Паркинсон, кандидат, отбор

Introducere

Boala Parkinson sau PD (din engleză, Parkinson's Disease), este o boală cronică progresivă neurodegenerativă, cauzată de degenerarea neuronilor dopaminergici și acumularea de corpi Lewis în neuronii dopaminergici reziduali. Această maladie este cea mai frecvent întâlnită, în populația generală, după boala Alzheimer, care afectează 1% din persoanele cu vârsta peste 60, până la 4% cu vârsta peste 80 de ani.

La scară mondială se estimează că ar afecta peste 4 milioane de persoane din întreaga lume. Această boală este diagnosticată la 300 000 persoane în fiecare an. Incidența și prevalența bolii cresc odată cu vârsta. Rareori, boala survine în copilărie sau adolescență. Incidența bolii este de 1,5 ori mai mare la bărbați decât la femei.

În Republica Moldova nu există statistici care să reflecte numărul real al persoanelor afectate de boala

Parkinson. Totuși, medicii specialiști de la noi estimează că unul din 350 de moldoveni o dezvoltă, iar dacă este vorba despre persoanele după 65 de ani, atunci prevalența este de 1-3 cazuri de îmbolnăviri la 100 de persoane. Extrapolând datele, putem afirma că în Moldova există aproximativ 12.000 de persoane afectate de Parkinson.

Din cauza simptomelor motorii severe a bolii Parkinson și a efectelor adverse a tratamentului dopaminergic, pacienții cu timpul nu se mai pot autodeservi. Mișcărilor devin atât de dizabilitante încât viața cotidiană devine un coșmar și imposibilă fără o asistență suplimentară de către o rudă sau prieten. Calitatea vieții progresiv se înrăutățește iar pacienții dezvoltă o toleranță la tratamentul medicamentos.

Argumentele de căutare a unor noi metode de tratament în BP sunt determinate de:

1. BP este o maladie degenerativă pentru care nu există metode eficiente de control al evoluției.
2. Are loc o deteriorare continuă a funcției motorii.
3. Tratamentele actuale nu asigură o calitate suficientă a vieții pacienților.

De la primele tehnici operatorii care și-au pierdut treptat actualitatea, s-a ajuns la metode mai puțin invazive, fiecare având avantajele și dezavantajele sale, însă niciuna din ele nu poate fi numită ideală dacă ținem cont de toate criteriile de valoare pe care le vizăm în momentul în care îndrumăm un pacient către operație. Decizia finală în ceea ce privește opțiunea de tratament trebuie luată de neurolog împreună cu pacientul, pentru că se iau în considerație mai mulți factori: riscul intervenției, comoditatea purtării permanente a unui dispozitiv electric, evitarea unei perioade traumatizante perioperatorii etc.

Primele operații aplicate în scopul ameliorării simptomelor motorii cardinale ale pacienților cu Boala Parkinson avansată, la care multiplele administrări medicamentoase nu mai aduceau un beneficiu real, au fost efectuate din 1990. Prima publicație privind radiochirurgia stereotactică aparține unui grup de autori (Rand în USA, Lindquist în Europa și Ohye în Japonia) în 1990. Tot Rand publică un studiu clinic efectuat pe un număr de 8 pacienți la care s-a practicat palidotomie prin radiochirurgie (prima publicație de acest gen) cu o doză totală de 120-160 Gy, 4 din acești pacienți prezentând o ameliorare semnificativă a rigidității. Lui Young îi aparține cel mai mare studiu ca număr de pacienți înrolați (102) și supravegheați pe o perioadă de 8 ani, la care s-a constatat reducerea semnificativă a tremorului (la 88% dintre pacienți) și de asemenea o analiză comparativă a radiochirurgiei (29 pacienți) cu tehnicile prin radiofrecvență (22 pacienți), ambele metode ameliorând bradikinezia și rigiditatea, cu riscul unor complicații de multe ori

permanente (confuzie, psihoză postoperatorie). Riscul de apariție unor asemenea complicații a făcut ca în timp aceste proceduri să fie limitate, existând un număr mare de rapoarte care atestau riscul unor deficite motorii permanente (hemipareze), deficite de câmp vizual, sindrom pseudobulbar, apariția altor tipuri de mișcări involuntare (hemicoree, hemibalism), prezentându-se explicație drept etiologică probabilă leziunea ischemică determinată de procedura în sine. Astăzi deja, chirurgia lezională nu mai este recomandată în tratamentul operativ al bolii Parkinson.

Chirurgia funcțională reprezintă în acest moment cea mai larg folosită metodă de tratament chirurgical în marea majoritate a mișcărilor involuntare și, în mod special în Boala Parkinson, aducând cu sine un nivel de siguranță sporit și a posibilității de control și ajustare a nivelului de stimulare în funcție de necesități, neproducând o leziune permanentă ireversibilă.

Mecanismul prin care stimularea cerebrală profundă (DBS) funcționează nu este pe deplin elucidat, dar există totuși câteva studii în acest sens.

La început se considera că la baza mecanismelor de acțiune a DBS-ului este inhibiția locală a elementelor neuronale cu reducerea frecvenței de descărcare electrică [1] pe când în practică s-a demonstrat că stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic sau a porțiunii interne a globului palid inhibă impulsurile neuronilor vecini [2]. Alte studii însă au demonstrat că DBS excită la nivel local formațiunile neuronale [3] [4].

Efectul inhibitor al stimulării cerebrale profunde se descrie prin: (1) blocarea depolarizării și (2) inactivarea a canalelor voltaj-dependente [5]. Un alt mecanism posibil este activarea inhibitorie a proiecțiilor aferente GABAergice în nucleul stimulat [6]. DBS activează axonii aferenți în nucleul stimulat, iar efectele variază în dependență de compoziția inhibitorie și excitatorie a axonilor terminali.

Pe de altă parte, este logic să ne gândim la faptul că stimularea are proprietăți excitatorii a elementelor neuronale locale. Așa excitații se propagă spre nucleul țintă prin proiecțiile eferente. Studii prin fMRI și PET au demonstrat că stimularea cerebrală profundă duce la excitarea elementelor neuronale eferente [7].

Studiile contradictorii între inhibiție și excitație prin stimulare cerebrală profundă sunt cauzate de diferențele în parametrii stimulării, ansamblarea electrozilor și poziționarea lor în timpul intervenției.

Alte mecanisme mai pot fi eliberarea de dopamină la nivelul stimulării, eliberarea de ATP și glutamat de către astrocite [8], care la rândul lor modulează activitatea neuronală în nucleul [9].

Asigurarea unui beneficiu maxim la acest trata-

ment porneşte inițial cu modul de selecție al pacienților.

Selectarea pacientului pentru stimulare cerebrală profundă este veriga principală într-un rezultat bun postoperator. Pentru această intervenție, se formează o echipă de neurologi și neurochirurghi în care se analizează anamneza pacientului (vârsta), clinica (durata bolii, severitatea simptomelor în special în perioada de off a bolii Parkinson, severitatea diskineziei, prezența tremorului refractar, prezența dereglărilor de mers și echilibru levodopa-rezistente, dereglările cognitive, efectele adverse non-motorii a tratamentului medicamentos antiparkinsonian), disponibilitatea pentru follow-up și așteptările pacientului de la operație. Există o serie de criterii, majore și minore, stabilite de mai multe clinici care însă nu au ajuns la un consens sau la elaborarea unui protocol național sau internațional comun pentru a facilita alegerea lor, însă permit selectarea adecvată a potențialilor candidați pentru această intervenție.

Potențialul candidat s-ar putea încadra în criteriile majore, dar dacă acesta nu este disponibil pentru follow-up, așteptările de la operație sunt mari, membrii familiei nu sunt de acord cu intervenția sau pacientul nu se include absolut în nici un criteriu minor atunci acestui pacient nu i se recomandă intervenția dată.

Obiective

1. Studiul rezultatelor imediate și de lungă durată a tratamentului prin stimulare cerebrală profundă la pacienții cu boala Parkinson în baza publicațiilor de specialitate din ultimii 15 ani.

2. Analiza statistică a datelor accesibile ale bolnavilor cu boala Parkinson internați în staționarul neurologic al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie în decursul anilor 2012-2013.

3. Determinarea potențialilor candidați pentru tratamentul prin stimulare cerebrală profundă din baza de date a pacienților cu boala Parkinson din Institutul de Neurologie și Neurochirurgie în conformitate cu criteriile și ghidurile internaționale acceptate.

4. Estimarea costurilor de implementare a tratamentului prin stimulare cerebrală profundă în practica unei instituții specializate în domeniu.

Material și metode de cercetare

Studiul clinic a fost realizat în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (Secția de Vertebroneurologie, Neurorecuperare, Cefalee și Tulburări Vegetative) și a cuprins 130 subiecți: 62 femei și 68 bărbați. Vârsta medie - 62 de ani. A fost analizat examenul clinic primar și neurologic al pacienților cu evidențierea simptomelor motorii și non-motorii a bolii Parkinson împreună cu investigațiile complementare efectuate și tratamentul urmat.

Sursa de informație a fost reprezentată de articolele din baza de date online PubMed (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite) care conțin cuvintele-cheie "DBS in Parkinson's Disease" și "deep brain stimulation in Parkinson's Disease" (din engleză - stimulare cerebrală profundă). Din aceste articole a fost culesă și prelucrată informația ce ține de criteriile de selectare a pacienților pentru stimulare cerebrală profundă și perspectivele de viitor a acestei metode în tratamentul maladiei Parkinson.

Criteriile majore sunt:

- Să fie diagnosticat cu boala Parkinson (forma primară) minim de 4 ani.
- Prezența fluctuațiilor motorii sau/și efectelor adverse a medicației.
- Răspunsul bun la medicația dopaminergică.
- Absența comorbidităților decompensate (cancer terminal, insuficiență cardiorespiratorie severă etc.).
- Absența unei afecțiuni psihiatrice rezistentă la tratament medicamentos (depresie majoră, tulburări cognitive majore etc.).

Criteriile minore includ:

- Vârsta între 60-74 de ani
- Durata bolii între 4-7 ani
- Prezența fluctuațiilor motorii special în perioada de off a bolii.
- Diskinezie care are un impact asupra vieții cotidiene
- Lipsa dereglărilor de mers și echilibru care nu răspunde la tratamentul cu levodopa
- Lipsa diferitor dereglări cognitive care pot interfera cu activitățile pacientului.
- Lipsa simptomelor non-motorii ca efect advers al medicației antiparkinsoniene. Dacă pacientul se include în criteriile majore și cele minore, atunci este un candidat bun pentru această intervenție. Iar dacă pacientul se include în criteriile majore dar nu se include în niciun criteriu minor, stimularea cerebrală profundă nu se recomandă.

Au fost folosite următoarele scale:

- Scala UPDRS, pentru determinarea răspunsului la levodopa.
- Scala Hoehn & Yahr, pentru determinarea severității simptomelor bolii Parkinson.

Rezultate

Din 130 de pacienți cu boala Parkinson, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, în perioada 2012-2013, 24 (18,46%) au întrunit criteriile majore și minore. Din acești 24 de pacienți: vârsta medie 59,5 ani, dintre care 11 (45,8%) sunt bărbați și 13 (54,2%) femei. Durata medie a bolii este de 6,8 ani, media stadiu a bolii după Hoehn și Yahr este 2,3. Maladia s-a manifestat prin forma tremorigenă la 22

(91,6%) pacienți și doar 1 (4,1%) asociat cu diskinezie.

Din numărul total de pacienți, 52 (40%) sunt diagnosticăți cu boala Parkinson, forma primară. 52 (40%) din pacienți au răspuns pozitiv la testul cu levodopa. Deasemenea, 85 (65,3%) din pacienți nu prezintă nici o comorbiditate, iar 51 (39,2%) nu au schimbări la imaginile RMN/CT efectuate. Un pacient din numărul total de pacienți a suferit o intervenție neurochirurgicală lezională - talamotomie.

Discuții

Alegerea pacienților reprezintă un moment-cheie în obținerea unui rezultat cât mai bun. Pentru atingerea acestui scop, se creează o echipă specializată în monitorizarea pacienților prin DBS, care se ocupă de examenul pacienților - potențiali candidați pentru stimulare cerebrală profundă. În studiul de față, principalele motive de refuz pentru intervenție sunt: Parkinsonismul secundar (60%), lipsa răspunsului la levodopa (60%), prezența comorbidităților (35%), prezența modificărilor structurale pe imaginile RMN/CT (61%), dereglări cognitive (depresie majoră, anxietate severă, sindrom obsesiv-compulsiv) (26%) și din eșantionul total de pacienți - (73%) nu prezintă fluctuații motorii dizabilitante. Aceste date, ce ține de pacienții care sunt candidați pentru DBS din numărul total de pacienți, nu sunt similare cu cele înregistrate în SUA - 40% [10], Germania, Italia, Franța, Canada și Elveția ~ 33% [11]. Diferența ar putea fi cauzată de procentul înalt al comorbidităților în Republica Moldova, prezența pacienților cu boala Parkinson forma primară care nu au fost diagnosticați (nu se adresează la medic) și lipsa simptomelor motorii dizabilitante la cei deja examinați.

Un motiv de discuție deasemenea este costul acestei intervenții, fiind motivul refuzului a unor categorii de pacienți. Însă după un studiu efectuat pe baza unui follow-up de 8-10 ani, s-a demonstrat că costul per total a fost mult mai mic datorită scăderii considerabile a dozei de levodopa (~50%) [12].

Concluzii:

1. Din lotul de pacienți cu boala Parkinson din perioada de 2012-2013, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, 24 de pacienți (18,46%) ar putea beneficia de tratament neurochirurgical prin stimulare cerebrală profundă.

2. Este necesară introducerea unei fișe de evaluare a pacienților cu boala Parkinson spitalizați în INN cu scopul determinării unei eventuale posibilități de tratament prin DBS.

3. Avantajele DBS constau în:

- Reversibilitate completă
- Reducerea dozei de levodopa
- Îmbunătățirea calității vieții pacientului

- Reducerea costurilor pentru tratament.

4. Atât globul palid cât și nucleul subtalamic sunt țintele de elecție pentru stimularea cerebrală profundă pentru tratamentul simptomelor motorii. Astfel selectarea țintei pentru stimularea cerebrală profundă poate fi determinată pe baza simptomelor non motorii celor mai importante așa ca:

1. Anosmia
2. Constipațiile
3. Dereglarea somnului
5. Datele din fișele de observații analizate nu conțin toate datele complete necesare pentru recomandarea către DBS și anume: severitatea fluctuațiilor motorii, diskineziilor, caracterul tremorului și impactul acestor simptome asupra activității și vieții pacientului.

Bibliografie

1. Moran A., Stein E., Tischler H., Belevsky K., Bar-Gad I., Dynamic stereotypic responses of Basal Ganglia neurons to subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the parkinsonian primate, 2011, *Front Syst Neurosci*, 5, p. 21.
2. Lafreniere-Roula M., Kim E., Hutchison W.D., Lozano A.M., Hodaie M., Dostrovsky J.O., High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra, 2010, *Exp Brain Res*, 205, p. 251-261.
3. Reese R., Leblois A., Steigerwald F., Potter-Nerger M., Herzog J., Mehdorn H.M., Deuschl G., Meissner W.G., Volkmann J., Subthalamic deep brain stimulation increases pallidal firing rate and regularity, 2011, *Exp Neurol*, 229, p. 517-521.
4. Montgomery E.B. Jr, Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity, *Clin Neurophysiol*, 2006, 117, p. 2691-2702.
5. Shin D.S., Samoilova M., Cotic M., Zhang L., Brochie J.M., Carlen P.L., High frequency stimulation or elevated K+ depresses neuronal activity in the rat entopeduncular nucleus, 2007, *Neuroscience*, 149, p. 68-86.
6. Deniau J.M., Degos B., Bosch C., Maurice N. (2010) Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition, 2010, *Eur J Neurosci*, 32, p. 1080-1091.
7. Boertien T., Zrinzo L., Kahan J., Jahanshahi M., Hariz M., Mancini L., Limousin P., Foltynie T., Functional imaging of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease, 2011, *Mov Disord*, 26, p. 1835-1843.
8. Tawfik V.L., Chang S.Y., Hitti F.L., Roberts D.W., Leiter J.C., Jovanovic S., Lee K.H., Deep brain stimulation results in local glutamate and adenosine release: investigation into the role of astrocytes, 2010, *Neurosurgery*, 67, p. 367-375.
9. Jantz J.J., Watanabe M., Pallidal deep brain stimulation modulates afferent fibers, efferent fibers, and glia, 2013, *J Neurosci*, 33, p. 9873-9875.
10. Coleman R.R., Kotagal V., Patil P.G., Chou K.L. Validity and Efficacy of Screening Algorithms for Asses-

sing Deep Brain Stimulation Candidacy in Parkinson Disease, Dec 2014, *Mov Disord Clin Pract (Hoboken)*, 1(4), p. 342-347.

11. Elena Moro, Niels Allert, Roberto Eleopra, Jean-Luc Houeto, Tra-Mi Phan, Herman Stoevelaar, A decision tool to support appropriate referral for deep brain stimulation in Parkinson's disease, 2009, *J Neurol*, 256, p. 83-88.

12. Simon Eggington, Francesc Valldeoriola, K. Ray Chaudhuri, Keyoumars Ashkan, Elena Annoni, Gu ñther Deuschl, The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease, 2014, *J Neurol*, 261, p. 106-116.

COMPLICAȚIA PRIN TRANSFORMARE HEMORAGICĂ A ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC: FACTORI PREDICTIVI CLINICI, IMAGISTICI ȘI DE LABORATOR (Revista literaturii)

Elena Costru-Tașnic¹ – medic-rezident,

Tatiana Pleșcan³ – medic-imagist,

Mihail Gavriliuc² – dr. hab. în medicină, profesor universitar,

Elena Manole² – dr. în medicină, conferențiar universitar,

Olesea Odainic³ – dr. în medicină,

Specialitatea Neurologie și Neurologie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”¹,

Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”²,

IMSP, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie³

e-mail: elenacostru@gmail.com, tel. +37368176676 (mob.)

Rezumat

Transformarea hemoragică (TH) este o complicație frecventă a accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic, ce poate influența negativ recuperarea pacienților, incidența căreia este sporită de administrarea terapiei specifice trombolitice în perioada acută a infarctului cerebral. Scopul actualului studiu a fost de a elucida factorii clinici, imagistici și de laborator predictivi pentru TH a accidentului vascular cerebral ischemic, prin analiza datelor bibliografice actuale ce abordează această tematică. Conform surselor analizate, cei mai concludenți factori predictivi ai TH sunt severitatea AVC-ului la internare, exprimată prin punctajul mare conform scorului NIHSS, infarctul cerebral extins, determinat imagistic, cât și durata mare a recanalizării arteriale (>6h). Evaluarea pacientului cu eveniment ischemic cerebral necesită depistarea factorilor clinici ce sporesc rata de TH, inclusiv vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, nivelurile majorate ale glicemiei, nivelul scăzut al colesterolului plasmatic, temperatura sporită a corpului. Un șir de biomarkeri ai lezării integrității barierei hemato-encefalice, ai disfuncționalității sistemului antifibrinolitik endogen, ar putea servi drept instrument predictiv important al TH, aceștia necesitând încă studii care ar releva cei mai specifici și sensibili indicatori ai posibilei TH, atât la pacienții tratați simptomatic, cât și la cei la care se aplică tratament specific trombolitic.

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral ischemic, transformare hemoragică a infarctului cerebral, factori predictivi ai transformării hemoragice

Summary. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: clinical, imaging and laboratory predictive factors (Review article)

Hemorrhagic transformation (HT) is a common complication of ischemic stroke, which may negatively affect the outcome of patients. The incidence of HT is enhanced by thrombolytic therapy given during the acute phase of the cerebral infarction. The aim of our study was to elucidate the clinical, imaging and laboratory predictive factors for HT of ischemic stroke by analyzing the current bibliographic data concerning this topic. According the analyzed resources, the most important predictive factors for TH are the stroke severity at admission, confirmed by a high NIHSS score, extended cerebral infarction and long arterial recanalization duration (> 6 h). Assessment of patients with ischemic stroke requires the identification of clinical factors that can increase the rate of HT, including old age, blood hypertension, baseline increased blood sugar levels, low cholesterol plasma levels, increased body temperature. A number of specific biomarkers for the blood-brain barrier dysfunction, and for the antifibrinolytic endogenous system malfunction, could be important predictive tools for HT but still require confirmation by prospective trials, both in patients with and without thrombolytic treatment in the acute phase of the ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic transformation of cerebral infarction, predictors of hemorrhagic transformation

Rezюме. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта: клинические, радиологические и лабораторные прогностические факторы (Обзорная статья)

Геморрагическая трансформация (ГТ) является частым осложнением ишемического инсульта, которое может негативно повлиять на результаты лечения больных. Частота ГТ увеличивается в случае использования тромболитической терапии во время острой фазы инфаркта головного мозга. Целью данного исследования было выяснить клинические, радиологические и лабораторные факторы прогнозирования ГТ ишемического инсульта, анализируя текущие библиографические данные, касающиеся этой темы. Анализ выявил, что наиболее важными прогностическими факторами для ГТ являются тяжести инсульта при поступлении, с высоким балом по шкале NIHSS, обширный инфаркт мозга и длительность артериальной реканализации (> 6 ч). Оценка пациентов с ишемическим инсультом требует идентификации клинических факторов, которые могут увеличить частоту ГТ, в том числе пожилой возраст, артериальная гипертензия, базовый повышенный уровень сахара в крови, низкий уровень холестерина в крови, повышение температуры тела. Ряд биомаркеров дисфункции гематоэнцефалического барьера, антифибринолитической эндогенной системы, могут быть важным прогностическим инструментом для ГТ, но все еще требуют подтверждения в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагическая трансформация инфаркта головного мозга, прогностические факторы геморрагической трансформации

Introducere

Transformarea hemoragică (TH) a accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic reprezintă extravazarea elementelor sanguine din patul vascular în teritoriul cerebral ischemizat post-infarct cerebral, fiind o complicație frecventă printre pacienții cu AVC ischemic [15]. Drept substrat fiziopatogenetic al TH servește sporirea permeabilității barierei hemato-encefalice (BHE). Pornind de la particularitățile de vascularizare a țesutului cerebral, TH are loc preponderent la nivelul cortexului cerebral și al nucleilor bazali (vascularizare mai abundentă a substanței cenușii) [11, 17, 33, 36].

Clinica TH este polimorfă, variind de la forme asimptomatice, depistate în mod ocazional la efectuarea unui examen imagistic repetat sau de rutină, până la forme clinice cu evoluție și rată de recuperare precară, inclusiv decese precoce. Prin urmare, stabilirea datelor exacte privind incidența și prevalența acestei complicații, prezintă numeroase dificultăți, variind de la 30 până la 40% anual (conform studiilor bazate pe necropsii) [18, 22, 33].

Riscul dezvoltării acestei complicații servește drept unul din impedimentele importante pentru inițierea tratamentului specific prin tromboliză la pacienții cu AVC ischemic în perioada acută, or incidența TH este vădit mai mare la pacienții supuși terapiei trombolitice versus pacienții ce urmează tratament simptomatic post-AVC ischemic (6,4%-10,9% vs 0,2-0,4%) [11, 15, 17, 22, 36, 33].

Scopul actualului studiu a fost de a elucidarea factorii clinici, imagistici și de laborator predictivi pentru TH a accidentului vascular cerebral ischemic, factorii importanți în asigurarea unui management adecvat al pacienților cu AVC ischemic în faza acută a maladiei.

Material și metode

Au fost analizate articole de referință, în limba

engleză, selectate cu ajutorul motorului de căutare PubMed. În procesul de selecție au fost utilizate cuvintele cheie: transformare hemoragică a AVC-ului ischemic (*haemorrhagic transformation of ischemic stroke*), factori de risc pentru TH (*risk factors for haemorrhagic transformation*), factori predictivi pentru TH a infarctului cerebral (*predictive factors for haemorrhagic transformation of ischemic stroke*). În analiză au fost incluse articole din revista literaturii, studii clinice randomizate, retrospective și prospective, editate pe parcursul ultimilor 15 ani (2000- aprilie 2015). A fost efectuată sinteza informației, cu elucidarea principalilor factori de risc pentru transformarea hemoragică a infarctului cerebral, atât la pacienții tratați în mod simptomatic, cât și la cei la care s-a aplicat tratament specific prin tromboliză.

Rezultate și discuții

Mecanisme fiziopatogenetice ale TH post-AVC ischemic. Actualmente sunt cunoscute câteva mecanisme ce explică fenomenul de transformare hemoragică a infarctului cerebral. Unul dintre ele este fragmentarea și migrarea distală a embolului, cu reperfuzia teritoriului ischemizat în proximitatea regiunii primar embolizate. Un alt patern de TH este cel distal, realizat prin intermediul colateralelor leptomeningelui ce provin din teritoriile învecinate, neafectate [11, 17, 22].

Drept substrat morfopatologic al mecanismelor descrise mai sus este sporirea permeabilității BHE, care face posibilă reperfuzia țesutului cerebral ischemizat. Conform ultimelor concepte neurologice, la baza funcționării BHE se află unitatea neurovasculară, care include: 1. segmentul capilar; 2. pericitele asociate; 3. membrana bazală; 4. astrocitele perivascularare; și 5. celulele microgliale. Integritatea BHE este direct dependentă de conexiunile intercelulare particulare ale celulelor endoteliale – joncțiuni strânse, cât și de

buna funcționare a membranei bazale (MB), cea din urmă fiind constituită din proteine ale matricei extracelulare și, anume: colagenul tip IV, laminina, entactina, trombospondina, heparanul sulfat, proteoglicanii și fibronectina [6,7].

Importanța integrității BHE rezultă din multitudinea de funcții pe care aceasta le îndeplinește, nefiind limitată la un simplu rol mecanic, de barieră și, anume: reglarea transportului molecular și limitarea accesului substanțelor toxice; menținerea homeostazei ionice; restricționarea accesului moleculelor de proteine (prevenirea răspunsului imun local excesiv); prevenirea acțiunii încrucișate a neuromediatorilor comuni în rețele neuronale diferite; controlul accesului leucocitelor la SNC (răspuns imun și regenerare controlate) [7].

Lezarea MB a BHE, care este conectată la celulele endoteliale prin intermediul lamininei și fibronectinei, ar putea avea un rol important în patogenia TH. Produsele metabolice ale elementelor sanguine produse în caz de TH, la rândul său, după modelul unui cerc vicios, pot spori, mecanic și toxic, gradul lezării MB și, respectiv, al BHE (Fig. 1) [17].

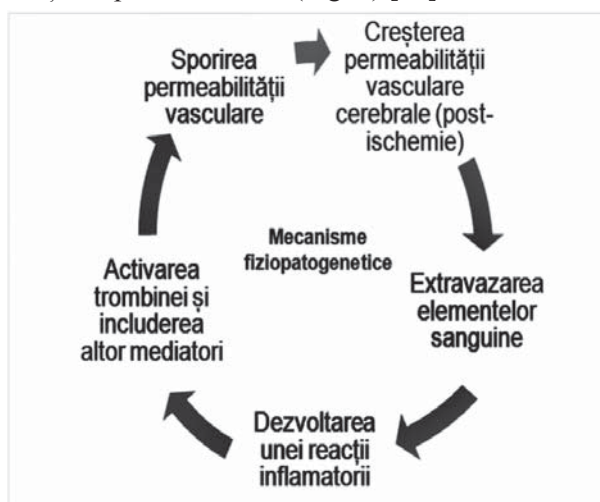


Fig. 1. Mecanisme fiziopatogenetice ale TH post AVC ischemic [17].

O altă explicație a lezării MB este activarea unui grup specific de proteine – metaloproteinaze matriciale (MMP) - familie de proteine cu activitate proteolitică, combinate cu zinc, activitatea normală a cărora este remodelarea matricei extracelulare. Activarea excesivă (neadecvată) a MMP induce proteoliza matricei unității neurovasculare (inclusiv endoteliu, astrocit și neuron), având drept țintă colagenul tip IV, fibronectina și laminina [11, 17, 23].

Un rol important pentru dezvoltarea TH post-AVC ischemic este aplicarea tratamentului specific prin tromboliză la pacienții cu infarct cerebral acut, ori riscul dezvoltării acestei complicații este vădit mai mare la cei din urmă. Studii efectuate in vitro și pe animale au evidențiat faptul că alteplaza sporește

degranularea neutrofilelor și activarea metaloproteinazei 9 la nivelul țesutului cerebral ischemizat [11, 23].

Clasificarea TH

Actualmente, clasificarea TH post-infarct cerebral este bazată pe manifestările clinice și imagistice asociate. Conform studiului ECASS II (European Cooperative Acute Stroke Study), există 2 tipuri majore de transformare hemoragică (în corespundere cu datele tomografiei computerizate – Fig. 2 [11]): **infarct hemoragic (HI)** (tip 1- peteșii mici de-a lungul marginilor ictusului ischemic cerebral; și tip 2 - peteșii confluenți în cadrul ariei infarctului cerebral, dar fără efect de volum) și **hematom parenchimos (PH)** (tip 1- hematom ce ocupă 30% din aria ictusului ischemic cerebral, efect de volum minim; și tip 2 - hematom dens ce ocupă 30% din aria infarctului cerebral cu efect de volum substanțial sau orice leziune hemoragică înafara ariei infarctului cerebral).

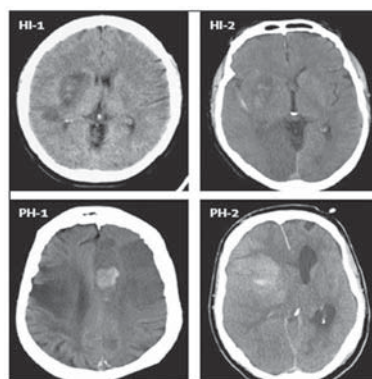


Figura 2. Subtipurile de transformare hemoragică, conform datelor tomografiei computerizate native (HI – infarct hemoragic, PH – hematom parenchimos) [11].

În cadrul aceluiași studiu, în baza manifestărilor clinice, drept criteriu pentru TH simptomatică a fost stabilită sporirea punctajului cu 4 și mai multe puncte conform scorului NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), în contextul prezenței extravazării sanguine pe CT [14, 22].

Studiul NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) rt-PA Stroke Trial nu face distincție dintre infarctul hemoragic și hematomul parenchimos, TH fiind definită drept orice sângerare detectată prin intermediul tomografiei computerizate (CT) native posttratament (cu alteplaza sau placebo), fără a ține cont de contextul clinic în care aceasta se dezvoltă. Astfel orice deteriorare clinică la un pacient cu efuziune sanguină cerebrală pe CT era atribuită TH fără a considera rolul edemului cerebral, de unde și incidența sporită a TH simptomatice în studiile ce utilizează această clasificare. Contrapunerea datelor acestor două mari studii indică faptul că 70% din cazurile de TH simptomatică conform studiului NINDS

rt-PA corespundeau cu hematoma parenchimos tip 1 și/sau 2 din cadrul studiului ECASS II [17,18].

Din punct de vedere epidemiologic, incidența TH, conform studiilor menționate mai sus, constituie: NINDS - 4,5% TH asimptomatică (14 pacienți din 312) și 6,4% TH simptomatică (20 de pacienți din 312); ECASS-II - 39,6% TH asimptomatică (161 pacienți din 407) și 8,8% TH simptomatică (36 pacienți din 407). Date similare privind frecvența TH simptomatice au fost obținute în cadrul studiului SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) – cu 9,6% de TH asimptomatică (617/6438) și 7,3% (468/6483) de TH simptomatică [11, 17].

Totuși, indiferent de clasificarea utilizată, pronosticul pacienților cu TH este semnificativ compromis la persoanele cu formare de hematoma parenchimos și efect de volum.

Un alt criteriu de clasificare al TH servește intervalul de timp post-infarct cerebral la care apare această complicație. Astfel, în dependență de intervalul de timp de la debutul evenimentului ischemic cerebral până la dezvoltarea TH, cea din urmă poate fi clasificată drept precoce (<24 h, având drept substrat terapia trombolitică aplicată) și tardivă (>24 h, mecanisme mai puțin elucidate) [11, 17, 18, 22].

Factori de risc și de predicție pentru transformare hemoragică a infarctului cerebral. Cu toate că, până la momentul actual, au fost identificați numeroși factori de risc pentru TH a AVC-ului ischemic, majoritatea s-au dovedit a fi puțin specifici și/sau sensibili, de unde și necesitatea dezvoltării unor tehnici imagistice, cât și a identificării unor markeri biologici care ar permite depistarea pacienților cu risc sporit de dezvoltare a TH, în contextul necesității aplicării terapiei specifice trombolitice și a antiagregantelor în perioada acută a AVC-ului ischemic.

Vârsta Majoritatea studiilor efectuate asupra influenței vârstei și riscul de dezvoltare a TH în caz de AVC ischemic vizează pacienții supuși terapiei specifice prin tromboliză și doar un număr semnificativ redus de studii analizează pacienții cu tratament simptomatic anticoagulant. Cu toate că vârsta înaintată servește drept factor de risc independent pentru TH, aceasta nu este și un factor predictiv important pentru această complicație (studiul NINDS rt-PA). De asemenea, conform studiului IST-3 (Third International Stroke Trial), care a inclus un număr mare de pacienți vârstnici (53% cu vârsta >80 ani), riscul TH post-alteplază nu este semnificativ mai mare la pacienții mai mari de 80 de ani versus pacienții cu vârsta mai mică de 80 de ani [8, 11, 18, 22, 33].

Subtipul infarctului cerebral

Cea mai mare rată de transformare hemoragică o

prezintă pacienții cu AVC ischemic tip cardioembolic, aceasta fiind de 5% în perioada precoce (<24 h) și încă de 10% adițional, pe parcursul a câteva zile post-AVC, fiind sporită de utilizarea anticoagulantelor orale și uneori de endocardită. TH este întâlnită destul de frecvent la pacienții cu infarct cerebral criptogen, fiind excepțională la pacienții cu AVC lacunar [17, 22].

Parametri imagistici. Tomografia computerizată (CT). La pacienții cu AVC ischemic acut, la care nu se aplică tratament specific trombolitic, drept factor de risc independent pentru TH servește hipodensitatea identificată pe CT în perioada precoce de manifestare a simptomelor clinice (<6 h). Cea din urmă are o rată de predicție pozitivă a HT în circa 77% din cazuri, iar absența acesteia – o rată de predicție negativă a HT de 94% [18, 36].

La pacienții cu infarct cerebral la care se aplică tratament trombolitic, a fost dovedită importanța predictivă a semnelor precoce de ischemie (SPI) pe CT și riscul de dezvoltare a TH. Conform studiului NINDS rt-PA, drept SPI era stabilită prezența a cel puțin uneia din schimbările imagistice: de diferențierea dintre substanța albă și cenușie, hipodensitatea țesutului cerebral și compresia spațiilor subarahnoidiene. În cadrul aceluiași studiu, prezența SPI pe CT, pe durata primelor 3 ore de la debutul simptomelor, nu corelează cu o sporire a ratei TH la pacienții cu aceste manifestări imagistice în comparație cu pacienții fără modificări imagistice precoce, chiar dacă teritoriul vascular afectat era de mai mult de o treime din teritoriul de irigație a arterei cerebrale medii [11].

Conform unui studiu NINDS rt-PA ulterior efectuat, utilizând scala de diagnostic imagistic ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT scale), pacienții cu un scor de 7 puncte și mai puțin (din maximum 10 puncte) nu prezentau o sporire a riscului pentru TH simptomatică. Totuși, rezultatele altor studii demonstrează importanța dimensiunilor teritoriului vascular implicat în dezvoltarea TH simptomatice succesive. Astfel, conform cercetării efectuate de către Barber et al., pacienții cu afectarea a mai mult de o treime din teritoriul arterei cerebrale medii (n=65) au prezentat o incidență sporită de TH simptomatică, în comparație cu pacienții cu afectarea unei suprafețe vasculare mai mici de o treime din teritoriul arterei cerebrale medii (ACM), n=91. În intervalul de 3-6 h de la debutul simptomelor clinice, corelația dintre manifestările pe CT primar și riscul pentru TH s-a dovedit a fi mai sugestivă. Astfel, în studiul ECASS-II prezența SPI corela direct cu riscul pentru TH, inclusiv simptomatică (în baza unui scor ASPECTS ≤7 puncte). Rezultate similare au fost obținute în cadrul studiului PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II), cât și în studiile ce includeau pacienți la care s-a efec-

tuat tromboliză intra-arterială în fereastra terapeutică de circa 4 h [17, 18].

Din studiile analizate, corelația dintre fereastra terapeutică de aplicare a tratamentului specific trombolitic și riscul pentru TH, nu a fost una evidentă și necesită cercetări ulterioare, iar dintre alți factori predictivi ai TH, depistați pe CT-ul primar, se evidențiază leucoraioza, hiperdensitatea arterială. Ming Zou et al. au evidențiat rolul predictiv al semnelor hiperdensității arteriale pe CT nativ pentru TH simptomatică la pacienții trombolizați (n=182) [5].

Souza et al. au demonstrat importanța CT-perfuziei drept instrument de predicție a TH, similar ca valoare cu imagistică prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) regim DWI (diffusion-weighted imaging), aceasta putând fi efectuată atunci când IRM nu este disponibilă [17].

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) este un instrument imagistic mai sensibil pentru detectarea TH post AVC ischemic în comparație cu CT. Sensibilitatea acesteia crește odată cu aplicarea regimurilor particulare de investigare, și anume, gradientului echo, care are afinitate pentru produsele metabolismului elementelor sanguine, în special pentru deoxihemoglobină și hemosiderină. Totuși, aceste metode au o rată semnificativă de rezultate fals-pozitive pentru TH tip hematom parenchimatous, fiind necesar (conform cercetării efectuate de către Fierbach et al.) un protocol detaliat incluzând, în mod succesiv, regimurile FLAIR, DWI și gradientul echo pentru a depista TH veritabilă [11].

Alți factori imagistici, cu efect predictiv pentru TH post tratament trombolitic, servesc markerii permeabilității BHE, dar și prezența microhemoragiilor clinic silențioase (MCS), cu toate că rolul acestora din urmă rămâne a fi controversat. În studiul realizat de echipa de cercetători Dannenberg S. et al., ce a inclus analiza prin IRM cerebrală a 326 pacienți, numărul de MSC era direct proporțional cu riscul de TH [3,4, 19].

Tratamentul pre-eveniment ischemic cerebral

Remediile antiagregante Utilizarea acidului acetilsalicilic în primele 48 de ore de la debutul manifestărilor clinice la pacienții cu AVC ischemic la care nu s-a aplicat terapia specifică prin tromboliză, este sigură, efectivă în prevenția evenimentelor ischemice ulterioare, fiind asociată cu o recuperare funcțională mai bună la distanță. În cazul pacienților trombolizați, rezultatele prezintă unele controverse. Totuși, majoritatea studiilor atestă o frecvență ușor mai mare de TH la pacienții cu AVC ischemic și tratament antiagregant până la infarctul cerebral, dar cu recuperare funcțională, de asemenea mai bună, versus pacienții fără antiagregante. Prin urmare, administrarea remediilor antiagregante pre-AVC ischemic nu poate

servi drept contraindicație pentru aplicarea terapiei trombolitice [2, 13, 17].

Conform studiilor analizate, utilizarea combinată a aspirinei și clopidogrelului până la infarctul cerebral majorează riscul dezvoltării TH după aplicarea alteplazei în mod intravenos (13,4% la utilizarea ambelor remedii, conform studiului SIST-ISTR (Safe Implimentation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Register), 20,6% cazuri de TH simptomatică în studiul SAINT (Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment). Cu toate că incidența sporită a TH în caz de utilizare a terapiei antiagregante combinate nu este asociată cu un pronostic funcțional precar în comparație cu monoterapia antiagregantă, această particularitate anamnestică necesită precauție în cazul aplicării terapiei trombolitice, fiind indicată analiza minuțioasă a altor posibili factori de risc pentru TH, inclusiv vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, infarctul cerebral masiv [11]. În același timp, este important a reține faptul că administrarea de remedii antiagregante în primele 24 h post-alteplază este contraindicată, ori acestea sporesc ponderea cazurilor de TH a AVC ischemic. Aceste date au fost confirmate de studiul randomizat ARTIS (Antiplatelet therapy in combination with Rt-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke), care a cercetat potențialul de îmbunătățire a recuperării pacienților cu AVC ischemic tratați prin tromboliză la administrarea precoce (la 90 min de la începutul injectării alteplazei) a 300 mg aspirină intravenos (prin evitarea teoretică a re-ocluziei, primar determinată de activarea trombocitelor). Studiul a fost prematur stopat, date fiind cazurile multiple de TH printre pacienții incluși în cercetare: 4,3% în grupul alteplază-aspirină versus 1,6% în grupul alteplază-placebo. Mai mult ca atât, studiul efectuat nu a constatat o ameliorare funcțională mai bună la pacienții din lotul de lucru (54%) față de pacienții din grupul de control (57,2%) [17].

Remediile anticoagulante Conform mai multor trialuri de analiză a eficacității și siguranței tratamentului cu anticoagulante orale în caz de AVC ischemic tip cardioembolic, acestea sporesc semnificativ rata TH simptomatice, dar sunt asociate cu aceeași pondere a cazurilor de deces și dizabilitate, în comparație cu alte preparate antitrombotice [2, 13]. Totuși, administrarea remediilor anticoagulante în perioada post-AVC ischemic, mai ales, în cazul infarctelor extinse, necesită a fi temporizată, în perspectiva stabilizării BHE și reducerea riscului de TH [21].

Conform studiului International Stroke Trial, care a analizat efectul administrării izolate a heparinei (5000 sau 12500 IU de 2 ori în zi) sau în mod combinat cu aspirină, remediile fiind administrate începând cu 48 h post-stroke, s-a atestat o corelație

directă dintre frecvența TH simptomatice, severitatea AVC-ului ischemic, doza heparinei și intervalul scurt de la debutul simptomelor până la administrarea anticoagulantelor [11].

Prabhakaran et al. au analizat riscul apariției TH simptomatice la pacienții tratați cu alteplază și care primeau anticoagulante orale la momentul dezvoltării infarctului cerebral, determinând un risc de 10 ori mai mare la pacienții la administrarea intravenoasă, intraarterială a alteplazei sau la efectuarea embolectomiei mecanice. În același timp, în studiul efectuat de către De Marchis et al., grupul de autori nu a determinat o sporire a ratei TH simptomatice sau a prognosticului nefavorabil printre pacienții care primeau anticoagulante orale și care au fost ulterior tratați prin tromboliză intra-arterială (administrare de alteplază, trombectomie mecanică sau ambele metode) [18].

Actualmente, o serie nouă de remedii anticoagulante, ca inhibitorul direct al trombinei – dabigatran și inhibitorii factorul Xa – rivaroxaban și apixaban, servesc drept alternativă efectivă și sigură de prevenție a AVC-ului la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Cu toate că există studii experimentale care confirmă faptul că aceste remedii sunt sigure pentru administrarea la șoareci în perioada pre-AVC ischemic, chiar și în cazul utilizării ulterioare a alteplazei în mod intravenos, sunt necesare studii clinice ce ar confirma aceste rezultate [17].

Recanalizarea arterelor ocluzate și riscul pentru TH a infarctului cerebral. În mod general, intervalul de la debutul simptomelor clinice până la administrarea tratamentului trombolitic influențează rata TH, aceasta sporind proporțional cu majorarea acestui interval. Totuși, date fiind rezultatele controversate referitor la această afirmație, durata ferestrei terapeutice nu poate fi considerată drept factor independent de predicție pentru TH, fiind necesară corelarea acesteia cu timpul de recanalizare a vasului ocluzat. Astfel, în studiul efectuat de Molina et al. s-a observat faptul că recanalizarea precoce a arterei cerebrale medii (<6 h), confirmată cu ajutorul Doppler-ului transcranial, corelează cu o recuperare funcțională mai bună, față de pacienții cu recanalizare tardivă (>6 h), la care s-au înregistrat mai multe cazuri de TH simptomatice. Mai mult ca atât, același grup de autori, au observat faptul că pacienții care prezentau TH tip infarct hemoragic după recanalizare precoce (<6 h) aveau ulterior o recuperare funcțională mai bună și dimensiuni reduse a zonei de infarct cerebral în comparație cu pacienții fără TH, sugerând ideea că TH servește drept indicator al unei reperfuzii precoce [11, 27].

Cercetările efectuate asupra diferitor agenți trombolitici evidențiază faptul că acestea nu prezintă diferențe esențiale privind riscul dezvoltării TH, acesta

fiind, mai curând, dozaj-dependent (streptokinaza – 6,0%, alteplaza – 6,4%, desmoteplaza – 2,2% (ajustare specială a dozei), tenecteplaza – 6,5%). Pe lângă corelarea cu doza administrată, riscul pentru TH este dependent și de calea de administrare a agentului trombolitic, fiind semnificativ mai mare la injectarea intra-arterială a preparatului [17].

Parametrii clinici asociați cu risc sporit de TH a AVC-ului ischemic acut. Atât istoricul de hipertensiune arterială (HTA) sistemică, cât și prezența HTA pe durata primelor 24 de ore de la debutul simptomelor infarctului cerebral, corelează cu un risc sporit de TH (studii EPITHET – Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial, ECASS II ș.a.). Conform unei cercetări ce a inclus datelor studiului Virtual International Stroke Trials Archive, în care a fost analizată influența insuficienței cardiace cronice (ICC) asupra recuperării funcționale a pacienților cu AVC ischemic, cu sau fără tratament trombolitic în faza acută, a fost evidențiat faptul că ICC are un rol nefast asupra recuperării pacienților din ambele grupuri analizate. Totuși pacienții tratați cu alteplază aveau un pronostic mai bun față de cei fără [1, 18]. În același context, rezultatele studiului Tird International Stroke Trial, efectuat asupra a peste 3000 de pacienți cu AVC ischemic, indică asupra beneficiului mai mare a tratamentului cu alteplază în comparație cu riscul de TH și recuperare precară, în toate grupurile analizate, inclusiv pacienții cu istoric de infarct cerebral, hipertensiune arterială sau diabet zaharat [8].

Un alt factor clinic asociat cu pronostic nefavorabil, dar și care servește drept factor de risc independent pentru TH, este *temperatura ridicată* a corpului [26]. În aceeași ordine de idei, *hiperglicemia* este unul din factorii predictivi fundamentali ai TH simptomatice și ai prognosticului nefavorabil la pacienții cu AVC ischemic acut tratați cu alteplază (CASES – Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study) [17]. Rezultate similare au fost obținute și în cadrul unui studiu retrospectiv efectuat în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie asupra pacienților cu AVC ischemic tratați în această instituție în anul 2013. Astfel, 4,1% (9 din 415 pacienți) au prezentat TH, având toți valori majorate ale glicemiei la internare, în comparație cu lotul de control. Nu putem însă omite rezultatele altor studii, inclusiv cel efectuat de către Meuer et al., care nu au stabilit o astfel de corelație [25].

Studii efectuate asupra pacienților cu AVC ischemic, cu sau fără terapie trombolitică în perioada acută, evidențiază rolul *concentrației reduse de colesterol* plasmatic, îndeosebi de LDL (low-density lipoprotein) colesterol la internare (cu sau fără tratament hipolipidemiatic anterior), drept factor de risc pentru TH [17, 20].

Totuși nici unul din criteriile și parametrii clinici enumerați nu pot servi, în mod independent, drept factor de risc sigur al TH și, prin urmare, nu pot servi drept contraindicații absolute pentru tromboliză [8].

Biomarkeri plasmatici. *Metaloproteineazele matriciale* (MMP) pot degrada membrana bazală a endoteliului vascular, fiind disponibile numeroase cercetări care evidențiază legătura dintre sporirea expresiei MMP 9 și TH după reperfuzie. Aceste date indică faptul că determinarea concentrației MMP 9 până la administrarea alteplazei ar putea majora siguranța aplicării acestei tactici de tratament, iar administrarea inhibitorilor MMP 9 ar putea fi o strategie ulterioară de sporire a siguranței aplicării alteplazei intravenos [11, 23, 31, 32].

Fibronectina celulară plasmatică. Fibronectinele reprezintă glicoproteine ce asigură interacțiunile intercelulare, dar și cele dintre celule și matricea extracelulară, inclusiv din cadrul BHE. Varianta celulară a acestor molecule este produsă preponderent de celulele endoteliale, de unde și corelarea dintre sporirea valorilor plasmatică ale acestui biomarker și leziunea vasculară. Conform studiului efectuat de către grupul de cercetători în frunte cu Castellanos, nivelul plasmatic majorat al fibronectinei celulare la internare a pacienților cu AVC ischemic acut, corela, în mod gradual cu frecvența dezvoltării TH (concentrații scăzute la grupul de control fără TH, niveluri intermediare la pacienții cu infarct hemoragic tip 1, 2 și concentrații înalte la pacienții la care ulterior s-a dezvoltat hematom parenchimos tip 1 sau 2) [11, 17, 30, 31].

Alți biomarkeri ai lezării integrității BHE: *proteina 1 de adeziune vasculară* (vascular adhesion protein 1) – moleculă de adeziune endotelială ce mediază migrarea leucocitară, determinând lezarea MB și respectiv disfuncția BHE [17]; *proteina S100B serică* – proteină sintetizată de către astrocite, marker al disfuncției BHE [24, 34]; *concentrația feritinei* – indicator al saturării cu fier și majorare a stresului oxidativ, acționând atât asupra integrității BHE, cât și direct asupra funcționalității neuronilor [16]; *proteinele joncțiunilor strânse* (occludina, claudina 5, zonula occludens) – proteine specifice conexiunilor intercelulare de la nivelul BHE, concentrația plasmatică a acestor proteine fiind majorată la pacienții cu TH [28, 29, 31].

Markeri ai activității sistemului fibrinolitic endogen. *Inhibitorii endogeni ai fibrinolizei* (plasminogen activator-inhibitor 1, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) sunt eliberați în circulația sistemică imediat după evenimentele ischemice cerebrale, determinând o activitate fibrinolitică globală redusă. Niveluri reduse ale acestor biomarkeri corelează cu

o rată sporită de TH simptomatică după administrarea remediilor trombolitice.

Produsele de degradare a fibrinogenului sunt majorate în plasma pacienților cu AVC ischemic, corelând cu pronosticul nefavorabil al pacienților cu valori sporite ale acestor molecule.

Proteina C activată endogen este o protează cu efect anticoagulant fiziologic datorită rolului acesteia de a inactiva factorii de coagulare Va și VIIIA, necesari pentru formarea susținută de trombină. Astfel, concentrația sporită a acestei enzime la 2 ore de la administrarea alteplazei s-a dovedit a fi direct relaționată cu majorarea frecvenței TH și a cazurilor de deces [17, 31, 35].

Interpretarea separată a factorilor de risc pentru TH, în deosebi pentru cea simptomatică, a AVC-ului ischemic pentru determinarea unui scor de predicție a acestei complicații, este una dificilă, prin multitudinea aspectelor ce necesită a fi confruntate și comparate, de unde necesitatea elaborării unor instrumente speciale de lucru – scoruri, ce ar include anumiți parametri cheie, ușor de evaluat și ulterior de interpretat pentru determinarea riscului de TH a infarctului cerebral.

La momentul actual, sunt alcătuite câteva astfel de scoruri (Tab. 1), veridicitatea, sensibilitatea și specificitatea cărora au servit drept obiect de studiu a numeroase cercetări efectuate pe parcursul ultimilor ani. Astfel, grupul de cercetători în frunte cu Stribian D. (2014), într-un studiu prospectiv ce a inclus peste 3000 de pacienți și care a avut drept scop validarea a 6 scoruri de predicție a TH, a constatat că cel mai valoros instrument de predicție este scorul SEDAN, dar siguranța aplicării în practica cotidiană a acestor scoruri rămâne a fi controversată, nici unul dintre ele nefiind suficient de specific și/sau sensibil [9,10]. În aceeași ordine de idei Sung et al., pornind de la faptul că, în dependență de teritoriul vascular afectat, răspunsul la tratamentul trombolitic este diferit, au efectuat un studiu care a demonstrat că rata de predicție a TH, stabilită cu ajutorul scorurilor actuale, la pacienții cu AVC ischemic în ariile arteriale posterioare este joasă [12].

Tabelul 1

Scoruri de predicție a transformării hemoragice simptomatice a AVC-ului ischemic [9]

Scorul/ definiția TH/ cohorta	Parametrii evaluați	Punctaj (pt)
MSS (NINDS sICH): n=481	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mmol/L Nr. trombocitelor/ mm ³	>60 ani, 1 pt >10, 1 pt >8.325, 1 pt <150.000, 1 pt

HAT (NINDS sICH): n=302	Scorul NIHSS Glicemia sau DZ Hipodensitate pe CT (treime a teritoriului arterei cerebrale medii)	15–20, 1 pt >20, 2 pt >200 mg/dL sau DZ, 1 pt <1, 1 pt; ≥1, 2 pt
SEDAN (ECASS-II sICH), n=974	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mmol/L Semne precoce de infarct Hiperdensitate arterială	>75, 1 pt ≥10, 1 pt 8.1–12.0, 1 pt >12.0, 2 pt Da, 1 pt Da, 1 pt
GRASPS (NINDS sICH) n=7169	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mg/dL Presiunea arterială sistolică, mm Hg Rasa Genul	≤60, 8 pt; 61–70, 11 pt; 71–80, 15 pt; >80, 17 pt 0–5, 25 pt; 6–10, 27 pt; 11–15, 34 pt; 16–20, 40 pt; >20, 42 pt <100, 2 pt; 100–149, 6 pt; ≥150, 8 pt <120, 10 pt; 120–149, 14 pt; 150–179, 18 pt; ≥180, 21 pt Albă, 9 pt Masculin, 4 pt
SITS (SITS sICH) n=15 814	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mg/dL Aspirină/clopidogrel Presiunea arterială sistolică, mm Hg Masa corpului, kg Debutul tratamentului, min Istoric de HTA	≥72, 1 pt 7–12, 1 pt; ≥13, 2 pt ≥180, 2 pt Doar aspirină, 2 pt; aspirină plus clopidogrel, 3 pt ≥146, 1 pt ≥95, 1 pt ≥180, 1 pt Yes, 1 pt
SPAN-100 (NINDS sICH) n=312	Suma vârstei cu scorul NIHSS	≥100, index pozitiv

Notă. Titlul scorului este urmat de criteriile utilizate pentru identificarea TH simptomatice. DZ- diabet zaharat; ECASS-II (European Cooperative Acute Stroke Study II); GRASPS (glucose at presentation, race (Asian), age, sex (male), systolic blood pressure at presentation, and severity of stroke at presentation (NIH Stroke Scale)); HAT (Hemorrhage After Thrombolysis); MSS (Multicenter Stroke Survey); NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale); NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke); SEDAN (blood sugar, early infarct signs, (hyper)dense cerebral artery sign, age, NIH Stroke Scale); SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke); SPAN (stroke prognostication using age and NIH Stroke Scale).

Concluzii:

1. Managementul pacientului cu AVC ischemic acut necesită evaluarea acestuia privind potențialii factori de risc pentru transformare hemoragică a infarctului cerebral, îndeosebi în perspectiva aplicării terapiei trombolitice.

2. Cei mai concludenți factori predictivi ai TH sunt severitatea AVC-ului la internare, exprimată prin punctajul mare conform scorului NIHSS, infarctul cerebral extins, determinat imagistic, cât și durata mare de recanalizare arterială (>6 h).

3. Evaluarea pacientului cu eveniment ischemic cerebral necesită depistarea altor factori clinici ce sporesc rata de TH, inclusiv vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, nivelurile majorate ale glicemiei, nivelul scăzut al colesterolului plasmatic, temperatura sporită a corpului.

4. Administrarea remediilor anticoagulante în faza acută a AVC-ului ischemic trebuie sistată, dat fiind potențialul mare al acestor medicamente de majorare a ratei de TH a infarctului cerebral, iar în cazul necesității utilizării acestora pentru profilaxia secundară la pacienții cu fibrilație atrială, reînceperea tratamentului anticoagulant necesită a fi temporizat pentru câteva zile.

5. Un șir de biomarkeri ai lezării integrității BHE, ai disfuncționalității sistemului antifibrinolitic endogen, ar putea servi drept instrument predictiv important al TH, aceștia necesitând încă studii care ar releva cei mai specifici și sensibili indicatori ai posibilei TH, atât la pacienții tratați simptomatic, cât și la cei la care se aplică tratament specific trombolitic.

Bibliografie

1. Abdul-Rahima A., Fultona R., Frankb B. et al., *Associations of chronic heart failure with outcome in acute ischaemic stroke patients who received systemic thrombolysis: analysis from VISTA*, European Journal of Neurology 2015, 22: 163–169.
2. Abdul-Rahima A., Fultona R., Frankb B. et al., *Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA*, European Journal of Neurology 2014, 0: 1–8.
3. Dannenberg S., Scheitz J., Rozanski M. et al., *Number of Cerebral Microbleeds and Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis*, Stroke, 2014;45:2900-2905.
4. Shenqiang Y., Xinchun J., Xuting Z. et al., *Extensive cerebral microbleeds predict parenchymal haemorrhage and poor outcome after intravenous thrombolysis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;0:1–6.
5. Zou M., Churilov L., He A. et al., *Hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of hemorrhagic transformation after intravenous thro-*

- mbolysis for patients with acute ischaemic stroke*, Journal of Clinical Neuroscience 20 (2013) 984–987.
6. Abbott N., Friedman A., *Overview and introduction: The blood–brain barrier in health and disease*, Epilepsia. 2012 November; 53(0 6): 1–6.
 7. Obermeier B., Daneman R., Ransohoff R., *Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier*, Nat Med. 2013 December; 19(12): 1584–1596.
 8. Lindley R., Wardlaw J., Whiteley W. et al., *Alteplase for Acute Ischemic Stroke Outcomes by Clinically Important Subgroups in the Third International Stroke Trial*, Stroke, 2015;46:746-756.
 9. Strbian D., Michel P., Seiffge D. et al., *Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Stroke Thrombolysis Comparison of Prediction Scores*, Stroke, 2014;45:752-758.
 10. Van Hooffa R.-J., Nieboerb K., De Smedta A., *Validation assessment of risk tools to predict outcome after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke*, Clinical Neurology and Neurosurgery, 125(2014), 189–193.
 11. Derex L., Nighoghossian N., *Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008;79:1093–1099.
 12. Sung S.-F., Chen C.-H., Chend Y.-W. et al., *Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis: Stroke territory as a potential pitfall*, Journal of the Neurological Sciences, 335 (2013), 96–100.
 13. Mudd P., James M., *Anticoagulation for atrial fibrillation: should warfarin be temporarily stopped or continued after acute cardioembolic stroke? Age and Ageing*, 2010; 39: 670–673.
 14. Raymond C.S. Seet a, b Alejandro A. Rabinstein, *Symptomatic Intracranial Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Critical Review of Case Definitions*, Cerebrovasc Dis., 2012;34:106–114.
 15. Balami J., Chen R.-L., Grunwald I., Buchan A., *Neurological complications of acute ischaemic stroke*, Lancet Neurol, 2011; 10: 357–71.
 16. García-Yébenes I., Sobrado M., Moraga A. et al., *Iron overload, measured as serum ferritin, increases brain damage induced by focal ischemia and early reperfusion*, Neurochemistry International, 61 (2012) 1364–1369.
 17. Álvarez-Sabín J., Maisterra O., Santamarina E., Kase C., *Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke*, Lancet Neurol, 2013; 12: 689–705.
 18. Derex L., Hermier M., Adeleine P., *Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005;76:70–75.
 19. Charidimou A., Kakar P., Fox Z. et al., *Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013;84:277–280.
 20. Kim B., Lee S.-H., Ryu W.-S. et al., *Low Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Increases Hemorrhagic Transformation in Large Artery Atherothrombosis but Not in Cardioembolism*, Stroke, 2009;40:1627-1632.
 21. Marsh E., Llinas R., Hillis A., Gottesman R., *Hemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke and an indication for anticoagulation*, European Journal of Neurology, 2013, 20: 962–967.
 22. Paciaroni M., Agnelli G., Corea F. et al., *Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors, and Influence on Clinical Outcome, Results of a Prospective Multicenter Study*, Stroke, 2008;39:2249-2256.
 23. Lakhani S., Kirchgeßner A., Tepper D, Leonard A., *Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke*, Frontiers in neurology, 2013,4 (32), 1-15.
 24. Dassan P., Keir G., Brown M., *Criteria for a Clinically Informative Serum Biomarker in Acute Ischaemic Stroke: A Review of S100B*, Cerebrovasc Dis, 2009;27:295–302.
 25. Meurer W., Scott P., Caveney A. et al., *Lack of Association Between Hyperglycemia at Arrival and Clinical Outcomes in Acute Stroke Patients Treated with Tissue Plasminogen Activator*, Int J Stroke. 2010 June; 5(3): 163–166.
 26. Leira R., Sobrino T., Blanco M., *A higher body temperature is associated with haemorrhagic transformation in patients with acute stroke untreated with recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA)*, Clinical Science (2012), 122, 113–119.
 27. Doradoa L., Milla'na M., Pe'rez de la Ossaa N. et al., *Time to recanalization and risk of symptomatic intracerebral haemorrhage in patients treated with intravenous thrombolysis*, European Journal of Neurology, 2012, 19: 1251–1255.
 28. Kazmierski R., *Predictors of early mortality in patients with ischemic stroke*, Expert Rev Neurotherapeutics, 2006, 6(9), 1349-1362.
 29. Kazmierski R., Michalak S., Wencel-Warot A., Nowinski W., *Serum tight-junction proteins predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients*, Neurology, 2012;79:1677–1685.
 30. Castellanos M., Leira R., Serena J., et al., *Plasma Cellular-Fibronectin Concentration Predicts Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke*, Stroke, 2004;35:1671-1676.
 31. Laskowitz D., Kasner S., Saver J. et al., *Clinical Usefulness of a Biomarker-Based Diagnostic Test for Acute Stroke, The Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) Study*, Stroke, 2009;40:77-85.
 32. Castellanos M., Leira R., Serena J., et al., *Plasma Metalloproteinase-9 Concentration Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke*, Stroke, 2003;34:40-46.
 33. Miller D., Simpson J., Silver B., *Safety of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Review of Complications, Risk Factors, and Newer Technologies*, The Neurohospitalist, 2011,1(3), 138-147.
 34. Foerch C., Wunderlich M., Dvorak F. et al., *Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke*, Stroke, 2007;38:2491-2495.

35. Ribo M., Montaner J., Molina C. et al., *Admission Fibrinolytic Profile Is Associated With Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Stroke Patients Treated With Tissue Plasminogen Activator*, *Stroke*, 2004;35:2123-2127.

36. Tanne D., Kasner S., Demchuk A. et al. *Markers of Increased Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy for Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice. The Multicenter rt-PA Acute Stroke Survey*, *Circulation*, 2002;105:1679-1685.

ACTUALITĂȚI DESPRE FENOMENUL DISREFLEXIEI AUTONOME (Revista literaturii)

**Aliona Cucovici¹ – cercetător științific, Oleg Pascal^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ.,
Valeria Robu² – medic rezident, Leonid Perjescu¹ – kinetoterapeut,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie¹,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Neurologie²**

Rezumat

Disreflexia autonomă este o afecțiune care pune viața în pericol, se întâlnește la persoanele cu leziuni ale măduvei spinării la nivelul vertebral Th6 sau mai sus. Disreflexia autonomă este determinată de un răspuns reflex exagerat al sistemului vegetativ simpatic manifestându-se prin majorarea tensiunii arteriale. Diagnosticul întârziat și netratarea disreflexiei autonome poate duce la diverse complicații importante care includ accidentul vascular cerebral ischemic sau hemoragic, convulsii, infarctul miocardic, decesul.

Cuvinte-cheie: disreflexia autonomă, leziune a măduvei spinării, tensiunea arterială

Summary. Up to date regarding the phenomenon of autonomic dysreflexia (Review)

Autonomic dysreflexia is a potentially life-threatening condition, which affects individuals with spinal cord injury at the sixth thoracic (T6) vertebra level or above. Autonomic dysreflexia is caused by an exaggerated reflex response of the sympathetic nervous system manifested by an increase in blood pressure. Delayed diagnosis or untreated autonomic dysreflexia can result in various significant complications, including stroke, cerebral hemorrhage, seizures, myocardial ischaemia, and death.

Key words: autonomic dysreflexia, spinal cord injury, blood pressure

Резюме. Актуальность феномена автономной дисрефлексий (Обзор)

Автономная дисрефлексия является осложнением, представляющим угрозу для жизни, которое наблюдается у людей с повреждением спинного мозга на уровне шестого грудного позвонка (Th6) или выше. Автономная дисрефлексия вызвана патологической рефлекторной реакцией со стороны симпатической нервной системы проявляется различными клиническими симптомами, одним из основных симптомов является повышенное артериальное давление. Поздняя диагностика и лечение автономной дисрефлексий может привести к различным осложнениям включая инсульт, внутримозговое кровоизлияние, судороги, ишемия миокарда и летальный исход.

Ключевые слова: автономная дисрефлексия, повреждения спинного мозга, артериальное давление

Introducere. Disreflexia autonomă (DA) este un răspuns inadecvat al sistemului nervos simpatic care apare la persoanele cu lezarea măduvei spinării (MS) la nivelul vertebrei Th6 sau mai sus [16]. Pentru prima dată DA a fost recunoscută de Anthony Bowlby în 1890, când acesta a observat transpirație abundentă și pete eritematoase la nivelul feței și a gâtului în urma cateterizării vezicii urinare, la un pacient în vârstă de 18 ani cu traumatism vertebro-medular (TVM). În 1947 L. Guttman și D. Whitteridge au efectuat o descriere completă a DA [15]. Fenomenul DA se dezvoltă din cauza unui stimul senzitiv puternic mai jos de nivelul afectat al MS. DA provoacă un reflex simpatic dezechilibrat, ceea ce duce la hipertensiune

arterială (HTA) care pune viața în pericol. DA este considerată o urgență medicală care trebuie să fie diagnosticată imediat [14]. Dacă nu este tratată, DA poate provoca convulsii, hemoragie retiniană, edem pulmonar, insuficiență renală, infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic și chiar deces. Complicațiile asociate cu DA sunt rezultatul direct al HTA severe [9,10,11].

Epidemiologie. Prevalența DA raportată în SUA variază de la 48% - la 90% dintre pacienții cu TVM mai sus sau la nivelul Th6 [7,15]. DA se întâlnește mai frecvent la bărbați decât la femei, cu un raport de 4:1. Aproximativ 92% dintre pacienții cu TVM dezvoltă în primul an simptomele DA [18]. La pacienții

tetraplegici cu lezarea completă a MS DA se întâlneşte de 3 ori mai frecvent decât la cei cu lezarea incompletă a MS [6]. Deşi, DA se întâlneşte mai frecvent în perioada tardivă după TVM, există studii clinice care evidenţiază în 5,2% cazuri episoade de DA în prima lună după TVM [15].

Tabelul 1

Cauzele DA

Sistemul urogenital	Distensia vezicii urinare, vezică urinară iritată, infecţia tractului urinar, calculi renali, procedurile urologice, instalarea cateterului urinar, dissinergia detrusor-sfincter, ejacularea, epididimita, menstruaţia, vaginita.
Sistemul gastro-intestinal	Refluxul esofagian, gastrita, ulcerul gastric, colecistita, constipaţia, impactarea fecală, distensia gazoasă rectosigmoidă, rectul iritat, fisuri anale, hemoroizii.
Pielea şi anexele ei	Escarele, unghii încarnate, arsurile.
Alte cauze	Trauma, fractura, contracţiile uterine, tromboza venelor profunde, procedurile de diagnostic, hainele mulate.

Orice stimul dureros, iritativ sau puternic mai jos de nivelul leziunii poate declanşa un episod de DA (tabelul 1) [9,10,11]. Cea mai frecventă cauză a DA este distensia sau iritarea vezicii urinare care constituie 75% - 85% din cazuri, determinată de blocarea cateterului urinar, eşecul cateterizărilor intermitente. A doua cauză a DA după incidenţă este distensia in-

testinală determinată de impactarea fecală care constituie 13% - 19% din cazuri [8,12].

Fiziopatologie. La persoanele cu leziunea MS la nivelul vertebrei Th6 şi mai sus, stimulul noxic mai jos de nivelul afectat provoacă un răspuns simpatic exagerat, care se manifestă prin vasoconstricţie mai jos de nivelul leziunii. Răspunsul reflex ascende şi descende MS, ganglionii simpatici paraspinali provocând vasoconstricţie fie direct prin activarea receptorilor perivasculari, fie indirect prin stimularea medulei suprarenalelor, astfel în circulaţia sistemică eliberându-se epinefrina şi norepinefrina [3]. Baroreceptorii din sinusul carotidian şi arcul aortic ca răspuns la HTA transmit impulsuri prin ganglionul petros la nucleul ambiguu şi ca rezultat are loc stimularea vagală ce se manifestă prin bradicardie şi vasodilataţie mai sus de nivelul leziunii (figura 1) [5]. Sistemul nervos central nu poate detecta în mod direct semnalul puternic sau noxic mai jos de nivelul leziunii datorită dereglării continuităţii fibrelor senzoriale ascendente a MS lezate. Din cauza lipsei continuităţii MS, răspunsul inhibitor descendent trece numai până la nivelul leziunii şi nu provoacă răspunsul dorit în fibrele simpatiche mai jos de nivelul afectat, prin urmare HTA rămâne necontrolată. Mai sus de nivelul afectat apare eritem, transpiraţie, bradicardie şi congestie nazală. Mai jos de nivelul afectat se evidenţiază tegumente palide, reci, piloerecţie [3]. Nivelul Th6 este de o importanţă deosebită în patogeneza DA. Patul vascular splanhnic este una dintre cele mai mari rezerve ale

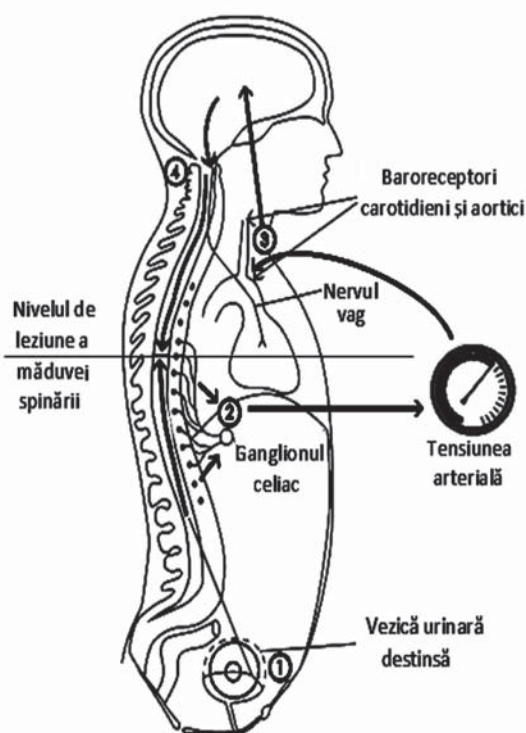


Fig. 1. Mecanismele fiziopatologice ale DA.

1. Stimul senzorial puternic mai jos de nivelul leziunii (de exemplu: distensia vezicii urinare) transmis măduvei spinării.

2. Semnalele transmise măduvei spinării inițiază activarea reflexului simpatic cauzând vasoconstricție difuză ceea ce duce la hipertensiune arterială severă.

3. Creierul detectează o creștere bruscă a tensiunii arteriale (prin semnalele de la baroreceptorii aortei și vaselor carotide ce sunt transmise nervilor cranieni IX și X).

4. Creierul răspunde și încearcă să controleze tensiunea arterială trimițând descendent impulsurile inhibitoare primare de la trunchiul cerebral prin măduva spinării (care sunt blocate). Impulsurile care trec prin nervul vag provoacă bradicardie.

organismului de volum circulator și este controlată de nervul splanchnic mare. Acest nerv constă din eferențe preganglionare mielinice și fibre aferente viscerale și, este format din ramurile ganglionilor toracici 5-10. Nervul splanchnic mare descinde oblic pe corpurile vertebrelor, furnizează ramuri pentru aorta toracică descendentă și perforează stâlpul ipsilateral al diafragmului pentru a se termina în ganglionul celiac, aorticorenal și în glanda suprarenală. Leziunile MS la nivelul vertebrei Th6 sau mai sus permit ca tonusul simpatic puternic să ducă la constricția patului vascular splanchnic cauzând HTA sistemică [18]. O altă verigă patogenetică a DA implică receptorii alfa-adrenergici periferici asociați vaselor sanguine care devin hiperreactivi mai jos de nivelul leziunii MS. Această hiperreactivitate este secundară hipersecreției de catecolamine [1,2]. Un alt mecanism posibil include pierderea controlului inhibitor supraspinal a căii bulbospinale. Pierderea controlului supraspinal reduce efectul inhibitor a căii bulbospinale asupra serotoninei din nucleul intermediolateral al MS, ceea ce determină vasoconstricție puternică [5].

Frecvența și severitatea manifestărilor clinice a DA depinde de nivelul de afectare și severitatea leziunii măduvei spinării [11].

Tabloul clinic. Semnele și simptomele DA: HTA brusc instalată, cefalee violentă, bradicardie, eritem la nivelul feței, gâtului, toracelui porțiunea superioară, transpirații abundente mai sus de nivelul leziunii, paloarea tegumentelor și piloerecție mai jos de nivelul leziunii, frisoane fără febră, congestie nazală, vedere încețoșată, dispnee, sentiment de frică, anxietate, iritabilitate și dereglări de comportament [9,10, 11, 18, 20].

DA presupune elevarea semnificativă a tensiunii arteriale (TA) (cel puțin cu 20-40 mm Hg mai sus de valorile normale ale TA sistolice). Este important de reținut faptul că tensiunea arterială la pacienții cu paraplegie sau tetraplegie este de obicei în jur de 90-100/60 mm Hg în decubit dorsal și cu tendință de scădere la verticalizare. Astfel, pacienții cu TVM pot dezvolta simptomele DA având valorile tensiunii arteriale în limitele normei (tabelul 2). DA poate evolua cu și fără simptome. DA poate apărea atât în perioada precoce, cât și în perioada tardivă după TVM [10].

Tabelul 2

Gradele de severitate a DA

Usoară	TA crește cu până la 40 mm Hg față de valorile normale.
Moderată	TA sistolică crește cu 40 mm Hg mai sus de valorile normale, dar nu depășește 180 mm Hg.
Severă	TA sistolică crește peste 180 mm Hg.

TA poate ajunge la 300 mm Hg cu următoarele complicații: hemoragii intracerebrale sau subarahnoidiene, edem pulmonar, infarct miocardic, deces [4,11,15]. În caz de DA se apreciază valorile TA a pacientului. Dacă TA este crescută și pacientul se află în decubit dorsal, acesta trebuie ridicat imediat în poziție semișezândă și înlăturat orice dispozitiv constrictiv. Pacientul se ține sub observație pentru a se cerceta cauza declanșării DA, începând cu sistemul urinar, care este cauza cea mai frecventă. Dacă TA sistolică este mai mare de 150 mmHg se administrează antihipertensive cu acțiune rapidă și de scurtă durată [4,11,13,17,18].

Discuții

Deși DA se întâlnește la persoanele cu leziunea MS la nivelul vertebral Th6 și mai sus, în literatura de specialitate au fost menționate cazuri de DA cu TVM la nivelul Th10 [15]. Yoo și colaboratorii săi au descris un caz clinic a unui pacient de 45 ani care a dezvoltat hemoragie intracerebrală asociată DA. Acești autori au constatat că măsurile de prevenire a DA sunt mai importante decât tratamentul simptomatic, în ceea ce privește evitarea complicațiilor severe a DA [19]. În 2014 D. Wan și A. Krassioukov au identificat prevalența complicațiilor și cauzelor de deces, în funcție de sistemul afectat, la persoanele care au suportat TVM și la care s-a declanșat DA. Cercetătorii au descoperit că la 32 de pacienți identificați care au suferit de complicații severe sau au decedat în timpul episodului de DA, prevalența este următoarea: SNC - 23 pacienți (72%), sistemul cardiovascular - 7 pacienți (22%), sistemul respirator - 2 pacienți (6%). Șapte pacienți din studiu au decedat din cauza complicațiilor DA [20]. J. C. Ramella-Roman și J. M. Hidler în studiul lor au observat că în timpul fenomenului DA concentrația oxigenului la nivelul tegumentelor mai jos de nivelul leziunii MS a scăzut până la 40%, în timp ce mai sus de acest nivel oxigenarea pielii rămâne nemodificată. Cercetătorii au ajuns la concluzia că hipo-oxigenarea tisulară datorată vasoconstricției periferice mărește riscul de formare a escarelor mai jos de nivelul leziunii medulare la pacienții cu TVM la nivelul Th6 și mai sus asociat cu DA [16].

Concluzii

DA se manifestă prin majorarea TA și prin simptome asociate: bradicardie, congestie nazală, piloerecție etc. DA este considerată o urgență medicală și trebuie să fie recunoscută imediat. Complicațiile DA sunt severe și includ hemoragia retiniană, insuficiența renală, edemul pulmonar, infarctul miocardic, convulsii, accidentul vascular cerebral ischemic sau hemoragic și chiar decesul. Este importantă atât cunoașterea fenomenului DA de către pacienți, rudele și îngrijitorii acestora, cât și instruirea respectivă cu scopul prevenirii complicațiilor severe.

Bibliografie

1. Arnold J.M., Feng Q.P., Delaney G.A., Teasell RW. Autonomic dysreflexia in tetraplegic patients: evidence for alpha-adrenoceptor hyper-responsiveness. *Clin Auton Res*. Oct 1995;5(5):267-70.
2. Bloch R.F. Autonomic dysfunction in management of spinal cord. In: Bloch R.F., Basbaum M. *Management of spinal cord injuries*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1986:149-163.
3. Brown R., Burton A., Macefield V.G. Input-output relationships of a somatosympathetic reflex in human spinal injury. *Clin Auton Res*. Apr 18 2009.
4. Consortium for Spinal cord Medicine. Acute management of autonomic dysreflexia: individuals with spinal cord injury presenting to health-care facilities. *J Spinal Cord Med*. 2002;25(Suppl 1):S67-S88.
5. Cormier C.M., Mukhida K., Walker G., Marsh D.R. Development of autonomic dysreflexia after spinal cord injury is associated with a lack of serotonergic axons in the intermediolateral cell column. *J Neurotrauma*. Oct 2010;27(10):1805-18.
6. Curt A., Nitsche B., Rodic B. et al. (1997). Assessment of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 473-477.
7. Grigorean V.T., et al. Cardiac dysfunctions following spinal cord injury. *J Med Life*. 2009;2(2):133-145.
8. Huang Y.H., Bih L.I., Liao J.M., Chen S.L., Chou L.W., Lin P.H. Blood pressure and age associated with silent autonomic dysreflexia during urodynamics examinations in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. Dec 11 2012.
9. Krassioukov A., Claydon V.E. The clinical problems in cardiovascular control following spinal cord injury: an overview. *Prog Brain Res*. 2005;152:223-9.
10. Krassioukov A., et al. Assessment of autonomic dysfunction following spinal cord injury: Rationale for adaptations to international standards for neurological assessment. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2007; 44(1), 103-112.
11. Krassioukov A., et al. A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(4):682-695.
12. Lindan R., Joiner F., Freechafer A., Hazel C. Incidence and clinical features of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *Paraplegia*. 1980;18:285-292.
13. McMahan D., Tutt M., Cook A.M. Pharmacological management of hemodynamic complications following spinal cord injury. *Orthopedics*. May 2009;32(5):331.
14. Milligan J., Lee J., McMillan C., Klassen H. Autonomic dysreflexia: recognizing a common serious condition in patients with spinal cord injury. *Can Fam Physician*. Aug 2012;58(8):831-5.
15. Popa C., et al. Vascular dysfunctions following spinal cord injury. *J Med Life*. 2010;3(3):275-285.
16. Ramella-Roman J. C. and Hidler J. M. The Impact of Autonomic Dysreflexia on Blood Flow and Skin Response in Individuals with Spinal Cord Injury. *Advances in Optical Technologies*. Volume 2008, 7 pages.
17. Schottler J., Vogel L., Chafetz R., et al. Patient and caregiver knowledge of autonomic dysreflexia among youth with spinal cord injury. *Spinal Cord*. Mar 10 2009.
18. Teasell R.W., et al. Cardiovascular consequences of loss of supraspinal control of the sympathetic nervous system after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(4):506-516.
19. Yoo K.Y., Jeong C.W., Kim W.M., Lee H.K., Kim S.J., Jeong S.T., Lee J.K., Lee J.: Fatal cerebral hemorrhage associated with autonomic hyperreflexia during surgery in the prone position in a quadriplegic patient: a case report. *Minerva Anestesiol* 2010, 76(7):554-558.
20. Wan D., Krassioukov A.V. Life-threatening outcomes associated with autonomic dysreflexia: a clinical review. *J Spinal Cord Med*. Jan 2014;37(1):2-10.

MECANISMELE COMUNE ALE MIGRENEI CU FENOMENELE ISCHEMICE ÎN ACCIDENTUL CEREBRAL ISCHEMIC ŞI SINDROMUL CORONARIAN ACUT (Revista literaturii)

Ion Moldovanu – dr. hab., profesor universitar,

Violeta Maticiu – medic neurolog,

Andrei Uncuța,

Stela Odobescu – dr. hab.,

IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

violetamaticiu@yahoo.com tel. 079614921

Rezumat

Asocierea migrenei cu diverse fenomene ischemice (accidentul vascular cerebral ischemic și sindromul coronarian acut) a fost observată încă în anii '70 ai secolului trecut. Însă, doar ultimile studii, cu examinări profunde (instrumentale - la nivel structural și biochimice - la nivel metabolic) au scos în evidență anumite mecanisme care stau la baza acestei maladii. Mai mult, cercetările de ultimă oră, vorbesc tot mai convingător ca anumite procese patologice asociate migrenei (în special disfuncția endotelială) sunt prezente nu doar la nivel cerebral, dar sunt fenomene sistemice și pot avea un impact negativ și la vasele coronariene.

Cuvinte-cheie: migrena, fenomene ischemice, disfuncția endotelială

Summary. Common mechanisms of migraine with ischemic events in the ischemic stroke and the acute coronary syndrome (Literature review)

The association of migraine with various ischemic events (such as in the ischemic stroke and acute coronary syndrome) was seen in the 70s of the last century. But only the last studies, with deep examinations (instrumental - at a structural level and biochemical - at a metabolic level) have revealed certain mechanisms that underlie this disease. Moreover, the recent research, show more and more convincingly that certain pathological processes associated with migraine (especially endothelial dysfunction) are present not only at a cerebral level but are systemic phenomena and can have a negative impact on coronary vessels.

Key words: migraine, ischemic events, endothelial dysfunction

Резюме. Общие механизмы мигрени с ишемическими событиями в ишемическом инсульте и острым коронарным синдромом (Обзор литературы)

Сочетание мигрени с различными ишемическими событиями (ИИ, ОКС) была замечена в 70-х годах прошлого века. Но только последние исследования, глубокие обследования (инструментальные - на структурном уровне и биохимические - на метаболическом уровне) выявили определенные механизмы, лежащие в основе этого заболевания. Кроме того, современные исследования, говорят более убедительно, что некоторые патологические процессы, связанные с мигренью (особенно эндотелиальная дисфункция) присутствуют не только в головном мозге, но являются системного характера и могут иметь отрицательное влияние и на коронарные сосуды.

Ключевые слова: мигрень, ишемические события, эндотелиальная дисфункция

Aspecte epidemiologice ale migrenei

Tulburările cefalalgice reprezintă o problemă majoră pentru sistemul de sănătate publică, fiind larg distribuite în întreaga lume având o prevalență înaltă, manifestându-se în toate grupele de vârstă.

Rezumând datele privind prevalența tuturor tipurilor de cefalee în populația generală, s-a constatat că în medie durerile de cap au fost raportate la 46% dintre adulți, pentru prevalența de 1 an și de 64% pentru prevalența pe parcursul vieții. Cele mai multe studii efectuate în populația generală din Europa de Vest și America de Nord au raportat că migrena (Mg) la adulți indică rate de prevalență între 5% și 9% la bărbați, la femei variază între 12% și 25%, iar la copii nu s-au constatat diferențe de gen în prevalența migrenei. Țările nonoccidentale raportează cifre mai mici de predominare a acestei maladii. Circa 4% din populația adultă suferă de migrenă cronică. Dintre ei aproximativ o treime dintre pacienții migrenosi suferă de migrena cu aură [1]. În Republica Moldova, conform datelor epidemiologice recente, prevalența Mg în mediul rural este de 22%, în mediul urban - 18%, iar migrena cronică în general a constituit 4,01% [2].

Asocierea migrenei și a evenimentului ischemic în accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic și sindromul coronarian acut (SCA)

Asocierea dintre Mg și ischemia cerebrală a fost descrisă de numeroase studii pe parcursul ultimilor ani, începând de Grupul colaborativ pentru studiul de accident vascular cerebral la femeile tinere (*Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women*) în anul 1975, care au identificat cazuri de AVC ischemic apărut în timpul atacului de Mg (infarct migrenos) și între atacurile de Mg, în special la

femeile tinere cu aură migrenoasă [3, 4]. Asocierea migrenei și a accidentului vascular cerebral ischemic (AVCi) este independentă de alți factori de risc cardiovasculari; acest fapt sugerează ipoteza că există un subgrup de persoane cu Mg și vasculopatii în absența bolii aterosclerotice [5].

Un studiu de cohortă prospectiv Riscul aterosclerotic în studiul comunitar (*Atherosclerotic Risk in the Community Study*) efectuat pe un lot de 12.750 de bărbați și femei cu vârstă mai mare de 55 de ani, a constatat că migrena cu aură (MA) prezintă un risc de trei ori mai mare de AVCi comparativ cu persoanele fără Mg [6]. Un alt studiu de cohorta, prospectiv de 39.000 femei Studiul sănătății femeilor (*Women's Health Study*) care a durat 10 ani, a stabilit că MA a fost asociată cu un risc crescut de infarct miocardic, AVCi și chiar cu deces din cauza ischemiei, precum și cu fenomenul de revascularizare coronariană și angină pectorală, în comparație cu femeile fără Mg. Estimarea riscului relativ de infarct miocardic după ajustarea factorilor de risc cardiovasculari este de 2,08 (95% CI, 1.30-3.31; P=0,002); pentru AVCi -1,91 (95% CI, 1.17-3.10, p = 0,01); pentru angina pectorală - 1,71 (95% CI, 1.16-2.53, p = 0,007) și 2,33 (95% CI, 1.21-4.51; P=0,01) pentru deces prin boală cardiovasculară ischemică [7]. Aceste date ne confirmă, că pacienții cu Mg au un risc sporit de a dezvolta un proces ischemic cerebral sau coronarian, cu un risc dublu de deces din cauza acestor afecțiuni.

Asocierea dintre Mg și un risc dublu de infarct miocardic precum și AVCi a fost subiectul de dezbateri mult timp [7]. Chiar dacă multe studii anterioare au demonstrat un risc crescut preponderent la femeile cu MA, cercetările recente prezintă dovezi de riscuri

similare și în grupa de bărbați [8]. Într-o cercetare de 20.084 bărbați, cuprinși între vârsta de 40-48 ani, Studiul de sănătate medical (*Physicians Health Study*) care a durat 16 ani, s-a constatat o creștere de 42% a riscului de infarct miocardic la cei cu Mg și doar o majorare de 12% al riscului de AVCi. Tot acest studiu a constatat, că în cea mai tânără cohortă de pacienți cu Mg (<55 de ani), există o creștere de 84% a AVCi în comparație cu pacienții nonmigrenozii [8].

O incidență mai mare, comparativ cu cea estimată, a bolilor vasculare la pacienții cu Mg, sugerează că această maladie ar putea fi, în anumite cazuri, mai degrabă o patologie periculoasă decât doar o tulburare dureroasă, dar inofensivă [9, 10].

Asocierea dintre Mg și afectarea cardiovasculară (CV) include ischemia cerebrală și afectarea subclinică a creierului (fără manifestare neurologică) și este bine stabilită cel puțin la pacienții cu MA [11].

Studiile recente constată o asociere mai frecventă dintre Mg cu și fără aură (MO) cu anumite fenomene ischemice cum ar fi: angina pectorală, infarctul miocardic, procesele de revascularizare coronariană, claudicația intermitentă a membrelor inferioare, precum și mortalitatea prin maladiile CV [12]. Scher AI și colaboratorii au efectuat două studii în populația olandeză și au demonstrat că persoanele cu MA aveau un risc mai mare de o prevalență mai înaltă ale factorilor de risc bine cunoscuți, asociate cu bolile CV: un profil lipidic nefavorabil, hipertensiune arterială, diabet zaharat, un scor Framingham majorat [13]. Un al doilea studiu a examinat genotipul MTHFR677T, asociat cu niveluri crescute de homocisteină, un factor de risc cunoscut de AVC. După părerea autorilor există o problemă cu privire la posibilitatea asocierii Mg cu genotipuri specifice, care s-au dovedit a fi legate de un risc crescut a bolilor CV [14].

Diverse studii au investigat asocierea dintre orice tip de Mg și AVCi [15]. Analizele rezultatelor acestor studii au indicat o probabilitate dublă de AVC în rândul persoanelor care au avut MA, în special la femeile tinere, fără asocierea altor factori de risc tradiționali (2,16, 1.53 - 3.03), comparativ cu persoanele care au avut Mg fără aură (1.23, 0.90-1.69, P = 0,02). Mai multe rezultate au sugerat un risc de AVCi mai mare în rândul femeilor (2,08, 1.13 - 3.84), comparativ cu grupul de bărbați (1.37, 0.89 - 2.11) [15].

Aceste riscuri sunt agravate de frecvența crizelor de Mg, fumatului, precum și utilizarea de contraceptive orale. Mecanismele care stau la baza acestei legături sunt în mare parte neelucidate, dar pot fi rezultatul prevalenței crescute a altor patologii, cum ar fi vasculopatiile, stările de hipercoagulabilitate și foramen ovale persistent observate frecvent la pacienții cu MA [16].

Patofiziologia Mg este incomplet înțeleasă și este privită ca o tulburare ereditară [17] a creierului, cu implicarea clară a mecanismelor vasculare. Printre cele mai importante mecanisme constatate la pacienții cu Mg sunt disfuncția endotelială și hipercoagulabilitatea [18] precum și reactivitatea vasculară patologică [19].

În ultimele decenii tot mai multă atenție se acordă unei posibile interacțiuni dintre Mg și SCA [12, 20]. Termenul de SCA cuprinde afecțiuni ischemice cardiace acute incluzând angina pectorală instabilă și infarctul miocardic.

Relația dintre Mg și afecțiunile ischemice, poate fi înțeleasă în contextul mecanismelor patofiziologice ale Mg. Se presupune că peptidele protrombotice, proinflamatorii sau alte substanțe vasoactive eliberate în timpul atacului de Mg pot dăuna endoteliului vascular, ceea ce poate duce la un risc crescut de ateroscleroză și evenimente vasculare [7]. Pe de altă parte, Mg poate fi asociată cu alți factori de risc vasculari, cum ar fi hiperlipidemia și hipertensiunea arterială, care în sine contribuie la un risc crescut de boli vasculare [13].

Un studiu clinic realizat în Republica Moldova, a constatat că Mg poate fi un factor de risc netradițional pentru SCA; migrenozii fiind hipertensivi mai puțin timp anterior unui SCA și având tendința să aibă un profil CV mai alteră [21].

Aspectele contemporane ale patofiziologiei disfuncției endoteliale

Endoteliul este un organ endocrin și metabolic activ care produce o mare varietate de substanțe și dispune de o multitudine de receptori. Un endoteliu sănătos, este capabil să mențină un echilibru favorabil între vasodilatație și vasoconstricție, tromboliză și tromboză, proliferare și apoptoză [22]. Încă de la descoperirea endoteliului la examenul microscopic, ED a fost întotdeauna considerată a fi o căptușeală care acționează ca o barieră de oprire a coagulării intravasculare. Cu toate acestea, în ultimele decenii, recunoașterea funcțiilor sale multiple a demonstrat că el este un adevărat reglator de flux sangvin și al homeostaziei tisulare. Deși, este un monostrat care acoperă suprafața interioară a întregului sistem vascular, greutatea sa totală este mai mare decât cea al unui ficat și are o masă egală cu cea a mai multor inimi sau, în cazul în care ar fi extins, ar acoperi o suprafață de câteva terenuri de tenis. Din aceste motive, a fost postulată teza că endoteliul este cea mai mare și cea mai importantă "glandă" endocrină a corpului [23]. Cercetătorii încă în anii '90 au stabilit că disfuncția endotelială este caracterizată printr-o reducere a biodisponibilității substanțelor vasodilatatoare, în special, oxidul de azot (NO), în timp ce factorii de contracție al endoteliului sunt crescute [24].

Disfuncția endotelială alterează reactivitatea vasculară normală printr-o supraproducție de factori vasoconstrictori (endotelina, tromboxanul A_2 , prostaglandină F_2 , angiotensina II, endoperoxizii) și printr-o producție insuficientă sau o degradare precoce a factorilor vasodilatatori (oxidul nitric, prostaciclina, bradikinină) [25]. Alterarea vasodilatației endotelii-dependente și o concentrație sporită de factori proagreganți/procoagulanți concomitent cu o micșorare a numărului de molecule de heparină expuse pe suprafața endoteliului, creează condiții propice pentru alterarea reologiei la nivel microcirculator, "sediment" eritrocitar, ischemie, micșorarea „turn-overului” endoteliului și realizarea de microfisuri în endoteliu. În aceste fisuri are loc precipitarea de molecule de colesterol (mai multe datorită hipercolesterolemiei și micșorării HDL) și inițierea procesului de aterogeneză. A fost constatat în endoteliu la persoanele cu Mg o concentrație sporită de radicali liberi (OH^- , O_2^- , H_2O_2), care de rând cu hipertensiunea arterială, constituie un factor de afectare suplimentar, având rolul de potențare a procesului de aterogeneză [26].

Cu alte cuvinte, disfuncția endotelială, în afară de deficiențe în procesul de vasodilatație endotelii-dependență include, de asemenea, o anumită stare de "activare endotelială", care se caracterizează printr-un mediu proinflamator, proliferativ, procoagulant și formare de cheaguri, precum și suprimarea substanțelor anticoagulante, toate acestea favorizând anumite etape de aterogeneză [25]. Având în vedere această relație între disfuncția endotelială și ateroscleroză, este probabil ca stare a funcției endoteliale ar putea să reflecte tendința dezvoltării bolii aterosclerotice și astfel, prezența disfuncției endoteliale poate servi ca un marker al unui profil/prognoză CV nefavorabil [25].

Așa dar, endoteliul nu este un organ inactiv, chiar invers. Acesta funcționează ca un organ receptor-efector și răspunde la fiecare stimul fizic sau chimic cu eliberarea substanțelor corespunzătoare cu care se pot menține echilibrul vasomotor și hemostaza vasculară. Acesta are proprietatea de a produce, în mod independent, ambele substanțe agoniste și antagoniste care ajută pentru a menține homeostaza și funcția sa nu este numai autocrină, dar, de asemenea paracrină și endocrină. Celulele musculare netede vasculare se modulează în așa fel producând o relaxare sau contracție și, prin urmare, vasodilatație sau vasoconstricție. Endoteliul reglează homeostaza prin controlul producției de componente protrombotice și antitrombotice, fibrinolitice și antifibrinolitice. De asemenea, intervine în proliferarea celulelor și migrației, în adeziunea leucocitelor și în activarea proceselor imunologice și procese inflamatorii [27].

O noua direcție de cercetare a endoteliului include un biomarker (factor) suplimentar în disfuncția endotelială - celulele precursorare endoteliale (*Endothelial Progenitor Cells (EPC)*).

EPC este eliberată din măduva osoasă în circulația sanguină în scopul de a repara și regenera endoteliul deteriorat. Abilitatea de a se diferenția pentru a deveni parte funcțională a căptușelii endoteliale, EPC are un rol în regenerarea endotelială și repararea vasculară [28]. Lee et al., prezintă dovezi pentru o (altă) posibilă legătură între Mg și boala vasculară; este vorba de o capacitate redusă de autoreparare endotelială [29]. În acest studiu, cercetătorii au măsurat nivelul de EPC, folosind citometria de flux la pacienții cu MA, MO și grupul sănătoși. Ei au constatat niveluri mai scăzute de EPC la pacienții cu Mg și în special la cei cu aură, precum și markeri crescuți de îmbătrânire ale CPE și scăderea capacităților migratoare. Aceste rezultate au fost interpretate ca fiind legate de inflamația cronică în Mg și ca un semn de risc mai mare CV la acești pacienți în comparație cu grupul de sănătoși [29]. Alt studiu [30] a comparat pacienții cu Mg (în timpul perioadei interictale) și grupul de control într-un design de caz-control. Constatările au fost similare cu cele din studiul lui Lee, numărul de EPC a fost redus la pacienții cu Mg, acesta fiind un indice de alterare endotelială [30]. Un studiu recent [31] a constatat că la pacienții cu Mg este un număr mai mare de EPC activate decât în grupul de control, ceea ce ar putea fi considerat ca un marker pentru leziunile vasculare la pacienții cu Mg. Cercetătorii în acest studiu nu au găsit diferențe semnificative între pacienții migrenosi cu sau fără aură [31].

Cercetările de ultimă oră, afirmă că un indicator direct de activare a endoteliului sunt microparticulele endoteliale (*endothelial microparticle (EMP)*). Microparticulele endoteliale sunt structuri complexe veziculare care provin din membranele plasmatiche ale celulelor endoteliale activate sau apoptotice. Aceste structuri joacă un rol semnificativ în disfuncția vasculară prin alterarea proceselor de inflamație, coagulare, și angiogeneză, având o importanță mare în patogeneza multor boli vasculare. De EMP circulante sunt legate multe boli vasculare, cum ar fi boala arterială coronariană, boală vasculară periferică, ischemia cerebrală și insuficiența cardiacă congestivă. Creșterea conținutului lor în plasmă este considerată ca un biomarker și un semnal al unui proces bioactiv de leziuni vasculare [32]. Autorii consideră că indicele crescut de MPE circulant reflectă gradul de disfuncție endotelială.

Disfuncția endotelială (*Endothelial dysfunction (ED)*) este caracterizată prin afectarea reactivității vasculare, evidențiată prin dilatarea scăzută media-

tă de flux (*flow-mediated dilatation- dilatare mediată deflux*) din rețeaua vasculară cerebrală și sistemică [28].

Așa dar, în ultimele decenii tot mai convingător este argumentată ipoteza, precum că ED nu se limitează la arterele coronariene ci mai degrabă reprezintă o tulburare sistemică care afectează, de asemenea și paturi vasculare periferice [25].

Întrucât recunoașterea asociației dintre Mg și afectările cardiace sunt relativ recente, legătura între Mg și ischemia cerebrală a fost raportată acum 30 de ani, cu publicații de AVCi care apare în timpul accesului de migrenă (infarct migrenos) și între atacurile de Mg, în special la cei cu MA [33]. Asocierea dintre Mg și afectarea ischemică cardiacă, vine din presupunerea, că procesele de disfuncție endotelială, prezentă în Mg, este localizată nu doar la nivel cerebral, probabil este un proces mai difuz și se poate răspândi și pe vasele coronariene [18, 19].

Disfuncția endotelială este asociată cu creșterea stresului oxidativ, un promotor important al proceselor inflamatorii [34]. Astfel Tietjen G. consideră că ED, procesele stresului oxidativ, pot fi cauze sau consecințe ale Mg și pot explica legătura dintre Mg, factorul vascular și boala ischemică cardiacă. Disfuncția endotelială este mediata prin creșterea stresului oxidativ, cauzând tromboza, inflamația și reactivitatea vasculară, mecanisme, care se asociază cu ischemia cerebrală și cardiacă [33].

Oxidul nitric (*Nitric oxide (NO)*) poate reduce expresia mai multor mediatori inflamatorii endoteliali și moleculelor de adeziune care cresc vulnerabilitatea plăcii aterosclerotice. Un alt efect important este mediat în principal prin inhibarea transcrierii factorul kB- nuclear, un reglator esențial al diferitor proteine inflamatorii implicate în procesul de ateroscleroză. Disfuncția endotelială poate contribui la destabilizarea plăcii datorită potențialului său antiinflamator redus [25].

Relației dintre Mg și afectarea cardiovasculară este important s-o conștientizăm din mai multe motive: [12]. Astfel, identificarea subpopulațiilor suferinzi de Mg, cu risc major pentru afecțiuni cardiovasculare (MA, femei tinere), pentru a beneficia de tratament ținut a acestor categorii, evitând în același timp temeri inutile la persoanele, care nu au risc pentru aceste afectări. Odată ce subgrupele cu risc sporit sunt clar identificate, asocierea impune o vigilență diagnostică. Deoarece unele analgezice sunt asociate cu un risc cardiovascular [35] opțiunile de tratament vor avea impact asupra acestei relații. Unele studii sugerează, că cel puțin la pacienții cu MA, riscul afectărilor cerebrale crește cu frecvența atacurilor [11], fapt ce indică instituirea strategiilor preventive

în reducerea frecvenței atacurilor de Mg, aceasta fiind o țintă de a scădea prevalența accidentelor ischemice la acești pacienți.

În baza datelor disponibile raportate până în prezent pare puțin probabil ca riscul mai mare de boli cardiovasculare la pacienții cu Mg să fie mediat (realizat) de către orice factor de risc vascular aparte. Din acest motiv, rolul de interacțiune specific între factorii de risc, cu contribuția factorilor genetici, de mediu, personalitate și factorii psihologici ar trebui să fie investigate în mod corespunzător [36].

În ciuda faptului că numeroase cercetări aduc argumente convingătoare a rolului Mg în patologia procesului ischemic, câteva studii nu confirmă aceste rezultate.

Astfel, în studiul lui Velentgas P., nu s-a constatat o asociere între Mg globală [37] sau MA [38] și evenimente coronariene. Un alt studiu de 905 femei la care li s-a efectuat angioplastie coronariană, doar în 24% au raportat Mg în antecedente. Comparativ cu femeile fără Mg, pacientele cu Mg au avut scoruri angiografice de severitate ale modificărilor patologice coronariene mai mici și boală coronariană mai puțin severă [39]. După o cercetare care a durat cca. 4,4 ani de evaluare a 873 de participante, femeile cu un istoric de Mg nu au avut o probabilitate statistic semnificativă mai mare de apariție ale evenimentelor vasculare ulterioare, deși, estimarea riscului relativ pentru orice eveniment CV a fost crescut (risc relativ, 1,21 95% CI, 0.93-1.58). Informațiile despre ponderea MA nu au fost luate în calcul la acest studiu [39], ceea ce diminuează importanța rezultatelor prezentate.

Alte mecanisme patofiziologice din perioada interictală a evoluției migrenei ce pot induce un accident ischemic (cerebral și coronarian)

Printre varietatea de mecanisme presupuse, care pot induce un accident ischemic în perioada interictală (în afara crizei migrenoase) sunt: *a) disecția arterială, b) foramen ovale persistent și cardioembolismul* [33].

Disecția arterială

Disecția arterială este una dintre cauzele bine cunoscute ale ictusului ischemic la tineri și a fost argumentat faptul că este mai frecventă la pacienții cu Mg, decât se considera [40]. O meta-analiză recentă a constatat o asociere certă dintre Mg și disecția arterială. În această meta-analiză, Mg s-a asociat cu un risc de 2 ori mai înalt de disecție ale arteriilor cervicale (OR, 2.06; 95% CI, 1.33-3.19) în comparație cu grupul de control. Deși, asociația a fost oarecum mai puternică pentru MA, nu a existat nici o diferență semnificativă în funcție de prezența aurei sau predominarea după sex [41]. Mecanismul asociat procesului de disecție

a intimitii arteriale este legat cu creșterea activității elastazei serice, așa cum a fost documentată la pacienții cu Mg [42] precum și a predispoziției genetice comune [43].

Foramen ovale persistent și cardioembolismul

O atenție deosebită în ultima perioadă se acordă legăturii dintre foramen ovale persistent (Patent foramen ovale (PFO)) și Mg, care se consideră că este o relație bi-direcțională [44] FO. Peste un rest anatomic fetal, care este găsită în 15-25% din totalul de persoane sănătoase [45]. O revizuire sistematică făcută de Schwedtet et al. a 18 studii au arătat că prevalența PFO la pacienții cu Mg variază de la 39,8 la 72,0% față de 25% în populația generală. Această legătură este diferită la MA (40,9-72,0%) față de cei cu MO (16,2-33,7%). Pe de altă parte, prevalența Mg la pacienții cu PFO a variat între 22,3 - 64,3%, față de o rată de aproximativ 13% în populația generală. Prevalența MA la pacienții cu FOP a variat în limitele 12,9-50%, în timp ce rata de MO a fost mai joasă (2,8 - 25%) [46, 47].

PFO este un factor de risc pentru AVCi la tineri. S-a constatat că acest factor este mai frecvent la pacienții care suferă de Mg, decât în populația generală [48]. Legătura dintre Mg și FOP este una incertă, dar există și dovezi că ambele afecțiuni au o predispoziție genetică [49]. O constatare recentă neașteptată, precum că închiderea chirurgicală a PFO reduce sau chiar stopează anula Mg, sugerează o relație de cauzalitate [50]. Astfel a fost emisă o ipoteză, că microembolii erupți din FOP în circulația sangvină, acționează ca trigger pentru criza migrenoasă, posibil prin crearea unei suprafețe de activare a coagulării și trombocitelor sau prin eliberarea de substanțe vasoactive [51]. Există și dovezi recente, că la persoanele cu MA, nu s-a constatat nici o asociere a leziunilor substanței albe (presupuse AVCi silențioase) și PFO [52]. Unii autori consideră, că nu există dovezi directe care leagă PFO, Mg și AVC. Prin urmare, închiderea PFO la pacienții cu Mg ne selectați nu poate fi recomandată pentru Mg și prevenirea AVC [53].

Concluzii:

1. Studiile recente argumentează tot mai ferm, că Mg prezintă o legătură mai strânsă (decât se considera mai înainte) cu pocișele ishemice și prezența Mg determină un risc sporit pentru aceste fenomene având ca țintă afectarea sistemului cardiovascular.

2. Rezultatele cercetărilor expuse au elucidat cu certitudine mecanismele care stau la baza afectării vasculare, în special, disfuncția endotelială.

3. Rămâne o enigmă, care dintre pacienții migrenoși, pot dezvolta un anumit proces ischemic: la nivel cerebral sau cardiac, pentru a putea fi prudenți

în vederea prevenției unui accident cerebro-vascular sau a unui eveniment coronarian acut la acești pacienți.

Bibliografie

1. Manzoni G.C., Stovner L.J. Epidemiology of headache. Handbook of clinical neurology. 2010;97:3-22.
2. Moldovanu I., Odobescu S., Craciun C. Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headache Centre, Chisinau, the Republic of Moldova). Cephalgia. 2008; 28(11): 1229-33.
3. Kurth T., Schurks M., Logroscino G., et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. BMJ. 2008;337:636-40.
4. Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. Collaborative group for the study of stroke in young women. N Engl J Med. 1973;288(17):871-8.
5. Tietjen G.E. Migraine as a systemic vasculopathy. Cephalgia. 2009;29:989-96.
6. Stang P., Carson A., Rose K., et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. NEUROLOGY. 2005;64:1573-7.
7. Kurth T., Gaziano J., Cook N., et al. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in women. JAMA. 2006;296:283-91.
8. Kurth T., Gaziano M.J., Dinier H-C. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Men. Arch Intern Med. 2007;167:795-801.
9. Bousser M.G., Welch K. Relation between migraine and stroke. Lancet Neurol 2005;4:533-42.
10. Sacco S., Cerone D., Carolei A. Comorbid neuro-pathologies in migraine: an update on cerebrovascular and cardiovascular aspects. J Headache Pain. 2008;9:237-48.
11. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari ML, et al. Brain Stem and Cerebellar Hyperintense Lesions in Migraine. Stroke. 2006;37:1109-12.
12. Bigal M. E., T. K., Hu X., et al. Migraine and cardiovascular disease. Possible mechanisms of interaction. Neurology. 2009;72:1864-71.
13. Scher A.I., Terwindt G.M., Picavet H., et al. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. Neurology. 2005;64(4):614-20.
14. Scher A.I., Terwindt G.M., Verschuren W.M., Kruit M.C., Blom H.J., Kowa H., et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. Ann Neurol. 2006;59(2):372-5.
15. Schurks M., Rist P.M., Bigal M.E., Buring J.E., Lipton R.B., Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.
16. Vargas B.B., Dodick D.W., Wingerchuk D.M., Demaerschalk B.M. Migraine with and without aura and risk for cardiovascular disease. Current atherosclerosis reports. 2008;10(5):427-33.
17. Piane M., Lulli P., Farinelli I., Simeoni S., De Filippis S., Patacchioli F.R., et al. Genetics of migraine and pharmacogenomics: some considerations. The Journal of Headache and Pain. 2007;8(6):334-9.

18. Tietjen G.E. Migraine as a systemic disorder. *Neurology*. 2007;68(19):1555-6.
19. Vanmolokot F.H., Van Bortel L.M., de Hoon J.N. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology*. 2007;68(19):1563-70.
20. Rose K.M., Carson A.P., Sanford C.P., et al. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology*. 2004;63(12):2233-9.
21. Moldovanu I. Preguza I. P.A. Migrena și sindroamele coronariene acute. Mecanisme patogenetice comune (Studiul clinic). *Buletinul Academiei de Științe*. 2013;2(38):37-46.
22. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., et al. The vascular endothelium and human diseases. *International journal of biological sciences*. 2013;9(10):1057-69.
23. Rubanyi G.M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1993;22 Suppl 4:S1-14.
24. Lerman A., Burnett J.C., Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*. 1992;86(6 Suppl):Iii12-9.
25. Bonetti P., Lerman L., Lerman A. Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-75.
26. Moskowitz M.A. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*. 1993;43(6 Suppl 3):S16-20.
27. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O., Paragano A., Cacharron J.L., Machado R.A. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:4.
28. Tietjen G.E., Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(2):95-117.
29. Lee S.T., Chu K., Jung K.H., Kim D.H., Kim E.H., Choe V.N., et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology*. 2008;70(17):1510-7.
30. Rodriguez-Osorio X., Sobrino T., Brea D., Martinez F., Castillo J., Leira R. Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology*. 2012;79(5):474-9.
31. Oterino A., Toriello M., Palacio E., Quintanilla V.G., Ruiz-Lavilla N., Montes S., et al. Analysis of endothelial precursor cells in chronic migraine: a case-control study. *Cephalalgia*. 2013;33(4):236-44.
32. Markiewicz M., Richard E., Marks N., Ludwicka-Bradley A. Impact of endothelial microparticles on coagulation, inflammation, and angiogenesis in age-related vascular diseases. *Journal of aging research*. 2013;2013:734509.
33. Tietjen G.E. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia*. 2007;27:981-7.
34. Napoli C., de Nigris F., Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *Journal of cellular biochemistry*. 2001;82(4):674-82.
35. Chan A.T., Manson J.E., Albert C.M., Chae C.U., Rexrode K.M., Curhan G.C., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(12):1578-87.
36. Sacco S., Pistoia F., Degan D., Carolei A. Conventional vascular risk factors: Their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. *Cephalalgia*. 2015;35(2):146-64.
37. Velentgas P., Cole J.A., Mo J., Sikes C.R., Walker A.M. Severe vascular events in migraine patients. *Headache*. 2004;44(7):642-51.
38. Rose K.M., Carson A.P., Sanford C.P., Stang P.E., Brown C.A., Folsom A.R., et al. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology*. 2004;63(12):2233-9.
39. Ahmed B., Bairey Merz C.N., McClure C., Johnson B.D., Reis S.E., Bittner V., et al. Migraines, angiographic coronary artery disease and cardiovascular outcomes in women. *Am J Med*. 2006;119(8):670-5.
40. Tzourio C., Benslamia L., Guillon B., Aidi S., Bertrand M., Berthet K., et al. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology*. 2002;59(3):435-7.
41. Rist P.M., Diener H.C., Kurth T., Schurks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2011;31(8):886-96.
42. Tzourio C., El Amrani M., Robert L., Alperovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann Neurol*. 2000;47(5):648-51.
43. Dettle S., Markus H.S. The genetics of cervical artery dissection: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(6):e459-66.
44. Pierangeli G., Giannini G., Sambati L., et al. Migraine and cardiovascular diseases. *Neurol Sci* 2012;33(Suppl 1):S47-S50.
45. Di Tullio M.R., Sacco R.L., Sciacca R.R., Jin Z., Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(7):797-802.
46. Schwedt T.J., Demaerschalk B.M., Dodick D.W. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia*. 2008;28(5):531-40.
47. Schwedt T.J. The migraine association with cardiac anomalies, cardiovascular disease, and stroke. *Neurol Clin*. 2009;27(2):513-23.
48. Lamy C., Giannesini C., Zuber M., Arquizan C., Meder J.F., Trystram D., et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke*. 2002;33(3):706-11.
49. Arquizan C., Coste J., Touboul P.J., Mas J.L. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke*. 2001;32(7):1563-6.
50. Schwerzmann M., Wiher S., Nedeltchev K., Mattle H.P., Wahl A., Seiler C., et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology*. 2004;62(8):1399-401.
51. Wilmshurst P.T., Nightingale S., Walsh K.P., Morrison W.L. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompressi-

on illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*. 2000;356(9242):1648-51.

52. Adami A., Rossato G., Cerini R., Thijs V.N., Pozzi-Mucelli R., Anzola G.P., et al. Right-to-left shunt does

not increase white matter lesion load in migraine with aura patients. *Neurology*. 2008;71(2):101-7.

53. Della-Morte D., Katsnelson K., Rundek T. Migraine and stroke. *Periodicum biologorum* 2012;114(3):361-7.

FENOMENUL FOTOFOBIEI LA PACIENȚII CU MIGRENĂ ȘI ÎN PATOLOGILE OFTALMOLOGICE. (Revista literaturii)

Cristina Curca,

doctorand catedra de Oftalmologie USMF „Nicolae Testemițanu”

ccrist@mail.rutel: 079091847

Rezumat

Fotofobia este o sensibilitate excesivă la lumină. Ea este des întâlnită atât la pacienții cu migrenă, cât și la pacienții cu patologie oculară propriu-zisă. Recent, au fost identificate o categorie aparte de fotoreceptori, numite celule ganglionare retiniene intrinsec – fotosenzitive (IPRGCs), ele detectă lumina (într-un mod independent de imagine) și proiectează semnalul luminos pe nucleii olivator pretecal și suprachiasmatic.

Cuvinte-cheie: fotofobia, celule ganglionare retiniene intrinsec – fotosenzitive (IPRGCs), migrena

Summary. Photophobia in migraine patients and ophthalmic pathologies. (Literature review)

Photophobia is an excessive sensitivity to light. It is often encountered in patients with migraine as well as in patients with ocular pathology. Recently, is identified a distinct category of photoreceptors called photosensitive intrinsic retinal ganglion cells (ipRGCs), they detect light (image independently) and projecting the signal light to the olivary pretecal and suprachiasmatic nuclei.

Key words: photophobia, photosensitive intrinsic retinal ganglion cells (ipRGCs), migraine

Резюме. Светобоязнь у пациентов с мигренью и при глазной патологии. (Обзор литературы)

Светобоязнь - чрезмерная чувствительность к свету. Она часто встречается у пациентов с мигренью, а также и у пациентов с глазной патологией. Недавно определили отдельную категорию фоторецепторов называемых - внутренние ганглионарные клетки сетчатки (ipRGCs). Они чувствительны к свету (независимо от изображения) и проецируют световой сигнал на, супрахиазматическом и оливарном ядрах.

Ключевые слова: светобоязнь, внутренние ганглионарные клетки сетчатки, мигрень

Introducere. Mai mult de 80% din pacienții cu migrenă suferă de fotofobie în timpul atacului [24]. Un studiu recent relevă o pondere a fotofobiei de 98% [25].

Drummond [26] în studiul său arată că pacienții cu migrenă sunt mai sensibili la lumină atât în perioada atacului migrenos, cât și între atacuri în comparație cu persoanele ce nu suferă de migrenă.

Vanagaite et al. [27] au examinat pacienții cu migrenă ce suferă de fotofobie și au ajuns la concluzia că fotofobia “pare să fie o proprietate intrinsecă a pacienților cu migrenă” și este asociată cu disfuncția căilor vizuale de la nivelul retinei până la lobul occipital [30]. Diverși stimuli vizuali pot provoca atacul migrenos: lumina solară, blicurile și reflecțiile emise de televizor și computer, lumina fluorescență etc. [28,29]. Aproximativ 30–60% din atacurile migrenoase au fost provocate de lumină puternică sau sclipiri [28].

FENOMENUL FOTOFOBIEI LA PACIENȚII CU MIGRENĂ

Migrena nu este unicul tip de cefalee asociat cu

fotofobia. Subiecții cu cefalee de tip tensional de asemenea sunt mai sensibili la lumină decât grupul de referință cu subiecți sănătoși [31]. Fotofobia unilaterală este caracteristică pentru cefaleea cluster, hemicrania continuă și, alte tipuri de cefalee trigeminal-autonome [32,33].

Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (CITC-II, 2013) fotofobia este unul din criteriile majore de diagnostic ale migrenei [1,2]. Deasemenea, este simptomul distinctiv al unor patologii oftalmologice primare: cheratita și cheratopatiile, uveita, distrofiile de retină precum și unele patologii neurooftalmologice [3].

Termenul de *fotofobie* este impropriu și nu relevă exact esența acestui simptom. El provine din greacă: photo- “lumină” și phobia “frică” – deci, “frică de lumină”. Fotofobia a fost definită ca “sensibilitate anormală la lumină, în special, a ochilor” [4]. Lebensohn [5] a definit fotofobia ca “durere exagerată ce e provocată de expunerea ochilor la lumină”. S-au propus și alți termeni pentru a defini fotofobia. Cummings and Gittinger [6] o descriu ca “orbire centrală” asoci-

ată cu disconfort însă indolore, provocată de o iluminare excesivă. Ei susțin că fotofobia este un sindrom de disestezie sau hiperpatie talamică. Loewenfeld [7] definește “sindromul orbitor” ca o dispersie anormală a luminii cu deficit de adaptare oculară.

În prezent este mai frecvent utilizat termenul de *foto-oculodinie* pentru a descrie senzația de durere sau disconfort ocular, provocat de o sursă de lumină, ce în mod normal nu provoacă durere [8]. Acest termen se folosește în publicații pentru a nominaliza durerea ce e provocată de stimuli nedureroși (ex.: alo-dinia cutanată) [9].

Psihofizica fotofobiei

Evident că “pragurile” de fotosensibilitate sunt diferite chiar la persoanele sănătoase. Studiile efectuate la acest capitol au elaborat unele limite de normă. Oricum, subiecții cu migrenă, precum și cei cu cefalee de tip tensional și cervicogenă au un prag de sensibilitate mai jos [63]. Fotosensibilitatea poate varia și în dependență de sezon. Vanagaite et al., au stabilit că pacienții cu migrenă au o toleranță mai joasă la lumină în lunile de iarnă [63]. Pentru fotofobie este caracteristic fenomenul de ‘sumație’ ori ‘integrație’. Wirtschafter et al., [64]. A demonstrat că privirea binoculară scade toleranța la lumină, pe când privirea monoculară crește pragul fotosensibilității. Percepția luminozității este dependentă și de adaptarea retinei la lumină sau întuneric [65].

Lungimea de undă a luminii, de asemenea, afectează fotosensibilitatea. Main et al., au demonstrat că lumina cu lungimea de undă mai scurtă (albastră) sau mai lungă provoacă disconfort mai mare la pacienții cu migrenă decât la cei cu cefalee de tip tensional și grupul de referință [66].

Good et al. [29] înregistrând potențialele evocate beta cerebrale la subiecții migrenosi, au observat că acestea au fost supresate de lumina roșie și activate de cea albastră, demonstrând că aceste două lungimi de undă au efect diferit asupra activității corticale. Cauzele acțiunii nocive ale acestor spectre sunt neclare, însă s-a demonstrat că IPRGCs sunt preferențial sensibile la spectrul albastru al luminii. Fotostimularea poate produce la migrenosi durere în regiunea cervicală și regiunea de proiecție a nervului trigemen [67].

Moulton et al., [68] au efectuat înregistrarea BOLD fMRI la indivizii cu fotofobie provocată de portul excesiv al lentilelor de contact. În timpul stării de fotofobie, s-a înregistrat o activare a ganglionilor trigeminali, nucleului trigeminal caudal, talamusului ventroposteromedial și a girusului cingular anterior, acest model de activare sugerând ideea că fotofobia este percepută ca un stimul dureros. La o serie de pacienți cu fotofobie după LASIK, Malecaze et al., înregistrând BOLD fMRI au observat o creștere a ac-

tivității în cortexul asociativ comparativ cu grupul de referință. Aceasta sugerează ideea că fotofobia poate provoca modificările cortexului vizual, similar durerii [69].

FENOMENUL FOTOFOBIEI ÎN PATOLOGILE OFTALMOLOGICE

Patologia segmentului anterior al globului ocular. Cheratitele, iritele, ciclitele, blefaritele sunt cauzele bine-cunoscute ale fotofobiei. Lebensohn [5] consideră că cu cât este mai superficială leziunea corneană cu atât este mai severă fotofobia. În cazul eroziilor corneene și a cheratitelor fotofobia este provocată de iritația directă a căilor trigeminale aferente ce inervează corneea.

Sindromul “ochiului uscat” este deseori asociat cu fotofobie. Conform datelor literaturii, sindromul “ochiului uscat” poate cauza o neuropatie corneană ce poate persista [10]. Neuropatia corneană poate fi declanșată de diverși factori, inclusiv sindromul “ochiului uscat”, cheratita herpetică, neuropatia diabetică, chimioterapie [11].

Patologia segmentului posterior precum distrofiile de retină, retinitis pigmentosa, distrofia de conuri este de regulă asociată cu fotofobia [12]. Fotofobia poate fi unul din semnele precoce a distrofiei pigmentare de retină, ce apare înaintea scăderii acuității vizuale [12,13].

Patologia intracranială precum meningitele [14], hemoragia subarahnoidiană [15], tumorile pituitare ori apoplexia [16] provoacă fotofobia prin iritația tunicilor meningiene, în special regiunea diaphragma sellae [3]. Această durere este mediată de ramurile n.trigemen, ce inervează meningele [17].

Patologia traumatică cerebrală este deseori asociată cu fotofobia. Traumatismul cranio-cerebral acut cauzează deplasarea, iritarea sau lezarea structurilor intracraniene senzitive, ceea ce provoacă cefaleea și fotofobia (7–19 zile după traumatism) [18,19] ultima fiind manifestă și în perioada tardivă [20].

Blefarospasmul este o distonie locală asociată cu contracții involuntare a musculaturii orbiculare care poate dura până la câteva minute. Cauza este necunoscută, dar se consideră că e provocată de dezechilibru dintre procesele de excitație/inhibiție în căile reflexului de clipire în trunchiul cerebral [21]. În cadrul unui studiu în care au fost incluși pacienții cu blefarospasm, Anderson et al., [22] au observat o agravare a blefarospasmului la 80% pacienți în timpul șofatului, viziunea televizorului, cititului la o lumină puternică.

În cadrul altui studiu au fost incluși 30 pacienți cu migrenă, 30 pacienți cu blefarospasm și 30 în alcătuirind grupa de referință [23]. S-a constatat, că pacienții cu blefarospasm și cei cu migrenă au fost identic sen-

sibili la lumină și ambele grupuri aveau o fotofobie mai accentuată decât grupul de referință.

Paralizia supranucleară progresivă (PSP) este asociată cu fotofobia, care este simptomul distinctiv în diagnosticul diferențial al PSP și degenerescenței corticobazale [34]. În studiul comparativ al PSP și boala Parkinson, pacienții cu PSP prezentau mai frecvent fotofobie (13/16 pacienți vs. 6/14) [35].

Patologia psihiatrică. Fotofobia deseori se asociază cu agorafobia. Pacienții cu agorafobie frecvent poartă ochelari întunecați, simțindu-se mai relaxați în întuneric, lumina provocându-le anxietate. Conform datelor unui studiu, nivelul de sensibilitate la lumină a acestor pacienți este în limitele normei [36].

Unele patologii afective sezoniere sunt tratate prin luminoterapie [37], însă există puține studii ce relevă conexiunea dintre depresie și fotofobie.

Gerbaldo și Thaker susțin că fotofobia este specifică și pacienților cu neurastenii, depresie bipolară, depresie sezonieră. Pacienții cu schizofrenie, din contra, se expun la lumină fără nici un disconfort [38].

Este oare fotofobia un simptom non-organic?

Migrena și blefarospasmul se considerau maladii funcționale. S-a stabilit însă, că fotofobia poate fi diagnosticată în asociație cu migrena, blefarospasmul, PSP, depresia și anxietatea acestea având un substrat anatomic și fiziologic [39].

Inervația trigeminală nociceptivă. Fotofobia este strâns legată de senzația de durere. Nervul trigemen și nucleii săi, sunt mediatorii primari nociceptivi.

Fibrele aferente în porțiunea oftalmică (VI) a ggl. nervului trigemen transmit informația nociceptivă de la globii oculari. Conjunctiva, corneea, sclera și uveea (irisul, corpul ciliar, coroida) sunt dens inervate de fibrele nociceptive ale nervului trigemen. Stimulii dureroși din aceste regiuni (ex: erozia corneeană, uveitele) cauzează fotofobia. Retina, însă nu are inervație senzitivă, ce explică absența durerii în decolare de retină, corioretinită, neuroopticopatia ischemică anterioară. Nervul optic conține fibre trigeminale aferente (nu în interiorul său, dar din cadrul vaselor sangvine și tunicilor, ce explică senzația de durere în neurita optică [40].

Mușchii oculomotori primesc inervație nociceptivă aferentă în cadrul nervilor cranieni (NC) III, IV și VI. Vasele sangvine ale orbitei au inervație senzitivă trigeminală având contribuție la durere în sindromul fisurii orbitale superioare și inflamația orbitei [40].

Inervația autonomă. Ochiul și orbita au o inervație vegetativă abundentă fiind în interferență cu ramurile nervului trigemen. Neuronii ganglionului trigeminal sunt atât senzitivi, cât și efectori. Când sunt activați de stimuli nociceptivi, ei eliberează me-

diatori inclusiv peptida asociată genei calcitonina și oxidul nitric. Acest feedback pozitiv stă la baza reflexului *trigeminal-vascular*, prin care survine o dilatare a vaselor craniene după un stimul nociceptiv.

Reflexul *trigeminal-autonom* este multisinaptic implicând activarea nucleilor salivator superior și Edinger-Westphal de către colateralele nucleului trigeminal caudal. Fibrele nucleului salivator superior activează efectorii parasimpatici în ganglionul pterigopalatin, ce produce vasodilatare și în ganglionul ciliar ce provoacă lacrimație. Fibrele nucleului Edinger-Westphal mediază constricția pupilară. Reflexele trigemino-vascular și trigeminal-autonom stau la baza congestiei conjunctivale, lacrimației și durerii periorbitale în migrenă și cefaleea cluster, care de regulă sunt asociate cu fotofobia [41-44].

Orbita are și o inervație simpatică abundentă. Nervii ciliari scurți includ fibre simpatice pentru vasele orbitei, pe când nervii ciliari lungi pentru inervația pupilei. Stimularea ganglionului cervical superior cauzează durerea [44], pe când blocada lui farmacologică produce ușurare la pacienții cu durere facială severă. Aceasta explică rolul inervației simpatice în durerea somatică [40].

În cadrul unui studiu, la 6 pacienți cu fotofobie severă li s-a efectuat blocada ganglionului cervical superior. Toți au remarcat atenuarea durerii și a fotofobiei [8]. Al doilea studiu ce includea 19 pacienți a arătat aceleași rezultate [45].

Reflexul de clipire se consideră ca o reacție de răspuns la stimularea corneei sau a feței, precum poate fi indusă și de stimuli vizuali, auditivi și somatosenzoriali. Reflexul de clipire este relevant pentru fotofobie: atât fotofobia provoacă accelerarea clipirii, cât și unele patologii precum paralizia supranucleară progresivă, blefarospasmul, ce se manifestă prin clipirea sporită și închidere involuntară a pleoapelor, sunt asociate cu fotofobia [46,47].

Această interacțiune (fotofobia provoacă clipitul exagerat; clipitul exagerat provoacă fotofobia) ne sugerează ideea că există o interferență dintre câteva căi reflexe ale clipitului, cel puțin ce privește fotofobia. Reflexul cornean de clipire începe fibrele amielinice aferente de la ramurile ciliare a nervului oftalmic ce fac sinapsă cu nucleul trigeminal caudal (NTC) (primul centru senzorial în SNC ce mediază senzația de durere de la regiunea capului).

Reflexul de clipire supraorbital implică fibre aferente mixte (mielinice și amielinice), ce fac sinapsă cu NTC și nucleul trigeminal senzitiv principal. Reflexul de clipire poate fi obținut și la stimularea ramurilor nervului facial [46,47].

Reflexul de clipire provocat de lumină antrenează căile vizuale inclusiv retina, nervul optic, nucleul

olivar pretecal. El este consensual, multisinaptic și e de o durată mai lungă decât celelalte reflexe de clipire. Reflexul de clipire indus de o stimulare tactilă sau electrică converge în cornul trigeminal dorsal și porțiunea laterodorsală a formațiunii reticulare. Sunt deasemenea conexiuni directe dintre nucleul senzitiv principal al n. trigemen și nucleul olivar pretecal, direct spre n. facial [46,47,48]. Perceperea luminei și fotofobia.

Stimulul de bază al fotofobiei este lumina, deci, în mecanismul acesteia sunt antrenate căile conductoare de percepție a luminii. Fotofobia poate fi prezentă și în afara actului vizual, ceea ce confirmă prezența acesteia la pacienții orbi, ce suferă de migrenă sau blefarospasm [48,49]. Conurile și bastonașele transmit stimulul luminos prin neuronii bipolari și celulele amacrine la celulele ganglionare ale retinei, ce părăsesc orbita prin nervul optic. O mare parte din aceste fibre ajung la nucleul geniculat lateral al talamusului, apoi la cortexul occipital rezultând vederea. O altă parte din fibre ajung la nucleul olivar pretecal, care prin fibrele eferente din nucleul Edinger-Westphal participă la constricția pupilară și acomodare. A 3-a parte din fibre traversează spre nucleul suprachiasmatic pentru a regla ritmul circadian [50-52].

Recent, au fost identificate o categorie aparte de fotoreceptori, numite celule ganglionare retiniene intrinseci – fotosenzitive (IPRGCs), ele conțin fotopigmentul melanopsina în loc de rodopsină [53-55]. IPRGCs detectă lumina (într-un mod independent de imagine) și proiectează semnalul luminos pe nucleul olivator pretecal și suprachiasmatic. Acestea sunt considerate mai importante decât conurile și bastonașele în stabilirea ritmului circadian [56]. Aceste celule sunt prezente în retină (~1-3% din celulele ganglionare), deasemenea fiind identificate și în iris

[57]. Deci, ochiul poate fi fotosensibil printr-un mod necunoscut până acum.

Patogeneza fotofobiei

Unele studii recente elucidează căile de conducere a fotofobiei, care sunt în interconexiune și interferență. Două căi sunt veritabile și a treia este probabilă însă, posibil unele din ele rămân a fi descoperite.

Okamoto et al., a înregistrat activitatea neuronilor în nucleul trigeminal caudal (NTC) la șobolani anesteziați, în timp ce le ilumina. Autorii au observat că expunerea la lumină sporește rata de activare a neuronilor NTC, deci un răspuns nociceptiv la lumină (sau fotofobie). Acest fenomen poate fi abolit prin injectarea soluției de lidocaină în ganglionul trigeminal [58].

Deasemenea, prin injectarea lidocainei în nucleul salivar superior (NSS) sau injectarea vasoconstrictoarelor în globul ocular ei au demonstrat că în fenomenul de fotofobie și vasodilatație oculară sunt implicate căile eferente parasimpatice.

Figura de mai jos reprezintă calea conductoare (Fig. 1) ce începe de la fotoreceptorii retinei (conuri, bastonașe, sau IPRGC) ce activează NCC, ca rezultat apare vasodilatarea oculară și activarea neuronilor nociceptivi din cadrul vaselor sangvine.

Celulele ganglionare proiectează semnalele luminoase pe nucleul olivar pretecal (OPN; verde deschis), activând nucleul salivator superior (SSN; verde închis), care prin ganglionul pterigopalatin produce vasodilatare oculară și activarea căilor trigeminale aferente (orange), care la rândul lor făcând conexiunea cu corpurile celulelor în ganglionul trigeminal se proiectează pe nucleul trigeminal caudal, talamus și cortex.

Celulele ganglionare retiniene fotosenzitive intrinseci (IPRGCs) se proiectează direct pe neuronii talamici (albastru), care deasemenea primesc semna-

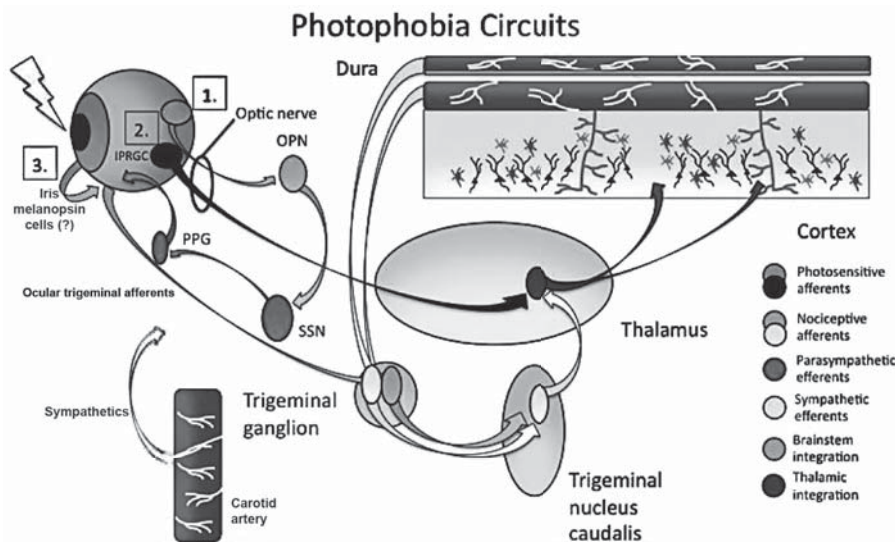


Fig. 1. Kathleen B. Digre, M, K.C. Brennan, MD.

le nociceptive craniene (galben). Neuronii talamici se activează la stimuli nociceptivi și luminoși și se proiectează difuz în cortexul senzitiv și de asociație. Nosedá et al. au identificat o cale conductoare total diferită de precedentă [59]. La injectarea unui marker viral în globul ocular, cercetătorii au fost surprinși descoperind că populația celulelor ganglionare IPR-GCs fac o conexiune directă în nucleii talamici neasociată cu actul vizual. În plus, ei au înregistrat un răspuns la stimularea nociceptivă. Convergența căilor aferente trigeminale și retiniene pe aceeași neuronii talamici are ca rezultat interpretarea senzației luminoase ca senzație de durere. Acești neuroni pot fi numiți “neuronii fotofobiei”. Ei se proiectează în multiple regiuni corticale, inclusiv vizuală, somatosenzitivă, asociativă. Există o conexiune reciprocă dintre talamus formând o unitate talamo-corticală [60].

Fotofobia și nervul optic. Este oare fotofobia independentă de fototransducția retiniană?

Dolgonos et al. au măsurat reflexul de clipire trigeminal prin stimularea nervului supraorbital la șobolani. Ei au pornit de la faptul că lumina potențează (crește amplituda) reflexul de clipire trigeminal, însă au fost surprinși că efectul dat persistă chiar și după secționarea nervului optic, deconectând orice transmisie a semnalelor luminoase de la ochi. Autorii presupun că “celulele ganglionare asociative” au proprietatea de a activa direct nociceptorii trigeminali în orbită, cât și indirect prin fluxul sangvin uveeal [61]. O altă ipoteză a fost presupusă prin descoperirea recentă a fotoreceptorilor melanopsinici în iris [57], unde celulele ganglionare fotosensibile intrinseci evită retina și nervul optic activând nociceptorii din interiorul sau exteriorul globului ocular.

Deci, sunt cel puțin două, posibil trei căi prin care lumina din ochi poate activa circuitul durerii: prin conuri și bastonașe, prin IPRGCs, și prin celule melanopsinice ganglionare în afara retinei. Este posibil că căile aferente trigeminale intraoculare sunt direct activate de cele extraretiniene. Prezența globilor oculari este strict necesară pentru producerea fotofobiei, fapt confirmat prin dispariția acesteia la enucleația globilor oculari [62].

Particularitățile fotofobiei în migrenă. Migrena este suferința cea mai frecvent asociată cu fotofobia. Este comod de a studia fenomenul fotofobiei în cadrul migrenei pentru că simptomul dat este intermitent și pacientul cu migrenă poate fi concomitent și în grupul de control.

Nosedá et al., examinând pacienții cu fotofobie asociată cu migrenă, au ajuns la concluzia că majoritatea lor au defecte specifice în căile vizuale cu afectarea excitabilității corticale și aura vizuală e direct corelată cu disfuncția occipitală [59].

Denuelle et al. a folosit tomografia cu emisia de pozitroni ^{15}O (PET) pentru a examina răspunsul cerebral la lumină în timpul atacului migrenos, după tratament cu sumatriptan și în perioada interictală. Autorii au demonstrat că luminozitatea ce provoacă durere în timpul atacului, este inofensivă în perioada interictală sau pe fond de tratament. Stimulul fotofobic induce o creștere semnificativă a fluxului sangvin cortical în timpul crizei migrenoase. În perioada interictală hiperactivitatea corticală occipitală persistă [70].

Tratamentul fotofobiei. Deseori rezolvarea problemei tratamentului fotofobiei la pacienții cu migrenă le revine neuro-oftalmologilor, ceea ce provoacă unele întrebări. Există oare un tratament efectiv al fotofobiei? Cele expuse în literatură sunt majoritatea raporturi de cazuri clinice și doar câteva studii efectuate pe număr mic de pacienți.

Unele aspecte ale filtrelor spectrale

Pacienții cu fotofobie severă ce obișnuiesc să poarte ochelari cu lentile foarte întunecate trebuie încurajați să refuze la ele, înlocuindu-le cu lentile mai luminoase. Purtând permanent ochelari cu lentile întunecate pacienții își sporesc des adaptarea la lumină, pe când câteva tipuri de filtre spectrale sunt destul de eficiente în combaterea fotofobiei. În fotofobia provocată de degenerescență de conuri, sunt folosite cu succes lentilele cu filtre spectrale roșii [71,72], pe când în migrenă ele sunt neefective, din contra exacerbând fotofobia [66].

Unele filtre spectrale sunt folosite cu succes în migrenă. Good et al. au ajuns la concluzia ca filtrele spectrale FL-41, de culoare roza, reduc frecvența atacurilor migrenoase, reduc intensitatea fotofobiei în timpul crizei migrenoase, cât și între crize. Filtrele spectrale FL-41 filtrează 80% din spectrul de o lungime scurtă ameliorând fotofobia [29].

Bibliografie

1. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Headache Classification Committee of the International Headache Society*. Cephalalgia. 1988;8 (Suppl 7):1–96
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders*. Cephalalgia. 2004;24:1–160.
3. Trobe J.D. *Photophobia in anterior visual pathway disease*. J Neuroophthalmol. 2002;22:1–2.
4. *Webster's New World Dictionary*. Cleveland: The World Publishing Company; 1968.
5. Lebensohn J. *The nature of photophobia*. Arch Ophthalmol. 1934;12:380–383.
6. Cummings J.L., Gittinger J.W., *Central dazzle. A thalamic syndrome?* Arch Neurol. 1981;38:372–374.
7. Loewenfeld I. *The Pupil: Anatomy, Physiology, and*

- Clinical Applications*. Detroit: Wayne State University Press; 1993. The “dazzling” syndrome; p. 1200.
8. Fine P.G., Digre K.B. *A controlled trial of regional sympathectomy in the treatment of photo-oculodysnia syndrome*. J Neuroophthalmol. 1995;15:90–94.
 9. Burstein R., Cutrer M.F., Yarnitsky D. *The development of cutaneous allodynia during a migraine attack: clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine*. Brain. 2000;123 (Pt 8):1703–1709.
 10. Pflugfelder S.C. *Tear Dysfunction and the Cornea: LXVIII Edward Jackson Memorial Lecture*. Am J Ophthalmol. 2011;152:900–909. e901.
 11. Karmel M. [Accessed November 18, 2011]; *Addressing the pain of corneal neuropathy*.
 12. Prokofyeva E., Troeger E., Wilke R., Zrenner E. *Early visual symptom patterns in inherited retinal dystrophies*. Ophthalmologica. 2011;226:151–156.
 13. Simunovic M.P., Moore A.T. *The cone dystrophies*. Eye (Lond) 1998;12 (Pt 3b):553–565.
 14. Lamonte M., Silberstein S.D., Marcelis J.F. *Headache associated with aseptic meningitis*. Headache. 1995;35:520–526.
 15. Welty T.E., Horner T.G. *Pathophysiology and treatment of subarachnoid hemorrhage*. Clin Pharm. 1990;9:35–39.
 16. Kawasaki A, Purvin VA. *Photophobia as the presenting visual symptom of chiasmal compression*. J Neuroophthalmol. 2002;22:3–8.
 17. Fricke B., Andres K.H., Von Düring M. *Nerve fibers innervating the cranial and spinal meninges: morphology of nerve fiber terminals and their structural integration*. Microsc Res Tech. 2001;53:96–105.
 18. Waddell P.A., Gronwall D.M. *Sensitivity to light and sound following minor head injury*. Acta Neurol Scand. 1984;69:270–276.
 19. Vos P.E., Battistin L., Birbamer G., Gerstenbrand F., Potapov A., Prevec T., Stepan Ch.A., Traubner P., Twijnstra A., Vecsei L., von Wild K. *EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force*. Eur J Neurol. 2002;9:207–219.
 20. Bohnen N., Twijnstra A., Wijnen G., Jolles J. *Tolerance for light and sound of patients with persistent post-concussional symptoms 6 months after mild head injury*. J Neurol. 1991;238:443–446.
 21. Berardelli A., Rothwell J.C., Day B.L., Marsden C.D. *Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia*. Brain. 1985;108 (Pt 3):593–608.
 22. Anderson R.L., Patel B.C., Holds J.B., Jordan D.R. *Blepharospasm: past, present, and future*. Ophthalmol Plast Reconstr Surg. 1998;14:305–317.
 23. Adams W.H., Digre K.B., Patel B.C., Anderson R.L., Warner J.E., Katz B.J. *The evaluation of light sensitivity in benign essential blepharospasm*. Am J Ophthalmol. 2006;142:82–87.
 24. Choi J.Y., Oh K., Kim B.J., Chung C.S., Koh S.B., Park K.W. *Usefulness of a photophobia questionnaire in patients with migraine*. Cephalalgia. 2009;29:953–959.
 25. Lipton R.B., Dodick D., Sadowsky R., Kolodner K., Endicott J., Hettiarachchi J., Harrison W. *A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study*. Neurology. 2003;61:375–382.
 26. Drummond P.D., Woodhouse A. *Painful stimulation of the forehead increases photophobia in migraine sufferers*. Cephalalgia. 1993;13:321–324.
 27. Vanagaite J., Pareja J.A., Storen O., White L.R., Sand T., Stovner L.J. *Light-induced discomfort and pain in migraine*. Cephalalgia. 1997;17:733–741.
 28. Vincent A.J., Spierings E.L., Messinger H.B. *A controlled study of visual symptoms and eye strain factors in chronic headache*. Headache. 1989;29:523–527.
 29. Good P.A., Taylor R.H., Mortimer M.J. *The use of tinted glasses in childhood migraine*. Headache. 1991;31:533–536.
 30. Chronicle E.P., Mulleners W.M. *Visual system dysfunction in migraine: a review of clinical and psychophysical findings*. Cephalalgia. 1996;16:525–535. discussion 523.
 31. Drummond P.D. *A quantitative assessment of photophobia in migraine and tension headache*. Headache. 1986;26:465–469.
 32. Irimia P., Cittadini E., Paemeleire K., Cohen A.S., Goadsby P.J. *Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias*. Cephalalgia. 2008;28:626–630.
 33. Cittadini E., Goadsby P.J. *Hemicrania continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications*. Brain. 2010;133:1973–1986.
 34. Cooper A.D., Josephs K.A. *Photophobia, visual hallucinations, and REM sleep behavior disorder in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: a prospective study*. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15:59–61.
 35. Hills W., Warner J.E., Katz B.J., Chelune G., Foster N., Steffens J., Thulin P., Chin S., Digre K. *American Academy of Neurology. Chicago: 2008. Neuro-ophthalmic findings that may reliably differentiate progressive supranuclear palsy and Parkinson’s disease*.
 36. Kellner M., Wiedemann K., Zihl J. *Illumination perception in photophobic patients suffering from panic disorder with agoraphobia*. Acta Psychiatr Scand. 1997;96:72–74.
 37. Shirani A., St. Louis E.K. *Illuminating rationale and uses for light therapy*. J Clin Sleep Med. 2009;5:155–163.
 38. Gerbaldo H., Thaker G. *Photophilic and photophobic behaviour in patients with schizophrenia and depression*. Can J Psychiatry. 1991;36:677–679.
 39. Weller M., Wiedemann P. *Hysterical symptoms in ophthalmology*. Doc Ophthalmol. 1989;73:1–33.
 40. Burton H. *Somatic sensation from the eye*. In: Hart WM, editor. *Adler’s Physiology of the Eye*. St. Louis: Mosby Year Book; 1992. pp. 71–100.
 41. Edvinsson L., Uddman R. *Neurobiology in primary headaches*. Brain Res Brain Res Rev. 2005;48:438–456.
 42. Goadsby P.J., Charbit A.R., Andreou A.P., Akerman S., Holland P.R. *Neurobiology of migraine*. Neuroscience. 2009;161:327–341.

43. Goadsby P.J. *Pathophysiology of migraine*. *Neurol Clin*. 2009;27:335–338.
44. Akerman S., Holland P.R., Goadsby P.J. *Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine*. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:570–584.
45. McCann J.D., Gauthier M., Morschbacher R., Goldberg R.A., Anderson R.L., Fine P.G., Digre K.B. *A novel mechanism for benign essential blepharospasm*. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 1999;15:384–389.
46. Esteban A. *A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex*. *Neurophysiol Clin*. 1999;29:7–38.
47. Yates S.K., Brown W.F. *Light-stimulus-evoked blink reflex: methods, normal values, relation to other blink reflexes, and observations in multiple sclerosis*. *Neurology*. 1981;31:272–281.
48. Pearce J.M. *Observations on the blink reflex*. *Eur Neurol*. 2008;59:221–223.
49. Zaidi F.H., Hull J.T., Peirson S.N., Wulff K., Aeschbach D., Gosley J.J., Brainard G.S., Gregory-Evans K., Rizzo J., Czeisler C.A., Foster R.G., Lockley S.W. *Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina*. *Curr Biol*. 2007;17:2122–2128.
50. Nosedá R., Burstein R. *Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia*. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:197–202.
51. Amini A., Digre K., Couldwell W.T. *Photophobia in a blind patient: An alternate visual pathway. Case report*. *J Neurosurg*. 2006;105:765–768.
52. Guler A.D., Ecker J.L., Lall G.S., Haq S., Altimus C.M., Lido H.W., Barnard A.R., Cahill H., Badea T.C., Zhao H., Hankins M.W., Berson D.M., Lucas R.J., Yau K.W., Haltar S. *Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision*. *Nature*. 2008;453:102–105.
53. Kawasaki A., Kardon R.H. *Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*. *J Neuroophthalmol*. 2007;27:195–204.
54. Berson D.M., Dunn F.A., Takao M. *Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock*. *Science*. 2002;295:1070–1073.
55. Do M.T., Yau K.W. *Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*. *Physiol Rev*. 2010;90:1547–1581.
56. Schmidt T.M., Chen S.K., Hattar S. *Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions*. *Trends Neurosci*. 2011;34:572–580.
57. Xue T., Do M.T., Riccio A., Jiang Z., Hsieh J., Wang H.C., Merbs S.L., Welsbie D.S., Yoshioka T., Weissgerber P., Stolz S., Flockerzi V., Friechel M., Simon M.I., Clapham D.E., Yau K.W. *Melanopsin signalling in mammalian iris and retina*. *Nature*. 2011;479:67–73.
58. Okamoto K., Thompson R., Tashiro A., Chang Z., Bereiter D.A. *Bright light produces Fos-positive neurons in caudal trigeminal brainstem*. *Neuroscience*. 2009;160:858–864.
59. Nosedá R., Constandil L., Bourgeois L., Chalus M., Villanueva L. *Changes of meningeal excitability mediated by corticotrigeminal networks: a link for the endogenous modulation of migraine pain*. *J Neurosci*. 2010;30:14420–14429.
60. Llinas R.R., Steriade M. *Bursting of thalamic neurons and states of vigilance*. *J Neurophysiol*. 2006;95:3297–3308.
61. Dolgonos S., Ayyala H., Evinger C. *Light-induced trigeminal sensitization without central visual pathways: another mechanism for photophobia*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:7852–7858.
62. Custer P.L., Reistad C.E. *Enucleation of blind, painful eyes*. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2000;16:326–329.
63. Vanagaite Vingen J., Stovner L.J. *Photophobia and phonophobia in tension-type and cervicogenic headache*. *Cephalalgia*. 1998;18:313–318.
64. Wirtschafter J.D., Bourassa C.M., Dow R.S. *The quantitative study of photophobia*. *Trans Am Neurol Assoc*. 1963;88:291–293.
65. Marks L. *Brightness and equivalent intensity of intrinsic light*. *Vision Res*. 1973;13:371–382.
66. Main A., Vlachonikolis I., Dowson A. *The wavelength of light causing photophobia in migraine and tension-type headache between attacks*. *Headache*. 2000;40:194–199.
67. Brainard G.C., Sliney D., Hanifin J.P., Glickman G., Byrne B., Greeson J.M., Jassen S., Gerna E., Rollag M.D. *Sensitivity of the human circadian system to short-wavelength (420-nm) light*. *J Biol Rhythms*. 2008;23:379–386.
68. Moulton E.A., Becerra L., Borsook D. *An fMRI case report of photophobia: activation of the trigeminal nociceptive pathway*. *Pain*. 2009;145:358–363.
69. Malecaze F.J., Boulanouar K.A., Demonet J.F., Guell J.L., Imbert M.A. *Abnormal activation in the visual cortex after corneal refractive surgery for myopia: demonstration by functional magnetic resonance imaging*. *Ophthalmology*. 2001; 108:2213–2218.
70. Denuelle M., Bouloche N., Payoux P., Fabre N., Trotter Y., Geraud G. *A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks*. *Neurology*. 2011;76:213–218.
71. Rajak S.N., Currie A.D., Dubois V.J., Morris M., Vickers S. *Tinted contact lenses as an alternative management for photophobia in stationary cone dystrophies in children*. *J AAPOS*. 2006;10:336–339.
72. Park W.L., Sunness J.S. *Red contact lenses for alleviation of photophobia in patients with cone disorders*. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:774–775.
73. Karanovic O., Thabet M., Wilson H.R., Wilkinson F. *Detection and discrimination of flicker contrast in migraine*. *Cephalalgia*. 2011;31:723–736.

MONITORIZAREA AMBULATORIE A TENSIUNII ARTERIALE ÎN PRACTICA NEUROLOGICĂ: Repere bibliografice

Oxana Grosu¹ – d.ș.m., cercetător științific, Ion Moldovanu^{1,2} – d.h.ș.m., prof.univ.,
Stela Odobescu¹ – d.h.ș.m., conf. cercet., Lilia Rotaru¹ – d.ș.m., conf. cercet.,

Galina Corcea¹ – d.ș.m., cercetător științific,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail: nicolenco.oxana@gmail.com, tel: 079562814.

Rezumat

Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale este o metodă utilă în evaluarea profilului circadian al tensiunii arteriale, presiunii pulsatile, variabilității ritmului cardiac la pacienții cu accident vascular, demență vasculară, apnee în somn, tulburări vegetative.

Cuvinte-cheie: monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale, profil circadian, variabilitatea ritmului cardiac, patologii neurologice

Summary: Ambulatory blood pressure monitoring in neurological practice: Literature review

Ambulatory blood pressure monitoring is a useful tool in the evaluation of circadian blood pressure profile, pulsatile pressure, heart rate variability in patients with stroke, vascular dementia, sleep apnea, autonomic nervous system disease.

Key words: ambulatory blood pressure monitoring, circadian profile, heart rate variability, neurological pathologies

Резюме: Амбулаторное мониторирование артериального давления в неврологической практике: Библиографический очерк

Амбулаторное мониторирование артериального давления является полезным методом для оценки суточного профиля артериального давления, пульсирующего давления, variability сердечного ритма у пациентов с инсультом, сосудистой деменции, апноэ сна, вегетативными расстройствами.

Ключевые слова: мониторинг амбулаторного артериального давления, циркадный профиль, variability ритма сердца, неврологические патологии

Introducere. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA) este o metodă neinvazivă de evaluare a hipertensiunii arteriale, ce permite stratificarea și precizarea riscului cardiovascular, ce corelează cu afectarea organelor țintă. În pofida numărului în creștere al pacienților tratați de HTA în ultimii ani, procentul celor care reușesc să mențină cifre adecvate de presiune arterială este insuficient. Astfel, că depistarea și menținerea cifrelor adecvate ale tensiunii arteriale poate fi efectuată doar prin măsurări repetate – acesta este obiectivul principal în controlul adecvat al TA. Măsurarea tensiunii arteriale prin metoda clasică cu sfigmomanometru rămâne metoda de aur în evaluarea și managementul pacientului hipertensiv, deși, se pot produce greșeli în timpul măsurării [1]. În ajutor clinicienilor se adresează o metodă relativ nouă de măsurare și evaluare a tensiunii arteriale care se numește monitorizarea arterială a tensiunii arteriale (MATA).

Discuții: MATA este un instrument util în determinarea și evaluarea HTA ce oferă oportunitatea de a determina impactul stilului de viață asupra tensiunii arteriale la un subiect ce continuă activitățile sale cotidiene [2], oferă informații despre influența com-

portamentului asupra presiunii arteriale [3]. Studiile recente demonstrează că MATA este net superioară metodei convenționale de măsurare a TA, în vederea prognoșticării riscului cardiovascular și corelează cu afectarea organelor țintă [4]. Monitoarele moderne utilizează două metode de determinare a presiunii arteriale: auscultatorie (determină sunetele Korotkoff cu ajutorul unui microfon piezoelectric) sau oscilatorie (determină vibrațiile arterei brahiale), sau combinație a ambelor tehnici. Metoda este indicată în: evaluarea primară a HTA, hipertensiune de halat alb, hipertensiunea indusă de sarcină, evaluarea tratamentului antihipertensiv, salturi tensionale, neuropatie autonomă, hipotensiune ortostatică, HTA mascată. MATA mai este utilă în evaluarea pacientului cu prehipertensiune, deoarece decizia de a administra preparate hipotensive la un pacient cu HTA gr I, fără afectarea organelor țintă, fără anamnezic eredito-lateral sau etiologie secundară - poate fi dificilă. De asemenea, este utilă în evaluarea eficienței tratamentului administrat și elucidarea cauzelor rezistenței la tratament [5].

Monitorizarea evaluează următoarele trei grupe de parametri: 1. valorile medii diurne, nocturne și 24

ore ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD), frecvenței contracțiilor cardiace (FCC), presiunii pulsatile (PP); 2. profilul circadian al tensiunii arteriale - creșterea matinală și scăderea nocturnă a tensiunii arteriale, indicele diurn (ID), frecvența contracțiilor cardiace (FCC) cu indicele circadian; 3. variabilitatea presiunii arteriale și a frecvenței cardiace.

Un alt parametru evaluat de MATA este variația circadiană sau profilul circadian a presiunii arteriale descrisă pentru prima dată în 1898 de către Hill, apoi demonstrată în 1901 de Bruel cu pletismograf de sticlă. Profilul circadian al tensiunii arteriale este rezultatul influenței mai multor factori: afectarea comportamentului ciclic zi/noapte, activitate fizică exagerată, stres mintal, postură, fenomene de mediu, temperatura externă, ritm circadian endogen neural, endocrin, hemodinamic și al sistemului renină-angiotensină [9]. Se cunoaște că pe perioada diurnei valorile presiunii arteriale variază: are loc scăderea fiziologică a tensiunii arteriale nocturnă - fenomenul „dipping” apoi creșterea matinală; sau poate avea loc lipsa scăderii - „non-dipping”, scădere exagerată - „over-dipping” sau chiar creșterea - „reverse dipping”. Valoarea indicelui circadian după care profilul circadian poate fi considerat „dipping” a fost arbitrar considerat 10 - 20%, deoarece în majoritatea studiilor efectuate la sănătoși se încadra în această limită [10, 11]. Valorile crescute ale tensiunii arteriale pe perioada diurnă la persoanele active ziua, normotensive sau cu hipertensiune necomplicată, este datorat tonusului simpatic dominant. Scăderea valorilor a TA nocturne, în somn, sunt determinate de scăderea influenței tonusului simpatic, creșterea celui parasimpatic, scăderea concentrației constituenților sistemului renină-angiotensină - aldosteron și creșterea peptidei natriuretice și al oxidului nitric ce sunt vasodilatatori [12]. În 1988 O’Braien și autorii au raportat că un profil circadian anormal al tensiunii arteriale cu scădere insuficientă nocturnă (profilul „non-dipping”) duce la creșterea riscului cardiovascular. Se întâlnește în disfuncție autonomă, scăderea sensibilității baroreceptorilor, alterarea profilului circadian al aportului de sare, apnee în somn, congestie cardiacă, diabet zaharat și se poate datora activității crescute ziua, calitate proastă a somnului, activitate simpatică excesivă, creșterea volumului circulant în urma unor patologii cardiace sau renale [13], scăderea complianței arteriale și obezitate [14], ceea ce crește riscul cardiovascular și frecvența afectării substanței albe cerebrale [15]. Până la 30% din hipertensivi pot prezenta profilul „non-dipping”, iar incidența crește cu vârsta și severitatea HTA [18]. Hoshida și autorii au demonstrat că hipertensivii vârstnici ce prezintă profilul circadian „extreme dipping” sau „over dipping” prezintă rată

crescută de modificări silențioase a substanței albe (lacune și leucoaraoză) depistate la IRM comparativ cu hipertensivii cu profilul „dipping” [19]. La acești pacienți administrarea tratamentului antihipertensiv poate crește riscul de AVC prin scăderea perfuziei cerebrale. Un alt studiu ce a utilizat MATA la pacienții după AVC ischemic a demonstrat o rată crescută de recurențe la pacienții cu profilul circadian „dipping” ce administrau tratament antihipertensiv comparativ cu cei cu profilul „non-dipping” [20]. De asemenea, au fost descrise cazuri la subiecții cu profilul circadian „extreme dipping” care au dezvoltat AVC în timpul tratamentului antihipertensiv [21, 22]. Studiul Ohasama arată că eficiența tratamentului antihipertensiv la vârstnicii japonezi variază în dependență de profilul circadian al TA. Dintre cei cu HTA sistolică izolată eficiența tratamentului antihipertensiv a fost limitată în grupele cu profiluri circadiene extreme („extreme dipping” și „reverse dipping”) comparativ cu grupele intermediare („dipping” și „non-dipping”). Rata de reducere a AVC a fost cu 5% mai scăzută la cei cu tratament antihipertensiv comparativ cu cei fără tratament în grupele cu profiluri circadiene extreme, și 57% diferență dintre cei cu și, fără medicamente antihipertensive în grupele cu profiluri medii („dipping/ non-dipping”). Aceasta demonstrează că tratamentul antihipertensiv prescris pe baza măsurărilor diurne este inefectiv în grupele extreme de profil circadian [23]. Profilul „non-dipping” la subiecții cu și fără AVC este asociat cu atrofia cerebrală (preponderent fronto-temporală) și performanțe funcționale scăzute. Acest profil alături de valorile TA trebuie considerat factor de risc CV [24]. Nagai și colaboratorii au demonstrat că profilul „non - dipping” corelează cu atrofia cerebrală la hipertensivii în vârstă [25]. Autorii presupun câteva mecanisme patofiziologice implicate: dereglarea balanței simpatovagale, alterarea structurală vasculară, scăderea excreției de Na diurnă, obezitate abdominală și sedentarism. Profilul circadian „non-dipping” este asociat cu dezvoltarea mai pronunțată a hipertrofiei ventricolului stâng, iar profilul circadian izolat sistolic este mai periculos decât profilul circadian „non-dipping” izolat diastolic sau mixt (sistolic/diastolic), prezentând afectare mai pronunțată a organelor țintă [26]. Există date referitor la reproductibilitatea profilului circadian la măsurări repetate. Un studiu recent pe 600 pacienți ce au efectuat 48 de ore MATA a demonstrat că 1 din 5 pacienți a schimbat profilul la a doua zi de monitorizare [27].

O altă caracteristică importantă este presiunea pulsatilă (PP) pentru 24 de ore considerată un marker pentru patologii cardiovasculare. PP este un predictor independent al riscului de AVC, prezentând riscul

relativ de 1,3, dar devine ne semnificativă după ajustarea la vârstă [28]. Creşterea cu fiecare 10 mmHg a PP 24 h creşte cu 73% riscul de evenimente cardiovasculare fatale. Acest parametru reflectă efectul presor asupra organelor ţintă şi este considerat un indice indirect al rigidităţii peretelui vascular („arterial stiffness”), larg interpretat ca un marker de ateroscleroză [29]. Studiile clinice arată că PP creşte cu vârsta, în special la femeile postmenopauzale, datorită deficitului estrogenic ce provoacă disfuncţie endotelială vasculară [30]. Nu doar valoarea diurnă, dar în special valoarea PP nocturnă este asociată cu risc crescut de AVC, iar scăderea insuficientă a PP este asociată cu atrofie cerebrală mai pronunţată şi perfuzie cerebrală redusă comparativ cu subiecţii de control [22].

Prima descriere detaliată a modificărilor ce se produc cu TA şi FCC pe parcursul a 24 de ore a fost efectuată de grupul de cercetători din Oxford, care au implementat monitorizarea intraarterială continuă [31]. Aplicarea acestei tehnici a permis evidenţierea faptului că TA şi FCC variază continuu la subiecţii sănătoşi şi gradul acestor fluctuaţii diferă [32]. TA diurnă, nocturnă şi pentru 24 ore, obţinute prin metode invazive sau non-invazive, au un grad mai mare de corelaţie cu afectarea organelor ţintă şi alte riscuri cardiovasculare, decât TA măsurată clinic. Dar pe lângă creşterea valorilor TA importanţă are şi variabilitatea TA pentru afectarea organelor ţintă, morbiditate şi mortalitate cardiovasculară [24]. Variabilitatea poate fi măsurată prin înregistrarea continuă a TA pe perioade lungi (24 ore) sau scurte (30 min). Variabilitatea TA calculată prin devierea standard a valorii medii pentru 24 de ore demonstrează că gradul de fluctuaţii a fost crescut la hipertensivi comparativ cu normotensivii şi la vârstnici comparativ cu tinerii. Variabilitatea pulsului, calculată ca deviere standard al mediei FCC, este redusă la subiecţii vârstnici sau în patologii ca: diabet zaharat, insuficienţă cardiacă congestivă, infarct de miocard şi dereglare vegetativă autonomă [33]. Atunci când TA şi FCC sunt măsurate fiecare 30 min se determină reducerea paralelă şi semnificativă atât la normotensivi, cât şi la hipertensivi, în timpul somnului. Aceste observaţii au indicat că în aceste intervale de timp rezistenţa vasculară şi cardiacă sunt supuse unei modificări paralele cu diferenţă între zi şi noapte a influenţelor exercitate de SNC ce acţionează asupra sistemului cardiovascular în mod cantitativ şi calitativ asemănător [34]. Goldstein şi aut. au demonstrat că variabilitatea crescută a TAS pentru 24 h este asociată cu atrofie cerebrală mai pronunţată, independent de vârstă [35].

Analiza de variabilitate a ritmului cardiac este o metodă statistico-matematică utilizată în evaluarea controlului autonom (vegetativ) asupra sistemului

cardiovascular, stratificarea riscului cardiovascular şi poate fi un factor predictiv independent al mortalităţii cardiovasculare [33]. Primele descrieri ale metodei vin din anul 1773, când Hales în cartea sa „Haemastatics” descrie perioada de timp dintre contracţii pe electrocardiogramă. Recunoaşte variaţia primară (între contracţii, de frecvenţă joasă), secundară (asociată cu respiraţia), terţiară (variaţii lente pe minut, de frecvenţă joasă), variaţii circadiene (nocturnă/diurnă, frecvenţă foarte joasă). În anul 1965 Hon şi Lee au observat în timpul stresului fetal modificarea lungimii intervalului dintre două contracţii cardiace (R-R interval). Variabilitatea ritmului cardiac reprezintă fluctuaţii ale lungimii intervalelor R-R, ce provin de la generator autonom (vegetativ) de ritm numit oscilator intrinsec şi, este un marker non-invaziv electrocardiografic ce reflectă influenţa SNV (simpatic şi parasimpatic) asupra nodului sinusal. VRC este o metodă de evaluare a stării sistemelor reglatorii ale organismului, în special, al sistemului nervos vegetativ. VRC este privită ca rezultatul activării diferitor mecanisme reglatorii ce menţin homeostaza cardiovasculară. Studii recente au demonstrat asocierea dintre depresie şi VRC scăzută la pacienţii după infarct de miocard [36]. Pacienţii în vârstă, ce suferă de episod depresiv major au VRC redusă [37]. Totuşi, s-a presupus că anxietatea, mai mult ca depresia, influenţează negativ modularea cardiacă vagală la pacienţii după infarct de miocard [38]. Ultimele decenii a fost recunoscută o relaţie dintre sistemul nervos autonom şi mortalitatea cardiovasculară [39]. Datele experimentale ale asocierii dintre aritmii şi influenţa simpatică crescută sau influenţa vagală scăzută au spulberat eforturile de dezvoltare a unui marker autonom cantitativ. VRC ar putea fi un astfel de marker. Influenţa parasimpatică este mediată prin eliberarea de acetilcolină de nervul vag. Receptorii muscarinici răspund la acetilcolină prin creşterea permeabilităţii membranei celulare la K, influenţa simpatică este mediată prin epinefrină şi norepinefrină. Deci, în aşa condiţii tonusul vagal este prevalent şi variaţia perioadelor cardiace este dependentă de modularea vagală. Activitatea vagală şi simpatică interacţionează constant. Activitatea vagală este partea componentă a parametrului de frecvenţă înaltă (HF), observată în cercetări clinice şi experimentale prin stimularea electrică a nervului vag, blocada receptorilor muscarinici şi vagotomie [40]. Mai controversată este interpretarea parametrului de frecvenţă joasă (LF) care este considerat de unii - markeri ai modulării simpatică şi de alţii un parametru ce include influenţe atât vagale, cât şi simpatică. Această discrepanţă este datorată faptului că în anumite condiţii asociate cu activarea simpatică a fost observată scăderea puterii totale a componentului LF [40].

Analiza spectrală a înregistrărilor de 24 de ore a demonstrat că la subiecții sănătoși LF și HF, exprimate în unități standardizate suportă variații circadiene și fluctuații reciproce, cu creșterea prevalenței valorilor LF diurnă și HF nocturnă [41]. La înregistrările de lungă durată HF și LF constituie 5% din puterea totală, iar celelalte 95% sunt atribuite componentelor de frecvență joase (ULF) și foarte joase (VLF), deși, corelațiile fiziologice ale lor sunt puțin cunoscute. LF și HF pot crește în diferite condiții: LF - la tilt test, poziție verticală, stres mental, exerciții moderate la subiecți sănătoși și la HTA moderată, activitate fizică; HF - la respirație controlată, stimulare cu rece și stimuli rotatorii [41]. Măsurarea VRC poate fi evaluată prin mai multe metode, cea mai simplă este analiza de timp (time domain). În această metodă ritmul cardiac, sau intervalele dintre două contracții succesive (NN interval), la orice moment sunt evaluate: media intervalelor NN, diferența dintre intervalul NN cel mai lung și cel mai scurt, diferența dintre ritmul cardiac diurn și nocturn. Alte metode sunt variații ale ritmului cardiac la respirație, tilt test, manevra Valsalva, infuzie de fenilefrină. Dacă înregistrarea este destul de lungă atunci pot fi aplicate metode statistice de analiză: deviația standard al intervalelor NN (SDNN) ce este rădăcina pătrată a varianței. Deoarece varianța este matematic egală cu puterea totală a analizei spectrale, deci SDNN reflectă toate componentele ciclice responsabile de variabilitate în timpul înregistrării. VRC crescută este un semn de adaptare bună la factori de stres, ce este caracteristic unui organism sănătos cu mecanisme vegetative eficiente. Contrar, VRC scăzută este un indicator al adaptării insuficiente a sistemului nervos vegetativ la factori de stres [42]. Parametrii de timp pot fi obținuți de la înregistrarea de lungă durată și reprezintă activitatea simpatică și parasimpatică, dar nu pot permite diferențierea dintre creșterea tonusului simpatic sau descreșterea celui parasimpatic. HF - corespunde cu fluctuațiile respiratorii și este un indicator al influenței vagale asupra cordului. LF - este rezultatul acțiunii concomitente ale simpaticului și parasimpaticului cu predominarea celui simpatic. VLF și ULF sunt slab corelate fiziologic, dar se presupune că reprezintă influența sistemului renină-angiotensină-aldosteron, termoreglare și tonusul vasomotor [43]. L/F ratio reprezintă balanța simpato vagală. VRC este utilizat pentru evaluarea în diferite patologii: boală coronară [44], cardiomiopatie [45], hipertensiune arterială [46], infarct de miocard [47], moarte subită [48], diabet [49]. În patologii ca HTA, infarct de miocard, ateroscleroză indicii VRC sunt reduși [50]. Menezes și col. au determinat indici scăzuți la hipertensivi comparativ cu sănătoșii la analiza variabilității ritmului cardiac, posibil dato-

rită hiperactivității simpatică [51]. Studiile anterioare arată că VRC scade cu vârsta și mai pronunțat la femei, iar exercițiul fizic poate încetini acest proces. S-a presupus că scăderea nivelului de hormoni în timpul menopauzei poate fi responsabil de scăderea VRC la femei, iar influența vagală crescută și simpatică scăzută la femei comparativ cu bărbații de aceeași vârstă sugerează că nu doar nivelul de hormoni este responsabil de modificare VRC cu vârsta [52]. În populația pacienților migrenoși sunt cunoscute puține studii ce au utilizat VRC, fiind utilizate preponderent alte metode de examinare a sistemului nervos vegetativ cu rezultate contradictorii. Studiile funcției cardiovasculare au raportat atât hipofuncția simpatică, cât și hiperfuncția simpatică [53]. Au fost utilizate probe cardiorespiratorii pentru a evalua influența sistemului nervos simpatic și parasimpatic [54]. Rezultatele sunt contradictorii, astfel la efectuarea probei ortostatice și calcularea indicelui 30/15 s-a demonstrat scăderea acestui indice la pacienții migrenoși comparativ cu controlul [55]. Au fost efectuate studii cu analiza variabilității ritmului cardiac la respirație forțată profundă, unde s-a determinat scăderea VRC [56]. Variabilitatea ritmului cardiac este o metodă utilă în evaluarea influenței sistemului nervos vegetativ în reglarea cardiovasculară și ar putea fi utilizată cu mult succes în neurologie [57, 59].

Concluzii: Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA) este o metodă pe larg utilizată în practica cardiologică și neglijată de neurologi. Evaluarea profilului circadian al tensiunii arteriale ar putea fi utilă în evaluarea subiecților cu accident vascular cerebral, demență vasculară, apnee în somn. Analiza variabilității ritmului cardiac este pe larg utilizată în vegetologie pentru evaluarea subiecților cu afecțiuni ale sistemului nervos autonom.

Bibliografie

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2007;28(12):1462-536. Epub 2007/06/15.
2. Beilin L.J. Role of automated measurements in understanding lifestyle effects on blood pressure. *Blood pressure monitoring*. 2002;7(1):45-50.
3. Pickering T.G., Schwartz J.E., James G.D. Ambulatory blood pressure monitoring for evaluating the relationships between lifestyle, hypertension and cardiovascular risk. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1995;22(3):226-31.
4. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascu-

- lar disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension. 2000;36(6):1072-8.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of hypertension. 2007;25(6):1105-87.
 6. Grosu O., Moldovanu I. Chronic migraine associated with arterial essential hypertension: ambulatory blood pressure monitoring results. Cephalalgia. 2011;31(suppl1):54.
 7. Moldovanu I., Grosu O., Creţu A. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale la pacienţii cu migrenă şi hipertensiune arterială esenţială. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei Ştiinţe medicale. 2011; 1(29):p. 71-5.
 8. Gudmundsson L. S., Thorgeirsson G., Sigfusson N., et. al. Migraine patients have lower systolic but higher diastolic blood pressure compared with controls in a population - based study of 21537 subjects. The Reykjavik Study. Cephalalgia. 2006;26:436-44.
 9. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernandez J.R., et al. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications. American journal of hypertension. 2011;24(4):383-91.
 10. Pickering T.G. Home blood pressure monitoring: a new standard method for monitoring hypertension control in treated patients. Nature clinical practice Cardiovascular medicine. 2008;5(12):762-3.
 11. White W.B., Larocca G.M. Improving the utility of the nocturnal hypertension definition by using absolute sleep blood pressure rather than the "dipping" proportion. The American journal of cardiology. 2003;92(12):1439-41.
 12. Kanabrocki E.L., George M., Hermida R., et al. Day-night variations in blood levels of nitric oxide, T-TFPI, and E-selectin. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2001;7(4):339-45.
 13. de la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. J Hum Hypertens. 2009;23(8):503-11.
 14. Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(3):508-15.
 15. Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M., et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. Hypertension. 2006;47(2):149-54.
 16. Grassi G., Borghi C. Central blood pressure as estimate of cardiovascular risk: potentials and limitations. Journal of hypertension. 2008;26(1):16-7.
 17. Hamed S.A. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. Atherosclerosis. 2009;205:15-22.
 18. Perez-Lloret S., Toblli J.E., Cardinali D.P., et al. Nocturnal hypertension defined by fixed cut-off limits is a better predictor of left ventricular hypertrophy than non-dipping. International journal of cardiology. 2008;127(3):387-9.
 19. Hoshida S., Matsui Y., Shibasaki S., et al. Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2008;31(8):1509-16.
 20. Nakamura K., Oita J., Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. Stroke. 1995;26(8):1373-8.
 21. Kario K., Kanai N., Saito K., et al. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives. Circulation. 1996;93(9):1630-3.
 22. Kario K., Pickering T.G. Blood pressure levels and risk of stroke in elderly patients. JAMA. 2000;284(8):959-60.
 23. Kikuya M., Ohkubo T., Asayama K., et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. Hypertension. 2005;45(2):240-5.
 24. Mancia G., Fagard R., et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. European heart journal. 2013;34(28):2159-219.
 25. Nagai M., Hoshida S., Ishikawa J., et al. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. Journal of hypertension. 2008;26(8):1636-41.
 26. Syrseloudis D., Tsioufis C., SA, et al. The dominant role of the systolic component of nondipping status on target-organ damage in never-treated hypertensives. American journal of hypertension. 2011;24(3):292-8.
 27. Hernandez-del Rey R., Martin-Baranera M., Sobrino J., et al. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. Journal of hypertension. 2007;25(12):2406-12. Epub 2007/11/07.
 28. Laurent S., Katsahian S., Fassot C., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke. 2003;34(5):1203-6.
 29. Safar M. [Role of arterial examination in evaluating atherosclerotic and hypertensive patients]. La Revue du praticien. 1989;39(15):1323-8. Role de l'exploration arterielle dans l'évaluation des patients atheroscléreux et hypertendus.
 30. Montalcini T., Gorgone G., Pujia A. Association between pulse pressure and subclinical carotid atherosclerosis in normotensive and hypertensive post-menopausal women. Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993). 2009;31(1):64-70. Epub 2009/01/28.
 31. Littler W.A., Honour A.J., Sleight P., Stott F.D. Continuous recording of direct arterial pressure and electrocardiogram in unrestricted man. British medical journal. 1972;3(5818):76-8.

32. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension*. 2007;25(9):1751-62.
33. Malik M., et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal*. 1996;17:354-81.
34. Mancia G., Di Rienzo M., Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension*. 1993;21(4):510-24.
35. Goldstein M. The Hypertension Prevention Trial. *Arch Intern Med*. 1990;150(11):2408-9.
36. Carney R.M., Blumenthal J.A., Freedland K.E., et al. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med*. 2005;165(13):1486-91. Epub 2005/07/13.
37. van der Kooy K.G., van Hout H.P., van Marwijk H.W., et al. Differences in heart rate variability between depressed and non-depressed elderly. *International journal of geriatric psychiatry*. 2006;21(2):147-50. Epub 2006/01/18.
38. Martens E.J., Nyklicek I., Szabo B.M., et al. Depression and anxiety as predictors of heart rate variability after myocardial infarction. *Psychological medicine*. 2008;38(3):375-83. Epub 2007/11/09.
39. Tsuji H., Venditti F.J., Jr., Manders E.S., et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(2):878-83.
40. Malliani A., Pagani M. Spectral analysis of cardiovascular variabilities in the assessment of sympathetic cardiac regulation in heart failure. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 1991;24 Suppl 1:43-53. Epub 1991/08/01.
41. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W., et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation*. 1990;81(2):537-47. Epub 1990/02/01.
42. Pumplra J., Howorka K., Groves D., et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International journal of cardiology*. 2002;84(1):1-14. Epub 2002/07/10.
43. Fukada S.Y., Tirapelli C.R., de Godoy M.A., de Oliveira A.M. Mechanisms underlying the endothelium-independent relaxation induced by angiotensin II in rat aorta. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2005;45(2):136-43. Epub 2005/01/18.
44. Carnethon M.R., Liao D., Evans G.W., et al. Does the cardiac autonomic response to postural change predict incident coronary heart disease and mortality? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of epidemiology*. 2002;155(1):48-56. Epub 2002/01/05.
45. Bittencourt M.I., Benchimol Barbosa P.R., Drummond Neto C. [Assessing autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2005;85(6):388-96. Avaliacao da funcao autonoma na cardiomiopatia hipertrofica.
46. Terathongkum S., Pickler R.H. Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *Journal of vascular nursing: official publication of the Society for Peripheral Vascular Nursing*. 2004;22(3):78-82; quiz 3-4.
47. Pecyna M.B. The level of intelligence and heart rate variability in men after myocardial infarction. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2006;57 Suppl 4:283-7.
48. Kudaiberdieva G., Gorenek B., Timuralp B. Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2007;7 Suppl 1:68-70. Epub 2007/08/01.
49. Javorka M., Trunkvalterova Z., Tonhajzerova I., et al. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. *Clinical physiology and functional imaging*. 2008;28(5):326-31. Epub 2008/05/30.
50. Carnethon M.R., Liao D., Evans G.W., et al. Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *American heart journal*. 2002;143(5):808-13. Epub 2002/06/01.
51. Menezes Ada S., Jr., Moreira H.G., Daher M.T. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2004;83(2):169-72; 5-8. Epub 2004/08/24.
52. Mercurio G., Podda A., Pitzalis L., et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *The American journal of cardiology*. 2000;85(6):787-9, A9. Epub 2002/05/10.
53. Havanka-Kanniainen H. Cardiovascular Reflex Responses During Migraine Attack. *Headache*. 1986;26:442-6.
54. Shechter A., Stewart W., Silberstein S.D., et al. Migraine and autonomic nervous system function: A population-based, case-control study. *Neurology*. 2002;58:422-7.
55. Silberstein S.D. Cardiovascular risk factors associated with migraine. *Lancet neurology*. 2005;4(7):391-2. Epub 2005/06/21.
56. Lacusta V., Corcea G., et al. Tonusul vegetativ al sistemului cardiovascular la bolnavii cu migrenă și sincope vasovagale. *Analele Științifice USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău* 2011(XII):651-8.
57. Odobescu S., Lacusta V. Variabilitatea ritmului cardiac la pacienții cu migrenă cronică. *Buletinul Academiei de Științe*. 2011;1(29):120-6.
58. Pogacnik T., Segal S., Mesec A., et al. Autonomic function testing in patients with tension-type headache. *Headache*. 1993;33(2):63-8. Epub 1993/02/01.
59. Moldovanu I., Grosu O., Odobescu S., Corcea G., Rotaru L., Crețu A. Reactivitatea cardiovasculară la pacienții cu migrenă cronică: influența vârstei și a procesului de cronicizare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale Chișinău*. 2013;vol. 2 (38):p. 18-25.

TRANSCRANIAL MAGNETIC BRAIN STIMULATION IN POST-STROKE REHABILITATION: A BRIEF REVIEW WITH A FOCUS ON MOTOR RECOVERY

Vitalii Cozac¹ – doctoral researcher, Lilia Rotaru – PhD., Andrei Uncuța,
Oleg Pascal^{1,2} – PhD, professor,

¹Institute of Neurology and Neurosurgery, Chisinau, Republic of Moldova,

²State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitsanu”, Chisinau,
Republic of Moldova

olegpascal65@gmail.com.

Summary

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a noninvasive brain stimulation method that can modulate excitability of the human cortex. It had been assumed by different research groups that suppressing the undamaged contralesional motor cortex by repetitive low-frequency rTMS or increasing the excitability of the damaged hemisphere cortex by high-frequency rTMS will promote function recovery after stroke. Thus, repetitive TMS can be an adjuvant therapy for developed neurorehabilitation strategies for stroke patients. The purpose of this brief review was to provide an overview of the methods, physiologic basis and future views of the use of inhibitory and excitatory repetitive rTMS. Recent studies have reported that rTMS can effectively facilitate neural plasticity and induce motor recovery after stroke. The best rTMS pattern has not been established, a stronger evidence behind the potential use of rTMS as clinical rehabilitative tool should be found.

Key words: neural plasticity, neurorehabilitation, transcranial magnetic stimulation

Rezumat. Stimularea magnetică transcraniană a creierului în reabilitarea post-strok: scurt reviu asupra recuperării motorii

Se prezintă o analiză în revistă a metodelor, bazelor fiziologice și potențialul viitor a aplicării tehnicilor de stimulare inhibitoare și excitatoare prin stimulare magnetică transcraniană repetată (SMTr). Stimularea magnetică transcraniană este o metodă de stimulare neinvazivă a creierului prin care este posibil de a modula excitabilitatea cortexului uman. Stimularea magnetică transcraniană poate fi aplicată ca un tratament adjuvant în programe de neuroreabilitare modernă. Mai mult, studiile recente au demonstrat că stimularea magnetică transcraniană facilitează eficient procesul de plasticitate neuronală și induce recuperarea motorie după stroke. Cu toate acestea, patternul optimal de rTMS încă nu a fost stabilit, sunt necesare dovezi mai vaste pentru implementarea rTMS ca unui instrument de reabilitare clinică.

Cuvinte-cheie: plasticitate neuronală, neurorecuperare, stimulare magnetică transcraniană

Резюме. Транскраниальная магнитная стимуляция мозга после инсульта: реабилитация двигательной функции

Проведен краткий обзор методов, физиологических основ и перспектив использования техники ингибирующей и активирующей транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Повторная ТМС является не инвазивным методом нейростимуляции, при помощи которого возможно модулировать возбудимость коры головного мозга. ТМС может применяться в качестве адъювантной терапии в современных программах нейрореабилитации для пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Последние исследования показали, что ТМС может эффективно способствовать процессу нейропластичности и вызывает восстановление двигательных функций после инсульта. Тем не менее, оптимальный паттерн применения ТМС пока невыявлено, необходимо продолжение поиска более убедительных доказательств потенциального использования ТМС как клинического инструмента реабилитационного процесса.

Ключевые слова: нейропластичность, нейрореабилитация, транскраниальная магнитная стимуляция

Stroke is the leading cause of adult disability in the world and the burden of stroke is expected to increase in the next 20 years [1]. At present, there are limited effective interventions for patients with acute stroke [2]. Consequently, the management of most patients with stroke remains primarily focused on secondary prevention and rehabilitation [3]. In addition, brain recovery and rehabilitation will also be a prioritised field in future stroke research [4].

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a focal non invasive brain stimulation technique that

can modulate excitability of the brain cortex [5]. TMS is based on the principle of electromagnetic induction. A TMS stimulator device consists of capacitors that store large electrical charges, which is connected to a casing with coil of copper wires. The coil is held tangentially to the scalp during a TMS procedure. When the stored charge is discharged to the coil, a brief and time-varying magnetic field is produced. This magnetic field penetrates through the skull, and depending on stimulation intensity, coil shape, and coil orientation, an electrical current is generated

in the cortical neurons near the coil. This current is sufficient to depolarize neuronal membranes and generate action potentials. TMS can be delivered in two main modalities: via single pulses regime or repetitively at a set number of pulses per second (repetitive TMS or rTMS). Typically, low-frequency rTMS (<5 Hz) is characterized by decreased cortical excitability, whereas high-frequency rTMS (≥ 5 Hz) is characterized by enhanced excitability [6]. Recently, also a new rTMS protocol, theta burst stimulation (TBS), was introduced which can produce longer-lasting and more stable changes in cortical excitability compared to standard rTMS [7]. Standard rTMS consists of single pulses of stimulation delivered repeatedly over a unit of time, while TBS consists of very rapidly delivered 3 pulses (at 50 Hz) every 200 ms, which can either be interrupted every few seconds [intermittent TBS (iTBS)] or can be uninterrupted (cTBS). iTBS typically increases cortical excitability, while cTBS decreases cortical excitability, and such changes in excitability over the motor cortex have shown to last for about an hour with more intense TBS methods [7].

Repetitive TMS for motor recovery following stroke aims to augment neural plasticity and improve motor function. The phenomenon is based on the so called *interhemispheric competition model*. This concept proposes that motor deficits in patients with stroke are caused by reduced output from the affected hemisphere and excessive interhemispheric inhibition from the unaffected hemisphere to the affected hemisphere [8]. According to *interhemispheric competition model* a competitive relation is assumed to exist between each cerebral hemisphere regarding cognitive, motor and sensory function. The rightward bias elicited by the left hemisphere is naturally stronger than that elicited by the right hemisphere. By this account, interhemispheric inhibitory connections that normally modulate and effectively suppress right hemispheric activity are disturbed due to damage in the left hemisphere, enabling areas in the contralesional right hemisphere to become increasingly involved via disinhibition.

Therefore, rTMS method achieves improvement in motor deficits by either increasing the excitability of the affected hemisphere or decreasing the excitability of the unaffected hemisphere [9]. Inhibitory noninvasive brain stimulation (NIBS) increases excitability in the ipsilesional motor cortex by reducing excessive interhemispheric inhibition from the contralesional motor cortex [10]. Excitatory NIBS over the affected hemisphere directly increases the excitability of the ipsilesional motor cortex [11].

During the recent years there have been made

some important researches. In 2009 Khedr et al. reported a therapeutic effect of rTMS at patients with post-stroke dysphagia [12]. Real and sham rTMS were compared at a group of 26 patients with monohemispheric stroke and post-stroke dysphagia. There were no significant differences at the baseline assessment between patients who received real rTMS and the sham group. The parameters were of 300 rTMS pulses at an intensity of 120% hand motor threshold for 5 consecutive days for each patient. Dysphagia and motor disability were assessed four times: before and immediately after the last session and then again after 1 and 2 months. Real rTMS led to a significantly greater improvement compared with sham in dysphagia and motor disability that was maintained over 2 months of follow-up. The amplitude of the motor-evoked potential (MEP) evoked by single-pulse TMS was also assessed before and at 1 month in 16 of the patients. A significant increase in the amplitude of the esophageal MEP evoked from either the stroke or non-stroke hemisphere. The authors concluded that rTMS may be a useful adjunct to conventional therapy for post-stroke dysphagia. These results need to be validated by well-designed studies.

In another study the long-term effects of combined time-locked rTMS and physical therapy (PT) intervention in chronic stroke patients with mild motor disabilities were studied (Avenanti et al., 2012) [13]. A double-blind, randomized, single-center clinical trial included a total of 30 patients. Patients received 10 daily sessions of 1 Hz rTMS over the intact motor cortex. Patients were randomly assessed to real (rTMS(R)) or sham (rTMS(S)) groups. TMS session was administered either immediately before or after PT session. Clinical assessment included dexterity, force, inter-hemispheric inhibition, and corticospinal excitability for the time of 3 months after the end of treatment. Treatment consisted of cumulative rebalance of excitability in the 2 hemispheres and a reduction of inter-hemispheric inhibition in the real TMS group. In all groups there were detected use-dependent improvements in trained abilities. These were small and transitory in sham TMS group. Greater behavioral and neurophysiologic outcomes were detected in the group with real TMS. Amongst the latter the improvements in the group receiving TMS before PT were robust and stable and in the other group (PT before TMS) the improvements showed a decline over time. The authors concluded that priming PT with inhibitory rTMS is optimal to boost use-dependent plasticity and rebalance motor excitability and suggest that time-locked rTMS is a valid and promising approach for chronic stroke

patients with mild motor impairment. Furthermore, the authors stated that further studies are needed to evaluate the effect of intervention order of time-locked rTMS in the same patients.

In 2012 Corti et al. investigated the concurrent effects of rTMS on the excitability of corticospinal pathways and upper-limb motor function in adults after stroke, they stated that conceptually rTMS could be used therapeutically to restore the balance of inter-hemispheric inhibition after stroke [14]. In this publication rTMS has been used in 2 ways: (i) low-frequency stimulation (less than or equal to 1 Hz) to the motor cortex of the unaffected hemisphere to reduce the excitability of the contralesional hemisphere or (ii) high-frequency stimulation (greater than 1 Hz) to the motor cortex of the affected hemisphere (AH) to increase excitability of the ipsilesional hemisphere. The evidence regarding the safety and effectiveness of high-frequency rTMS to the motor cortex of the AH was reviewed. The findings of this review suggested that rTMS applied to the AH is a safe technique and could be considered an effective approach for modulating brain function and contributing to motor recovery after stroke. The authors concluded that although the studies included in this review provided important information, double-blinded, sham-controlled phase II and phase III clinical trials with larger sample sizes are needed to validate this novel therapeutic approach.

Kakuda et al. (2012) in a pilot study examined the safety and feasibility of the inpatient protocol of low-frequency rTMS (LF-rTMS) and intensive occupational therapy (OT) for post-stroke patients with upper limb hemiparesis [15, 16]. The study subjects were 204 post-stroke patients with upper limb hemiparesis (mean age at admission of 58.5 +/- 13.4 years, mean time after stroke of 5.0 +/- 4.5 years). During 15-day hospitalization, each patient received 22 combined sessions of 20-min LF-rTMS (1 Hz to the contralesional hemisphere over the primary motor area) and 120-min intensive OT daily. The OT was provided after TMS session. Fugl-Meyer Assessment and Wolf Motor Function Test were performed serially. There were no adverse effects. The FMA score increased and WMFT log performance time decreased significantly at discharge, relative to the respective values at admission (change in FMA score: median at admission, 47 points; median at discharge, 51 points; $p < 0.001$ change in WMFT log performance time: median at admission, 3.23; median at discharge, 2.51; $p < 0.001$). These changes were persistent up to 4 weeks after discharge in 79 patients. Linear regression analysis found no significant relationship between baseline parameters and indexes of improvement in motor function. The

authors concluded that this combined protocol is a safe, feasible, and clinically useful neurorehabilitative intervention for post-stroke patients with upper limb hemiparesis. They stated that the effectiveness of the intervention should be confirmed in a randomized controlled study including a control group.

In a meta-analysis, Hsu et al. (2012) investigated the effects of rTMS on upper limb motor function in patients with stroke [17]. These investigators searched for RCTs published between January 1990 and October 2011 in PubMed, Medline, Cochrane, and CINAHL using the following key words: stroke, cerebrovascular accident, and repetitive transcranial magnetic stimulation. The mean effect size and a 95% CI were estimated for the motor outcome and motor threshold using fixed and random effect models. Eighteen of the 34 candidate articles were included in this analysis. The selected studies involved a total of 392 patients. A significant effect size of 0.55 was found for motor outcome (95% CI: 0.37 to 0.72). Further sub-group analyses demonstrated more prominent effects for subcortical stroke (mean effect size, 0.73; 95% CI: 0.44 to 1.02) or studies applying low-frequency rTMS (mean effect size, 0.69; 95% CI: 0.42 to 0.95). Only 4 patients of the 18 articles included in this analysis reported adverse effects from rTMS. The authors concluded that rTMS has a positive effect on motor recovery in patients with stroke, especially for those with subcortical stroke. Low-frequency rTMS over the unaffected hemisphere may be more beneficial than high-frequency rTMS over the affected hemisphere.

Thus, pairing of rehabilitative training with NIBS results in more enduring performance improvements and functional plasticity in the affected hemisphere compared with motor training or stimulation alone in patients with chronic stroke [18]. Cumulative rTMS has been shown to be important for continuous motor improvement in patients with stroke. The results of the studies indicate that neural plasticity is consolidated by rTMS intervention. Therefore, rTMS induces a more suitable environment for neural plasticity by artificially modulating the ipsilesional motor cortex, thus counteracting use-dependent plasticity impairment by facilitating plasticity in the affected hemisphere.

Further well-designed studies in larger populations are required to determine whether rTMS in stroke can improve motor function and to identify the most effective rTMS protocols for stroke treatment.

References

1. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. Stroke. *Lancet* 2008;371:1612-23.
2. Langhorne P., Sandercock P., Prasad K. Evidence-based practice for stroke. *Lancet Neurology* 2009;8:308-9.

3. Quinn T.J., Paolucci S., Sivenius J., Walker M.F., Toni D., Lees K.R., European Stroke Organisation Executive Committee, European Stroke Organisation Writing Committee. Evidence-based stroke rehabilitation: an expanded guidance document from the European Stroke Organisation (ESO) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2009;41(2):99-111.
4. Hachinski V., Donnan G.A., Gorelick P.B., Hacke W., Cramer S.C., Kaste M., et al. Stroke: working toward a prioritized world agenda. *Stroke* 2010;41(6):1084-99.
5. Lefaucheur J. P., *Methods of therapeutic cortical stimulation*. *Clin. Neurophysiol.*, 2009; 39(1):1-14.
6. Fitzgerald P. B., Fountain S., Daskalakis Z. J. *A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition*. *Clin. Neurophysiol.*, 2006;117:2584-96.
7. Huang Y. Z., Edwards M. J., Rounis E., Bhatia K. P., Rothwell J. C. *Theta burst stimulation of the human motor cortex*. *Neuron*, 2006; 45:201-6.
8. N. Takeuchi, S. Izumi. *Noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke: mechanisms and future views*. *Stroke Research and Treatment*, 2012; Article ID 584727, doi:10.1155/2012/584727.
9. Nowak D. A., Grefkes C., Ameli M., and Fink G. R. *Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand*. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2009; 23(7):641-56.
10. Fregni F., Boggio P. S., Mansur C. G. et al. *Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients*. *NeuroReport*, 2005; 16(14):1551-5.
11. Di Lazzaro V., Profice P., Pilato F. et al. *Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke*. *Cerebral Cortex*, 2010; 20(7):1523-8.
12. Khedr E.M., Abo-Elfetoh N., Rothwell J.C. *Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation*. *Acta Neurol Scand*, 2009(a);119(3):155-61.
13. Avenanti A., Coccia M., Ladavas E. et al. *Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: A randomized trial*. *Neurology*, 2012;78(4):256-64.
14. Corti M., Patten C., Triggs W. *Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: A focused review*. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012;91(3):254-70.
15. Kakuda W., Abo M., Shimizu M. et al. *A multi-center study on low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis in post-stroke patients*. *J Neuroeng Rehabil.*, 2012a;9(1):4.
16. Kakuda W., Abo M., Momosaki R. et al. *Combined therapeutic application of botulinum toxin type A, low-frequency rTMS, and intensive occupational therapy for post-stroke spastic upper limb hemiparesis*. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012b;48(1):47-55.
17. Hsu W.Y., Cheng C.H., Liao K.K. et al. *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: A meta-analysis*. *Stroke*, 2012;43(7):1849-57.
18. Naoyuki T., Izumi S. I. *Rehabilitation with Poststroke Motor Recovery: A Review with a Focus on Neural Plasticity*. *Stroke Research and Treatment*, 2013; Article ID 128641, 13 pages, doi:10.1155/2013/128641.

ROLUL ECOGRAFIEI ÎN EVALUAREA PATOLOGIEI NEUROMUSCULARE

**Daniel Alexa, Oana Arhire, Cristian Dinu Popescu,
UMF „Grigore T. Popa” Iași, Spitalul Clinic de Recuperare Iași**

Rezumat

Ecografia musculară a dobândit un loc important în diagnosticul și managementul diferitelor afecțiuni neuromusculare datorită avantajelor sale (ușor de efectuat, ieftină, neinvazivă, repetabilă, nu necesită expunerea la radiații și poate fi efectuată și în dinamică). Deși, nu există studii pe serii mari de pacienți fiecare afecțiune neuromusculară prezintă modificări specifice la examenul ecografic ce pot fi utile pentru diagnosticul diferențial. Lucrarea de față își propune să treacă în revistă posibilitățile și limitările ultrasonografiei și valoarea sa în evaluarea patologiei neuromusculare.

Summary. The role of ecography in evaluation of neuromuscular pathology

Muscular ultrasound has gained a significant place in the diagnosis and management of various muscular disorders due to its several advantages (being convenient, inexpensive, noninvasive, repeatable, providing dynamic imaging and not requiring any exposure to radiation). Although not investigated in large series of patients, different neuromuscular disorders tend to show specific changes on muscle ultrasound, which can be helpful in differential diagnosis. This work reviews the possibilities and limitations of ultrasound in muscle imaging and its value as a diagnostic tool in neuromuscular disorders.

Introducere

În mod tradițional diagnosticul bolilor musculare s-a sprijinit pe tabloul clinic combinat cu examenul microscopic al unui fragment de țesut. Și în prezent biopsia musculară rămâne metoda de referință pentru diagnosticul de certitudine în patologia musculară dar există și alte variante de explorare imagistică ce permit obținerea de informații prețioase privind morfologia și arhitectura internă a mușchiului. Dintre tehnicile testate doar scintigrafia, computer-tomografia, rezonanța magnetică și ultrasonografia sunt utilizate în practica curentă.

Pirofosfații marcați radioactiv (Tc 99-pirofosfat) au o mare afinitate pentru mușchii lezați și pot fi utilizați pentru obținerea de imagini. Scintigrafia se aplică, mai ales, în miopatii inflamatorii și în distrofii. Prin calcularea raportului dintre cantitatea de radioizotop absorbită de mușchiul lezat și de țesutul osos sănătos se obține un index care este util pentru monitorizarea progresiei bolii și răspunsul la tratament, mai ales, în polimiozită [1].

Computer-tomografia măsoară densitatea radiologică în unități Hounsfield și prin determinarea compoziției tisulare poate delimita țesutul muscular normal de cel afectat. Spre exemplu mușchiul normal conține sub 10% țesut adipos dar în distrofii acesta poate ajunge până la 90%. Scanarea CT aduce informații privind distribuția leziunilor musculare oferind astfel indicii privind cauza bolii așa cum se întâmplă în sindroamele radiculare unde atrofia musculară are un caracter selectiv [1].

Imagistica prin rezonanță magnetică oferă informații foarte detaliate privind structura internă a mușchiului. Cu ajutorul acesteia se pot depista precoce modificări subtile, focale ale morfologiei musculare și se poate urmări evoluția acestora în timp. Creșterea conținutului muscular de apă detectat cu ajutorul rezonanței magnetice poate reflecta posibile procese degenerative și regenerative anterioare înlocuirii cu țesut adipos [1].

Față de metodele imagistice descrise mai sus, ecografia are unele avantaje. Poate oferi imagini atât statice, cât și în timp real, este ieftină, repetabilă, nu este riscul expunerii la radiații ionizante și permite interacțiunea cu pacientul pe toată perioada examinării.

Principii teoretice și practice ale ecografiei

Ecografia se bazează pe emiterea și recepția de unde sonore cu o frecvență mai mare decât pragul auditiv al urechii umane de către un cristal piezoelectric situat în interiorul unei sonde sau transductor. Ultrasunetele străbat structuri cu compoziții diferite și sunt reflectate la interfața dintre materialele cu impedanțe acustice diferite [2]. Ecografia musculosche-

letală este realizată utilizând o scală de gri-uri în care imaginea este produsă într-un format alb-negru fiecare punct corespunzând unei unde reflectate. Intensitatea acestui punct depinde de structura materialului care reflectă unda. Astfel, cu cât țesutul respectiv este mai dens cu atât este mai reflectogen și imaginea de pe ecran va apare mai albă (țesutul osos este cel mai ecogen). Pe de altă parte apa reflectă cel mai puțin undele și va apare pe ecran colorată în negru. Reflectivitatea undelor este influențată de doi factori: impedanța acustică a materialelor și unghiul de incidență al undelor. Impedanța acustică este determinată de densitatea țesutului și de viteza de propagare a undelor sonore prin mediul respectiv [1]. În funcție de intensitatea ecoului imaginile pot fi clasificate în trei categorii: anecogene sau transsonice (structuri cu conținut ridicat de apă care nu reflectă ultrasunetele), hipocogene (o suprafață cu intensitate a ecoului mai mică în comparație cu o structură adiacentă) și hiperogene (formațiuni cu conținut scăzut de apă care au o intensitate a ecoului mai mare în comparație cu o structură adiacentă) [3].

Transductorul (sonda) este o componentă esențială a echipamentului ecografic și are rolul de a genera fasciculul de ultrasunete și de a recepționa undele reflectate. În prezent sunt disponibile pentru ecografia musculoscheletală transductoare liniare cu frecvența între 7,5 și 13 MHz în funcție de localizarea mușchiului. La pacienții obezi sau la examinarea unor grupe musculare profunde se utilizează sonda de 5 MHz pentru o mai bună penetranță a fasciculului sonor.

Examinarea ecografică a mușchilor se realizează inițial în repaus efectuându-se secțiuni transversale și longitudinale, cu transductorul menținut perpendicular pe fibrele musculare și alunecând încet pe suprafața de examinat. Apoi se examinează în timpul contracțiilor izometrice urmărind modificările suferite de mușchi [4].

Aspect ecografic normale

Țesutul muscular normal apare ca o structură cu ecogenitate scăzută. Mușchiul este divizat de către septuri hiperecogene reprezentând perimisiumul care înconjoară și delimitează fasciculele musculare. Astfel, în secțiune transversală (fig. 1a), mușchiul are un aspect pătat (puncte strălucitoare pe un fond întunecat – “noapte înstelată”) iar în secțiune longitudinală (fig. 1b) se observă linii hipocogene paralele formând structuri liniare sau oblice (penate). Imaginea ecografică a mușchiului este ușor de identificat și de deosebit de structurile din jur cum ar fi țesut adipos subcutanat, os, nervi sau vase sanguine. Delimitarea periferică a mușchiului este vizibilă clar deoarece epimisiumul care înconjoară mușchiul este o structură foarte ecogenă. La persoanele sănătoase semnalul

ecografic al osului este foarte puternic determinând formarea unui con de umbră care împiedică vizualizarea structurilor subiacente. Țesutul adipos subcutanat are o ecogenitate scăzută dar poate fi traversat de câteva septuri hiperecogene. Nervii și tendoanele sunt relative hiperecogene comparative cu mușchii sănătoși în timp ce vasele sanguine sunt hipo sau anecogene [5].

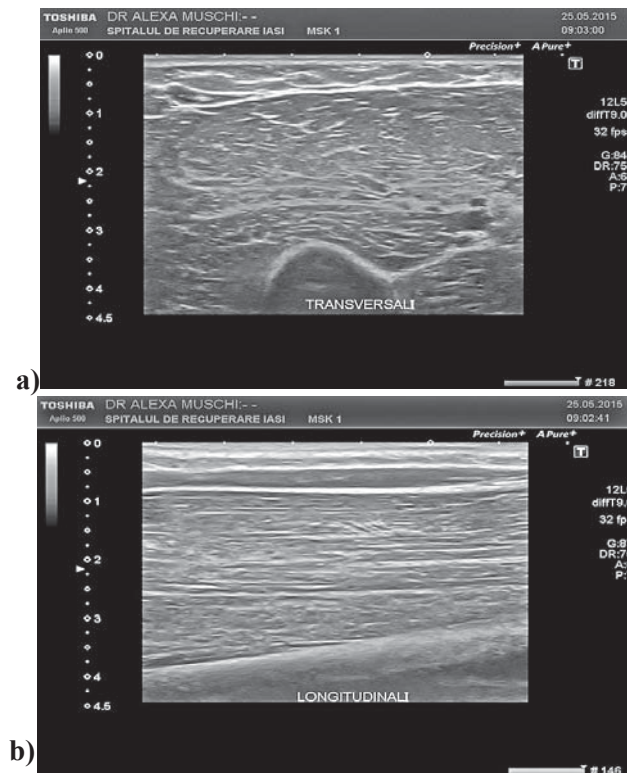


Fig. 1. Ecotextura unui mușchi normal. a. Secțiune transversală cu puncte și linii scurte strălucitoare pe fond hipoecogen. b. secțiune longitudinală cu septuri fibroadipoase hiperecogene alternând cu țesut contractil hipo/anecogen

Modificări patologice

Avantajul major al ecografiei îl reprezintă lipsa iradierii situând această metodă pe prima poziție în privința evaluării copiilor. Ecografia permite și examinarea în dinamică a mușchiului și poate vizualiza activitatea musculară patologică (de ex fasciculații) [6]. Una din limitările utilizării ecografiei o reprezintă dificultatea vizualizării mușchilor profunzi, mai ales, atunci când mai multe grupe musculare se suprapun. Un alt dezavantaj îl reprezintă dependența ridicată de operator, necesitând experiență și o tehnică de examinare strict standardizată (utilizarea unor repere anatomice evidente). În ciuda acestor neajunsuri, ultrasonografia poate fi utilizată cu încredere pentru măsurarea grosimii mușchilor și a intensității semnalului ecografic. Prin aprecierea ecogenității se pot detecta modificări patologice sau legate de vârstă ale mușchiului striat cum este cazul distrofiilor unde

apare degenerarea grăsoasă și fibrele musculare sunt înlocuite cu țesut conjunctiv. Acumularea de grăsime în interiorul mușchiului asociată cu fibroză și un grad de inflamație determină apariția de noi interfețe care vor reflecta ultrasunetele și vor crește pe de o parte ecogenitatea musculară iar pe de alta vor scădea abilitatea undelor sonore de a penetra și de a vizualiza structurile situate în profunzime. Imaginea devine mai închețată și mai omogenă, se pierde distincția dintre fasciculele musculare și septurile fibroadipoase și chiar delimitarea dintre țesutul muscular și os devine mai ștearsă și mai imprecisă ajungând până la mascarea (umbrirea) completă a osului. Pentru a cuantifica gradul de degenerescență grăsoasă au fost imaginate câteva scale printre care și scorul Heckmatt exemplificat în fig. 2 și în tabelul 1.

Tabelul 1

Scorul Heckmatt: scala vizuală de clasificare a intensității ecourilor musculare

Grad	Aspect ecografic
Grad I	Normal
Grad II	Creșterea ecogenității musculare cu păstrarea distinctă a ecourilor osoase
Grad III	Creșterea marcată a ecogenității musculare cu estomparea ecourilor osoase
Grad IV	Ecouri musculare foarte intense cu absența ecourilor osoase

Distrofiile musculare

Primele descrieri ale modificărilor musculare vizualizate ecografic în bolile neuromusculare au fost la pacienții cu distrofie musculară Duchenne. În fazele preclinice ecografia poate fi normală, dar o dată cu primele manifestări clinice aproape la toți pacienții imaginile ultrasonografice sunt modificate, evidențiind dimensiuni (grosimea) musculare normale dar cu creșterea ecogenității. La nivelul mușchilor afectați imaginea este omogenă, cu o distribuție fin granulară a hiperecogenității așa cum se poate vedea în figura 3 a. Mușchii proximali prezintă cele mai mari valori ale intensității ecografice, care în fazele avansate pot fi atât de ridicate, încât pot masca osul subiacent. Modificări similare au fost raportate și la pacienții cu distrofie Becker sau cu distrofie forma centurilor (fig. 3b), severitatea modificărilor ultrasonografice corelându-se cu vârsta și cu severitatea tabloului clinic [3].

Bolile neuronului motor

Atrofia musculară spinală determină o scădere severă a volumului muscular vizibilă prin ultrasonografie și care se acompaniază de hiperecogenitate, deși în fazele precoce ultrasonografia poate fi normală. Intensitatea ecourilor are o distribuție neomogenă

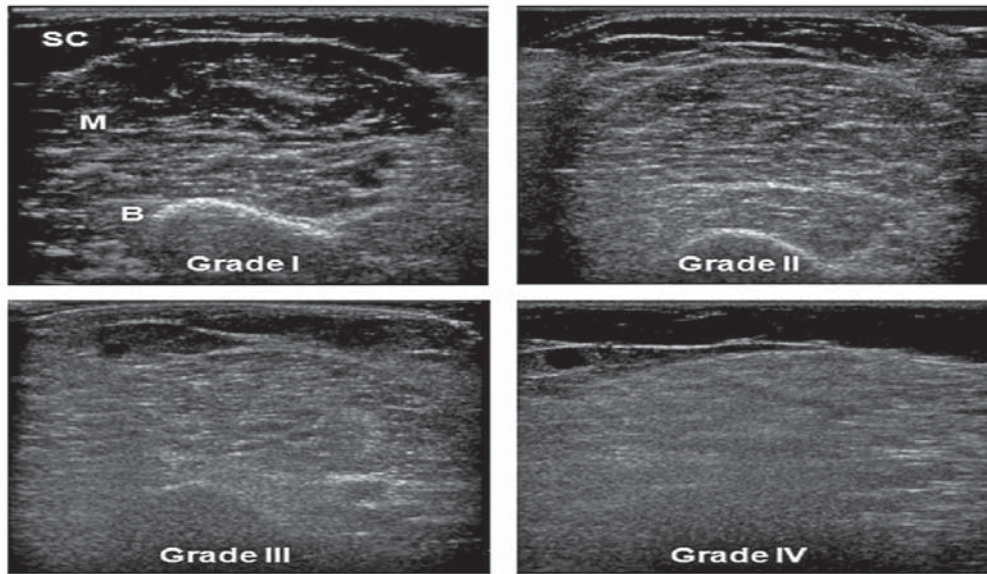


Fig. 2. Evaluarea ecografică a patologiei musculoscheletale utilizând scorul Heckmatt.

Gradul I – aspect normal al mușchiului (M) încadrat de țesut subcutanat (SC) și os (B)

Gradul II – ușoară hiperecogenitate musculară cu păstrarea reflecției osoase

Gradul III – hiperecogenitate musculară moderată cu reducerea ecourilor osoase

Gradul IV – hiperecogenitate musculară marcată cu dispariția ecourilor osoase.

corespunzând alternanței ariilor cu fibre atrofiate (arii strălucitoare, albe) cu arii cu fibre hipertrofiate (arii negre), așa cum se constată și pe speciemenle de biopsie. Structurile care se evidențiază în mod normal la nivelul mușchiului (ex fascia centrală în dreptul anterior) adeseori nu sunt vizibile. La pacienții cu intensitatea ecourilor moderat crescută delimitarea marginilor musculare este clară, dar se estompează și chiar dispare la cei sever afectați. Ecourile osoase sunt păstrate sau doar ușor diminuate [7].

Ultrasonografia la pacienții cu scleroză laterală amiotrofică relevă deasemeni scăderea volumului muscular (fig. 4), asocierea scăderii grosimii mus-

culare cu hiperecogenitate și prezența extensivă a fasciculațiilor chiar în fazele precoce ale bolii. Potențialele de fibrilație reprezintă depolarizări spontane ale fibrelor musculare care determină contracția acestora și care indică pierderea contactului cu axonul care îi inerva. Aceste potențiale de fibrilație pot fi evidențiate prin electromiografia cu ac, o tehnică invazivă și uneori inconfortabilă. Ecografele moderne dispun de o foarte bună rezoluție spațială și temporală care, deși nu sunt încă suficiente pentru a vizualiza fibrele musculare individuale, pot detecta deformările induse de fibrilațiile țesutului conjunctiv înconjurător sub forma unor oscilații neregulate

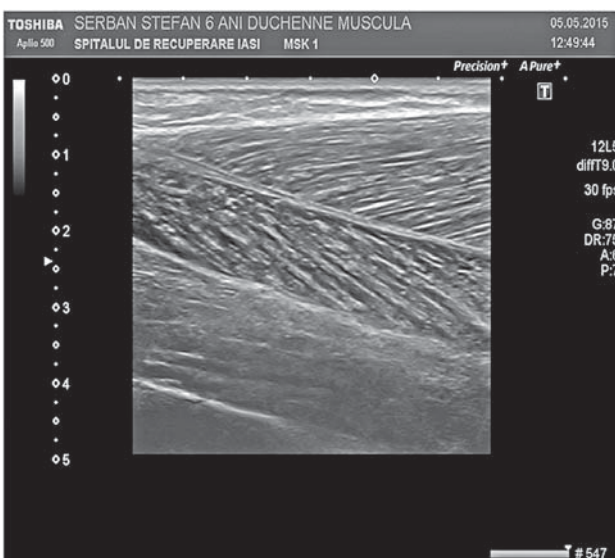
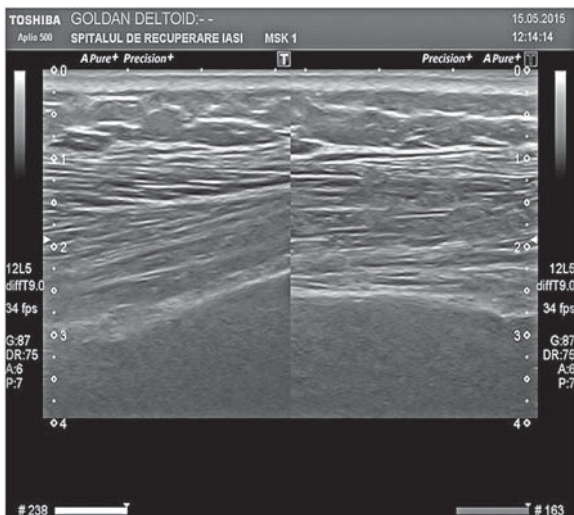


Fig. 3. a. Pseudohipertrofia gambelor la un pacient cu distrofie musculară Duchenne. Se observă creșterea moderată a ecogenității mușchiului solear.



3. b. Omoplat "înariplat" la un pacient cu distrofie musculară forma centurilor. Ecogenitate crescută a mușchiului deltoid.

în toate direcțiile cu păstrarea intactă a formei generale a mușchiului.

La pacienții suspecți de SLA diagnosticul este cu atât mai probabil cu cât sunt afectate mai multe regiuni ale corpului. Prin capacitatea de a detecta fasciculațiile și creșterea fibrozei musculare, primele semne ale degenerării neuronului motor periferic, ultrasonografia aduce argumente suplimentare pentru susținerea diagnosticului în faze precoce la pacienții cu o afectare mai limitată [8].

Miopatii inflamatorii

În miopatiile inflamatorii ultrasonografia detectează modificări specifice. Apar alterări focale cu ecogenitate crescută ce fac posibilă diferențierea de alte miopatii. În faza acută a miopatiilor inflamatorii este prezent edemul ce determină o ușoară creștere în grosime a mușchiului și o ușoară sau moderată creștere a ecogenității (fig. 5). Pe măsură ce boala avansează mușchiul devine mai hiperecogen și grosimea musculară scade. În polimiozite atrofia musculară

și hiperecogenitatea sunt mai pronunțate de obicei la membrele inferioare în timp ce în dermatomiozită extremitățile superioare și inferioare sunt afectate în mod egal. Uneori pot fi observate calcificări subcutanate sau intramusculare. Miozita cu incluziuni prezintă cel mai ridicat grad de atrofie musculară comparativ cu alte miopatii inflamatorii și o creștere marcată a intensității ecoului [9].

Cu ajutorul ecografiei pot fi diagnosticate nu doar miopatia ci și fasciita inflamatorie, situație în care perimisiumul apare mai îngroșat. În fasciită delimitarea dintre țesutul muscular și țesutul conjunctiv înconjurător este mai imprecisă și deseori se asociază și o miozită a fibrelor adiacente, care prezintă o creștere a ecogenității [10].

Concluzii

Ultrasonografia reprezintă o variantă imagistică neinvazivă, cost eficient, care ar putea fi larg aplicată în patologia neuromusculară pentru a evalua morfologia musculară (atrofii, hipertrofii, modificări ale arhitecturii musculare). Ecografia reprezintă o metodă



Fig. 4. Diminuarea volumului muscular la un pacient cu scleroză laterală amiotrofică.



Fig. 5. Hiperecogenitate ușoară însoțită de edem la o pacientă cu polimiozită.

imagistică utilă, mai ales, în faza inițială a diagnosticării bolii, în special la copii. Detectarea modificărilor patologice ajută la ghidarea biopsiei musculare iar descrierea caracteristicilor implicării musculare poate ajuta la diagnosticul diferențial.

Bibliografie

1. Clague J.E., Roberts N., Gibson H., Edwards R.H.: Muscle imaging in health and disease, *Neuromuscul Disord.* 1995 May;5(3):171-8.
2. Ozçakar L., Tok F., De Muynck M., Vanderstraeten G.: Musculoskeletal ultrasonography in physical and rehabilitation medicine, *J Rehabil Med.* 2012 Apr;44(4):310-8.
3. Pillen S., Arts I.M., Zwarts M.J.: Muscle ultrasound in neuromuscular disorders, *Muscle Nerve.* 2008 Jun;37(6):679-93.
4. Fodor D.: Ecografie clinica musculoscheletala, *Editura Medicala Bucuresti* 2009.
5. Bianchi S., Martinoli C.: Ultrasound of the Musculoskeletal System, *Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2007.
6. van Alfen N., Nienhuis M., Zwarts M.J., Pillen S.: Detection of fibrillations using muscle ultrasound: diagnostic accuracy and identification of pitfalls, *Muscle Nerve.* 2011 Feb;43(2):178-82.
7. Cartwright M.S., Walker F.O., Griffin L.P., Caress J.B.: Peripheral nerve and muscle ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis, *Muscle Nerve.* 2011 Sep;44(3):346-51.
8. Lee C.D., Song Y., Peltier A.C., Jarquin-Valdivia A.A., Donofrio P.D.: Muscle ultrasound quantifies the rate of reduction of muscle thickness in amyotrophic lateral sclerosis, *Muscle Nerve.* 2010 Nov;42(5):814-9.
9. McNally E.G.: The development and clinical applications of musculoskeletal ultrasound, *Skeletal Radiol.* 2011 Sep;40(9):1223-31.
10. Bhansing K.J., van Rosmalen M.H., van Engelen B.G., Vonk M.C., van Riel PL, Pillen S.: Increased fascial thickness of the deltoid muscle in dermatomyositis and polymyositis: An ultrasound study, *Muscle Nerve.* 2015 Feb 5.

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ȘI SINDROMUL METABOLIC

Natalia Ciobanu – medic neurolog, IMSP IMU

Stanislav Groppa – dr. hab. în med., prof. univ., academician al AȘM

Rezumat

Accidentul vascular cerebral (AVC-ul) este a doua cauză de mortalitate în lume după afecțiunile cardiace [1, 2], fiind o cauză majoră a dizabilităților în țările înalt dezvoltate. Incidența actuală a AVC-urilor și lipsa unor metode eficiente de prevenire și tratament au condus la aprofundarea cercetării factorilor de risc [2, 3]. Sindromul metabolic (SM) reprezintă una dintre verigile principale ale patogeniei AVC-urilor. Există studii care au arătat că în SM, prezența simultană a factorilor multipli de risc cardiovasculari dublează riscul pentru AVC [11, 18]. Frecvența SM printre pacienții cu AVC, în literatura de specialitate, variază în funcție de criteriile utilizate pentru definirea SM între 46%-69% [7, 14, 15, 16]. Am efectuat un studiu retrospectiv al foilor de observație a 45 pacienți cu vârsta cuprinsă între 40 - 85 ani cu SM și AVC ischemic. Pentru selectarea pacienților am aplicat ultima definiție existentă la ora actuală la nivel mondial pentru SM, propusă în 2009 de American Heart Association (AHA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) și International Diabetes Federation (IDF). Am comparat prevalența următorilor factori de risc: hipertensiune arterială (HTA), obezitate, hiperglicemie a jeun, dislipidemie. În cercetarea noastră creșterea circumferinței abdominale s-a constatat la toți cei 45 pacienți (100%), circumferința abdominală medie la femei fiind de 106,5 cm, iar la bărbați – 109,3 cm. HTA a fost prezentă la 95%, cu predominarea HTA gr. 3 – 27 (60%). Dislipidemie s-a constatat la 22 bolnavi (48,8%). Hiperglicemia cronică s-a constatat la 43 pacienți (93,3%). Distribuția în dependență de numărul factorilor de risc este următoarea: SM a fost definit după 3 criterii la 25 de bolnavi (56,6%), după 4 criterii la 15 (33,4%) și după 5 criterii la 4 pacienți (9%).

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral ischemic, sindrom metabolic, obezitate abdominală, hipertensiune arterială, dislipidemie, hiperglicemie.

Summary. Stroke and metabolic syndrome

Stroke is the second most frequent cause of death worldwide after ischaemic heart disease and is a leading cause of disability in highly developed countries [1, 2]. The current incidence of stroke and the lack of effective treatment measures have led to the need for further research risk factors [2, 3]. The metabolic syndrome represents one of the most important elements of the pathogenesis of strokes. Several studies have shown that in MS, the simultaneous presence of multiple risk factors for cardiovascular disease doubles the risk of stroke [11, 18]. The frequency of patients with SM between the patients with stroke will vary depending on the criteria used to define the MS between 46% -69% [7, 14, 15, 16]. We conducted a retrospective study in patients with metabolic syndrome and first acute ischaemic stroke that occurred between the ages of 40 and 85 years. To select patients we applied the latter definition available worldwide for MS, proposed in

2009 by the American Heart Association (AHA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) and the International Diabetes Federation (IDF). We compared the prevalence of the following risk factors: elevated blood pressure, obesity, high fasting blood glucose and abnormal lipids. In our research increased waist circumference was found in all 45 patients (100%), abdominal circumference average being 106.5 cm in women and 109.3 cm in men. Hypertension was present in 95%, prevailed stage 3 hypertension - 27 (60%). Dyslipidemia was found in 22 patients (48.8%). Chronic hyperglycemia was found in 43 patients (93.3%). The distribution depending on the number of risk factors are as follows: MS defined by three criteria to 25 patients (56.6%), by 4 criteria 15 (33.4%) and by five criteria in 4 patients (9%).

Key words: stroke, metabolic syndrome, abdominal obesity, blood hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia.

Резюме. Ишемический инсульт и метаболический синдром

Цереброваскулярные заболевания занимают второе место в структуре общей смертности населения и первое место в причинах инвалидизации взрослого населения во всем мире [1, 2]. Высокая частота заболеваемости, отсутствие эффективных методов профилактики и лечения свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования факторов риска инсульта [2, 3]. Одним из ключевых звеньев патогенеза инсульта является метаболический синдром (МС). При МС, одновременное присутствие нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний удваивают риск развития инсульта [11, 18]. Частота МС у пациентов с инсультом составляет 46% -69% в зависимости от используемых критериев определения МС [7, 14, 15, 16]. Мы провели ретроспективное исследование пациентов в возрасте 40-85 лет с метаболическим синдромом и инсультом. Верификация МС проводилась согласно критериям American Heart Association (AHA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) и International Diabetes Federation (IDF) (2009). Мы определяли распространенность следующих факторов риска: гипертония, ожирение, гипергликемия натощак и дислипидемия. В нашем исследовании увеличение окружности талии было найдено у всех 45 больных (100%), окружности живота в среднем была 106,5 см у женщин и 109,3 см у мужчин. Артериальная гипертензия выявлена у 95%, распространенность гипертонии 3 ст. - 27 (60%). Дислипидемия было обнаружено у 22 (48,8%) пациентов. Хроническая гипергликемия была найдена у 43 (93,3%) пациентов. Распределение в зависимости от факторов риска следующая: МС определен по трем критериям у 25 пациентов (56,6%), по 4 критериям - 15 (33,4%) и по пяти критериям - 4 пациентов (9%).

Ключевые слова: ишемический инсульт, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, артериальная гипертония, дислипидемия, гипергликемия натощак

Introducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) este a doua cauză de mortalitate în lume și prima cauză de mortalitate în rândul bolilor neurologice [1, 2], fiind o cauză majoră a dizabilităților în țările înalt dezvoltate. În lume suferă un AVC în fiecare an aproximativ 6 milioane de oameni [2]. În structura mortalității populației Republicii Moldova AVC-urile, de asemenea, ocupă locul doi după patologia cardiacă [2, 3]. Ca și afecțiunile cardiovasculare, AVC-ul este o patologie a vârstei înaintate, însă, cu o frecvență mai mică, aceasta apare și la tineri. Dacă în țările înalt dezvoltate aproape un sfert din aceste decese revin persoanelor mai tinere de 70 de ani, în țările subdezvoltate acestei categorii de vârstă îi revin aproape jumătate din cazuri [2, 19]. AVC-ul este o problemă majoră, cu implicații socio-economice importante, pentru că pacienții care supraviețuiesc deseori rămân cu dizabilități motorii și cognitive severe. Potrivit statisticilor mondiale la 40% din bolnavii post-AVC se mențin deficiențe funcționale moderate și în 15% - 30% - severe [1, 2], astfel impunându-se cheltuieli economice enorme. De asemenea, AVC-ul este a doua cauză de apariție a demenței [4, 19] și e cea mai frecventă cauză de epilepsie și depresie la persoanele în vârstă [5, 6].

Incidența actuală a AVC-urilor și lipsa unor metode eficiente de prevenire și tratament au condus la aprofundarea cercetării factorilor de risc [3]. Sindro-

mul metabolic reprezintă una dintre verigile principale ale patogeniei AVC-urilor [5, 7, 14, 15, 18].

Sindromul metabolic (SM) constă dintr-o constelație de factori de risc vasculari și anomalii metabolice cuprinzând obezitatea distribuită central, dislipidemia aterogenă, caracterizată prin mărirea trigliceridelor și scăderea HDL-colesterolului, hipertensiune arterială și hiperglicemie [7, 8, 9]. Acest grup de factori interdependenți cresc riscul de boală cerebrovasculară prin favorizarea dezvoltării bolii vasculare aterosclerotice și a diabetului zaharat de tip II [5, 7].

La ora actuală se utilizează definiția propusă în 2009 de American Heart Association (AHA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) și International Diabetes Federation (IDF) care prezintă 5 criterii de diagnostic [8, 10]. Prezența a minimum 3 criterii din următoarele 5 permit stabilirea diagnosticului de sindromul metabolic:

- Creșterea circumferinței abdominale ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei (pentru europeni),
- Nivelul crescut al trigliceridelor (sau tratament specific pentru hipertrigliceridemie) ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l),
- Nivelul scăzut al HDL-colesterol (sau tratament specific pentru HDL-col scăzut) < 50 mg/dl la femei ($< 1,3$ mmol/l), < 40 mg/dl la bărbați (< 1 mmol/l),
- HTA (sau tratament antihipertensiv) TA sis ≥ 130 mmHg și/sau TA dias ≥ 85 mmHg,

- Nivelul crescut al glicemiei a jeun (sau tratament pentru hiperglicemie) ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l).

Prevalența SM în populația generală variază între 25-40% în dependență de criteriile utilizate și este similară în Europa și în SUA [11, 17, 18]. În Republica Moldova au fost efectuate puține studii care ar arăta prevalența SM. Unul dintre ele ne prezintă o prevalență a SM în grupul de vârstă de peste 50 de ani de 39% conform criteriilor National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III elaborate în 2005 [9, 13].

Există studii care au arătat că în sindromul metabolic, prezența simultană a factorilor multipli de risc cardiovasculari, cresc riscul de dezvoltare a HTA și diabetului zaharat de 3-6 ori și dublează riscul pentru AVC [11, 18]. Există o dependență între numărul de factori de risc ce compun sindromul metabolic și riscul pentru AVC. Analiza relației între sindromul metabolic și AVC a dus la concluzia că tratamentul factorilor de risc componenți ai sindromului metabolic poate duce la reducerea riscului de AVC înainte de apariția diabetului zaharat.

Bolnavii care au suferit un AVC urmat de sechele motorii invalidante dezvoltă un risc crescut de SM datorat inactivității fizice, ceea ce favorizează creșterea rezistenței la insulină și creează condiții de dezvoltare a SM ca factor de risc suplimentar la pacienții cu risc cerebrocardiovascular deja înalt [5].

Frecvența sindromului metabolic printre pacienții cu AVC variază în funcție de criteriile utilizate pentru definirea SM între 46%-69% [7, 14, 15, 16].

Material și metode. Am realizat un studiu retrospectiv, prin analiza foilor de observație, între prezența factorilor de risc ce compun sindromul metabolic și riscul de boală cerebrovasculară, la un lot de pacienți internați în secția Neurologie Boli Cerebrovasculare a Instituției medico-sanitare publice Institutul de Medicină Urgentă, în perioada 5 martie – 5 mai 2015. Pentru selectarea pacienților am aplicat ultima definiție existentă la ora actuală la nivel mondial pentru sindromul metabolic, propusă în 2009 de American Heart Association (AHA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) și International Diabetes Federation (IDF). Criteriile utilizate pentru includerea în cercetare au fost: pacienți cu AVC ischemic, Tomografia Computerizată cerebrală, gravitatea deficitului neurologic după scala NIHSS < 20 puncte la momentul internării. În calitate de criterii de excludere au servit: pacienții cu AVC hemoragic sau atac ischemic tranzitor, alte patologii (ne-vasculare) ale sistemului nervos, pacienții cu patologie somatică în faza decompensată, insuficiență cardiacă avansată (gradul IV NYHA), patologii oncologice sau alte maladii severe.

Toți pacienții au fost supuși examinării antropo-

metrice, biochimice cu determinarea glicemiei a jeun, trigliceridelor, HDL-colesterolului, Echo-Doppler al vaselor extra- și intra-cranieine și Tomografiei Computerizate cerebrale.

Rezultate și discuții. Am selectat 45 pacienți cu diagnosticul de AVC ischemic, ce întruneau criteriile SM conform definiției date de AHA, NHLBI și IDF în 2009, din cadrul bolnavilor internați în secția Neurologie Boli Cerebrovasculare a Instituției medico-sanitare publice Institutul de Medicină Urgentă, în perioada 5 martie - 5 mai 2015. Dintre acestea, 22 pacienți au fost de gen feminin și 23 masculin, vârsta medie fiind de 70,2 pentru femei și 64,6 pentru bărbați. Distribuția pe grupe de vârstă este prezentată în figura 1, se observă că patologia cerebrovasculară apare la o vârstă mai tânără la bărbați comparativ cu femeile.

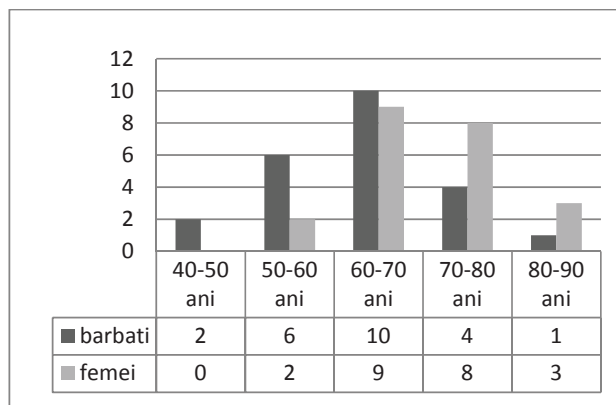


Figura 1. Distribuția pe grupe de vârstă

În cercetarea noastră creșterea circumferinței abdominale s-a constatat la toți cei 45 pacienți (100%), circumferința abdominală medie la femei fiind de 106,5 cm, iar la bărbați – 109,3 cm. Deși, obezitatea viscerală a fost prezentă la toți participanții la cercetare indicele masei corporale (IMC) a depășit valorile normale la 40 (88,9%) pacienți, dintre care supraponderare au prezentat 16 (35,5%) pacienți, obezitate gr.1 – 12 (26,6%), obezitate gr. 2 – 7 (15,5%), obezitate gr. 3 – 5 (11%) (fig. 2). Aceste rezultate ne indică că obezitatea abdominală poate fi prezentă chiar și la un IMC în limitele normale.

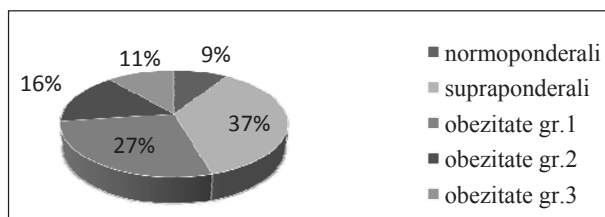


Fig. 2. Distribuția după IMC

Unul dintre cei mai frecvenți factori de risc prezenți la pacienții cu AVC ischemic și unul dintre cel mai frecvent criteriu al SM este HTA care a fost stabilită la 43 pacienți, ceea ce prezintă 95% din pacienții

supuși cercetării. HTA gr. 1 a fost stabilită doar la 2 pacienți (4,4%), HTA gr. 2 la 14 pacienți (31%), iar HTA gr. 3 la 27 (60%). Deci la pacienții cu AVC ischemic și SM predomină HTA gr. 3.

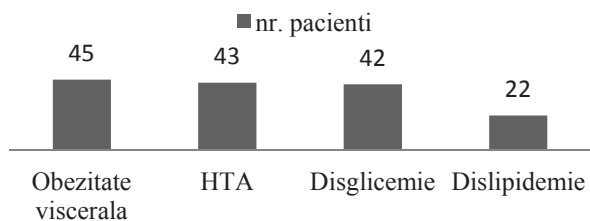


Fig. 3. Nr. pacienți

Dislipidemiile reprezintă factori de risc modificabili și o componentă importantă a SM. Hipertrigliceridemia s-a constatat la 22 bolnavi (48,8%), HDL – colesterol scăzut la 6 (13,3%).

Hiperglicemia cronică ce nu satisface criteriile de includere în Diabet zaharat tip 2 s-a constatat la 19 pacienți (42,2%), 21 bolnavi (46,6%) erau la evidență cu diabet zaharat tip 2, pe când la 2 pacienți (4,4%) s-a depistat primar diabet zaharat în timpul aflării la tratament în staționar pentru AVC ischemic.

Prevalența elementelor SM este reflectată în fig. 3.

Distribuția în dependență de numărul factorilor de risc este următoarea: SM a fost definit după 3 criterii la 25 de bolnavi (56,6%), după 4 criterii la 15 (33,4%) și după 5 criterii la 4 pacienți (9%) (fig. 4).

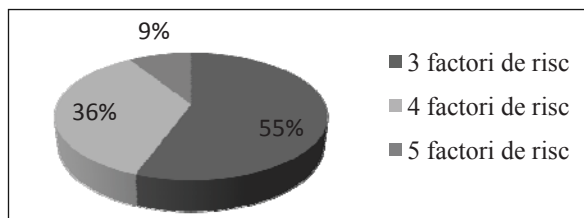


Fig. 4. Factori de risc

Repartizarea pacienților în funcție de localizarea AVC ischemic conform clasificării clinico-imagistice Bamford/Oxford (1991) este după cum urmează: la 2 pacienți s-a constatat ocluzie a arterei carotide interne cu infarct total în teritoriul de vascularizare a circulației anterioare, la 29 (64,4%) infarct parțial în circulația anterioară, la 11 (24,4%) infarct în circulația posterioară, la 3 (6,6%) zonă ischemică lacunară (fig. 5).

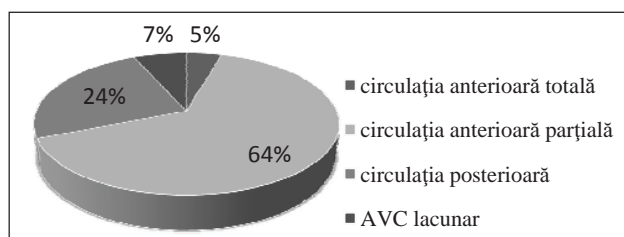


Fig. 5. Tip AVC ischemic

Am distribuit pacienții conform factorului etiopatogenic al clasificării TOAST (1993) și am ob-

ținut următoarele rezultate: la 21 bolnavi (46,6%) s-a determinat macroangiopatie, la 15 (33,3%) - microangiopatie, la 7 (15,5%) - origine cardioembolică a AVC-ului datorat fibrilației atriale, la 2 (4,4%) - nu s-a determinat etiologia (fig. 6).

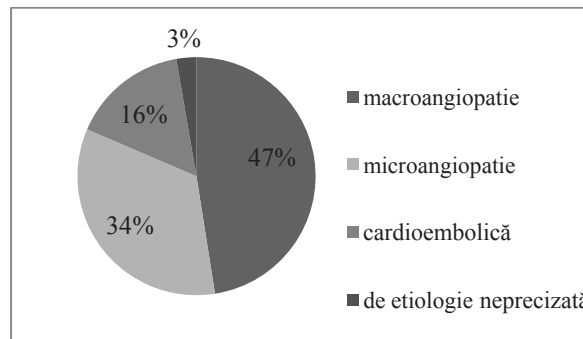


Fig. 6. Etiologia AVC ischemic

Am utilizat scala NIHSS pentru a determina gravitatea deficitului neurologic la internare. Pacienții i-am repartizat conform deficitului neurologic astfel: grad ușor de tulburări neurologice < 4 puncte, grad moderat 5 - 12, grad sever 13 - 20 puncte. Deficit neurologic ușor s-a stabilit la 20 pacienți (44,4%), la 19 pacienți (42,2%) s-a constatat deficit moderat, pe când la 6 (13,3%) - sever (fig. 7). Numărul mic al pacienților cu deficit neurologic sever este explicat prin includerea în studiu al pacenților internați în secția Neurologie BCV și nu a celor în stare gravă aflați la tratament în Terapie Intensivă Stroke a Instituției medico-sanitare publice Institutul de Medicină Urgentă.

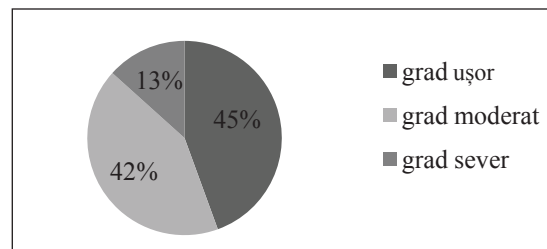


Fig. 7. Distribuția după gravitatea deficitului neurologic

Concluzie

Din studiul nostru modest deducem că factorii de risc multipli cresc semnificativ riscul de evenimente cerebrovasculare, dar sunt disponibile puține informații cu privire la impactul grupării factorilor de risc și relevanța clinică a fiecărui factor de risc în cadrul SM. Relația dintre AVC și SM nu este la ora actuală foarte bine precizată de cât din prisma abordării factorilor de risc, iar datele noastre arată o preponderență a obezitității viscerale (100%) și a hipertensiunii arteriale (95%) și, nu în ultimul rând al hiperglicemiei cronice (93,3%). În studiul nostru obezitatea abdominală, care a fost prezentă în toate cazurile, poate fi considerată o modificare patologică întâlnită în SM care însumează toate mecanismele posibile de suferință organică. Obezitatea abdominală este un element

ușor de controlat și de observat și impune un management special care implică reducerea țesutului adipos, indiferent de vârstă, dar mai ales la vârstnici. Sunt necesare studii mai aprofundate de analiză a impactului SM și a componentelor sale asupra modificărilor peretelui vaselor extra – intra – craniene în legătură cu procesul accelerat de ateroscleroză inițiat precoce la acești pacienți. Prezența SM (chiar fără diabet) la pacienții cu boli vasculare aterosclerotice preexistente identifică pacienții cu risc crescut de AVC ischemic sau atac ischemic tranzitor.

Bibliografie

1. Sacco R., Benjamin H., Broderick I., Dyken M., Easton J., American Heart Association Prevention Conference IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. Stroke, 1997.
2. Gavriluc M., Groppa S., Moldovanu I., Protocol clinic național Accidentul Vascular Cerebral Ischemic, Chișinău 2008.
3. Zota E., Bucataru O., Plotnicu S., Rolul Echo-Doppler în diagnosticul etiologic al accidentelor vasculare cerebrale ischemice, Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale. Revistă științifico-practică, 2011; 1(29), p.159-164.
4. Marina A., Marina I., Carauș A. et al., "Hipertensiunea arterială, Accidentul vascular cerebral și riscul dezvoltării Demenței". Arta Medica, 2006; 6 (21), p. 29-32.
5. Băjenaru O., Relația între sindromul metabolic și funcțiile cerebrale în condiții normale și patologice. Revista Română de Neurologie, 2008.
6. Groppa S., Zota E., Revista de știință, inovare, cultură și artă „AKADEMOS”. 2008; 3(10), p. 70-74.
7. Juan F., Arenillas A., The Metabolic syndrome and Stroke. Potential Treatment Approaches. Emerging therapies, Stroke, 2007; 38. p. 2196-2203.
8. Rakesh M., Viswanathan M., Changing definitions of metabolic syndrome, Indian J Endocrinol Metab, 2012; 16(1), p. 7-12.
9. Zota L., Alexeev L., Endocrinologia clinică: curs de prelegeri. Chișinău: Medicina, 2004.
10. Amanda M., Elaine Davies, Kim L., The impact of metabolic syndrome and endothelial dysfunction on exercise-induced cardiovascular changes. Obesity, 2013; Vol. 21, p. 142-148.
11. Mozumdar A., Liguori G., Persistent Increase of Prevalence of Metabolic Syndrome Among U.S. Adults: NHANES III to NHANES 1999–2006. Diabetes Care, 2011; 34(1), p. 216–219.
12. Curocichin G., Rolul substanțelor macronutrientelor în sindromul metabolic. Curierul Medical, 2009; 307(1), p. 62-64.
13. Fereshteh A., Mehri S., Ashraf A., Metabolic syndrome in ischemic stroke. A case control study. J Res Med Sci., 2012; 17(2), p. 167-170.
14. Javed I., Mahmudur R., Association Between Acute Stroke and Metabolic Syndrome, J Med., 2010; vol. 11, p. 124-127.
15. Koren-Morag N., Goldbourt U., Tanne D., Relation Between the Metabolic Syndrome and Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. A Prospective Cohort Study in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Stroke, 2005; 36(7), p. 1366-1372.
16. Alberti K., Zimmet P., Shaw J., Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med., 2006; 23(5), p. 469-480.
17. Rodriguez-Colon M., Jingping M., Metabolic Syndrome Clusters and the Risk of Incident Stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke, 2009; 40, p. 201-206.
18. Петрова М. Н., Николаева Т. Я., Слепцов А. Н., Метаболический синдром у больных с ишемическим инсультом, ВЕСТНИК СВФУ, № 3 / том 11 /2014, с. 157-162.
19. Marina A., Marina I., Carauș A., Hipertensiunea arterială, accidental vascular cerebral și riscurile dezvoltării demenței. Arta Medica, 2006; 6(21), c. 29-32.

STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ ÎN TULBURĂRI DE CONȘTIINȚĂ

Diana Pîrvu – medic neurolog,

Alexandru Gasnaș – asistent universitar, cercetător științific,

**Stanislav Groppa – academician AȘM, dr. hab. în med., prof. univ.,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală**

E-mail: Gasnas.alex@yahoo.com, +373 6998856

Rezumat

Am revizuit literatura de specialitate privind stimularea magnetică transcraniană (TMS) la pacienții cu moarte cerebrală, comă, stare vegetativă și stare de locked – in. Stimularea magnetică transcraniană permite studierea non-invazivă a excitabilității cerebrale și poate extinde înțelegerea noastră a mecanismelor care stau la baza acestor tulburări. Cu toate

acestea, utilizarea acestei tehnici în leziunile cerebrale severe rămâne slab definită metodologic și trebuie să fie validată în continuare înainte de aplicarea clinică la acești pacienți.

Cuvinte-cheie: coma, stare vegetativă, stare de conștiință minimă, conștiință în traumatisme cerebrale, stimularea magnetică transcraniană

Summary. Transcranial magnetic stimulation in disorders of consciousness

We reviewed the literature concerning transcranial magnetic stimulation (TMS) in patients with brain death, coma, vegetative state and locked in state-. Transcranial magnetic stimulation allows non-invasive study of brain excitability and can expand our understanding of the mechanisms that underlie these disorders. However, using this technique in severe brain injuries remains poorly defined methodology and must be validated further before clinical application of these patients.

Key words: coma, vegetative state, minimal consciousness state, traumatic brain consciousness, transcranial magnetic stimulation

Резюме. Транскраниальная магнитная стимуляция при нарушениях сознания

Мы изучили литературу относительно транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у пациентов с диагнозом смерть мозга, в коме, в вегетативном состоянии и с синдромом замкнутого человека (locked-in). Транскраниальная магнитная стимуляция позволяет неинвазивное исследование возбудимости головного мозга и может расширить наше понимание механизмов, лежащих в основе этих нарушений. Однако, используя эту методику при тяжелых черепно-мозговых травмах, техника остается методологически недостаточно определена и должна быть подтверждена в дальнейшем перед клиническим применением у данных пациентов.

Ключевые слова: кома, вегетативное состояние, травматический сознание мозга, транскраниальная магнитная стимуляция

Introducere

Leziunile cerebrale severe constituie o problemă în creșterea a sănătății publice. Îmbunătățirile în terapie intensivă, au dus la un număr tot mai mare de pacienți care supraviețuiesc leziunilor cerebrale acute. În prezent, cu toate acestea, pacienții care suferă leziuni cerebrale traumatice severe, anoxice sau altele, sunt priviți ca un grup omogen cu un prognostic rezervat [43]. În practica clinică, noțiunea de prognostic în tulburările cronice ale conștiinței vine de la evaluarea clinică și a comportamentului. Pentru tulburările de conștiință, ca starea vegetativă (SV), cu disfuncții motorii și fluctuații de excitare determină aprecierea gradului de conștiință [37]. Greșeli de diagnostic în SV s-a dovedit a fi de 37- 43% [4,27]. Evaluarea clinică a funcției motorii la acești pacienți este un parametru important și, prin urmare, este determinat prin scorul Glasgow a Comei (GCS) și în alte scale ale comei. În plus, la pacienții în comă, ventilați, GCS reflectă, în principal cele mai bune răspunsuri motorii, ca scorul pentru răspunsurile oculare și verbale este adesea egal cu 0. Dacă funcția motorie este un parametru esențial în evaluarea nivelului de conștiință, obiectiv, investigațiile neurofiziologie trebuie să fie incluse în evaluarea profunzimii comei și tulburărilor cronice ale conștiinței.

Această revizuire oferă mai întâi o scurtă introducere a tehnicii de stimulare magnetică transcraniană (TMS), iar apoi situația actuală a studiilor efectuate în tulburări de conștiință. Am inclus aici lucrări pe TMS în moartea cerebrală, coma, starea vegetativă,

stare de conștiință minimă (MCS) și, sindromul locked-in (LIS). Articolele publicate în limba engleză au fost incluse folosind Medline și baze de date a ISI Web of Knowledge; termenii de căutare au fost „stimularea magnetică transcraniană „sau” stimularea magnetică „și „leziuni cerebrale” sau „coma”, „coma, posttraumatică” „moarte cerebrală”, „stare vegetativă persistentă”, „tulburări de conștiință”, „inconștiință”, „tetraplegie”, sindromul locked-in. În plus, referințele din articole au fost examinate pentru a identifica studii suplimentare.

Principiile generale ale TMS

Primele experimente de stimulare a cortexului motor prin scalpul intact au folosit șocurile electrice de înaltă tensiune și de scurtă durată (stimularea transcraniană electrică) [17], dar stimularea la intensitate mare, generează de obicei durere puternică de scalp. Dezvoltarea TMS [7] depășește această problemă de disconfort nedorit prin utilizarea unui câmp magnetic pentru a transmite stimulul electric prin scalp și craniu spre creier. Prin plasarea unui fir pe scalp și prin trecerea unui curent puternic și rapid schimbător prin ea, se produce un câmp magnetic care pătrunde în craniu și induce un curent electric în zona creierului situată sub bobină, care la rândul său străbate membranele neuronilor, rezultând un potențial post-sinaptic excitator sau inhibitor [25]. În experimentele de TMS clasice, stimularea este transmisă cortexului motor primar și potențialele evocate motorii (MEPs) sunt înregistrate de la o suprafață musculară folosind electrozii electromiografici. TMS poate activa, inhiba

sau interfera cu activitatea diferitelor rețele cortico-corticale și cortico-subcorticale în funcție de parametrii de stimulare (locul stimulării, orientarea bobinei, stimulare bifazică sau monofazică, intensitatea stimulului și frecvența) și, efectele TMS apar în timpul stimulării sau pot induce multe schimbări prelungite. Factorii care contribuie la variabilitatea potențialelor evocate motorii (MEPs) includ activarea musculară sau stare de repaus a mușchiului țintă [38,8] facilitare nespecifică, cum ar fi contracția musculară facială și mișcările oculare în timpul înregistrărilor mușchilor mâinii [2], activitatea mentală a subiectului în timpul testării [31,39, 4, 21, 16]. Anumite stări de boală neurologică influențează parametrii TMS [15] deși, spasticitatea și hiperreflexia nu facilitează răspunsuri MEP la TMS. Totuși TMS activează neuronii corticospinali transinaptici [24] și, este mult mai sensibilă decât stimularea electrică transcraniană la inhibiția efectelor medicamentelor, dar pe de altă parte, ar putea avea o sensibilitate mai mare pentru a detecta leziunile presinaptice superficiale. Efectele diferitelor medicamente asupra măsurilor TMS sunt revizuite de Ziemann [9].

Este cunoscut că TMS este capabil să activeze neuronii inhibitori intracorticali în cadrul cortexului motor prin utilizarea unui model de impulsuri asociate de TMS [33]. Aici un stimul magnetic condiționat cauzează suprimarea răspunsului în mușchi la un șoc de testare, în cazul dat 1-6 m/sec mai devreme (adică inhibiție intracorticală (ICI). În contrast, dacă cei doi stimuli sunt separați de la 10 până la 15 m/sec, răspunsul la stimulul de testare este facilitat (adică facilitare intracorticală (ICF). ICI nu se observă atunci când stimulul de testare este evocat electric în loc de magnetic, ceea ce sugerează un fenomen inhibitor având loc la nivel cortical [28]. Se mai propune că efectul inhibitor este rezultatul activării interneuronilor GABA-ergici (acidul gamma-aminobutiric) [10,7]. Conectarea funcțională între diferite regiuni corticale poate fi investigată prin TMS. Conexiunile prin corpul calos între cele două emisfere cerebrale au fost mai întâi studiate de Ferbert și alți colaboratori [33] prin aplicarea unui stimul condiționat unei emisfere în timpul aplicării unui stimul de testare pentru cealaltă ieșire prin corpul calos dă naștere la inhibarea contralaterală a cortexului motor primar [40,48,28]. Perioada de repaus ipsilaterală (adică atunci când TMS se aplică pe cortexul motor în timpul contracției musculare voluntare, urmează o pauză a potențialelor evocate motorii (MEPs) determinate la electromiografie și este atribuită la inhibarea prin corpul calos și este sugerată ca un posibil marker pentru gradul de severitate al leziunilor cerebrale traumatice [93]. Inhibarea prin corpul calos s-a dovedit a fi absentă la

unii pacienți cu leziuni ale corpului calos deoarece se consideră că implică căi prin corpul calos [39]. Intrarea aferentă de asemenea este capabilă de a modifica excitabilitatea cortexului motor [31, 25]. Acest fenomen de inhibiție este denumit inhibiție aferentă de latență scurtă și este considerată a fi reglată de circuite colinergice muscarinice [29]. Fujiki și alții [37] au constatat că cantitatea de inhibiție aferentă de latență scurtă a fost semnificativ mai mică la pacienții cu leziune axonală difuză și a fost crescută semnificativ la o administrare a unei singure doze de donepezil, inhibitor de acetilcolinesterază. Impulsurile unice și asociate garantează o precizie temporală mare (în intervalul ms). Dacă o succesiune de impulsuri multiple se aplică la o anumită frecvență, stimularea se numește TMS repetitivă. Spre deosebire de TMS cu un singur impuls (spTMS), impulsurile multiple au efecte mai prelungite asupra creierului. Tipul efectului depinde de numărul, intensitatea și frecvența impulsului de stimulare. De exemplu, stimularea la frecvențe mai mici decât 1 Hz reduce excitabilitatea corticală [14, 19] în timp ce stimularea la frecvențe mai mari de 1 Hz tinde mai degrabă să crească decât să scadă excitabilitatea corticală [9]. Schimbările în excitabilitatea nevraxului observate în timpul TMS repetitive par complexe [35] și necesită studii atât la om, cât și pe animale pentru a explora mecanismele care stau la bază. Din cauza că TMS repetitiv a cortexului are potențialul de a induce activitate epileptică, limitele de siguranță au fost publicate pentru utilizarea TMS repetitive la om [27, 39]). În ciuda utilizării pe scară largă a tehnicilor TMS în neuroștiințe, numai 11 studii au fost publicate în ultimii 20 de ani, privind TMS în tulburările acute și cronice ale conștiinței.

TMS în moartea cerebrală

Două studii au fost publicate pe examinarea electrofiziologică a funcției motorii în moartea cerebrală. Firsching și colaboratorii săi [34] au folosit spTMS pentru a obține potențiale evocate motorii (MEPs) la 51 de pacienți în comă cu leziuni cerebrale primare în termen de 48 de ore de la debutul comei și le-au urmărit progresiv până la debutul morții cerebrale. Absența MEPs înainte de testul de apnee a fost observat la 15 pacienți, după apnee lipsa de testare a fost documentată la 36 de pacienți. Cu debutul morții cerebrale, eliminarea treptată a MEPs inițiale intacte a fost observată la 12 pacienți, iar la momentul absenței reflexelor nervilor cranieni, MEPs au fost absente la toți pacienții. SpTMS a fost folosită și de Ying și colab. [8] la trei pacienți cu moarte cerebrală și, la toți pacienții MEPs au fost raportate absente. Aceste studii arată că TMS poate documenta absența funcției cortexului motor în moartea cerebrală, dar TMS are doar un rol limitat în evaluarea morții cerebrale deoa-

rece sunt bine definite alte criterii de diagnostic ale morții cerebrale [1, 44].

TMS în comă

Cinci studii au evaluat MEPs corticale în faza acută a comei și au corelat concluziile la rezultatele clinice. În studiul deja menționat mai sus, Ying și colaboratorii [3] au examinat, de asemenea, 23 pacienți în comă. SpTMS nu a putut obține MEPs la 13 pacienți în condiții de bază, dar dacă a fost stimulat împreună cu un stimul dureros de răsucire a pielei de pe braț, spTMS a obținut MEPs clar vizibile la 5 din acești pacienți. Autorii au constatat ca MEPs au fost absente bilateral la 5 din 15 pacienți cu rezultate slabe (fie moarte sau stare vegetativă) și la 4 pacienți cu rezultate slabe, MEPs ar putea fi provocate doar în timpul stimulării dureroase. Pe de altă parte, MEPs au fost prezente bilateral în condiții inițiale la 6 pacienți cu rezultate slabe. Stimularea dureroasă a fost, de asemenea, aplicată chiar înainte de fiecare stimul magnetic pentru a facilita răspunsurile potențialului motor evocat într-un studiu pe 22 de pacienți în comă înregistrați în termen de o săptămână de la debutul comei [32]. Zenter și Rohde [3] au utilizat stimularea electrică transcranială pentru a evalua MEPs la un lot de 213 pacienți în comă și suplimentar efectuate spTMS în 39 cazuri. Examinarea a fost efectuată în termen de la 1 la 3 zile după ictus și potențialele evocate au fost corelate cu rezultatele pacienților, evaluate de scala Glasgow (GOS) 3 luni și 2 ani mai târziu. 13 din 18 pacienți cu absența MEPs magnetice provocate bilateral fie au decedat, sau au rămas în stare vegetativă. În grupul de 7 pacienți cu debut normal de MEPs bilateral, doi pacienți au arătat recuperare bună, un pacient a murit și un pacient a rămas în stare vegetativă. La 14 pacienți cu MEPs conservate bilateral dar întârziate, sau unilateral absente, 6 au decedat sau au rămas în stare vegetativă și nici o recuperare bună n-a avut loc. Rezultatele de la MEPs provocate electric au arătat ca 37 (100%) la pacienții cu MEPs absente au decedat, 23 (70%) pacienți cu MEPs unilaterale absente și 62 (43%) pacienți cu MEPs bilateral, fie normale sau întârziate au decedat sau au rămas în stare vegetativă. 29 (16%) au prezentat recuperare bună în cazul în care MEPs s-au păstrat pe cel puțin o parte. Aceste rezultate conduc la concluzia ca prezența MEPs (provocate fie electric sau magnetic) nu oferă nici o valoare prognostică, și numai lipsa MEPs bilateral provocate electric poate fi un semn de prognostic nefavorabil. Valoarea predictivă mai bună a lipsei obținerii MEPs electrice, dar nu magnetice ar putea fi explicate prin diferite mecanisme de activare a cortexului motor de aceste două tehnici. Așa cum stimularea electrică transcraniană activează direct celulele piramidale, TMS se consideră că activează

neuronii transsinaptici [24]. Când excitabilitatea corticală este scăzută, un stimul magnetic ar putea să nu fie destul de suficient pentru a excita cortexul motor din cauza pragului superior pentru activarea neuronilor. Un alt studiu de valoare clinică și predictivă a spTMS, MEPs a fost realizat de Schwarz și colaboratorii [39] la 30 de pacienți din terapie intensivă cu leziuni acute ale trunchiului cerebral, imediat după tratamentul de urgență. 10 pacienți au fost raportați ca fiind în comă, 12 în stupor, 7 somnolenți și 1 pacient complet treaz în momentul înregistrării MEP. Rezultatul a fost evaluat utilizând GOS trei luni mai târziu. 4 din 5 pacienți cu absența MEPs bilateral au arătat recuperare slabă (fie deces, sau stare vegetativă); unul a rămas cu handicap sever. În grupul de 25 de pacienți cu MEPs păstrate bilateral sau unilateral, 5 au murit sau au rămas în stare vegetativă și, 20 au avut handicap moderat sau sever. Acest studiu susține concluziile anterioare, ca MEPs evocate magnetic au o valoare de prognostic foarte limitată.

În rezumat, TMS nu permite nici o concluzie de prognostic privind rezultatul conștiinței. MEPs pot fi utile în evaluarea pacienților în comă, în special cu scopul de a defini mai precis gradul de disfuncție motorie, dar concluzia că TMS poate furniza informații suplimentare comparativ cu examenul clinic, rămâne controversată.

Direcțiile de viitor

Cele mai multe studii anterioare au cercetat MEPs obținute magnetic ca un potențial marker de prognostic, dar rezultatele generale arată că MEPs nu prezic rezultatul în traumatismele cerebrale severe. Una dintre limitările clasice a MEPs evocate magnetic în stările clinice pare a fi lipsa acestora la unii pacienți cu rezultat bun. În schimb, absența potențialelor evocate motorii corticale, senzoriale au 100% prognostic specific pentru netrezirea pacienților din comă, secundar leziunilor anoxice- ischemice și 87 – 99% în estimarea unui rezultat slab în coma traumatică [2]). O absență temporară a MEPs la pacienții comatoși poate fi din cauza leziunilor reversibile a căilor motorii sau din cauza scăderii excitabilității ca urmare a tratamentului (de exemplu sedare, medicamente antiepileptice). Cel puțin 3 ipoteze potențiale ar putea explica lipsa de valoare prognostică a TMS în rapoartele anterioare: a) diferențele metodologice de clasificare a anomaliilor MEP; b) Paradigme de stimulare a TMS (numai spTMS a fost folosită de către toți autorii și lipsesc paradigmele standardizate la pacienții care nu răspund; c) conștiința insuficient definită, deteriorată în populația de pacienți. Când excitabilitatea corticală este scăzută, stimulul magnetic unic s-ar putea să nu fie suficient de puternic pentru a excita cortexul motor, chiar și la o stimulare maximă;

prin urmare, tehnici de facilitare trebuie aplicate la pacienții în comă. Ca tehnică frecvent utilizată pentru contracție musculară voluntară la voluntari sănătoși, nu este posibilă de aplicat la pacienții care nu sunt conștienți, alte mijloace mai promițătoare de modulare a excitabilității corticale motorii (de exemplu stimularea premotorie, teta stimulare, stimularea cu impuls repetat a TMS asociate) trebuie să fie folosite. Studiile de imagistică a structurii cerebrale demonstrează că nivelul comportamental realizat în cele din urmă de către un pacient în urma leziunilor cerebrale severe, nu poate fi pur și simplu clasificate de gradul de leziune axonală difuză și leziune cerebrală ischemică directă [41]. Modificările în metabolismul cerebral și în excitabilitatea zonelor cerebrale izolate dintr-o leziune au fost raportate la animale și la oameni fiind implicate ca mecanisme relevante pentru recuperarea funcțională [5, 90]. Mecanismele care stau la baza acestor observații implică demascarea existentă, la conexiuni latente, orizontale [23] sau de modulare a eficacității sinaptice, cum ar fi potențarea pe termen lung sau de depresie pe termen lung [19].

Sistemele neurotransmițătoare implicate în medierea acestor efecte includ inhibitor GABA-ergici [42,41], precum și sistemul excitator glutamateric cu activarea receptorilor N-metil D-aspartat (NMDA) [42]. TMS a fost foarte utilă în înțelegerea mecanismelor care stau la baza reorganizării funcționale cerebrale după un accident vascular cerebral asociat fie cu recuperare spontană [12,22,36,29], sau ca urmare a neuroreabilitării. Impulsurile asociate și paradigmele de stimulare repetate ar putea identifica semnele de conectare ale creierului conservate la pacienții cu creier non-comunicativ deteriorat. Inhibarea prin corpul callos și inhibarea aferentă de latență scurtă sunt în valoare de explorare la pacienții cu tulburări de conștiință, deoarece acestea sunt markeri puternici de conectare.

De asemenea, TMS repetativ a zonelor creierului, altele decât cortexul motor, ar putea fi evaluată ca un potențial tratament, cu scopul principal de modulare a activității unor rețele corticale, subcorticale implicate în mecanismele fiziopatologice ale dereglărilor de conștiință [25,26,35,29].

Ca focalizare a câmpului magnetic direct în zonele creierului situate adânc sub scalp (de exemplu hipocamp, talamus, amigdală), practic în prezent, este încurajator să se evalueze posibilele beneficii terapeutice ale stimulării zonelor creierului altele decât cortexul motor, care poate juca un rol în atenție, memorie și de vorbire, cum ar fi procesele din cortexul prefrontal dorsolateral [11, 10], fronto- parietal [43, 12, 32], parietal- posterior [31] și, aria Wernicke [3]. Valoarea respectiva a diferitor metode de stimulare corticale invazive [14] și non- invazive [11] rămâne,

de asemenea, să fie stabilite în acest grup de pacienți.

Concluzii

Anticipăm că TMS nu va da răspunsuri clare despre predicția motorie sau rezultatul conștiinței în comă, stare vegetativă, ci mai degrabă că va extinde să înțelegem mecanismele care stau la baza acestor tulburări. Utilizarea acestei tehnici în leziuni cerebrale severe rămâne metodologic vag înțeles și trebuie să fie validate în continuare înainte de aplicare clinică la acești pacienți. Domeniul de neuroreabilitare nu are tratamente bazate pe dovezi în tulburările de conștiință și, TMS ar putea ajuta pentru a măsura obiectiv efectul farmacologic și intervenția terapeutică nefarmacologică. În cele din urmă, comunitatea medicală trebuie să definească cadrul etic ce permite studiul funcției și plasticitatea în aceste deteriorări necomunicative grave cerebrale la pacienți, prin definiție nu pot furniza acordul.

Bibliografie

1. Criteria for the diagnosis of brain stem death. Review by a working group convened by the Royal College of Physicians and endorsed by the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom. *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29:381-382.
2. Andersen B., Rosler K.M., Lau tzen M. Nonspecific facilitation of responses to transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 1999; 22:8 5'7-8 63.
3. Andoh J., Artiges E., Pallier C., Riviere D., Mangin J.F., Paillere-Martinot L., Martinot J.L. Primarily infrequent effects of transcranial magnetic stimulation over Wernicke's area modulate word detection. *Cereb Cortex* 2008; 18: 210-216.
4. Andrews K., Muphy L., Munday R., Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *Br Med J* 1996; 313:13-16.
5. Andrews R.J. Transhemispheric diaschisis. A review and comment. *Stroke* 1991; 22: 219 43-949.
6. Barba C., Formisano R., Sabatini U., Cicinelli P., Hagberg G.E., Marconi B., Ciurli P., Bianciardi M., Matteis M. Dysfunction of a structurally normal motor pathway in a brain injury patient as revealed by multimodal integrated techniques. *Neurocase* 2006; 12 232-235.
7. Barker A.T., Jalinous R. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; i: 1106-1107.
8. Bassetti C., Mathis J., Hess C.W. Multimodal electrophysiological studies including motor evoked potentials in patients with locked-in syndrome: report of six patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1403-1406.
9. Berardelli A., Inghilleri M., Rothwell J.C., Romeo S., Curra A., Gilio F., Modugno N., Manfredi M. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 1998; 122:19-84.
10. Boroojerdi B., Battaglia F., Muellbacher W., Cohen L.G. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:931-937.

11. Brandt S.A., Ploner C.J., Meyer B.U., Leistner S., Villringer A. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex on memory-guided accades. *Exp Brain Res* 1998; 118: 197-204.
12. Butefisch C.M., Netz J., Wessling M., Seitz R.J., Homberg V. Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain* 2003; 126: 470-481.
13. Caramia M.D., Cicinelli P., Paradiso C., Mario-renzi R., Zarola F., Bemardi C., Rosşini P.M. Excitability changes of muscular responses to magnetic brain stimulation in patients with central motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81: 243-250.
14. Chen R., Classen J., Gerloff C., Celnik P., Wassermann E.M., Hallett M., Cohen L.G. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991;48: 398-403.
15. Chen R., Cros D., Curra A., Di Lazzaro V., Lefaucheur J.P., Magistris M.R., Mills K., Roesler K.M., Triggs W.J., Ugawa Y., Ziemann U. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 504-532.
16. Chen R., Samii A., Canos M., Wassermann E.M., Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 1997; 49: 881-883.
17. Chouinard P.A., Leonard G., Paus T. Changes in effective connectivity of the primary motor cortex in stroke patients after rehabilitative therapy. *Exp Neurol* 2006; 201:375-387.
18. Cincotta M., Iozzi F., Zaccan G., Boryheresi A., Lori S., Cosottini M., Cantello R. Motor imagery in a locked-in patient: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20:37-41.
19. Cooke SF, Bliss TVP. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 2006; 129: 1659-1673.
20. Crossley M., Shiel A., Wilson B., Coleman M. R.; Gelling L., Fryer T., Boniface S., Pickard J. Monitoring emergence from coma following severe brain injury in an octogenarian using behavioural indicators, electrophysiological measures and metabolic studies: a demonstration of the potential for good recovery in older adults. *Brain Inj* 2005, 19: 729-737.
21. Daskalakis Z.J., Chdstensen B.K., Chen R., Fitzgerald P.B., Zipursky R.B., Kapur S. Effect of antipsychotics on cortical inhibition using transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 255-262.
22. Delvaux V., Alagona G., Gerard P., De Pasqua V, Pennisi G., de Noordhout A. M. Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2003 ; 114: 1217 -1225.
23. Di Lazzaro V., Oliviero A., Meglio M., Cioni B., Tamburrini G., Tonali P., Rothwell J.C. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 794-199.
24. Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F., Mazzone P., Insola A., Ranieri F., Tonali P.A. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol Res* 2003; 25: 143-150.
25. Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F., Satumo E., Dileone M., Mazzone P., Insola A., Tonali P.A., Rothwell J.C. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:255-266.
26. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., Pennisi M.A., Di Giovanni S., Zito G., Tonali P., Rothwell J.C. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2000;135:455-461.
27. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., Pennisi M.A., Pilato F., Zito G., Dileone M., Nicoletti R., Pasqualetti P., Tonali P.A. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2003; 547: 485-496.
28. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., Saturno E., Pilato F., Insola A., Mazzone P., Tonali P., Rothwell J.C. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109:391-401.
29. Di Lazzaro V., Oliviero A., Tonali P.A., Marra C., Daniele A., Profice P., Satumo E., Pilato F., Masullo C., Rothwell J.C. Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002; 59: 392-397.
30. Eichhammer P., Langguth B., Wiegand R., Khanaz A., Frick U., Hajak G. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects neuromodulatory effects of a selective serotonin transporter reuptake inhibitor (SSRI). *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 166: 294- 297.
31. Facchini S., Muellbacher W., Battaglia F., Boroojerdi B., Hallett M. Focal enhancement of motor cortex excitability during motor imagery: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 146- 151.
32. Facco E., Baratto F., Munari M., Dona B., Casartelli Liviero M. Behr AU. Giron CP. Sensorimotor central conduction time in comatose patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 80: 469-476.
33. Ferbert A., Pori A., Rothwell J.C., Day B.L., Colebatch J.G., Marsden C.D. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 453: 525-546.
34. Firsching R., Wilhelms S., Csescei G. Pyramidal tract function during onset of brain death. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 84: 321 -324.
35. Fitzgerald P.B., Fountain S., Daskalakis Z.J. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006; 117 : 2584-2596.
36. Fridman E.A., Hanakawa T., Chung M., Hummel F., Leiguarda R.C., Cohen L.G. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain* 2004; 127: 747- 758.
37. Fujiki M., Hikawa T., Ishii TAK, Kobayashi H. Reduced short latency afferent inhibition in diffuse axonal injury patients with memory impairment. *Neurosci Lett* 2006; 405: 226-230.
38. Funase K., Miles T.S., Gooden B.R. Trial-to-trial fluctuations in H-reflexes and motor evoked potentials in human wrist flexor. *Neurosci Lett* 1999.271:25-28.

39. Gandevia S.C., Rothwell J.C. Knowledge of motor commands and the recruitment of human motoneurons. *Braîn* 1987; 110: 1117-1130.

40. Gerloff C., Cohen L.G., Floeter M.K., Chen R., Corwell B., Hallett M. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 1998;510: 249-259.

41. Giacino J.T., Hirsch J., Schiff N., Laureys S. Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87: S67-16.

42. Hamzei F., Liepert J., Dettmers C., Weiller C., Rijntjes M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: An exploratory study with fMRI and TMS. *Neuroimage* 2006;31: 710-720.

NEUROPLASTICITATEA CEREBRALĂ ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL

**Alexandru Gasnaș – asistent universitar, cercetător științific,
Stanislav Groppa – academician AȘM, dr. hab. în med., prof. univ.,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală
E-mail: Gasnas.alex@yahoo.com, GSM: +373 6998856**

Rezumat

Epidemiologia Accidentului vascular cerebral (AVC) din Republica Moldova s-a schimbat în ultimii 50 de ani. Anual în Republica Moldova dezvoltă un AVC mai mult de 10.123 de persoane. Ca și în SUA și în alte țări bolile cerebrovasculare în Republica Moldova sunt plasate pe locul doi în structura cauzelor de mortalitate (28.95%) și a ratei mortalității generale (16,23%). Conform datelor Biroului Național de Statistică, în 2012 s-a înregistrat 11.863 cazuri noi de AVC, în urma AVC au decedat 6125, sau 1 din 6 decesuri anuale sunt atribuite AVC. AVC ischemic este principala cauză de dizabilitate în rândul adulților și a treia cauză de mortalitate ca frecvență la nivel mondial. Din aceste considerații este important de apreciat recuperarea neurologică și funcțională în ambele faze, acute și cronice post-accident vascular cerebral. Reabilitarea s-a dovedit a fi cel mai benefică, atunci când sunt inițiate precoce; Cu toate acestea, recuperarea deficienței asociate de accidentul vascular cerebral sunt posibile pe parcursul a luni și chiar ani. Recuperare după un accident vascular cerebral este influențată de o varietate de factori intrinseci și externi care influențează probabilitatea și gradul de reorganizare neurologică. Un interes deosebit reprezintă efectul de inițiere precoce a reabilitării, intensitate crescută a terapiei de reabilitare, la pacienții ce au suportat un accident vascular cerebral.

Cuvinte-cheie: AVC, TMS, neuroplasticitate

Summary. Cerebral neuroplasticity in stroke

Epidemiology of stroke (CVA) in Moldova has changed in the last 50 years. Annually in Moldova develop a stroke more than 10,123 people. As in the US and other countries cerebrovascular diseases in Moldova are placed second in the structure cause mortality (28.95%) and the general mortality rate (16.23%). According to the National Bureau of Statistics, in 2012 there was 11,863 new cases of stroke after stroke died in 6125, or 1 in 6 annual deaths are attributed to stroke. Stroke is the leading cause of disability among adults and the third leading cause of mortality worldwide, as frequency. For this reason it is important to assess neurological and functional recovery in both phases, acute and chronic post-stroke. Rehabilitation has been shown to be most beneficial when started early; However, the recovery stroke associated deficiency possible during the months and even years. Rehabilitation after a stroke is influenced by a variety of intrinsic and external factors that influence the likelihood and degree of neurological reorganization. Of particular interest is the effect of early initiation of rehabilitation, increased intensity of rehabilitation therapy in patients who have suffered a stroke.

Key words: Stroke, TMS, Neuroplasticity

Резюме. Нейропластичность при церебральном инсульте

Эпидемиология церебрального инсульта в Молдове изменилась за последние 50 лет. Ежегодно в Молдове у более чем 10123 человека развивается инсульт. Как и в США и других странах цереbroваскулярные заболевания в Молдове занимают второе место в структуре смертности (28.95%) и общей смертности (16.23%). По данным Национального бюро статистики, в 2012 году было 11 863 новых случаев инсульта, после инсульта умерло 6125 человек, или 1 из 6 ежегодных случаев смерти относятся к инсульту. Инсульт является ведущей причиной инвалидности среди взрослых и третьей по значимости причиной смертности во всем мире, по частоте. Исходя из этого важна оценка неврологического и функционального восстановления в обеих постинсультных фазах, острой и хронической. Реабилитация оказалась более эффективной в случае раннего ее начала. Тем не менее,

восстановление дефицита возможно в течение месяца и даже лет. Восстановление после инсульта зависит от различных внутренних и внешних факторов, которые влияют на вероятность и степень неврологической реорганизации. Особый интерес представляет влияние раннего начала реабилитации, повышение интенсивности реабилитационной терапии у пациентов, которые перенесли инсульт.

Ключевые слова: инсульт, ТМС, нейропластичность

Epidemiologie

Epidemiologia Accidentului vascular cerebral (AVC) din Republica Moldova s-a schimbat în ultimii 50 de ani. De-a lungul anilor, țara a devenit mai urbanizată și, din această cauză se observă o tranziție de la predominanța bolilor infecțioase la predominanța bolilor cronice. În Republica Moldova incidența AVC și rata mortalității rămâne una dintre lideri în Europa. Rata incidenței AVC a crescut de la 20,4 în anul 2000 la 28,19 în 2008 la 100,000 populații. Anual în Republica Moldova dezvoltă un AVC mai mult de 10.123 de persoane. Ca și în SUA și în alte țări bolile cerebrovasculare în Republica Moldova sunt plasate pe locul doi în structura cauzelor de mortalitate (28,95%) și a ratei mortalității generale (16,23%). Rata de deces anuală prin accident vascular cerebral în Republica Moldova pentru anul 2007 a fost de 54 la 100000 locuitori. Conform datelor Biroului Național de Statistică, în 2012 s-a înregistrat 11.863 cazuri noi de AVC, în urma AVC au decedat 6125, sau 1 din 6 decesuri anuale sunt atribuite AVC. În structura mortalității, bolile cerebrovasculare ocupă locul 2 cu 172,1 cazuri la 100 000 populație, cedând locul doar cardiopatiei ischemice - 337,9 la 100 000 populație. În 2012 – prevalența AVC - 198,1 la 10 000 populație, incidența AVC - 33,3 la 10 000 populație, AVC ischemic reprezentând 80% din numărul total al accidentelor vasculare cerebrale.

AVC ischemic este principala cauză de dizabilitate în rândul adulților și a treia cauză de mortalitate ca frecvență la nivel mondial. Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă unul din factorii principali de morbiditate și mortalitate în întreaga lume. Conform datelor epidemiologice, impactul AVC-ului asupra sănătății publice este în continuă creștere, fapt explicat prin îmbătrânirea populației, creșterea numărului de supraviețuitori după un AVC sau IM și, a populației cu risc major de dezvoltare a unor evenimente vasculare noi. Conform OMS, AVC afectează anual aproximativ 20 mln de persoane dintre care 6 mln decedază. Din cei care supraviețuiesc, aproximativ o treime sunt cu sechele invalidizante și necesită îngrijire. Aproximativ 1 din 6 bolnavi în următorii cinci ani vor suporta un AVC repetat.

Definirea tipurilor de recuperare

Recuperarea neurologică spontană sau intrinsecă. Ca regulă generală, severitatea deficitului inițial este invers proporțională cu prognoza de recuperare.

Majoritatea recuperării spontane are loc în primele 3-6 luni de la accidentul vascular cerebral. Evoluția proceselor de recuperare accelerează negativ în funcție de timp și este un fenomen previzibil [37]. Skilbeck colab. (1983) au studiat 92 de supraviețuitori după accident vascular cerebral, cu o vârstă medie de 67.5 ani (interval = 36-89), la evaluarea finală, fie la 2 sau 3 ani după un accident vascular cerebral. Cea mai mare dinamică a recuperărilor au fost raportate în primele 6 luni, care a continuat și după 6 luni dar recuperarea a fost statistic nesemnificativ. Acest tip de recuperare a fost, până de curând, considerat ca fiind în mare parte inaccesibilă intervenției sau manipulării medicale. Deficitele neurologice consecințele unui accident vascular cerebral sunt adesea denumite deteriorări. Acestea sunt determinate în primul rând de localizare și volumul accidentului vascular cerebral.

Recuperarea funcțională se referă la îmbunătățirea independenței în domenii cum ar fi grija de sine și mobilitatea. Recuperarea depinde de motivația pacientului, capacitatea de învățare și de sprijinul familiei, precum și calitatea și intensitatea tratamentului. Acest tip de recuperare este modificabil și poate fi influențat prin diferite tipuri de intervenții, dar poate să apară independent de recuperarea neurologică. Deficitele funcționale sunt adesea menționate ca handicap și sunt măsurate în termeni de funcții, cum ar fi activitățile cotidiene.

Concluzii

Recuperarea poate fi definită fie ca neurologică, sau funcțională. Recuperarea neurologică este rezultatul de reparare a creierului / reorganizare. Recuperarea funcțională este multi-funcțională și influențat de procesele de reabilitare.

Mecanisme de recuperare neurologică

Deși, o serie de procese au fost identificate ca având un rol în recuperarea neurologică după accident vascular cerebral, rolul fiecărui aparte nu este complet înțeles. Recuperarea după accident vascular cerebral este adesea atribuită absorbției edemului și revascularizarea în penumbra ischemică [7] (Dombovy 1991). Cu toate acestea, recuperarea spontană poate fi prelungită și după perioada de reorganizare a schimbărilor structurale acute cauzate de accident vascular cerebral, cu o recuperare care apare la 4-6 săptămâni după accident vascular cerebral [3] (Brodal 1973). În plus, studiile pe animale și pe cele umane au determinat că, cortexul cerebral suferă reorganizare funcțio-

nală și structurală pe parcursul a câtorva săptămâni, sau luni de la leziune, iar modificările compensatorii se extind până la 6 luni în cazul accidentelor vasculare cerebrale mai severe [15] (Green 2003). Recuperarea poate fi grupată în două categorii: 1) procesele locale a sistemului nervos central (SNC) (de recuperare precoce) și 2) Procesele de reorganizare a SNC (de recuperare tardivă)

Procese locale (de recuperare timpurie)

Procesele locale care conduc la ameliorarea clinică inițială apar independent de comportament sau de stimuli.

a) Edemul. Edemul din jurul leziunii poate perturba funcționarea conexiunilor neuronale din apropiere. O parte din recuperarea precoce se poate datora absorbției edemului ce înconjoară suprafața infarctului [23] și după ce edemul dispare, aceste conexiuni neuronale își pot recăpăta funcția pierdută. Acest proces poate continua până la 8 săptămâni, dar este, în general, finisat mult mai devreme [18]. Hemoragiile cerebrale tind să fie asociate cu un edem mai mare, care necesită mai mult timp să dispară, dar care poate fi, la rândul său asociat cu o recuperare mai dramatică Figura 1.

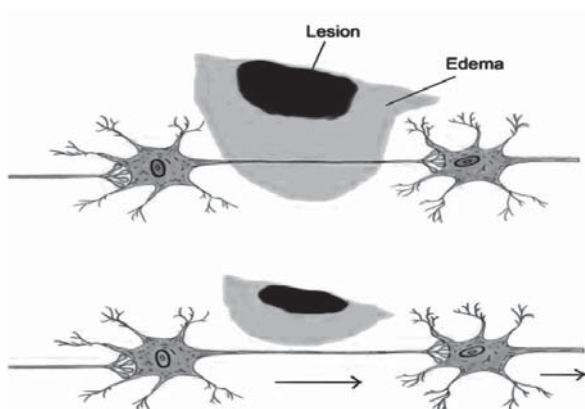


Figura 1. Edemul perilezional.



Figura 2. Leziune cu penumbra ischemică.

b) reperfuzia Penumbrei ischemice. Reperfuzia penumbrei ischemice este un alt proces local, care poate facilita recuperarea precoce. O leziune ischemică focală constă dintr-un miez de flux sanguin scăzut, care în cele din urmă duce la un infarct Figura 2 [1,24], înconjurată de o regiune de flux sanguin moderat, cunoscut ca termen de penumbra ischemică [1,24], care se află la risc de infarct, dar este încă recuperabil.

Reperfuzia din această zonă afectată duce la reluarea funcționării neuronale. Figura 3.

c) reorganizarea prin Diaschisis. Diaschisisul este o stare de reactivitate scăzută sau o deprimare a funcțiilor ca urmare a unei întreruperi bruște a impulsurilor a unei regiuni din creier de la locul leziunii cerebrale. Având o leziune a unei regiuni din creier, alte zone de țesut cerebral sunt brusc lipsite de o sursă majoră de stimulare. Nudo și colab. [33] au remarcat faptul că diaschisisul apare precoce după o leziune și induce o inhibare sau suprimare corticală a țesutului înconjurător sau a unor regiuni corticale la distanță care sunt interconectate cu zona leziunii. Reversibilitatea poate fi parțială din cauza reabsorbției edemului, care este responsabil pentru o parte din recuperarea spontană [33]. Funcția neuronală poate reveni după remodelarea diaschisisului, în special dacă zona conectată a creierului este lăsată intact. Acest lucru este valabil, mai ales, pentru structurile noncorticale după o leziune corticală [23].

Procesele de reorganizare a SNC (de recuperare tardivă)

Reorganizarea neurologică joacă un rol important în restabilirea funcției. Se poate extinde pentru o perioadă mai lungă de timp decât procesele locale, cum ar fi reabsorbția edemului sau reperfuzia penumbrei, și reprezintă un interes deosebit deoarece poate fi influențată de metodele de reabilitare. Nudo (2003a), bazat pe cercetările animale, a sugerat că schimbările



Figura 3. Reperfuzia penumbrei ischemice.

care apar în timpul învățării motorie, adică sinaptogeneza și creșterea puterii sinaptice, sunt asemănătoare ca modificările care au loc în timpul recuperării după un accident vascular cerebral. Acest lucru a fost bine demonstrat după leziuni mici, focale în cortexul motor unde aceleași principii de învățare și dezvoltare motorie a conexiunilor funcționale au loc în țesutul adiacent, nedeteriorat. Nudo [27], a specificat că neuroplasticitatea post-accident vascular cerebral (ex: cu afectarea cortexului motor) se bazează pe trei concepte principale: 1) În creierul normal (fără AVC), învățarea mișcărilor fine este asociată cu modificări funcționale previzibile din cadrul cortexului motor; 2) Leziunile cortexului motor rezultate post-accident vascular cerebral induce modificări funcționale în țesutul cortical rămas; 3) După un accident vascular cerebral cortical, aceste două concepte interacționează astfel încât redobândirea abilităților motorii este asociată cu reorganizarea funcțiilor neurologice care apar în cortexul nedeteriorat [27]. Această neuroplasticitate sau reorganizare corticală este foarte important pentru reabilitare și un concept neurofiziologic major care stă la baza recuperării neurologice post-accident vascular cerebral.

Concluzii. Reorganizarea este dependentă nu numai de locul leziunii, dar și de fondalul cerebral din jurul leziunii, precum și zonele îndepărtate care au legături structurale cu zona afectată.

Plasticitatea corticală depinde atât de zona afectată, cât și de zonele conectate la zona afectată.

Timpul de recuperare

Recuperarea neurologică maximă după un accident vascular cerebral apare începând cu prima lună până la trei luni. Un număr mare de studii au arătat că recuperarea poate continua într-un ritm mai lent pentru cel puțin 6 luni de la AVC; până la 5% dintre pacienți continuând să se recupereze până la un an. Acest lucru este valabil, mai ales, la pacienții care au un handicap grav chiar de la debut (Bonita și Beaglehole 1998, Duncan și colab. 1992, Ferucci colab. 1993, Kelley-Hayes și colab. 1989, Wade et al. 1983, Wade și colab. 1987). Dinamica progreselor înregistrate în recuperare poate avea un platou la orice etapă de recuperare și doar un procent foarte mic dintre cei cu AVC moderat sau sever (aproximativ 10%) obțin o „recuperare completă”.

Revenirea puterii motorie nu este sinonimă cu recuperarea funcției pierdute; Funcția poate fi împiedicată de incapacitatea de a efectua mișcări fine și coordonate, apraxia, deficiturile senzoriale, tulburări de comunicare precum și tulburări cognitive. Poate să apară îmbunătățiri funcționale în absența recuperării neurologice [19,20-23,26]. Recuperare funcțională (abilitatea de a continua activitățile în ciuda limită-

rilor) și de îmbunătățirea în comunicare poate continua luni de zile chiar după ce recuperarea neurologică este completă.

Pe baza acestor observații se poate concluziona cu siguranță că severitatea accidentului vascular cerebral este invers proporțională cu rezultatul final de funcționare, cu majoritatea pacienților care au avut un accident vascular cerebral ușor au un grad de dizabilitate ușoară, în timp ce majoritatea pacienților care suportă un accident vascular cerebral foarte grav manifestă în continuare deficite severe sau foarte severe chiar după finalizarea reabilitării.

Concluzii. Vârful maxim de recuperare neurologică este în primele 1-3 luni după-accident vascular cerebral și poate continua într-un ritm mai lent câteva luni. Cu toate acestea, recuperarea funcțională poate continua chiar și după ce recuperarea neurologică este completă. Recuperarea apare mai repede în accidente vasculare cerebrale mai ușoare.

Recuperarea funcțiilor specifice

Într-un studiu longitudinal de Hier et al. [17], slăbiciunea brațului și piciorului s-a recuperat în aproximativ 40% până la 16 săptămâni, dereglările senzoriale sau recuperat în 80% până la 46 săptămâni, hemianopsia în 65% până la 33 săptămâni, neglijarea spațială pe desen unilateral în 70% până la 13 săptămâni, anosognozia și neglijarea în aproape toate cazurile până la 20 săptămâni, dereglări motorii până la 22 săptămâni, precum și prosopagnozia și apraxia constructivă în 80% până la 20 săptămâni. Hier și colab. [17] au constatat că recuperarea precoce a fost asociată cu:

- Leziuni care măsoară mai puțin de 6% din volumul emisferei drepte
- O hemoragie parenchimatooasă
- Pacienții mai tineri.

a) Mersul. Dobkin [6] a remarcat pe baza unui studiu populațional făcut de Jorgensen et al. [19,20-23,26] (1995c), la Copenhaga, ce a monitorizat 800 de supraviețuitori după accident vascular cerebral acut. La debut, autorii au constatat ca 51% au fost în imposibilitatea de a merge, 12% se deplasau cu asistență, iar 37% se deplasau independent. La externare, 22% nu puteau să meargă, 14% au necesitat asistență la mers și, 64% din supraviețuitori au mers independent. Aproximativ 80% dintre cei care inițial nu puteau să meargă au atins cel mai bun rezultat al funcției de mers pe jos pe parcursul a 6 săptămâni și 95% pe parcursul a 11 săptămâni. La pacienții care au mers cu asistență, 95% au ajuns la cele mai bune funcții în decurs a cinci săptămâni. Dintre pacienții care au fost în imposibilitatea de a merge inițial, doar 34% din pacienți au reușit să meargă independent și 60% au reușit să meargă independent din lotul de pa-

cienţi ce necesitau asistenţă la mers. Cu toate acestea, mulţi pacienţi ce au fost în imposibilitatea de a merge iniţial nu au atins viteza necesară de mers pe jos, care sunt considerate a fi suficiente pentru a merge independent.

b) Funcţia membrului superior. Dobkin [6] a remarcat pe baza unui studiu populaţional făcut de Nakayama et al. [19,20-23,26] (1994) că cea mai bună funcţie a extremităţii superioare, evaluată prin Indicele Barthel cu sub-scorurile pentru îngrijire şi hrănire, a fost realizat la 95% dintre pacienţi pe parcursul a 9 săptămâni. Autorii au determinat că la pacienţii cu pareză usoară îmbunătăţirea a fost observată până la şase săptămâni, iar la pacienţii cu pareză severă au atins cea mai bună funcţie până la 11 săptămâni. Funcţia completă a fost realizat la 79% dintre cei cu pareze usoare şi, doar 18% cei cu pareză severă. Acestea şi alte studii sugerează că funcţia braţului şi a mâinii pentru majoritatea pacienţilor tinde să se îmbunătăţească până la 12 săptămâni [6].

În plus, Dobkin [6] raportează că pacienţii care pot flexa şi extinde degetele afectate şi încheietura mâinii până la trei luni pot obţine îmbunătăţiri pe parcursul unui an aplicând exerciţii specifice de recuperare. Dobkin [6], de asemenea, a raportat în baza unui studiu populaţional britanic ce a evaluat 680 de pacienţi, la debutul accidentului vascular cerebral acut. Hemipareză a fost determinată în 88%, ce au fost repartizaţi în diferite grupe de studiu în dependenţă de severitate; uşoară (nesemnificativ funcţional), moderată şi severă (puţin sau lipsa mişcării). La o lună, 26% nu au avut nici o dinamică, iar 39% au fost clasificate ca modificare uşoară.

Deficitul motor la 6 luni a fost evaluat ca fără dinamică la 39% din supravieţuitori, uşoară 36%, moderată la 10%, iar severă la 14%. În conformitate cu Dobkin [6] (1997), pacienţii care prezentau un deficit motor uşor au avut de 10 ori mai multe şanse de a realiza o recuperare integrală.

c) Funcţiile cerebrale superioare. În conformitate cu Dobkin [6] (1997), aproximativ 35% dintre pacienţii cu AVC acut vor fi admişi de urgenţă la un spital cu afazie şi aproximativ 18% vor avea în continuare afazie la externare (Wade et al. 1986, Pedersen şi colab. 1995). Pentru afazie, cea mai bună îmbunătăţire apare în termen de 12 săptămâni, deşi abilităţile care sunt importante pentru functionarea şi integrarea socială poate continua timp de un an [6] (Dobkin 1997). Alte funcţii cerebrale superioare, cum ar fi demenţa sunt de asemenea manifeste la pacienţii cu AVC (Tatemichi colab. 1994). Kokmen colab. (1996) a constatat că demenţa a fost de nouă ori mai frecventă în primul an după AVC.

Concluzii: marea majoritate a recuperării defici-

tului motor, funcţia extremităţii superioare şi funcţiilor cerebrale superioare, cum ar fi afazia şi neglijarea post-accident vascular cerebral apare în termen de 12 săptămâni. Recuperarea mai rapidă poate fi cauzal dependentă de leziuni mai mici şi vârstă mai tânără.

Evoluţia recuperării după accident vascular cerebral.

Odată ce începe stagnarea funcţiilor de recuperare, această stare rămâne relativ stabilă (Stineman şi Granger 1991). Între 6 luni şi 3 ani după un accident vascular cerebral se menţine un nivel mediu de capacitate funcţională [8] (Dombovy et al. 1986). După cinci ani, se determină creşteri uşoare ale ratelor de spitalizare şi deteriorare a funcţiilor, cel mai probabil legate de efectele de îmbătrânire şi asocierea comorbidităţilor (Stineman şi Granger 1991). Deşi, funcţia generală rămâne stabilă, există schimbări în performanţa funcţiilor specifice după reabilitare post accident vascular cerebral. Mobilitatea şi incontinenţa intestinului continuă să se îmbunătăţească pe termen lung (Heinemann et al. 1987, Lehman şi colab. 1975). Cu toate acestea, activităţile funcţiilor cotidiene tind să scadă, precum şi socializarea în interiorul şi în afara casei şi, activităţile de hobby au un declin semnificativ. Această scădere a socializării depăşeşte efectul deficitelor fizice; cu alte cuvinte, deficitul după accident vascular cerebral în sine nu poate explica pe deplin scăderea socializării.

În general, supravieţuitorii unui AVC în trunchiul cerebral au un prognostic bun de recuperare şi pe termen lung de supravieţuire în comparaţie cu infarctele emisferice [14] (Garrison şi Rolak 1993). Chua şi Kong (1996) au studiat retrospectiv 53 de accidente vasculare cerebrale în trunchiul cerebral consecutiv admise la o unitate de reabilitare. Ei au descoperit ca 96% dintre pacienţi au fost externaţi acasă şi la pacienţii cu un scor mai mic al Indicelui Barthel modificat (MBI) la internare au avut un rezultat mai rău funcţional. MBI total a fost singurul factor semnificativ ce a influenţat rezultatul în timp ce factorii nesemnificativi au inclus vârsta, slăbiciunea motorie, prezenţa sau absenţa ataxiei şi incontinenţa urinară.

Concluzii: Deşi, funcţia în general rămâne relativ stabilă între 6 luni şi 3 ani de la un accident vascular cerebral, există schimbări în executarea funcţiilor specifice după reabilitare (de exemplu mobilitate, incontinenţa, şi socializarea) a unui accident vascular cerebral.

Plasticitatea cortexului

În timp ce oamenii au creier mai mare comparativ cu mamiferele de dimensiuni similare, prin urmare, ar fi capabile de mai multe funcţii complexe ale creierului [41]. Totuşi acest lucru nu înseamnă neapărat că oamenii au mai mulţi neuroni per kilogram, com-

parativ cu alte animale [41]. Rockel colab. (1980) au comparat numărul și densitatea de neuroni corticali în creierul uman, macac, pisică, șobolan și, șoarece. Cu excepția cortexului vizual, numărul de neuroni pe suprafața a fost similară în ciuda faptului că aria totală a suprafeței corticale a fost mai mare la oameni [41] (Turkstra colab. 2003). Rockel colab. (1980) au presupus că grosimea mai mare a cortexului la om este consecință a creșterii numărului și complexității ramurilor dendritice și axonale, comparativ cu alte specii.

De aceea, capacitatea creierului pare a fi dependentă de numărul de legături funcționale, mai degrabă decât numărul de neuroni prezenți. Astfel, pentru învățarea proceselor noi după un accident vascular cerebral conexiunile rămase trebuie să fie ajustate astfel încât să se dezvolte conexiuni noi funcționale. Cu toate acestea, din moment ce conexiunile funcționale se dezvoltă pe parcursul unei vieți prin programare genetică și de experiență, ar trebui să fie oarecum rezistente la schimbările post-accident vascular cerebral [41].

Concluzii. Capacitatea creierului este dependentă de numărul de legături funcționale și nu de numărul de neuroni prezenți. Conexiunile funcționale se dezvoltă pe parcursul vieții prin programare genetică și experiență. Substituția funcțională după AVC necesită dezvoltarea de noi conexiuni.

Capacitatea creierului este dependentă de numărul de legături funcționale, adică sinapse.

Concluzie

Plasticitatea corticală depinde de zona afectată a creierului, precum și regiunile conectate de zona afectată.

Recuperarea după un accident vascular cerebral:

- Majoritatea recuperării apare precoce și este influențată de vârstă și dimensiunea leziunii.
- Rata cea mai mare a recuperării neurologice după AVC este în primele 3 luni.
- Îmbunătățirea funcției poate avea loc între 6 luni și 3 ani după accident vascular cerebral.
- Neuroplasticitatea.
- Capacitatea creierului depinde de numărul de legături funcționale, adică sinapse.
- În studiile pe animale, un mediu înconjurător dificil duce la formarea unui număr mai mare de sinapse.
- În studiile pe animale, învățarea motorie duce la modificări a cortexului motor.
- La animale, regiunile corticale somato-senzoriale pot fi schimbate prin schimbarea impulsurilor senzoriale la zona motorie.
- Studiile clinice arată că învățarea și experiența duce la o extindere a reprezentării corticale.
- Clinic, stimularea senzorială poate facilita recuperarea motorie.

- Implicarea emisferei în Neuroplasticitate.
- La animale, cu cât mai mare este deteriorarea unei zone specifice a creierului, cu atât mai mare este plasticitatea creierului din zonele adiacente.
- În studiile pe animale și cele clinice, conexiunile motorii ipsilaterale implicate în emisfera intactă sunt recrutate, atunci când leziunile sunt atât de mari, încât emisfera afectată nu se poate recupera.
- Clinic, recuperare după un accident vascular cerebral este asociată în primul rând cu plasticitate cerebrală a cortexului adiacent.
- Clinic, se poate determina o recuperare motorie mai accelerată prin implicarea neuroplasticității creierului în emisfera afectată.
- Recuperarea tulburărilor afatice este asociată cu implicarea bilaterală a emisferilor.
- Intensitatea terapiilor.
- În studiile pe animale, antrenamentul mai intens crește plasticitatea creierului.
- Clinic, terapiile de reabilitare mai intensive duce la rezultate mai bune în îmbunătățirea funcției pierdute.
- Terapia precoce.
- În studiile pe animale, terapia precoce, dacă este făcută intensiv poate agrava rezultatele.
- În studiile pe animale, terapia precoce duce la o plasticitate mai mare a creierului comparativ cu terapia tardivă.
- clinic, terapia de reabilitare precoce este asociată cu rezultate mai bune.
- Dimensiunea accidentului vascular cerebral și vârsta influențează recuperarea post-accident vascular cerebral.
- În studiile pe animale, nu există o relație invers proporțională dintre mărimea accidentului vascular cerebral și recuperare.
- Clinic, vârsta este invers proporțională cu recuperarea, dar impactul este mic.

Bibliografie

1. Astrup J., Siesjo B.K., Symon L. *Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra*. Stroke 1981; 12:723-725.
2. Bonita R., Beaglehole R. *Recovery of motor function after stroke*. Stroke 1988; 19:1497-1500.
3. Brodal A. *Self-observations and neuroanatomical considerations after a stroke*. Brain 1973; 96:675-694.
4. Chua K.S., Kong K.H. *Functional outcome in brain stem stroke patients after rehabilitation*. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77:194-197.
5. Crisostomo E.A., Duncan P.W., Propst M., Dawson D.V., Davis J.N. *Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients*. Ann Neurol 1988; 23(1):94-7.
6. Dobkin B.H. *Impairments, disabilities, and ba-*

ses for neurological rehabilitation after stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1997; 6:221-226.

7. Dombovy M.L. *Stroke: Clinical course and neurophysiologic mechanisms of recovery*. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine* 1991; 2(17):171-188.

8. Dombovy M.L., Sandok B.A., Basford J.R. *Rehabilitation for stroke: a review*. *Stroke* 1986; 17(3):363-369.

9. Duncan P.W., Goldstein L.B., Matchar D., Divine G.W., Feussner J. *Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements*. *Stroke* 1992; 23:1084-1089.

10. Duncan P.W., Lai S.M. *Stroke recovery*. *Topics Stroke Rehabil* 1997; 4(17):51-58.

11. Duncan P.W., Lai S.M., Keighley J. *Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials*. *Neuropharmacology* 2000; 39(5):835-841.

12. Friel K.M., Heddings A.A., Nudo R.J. *Effects of postlesion experience on behavioral recovery and neurophysiologic reorganization after cortical injury in primates*. *Neurorehabil Neural Repair* 2000; 14:187-198.

13. Frost S.B., Barbay S., Friel K.M., Plautz E.J., Nudo R.J. *Reorganization of remote cortical regions after ischemic brain injury: a potential substrate for stroke recovery*. *J Neurophysiol* 2003; 89(6):3205-3214.

14. Garrison S.J., Rolak L.A. *Rehabilitation of the stroke patient*. In: DeLisa JA, Gans BM, editors. *Rehabilitation medicine: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott, 801-824, 1993.

15. Green J.B. *Brain reorganization after stroke*. *Top Stroke Rehabil* 2003; 10(3):1-20.

16. Greshman G.E., Duncan P.W., Staston W.B., et al. *Post-Stroke Rehabilitation Guideline Panel. Post-Stroke Rehabilitation. Clinical Practice Guidelilne No. 16 CA-HCPR Publication No. 95-0662*, Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, May 1995.

17. Hier D.B., Mondlock J., Caplan L.R. *Recovery of behavioural abnormalities after right hemisphere stroke*. *Neurology* 1983; 33:345-350.

18. Inoue Y., Takemoto K., Miyamoto T., et al: *Sequential computed tomography scans in acute cerebral infarction*. *Radiology* 1980; 135:655-662.

19. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., Olsen T.S. *Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study*. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76:27-32 (a).

20. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., Vive-Larsen J., Stoier M., Olsen T.S. *Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome*. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76:399-405 (b).

21. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., Vive-Larsen J., Stoier M., Olsen T.S. *Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery*. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76:406-412 (c).

22. Kleim J.A., Barbay S., Nudo R.J. *Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning*. *J Neurophysiol* 1998; 80(6):3321-3325.

23. Lo R.C. *Recovery and rehabilitation after stroke*. *Can Fam Phys* 1986; 32:1851-1853.

24. Lyden P.D., Zivin J.A. *Cytoprotective Therapies in Ischemic Stroke*. In: Cohen SN, editor. *Management of Ischemic Stroke*. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 2000: 225-240.

25. Marshall R., Perera G., Lazar R., Krakauer JW, Constantine R.C., DeLaPaz RL. *Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction*. *Stroke* 2000; 31(3):656-661.

26. Nakayama H., Jorgensen H.S., Raaschou H.O., Olsen T.S. *Compensation in recovery of upper extremity function after stroke: the Copenhagen Stroke Study*. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75:852-857.

27. Nudo R.J. *Adaptive plasticity in motor cortex: implications for rehabilitation after brain injury*. *J Rehabil Med*. 2003; (41 Suppl):7-10 (a).

28. Nudo R.J. *Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery*. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003; 14(1 Suppl):S57-76 (b).

29. Nudo R.J., Friel K.M. *Cortical plasticity after stroke: implications for rehabilitation*. *Rev Neurol (Paris)*. 1999; 155(9):713-717.

30. Nudo R.J., Friel K.M., Delia S.W. *Role of sensory deficits in motor impairments after injury to primary motor cortex*. *Neuropharmacology* 2000; 39(5):733-742.

31. Nudo R.J., Milliken G.W., Jenkins W.M., Merzenich M.M. *Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys*. *J Neurosci* 1996; 16:785-807(a).

32. Nudo R.J., Milliken G.W. *Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys*. *J Neurophys* 1996; 75:2144-2149.

33. Nudo R.J., Plautz E.J., Frost S.B. *Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex*. *Muscle Nerve* 2001; 24(8):1000-1019.

34. Nudo R.J., Wise B., SiFuentes F., Milliken G.W. *Neural substrikes for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct*. *Science* 1996; 272:1791-1794(b).

35. Pedersen P.M., Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., Olsen T.S. *Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery*. *Ann Neurol* 1995; 38:659-666.

36. Plautz E.J., Milliken G.W., Nudo R.J. *Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning*. *Neurobiol Learn Mem* 2000; 74(1):27-55.

37. Skilbeck C.E., Wade D.T., Hower R.L., Wood V.A. *Recovery after stroke*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:5-8.

38. Stineman M.G., Granger C.V. *Epidemiology of stroke-related disability*. In: Goldberg G (ed): *Stroke Rehabilitation, Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 1991; 2(3):457-471.

39. Stineman M.G., Maislin G., Fiedler R.C., Granger CV. *A prediction model for functional recovery in stroke*. Stroke 1997; 28:550-556.
40. Thirumala P., Hier D.B., Patel P. *Motor recovery after stroke: lessons from functional brain imaging*. Neurol Res 2002; 24(5):453-458.
41. Turkstra L.S., Holland A.L., Bays G.A. *The neuroscience of recovery and rehabilitation: what have we learned from animal research?* Arch Phys Med Rehabil 2003; 84(4):604-612.
42. Wade D.T., Langton-Hewer R., Wood V.A., Skilbeck C.E., Ismail H.M. *The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46:521-524.
43. Wade D.T., Langton-Hewer R., Skilbeck C.E., David R.M. *Stroke: A Critical Approach to Diagnosis, Treatment, and Management*. London, England: Chapman & Hall 1986.
44. Wade D.T., Wood V.A., Heller A., Maggs J., Langton HR. *Walking after stroke. Measurement and recovery over the first 3 months*. Scand J Rehabil Med 1987; 19:25-30.

EPILEPTOGENEZA PROCESULUI CAUZAT DE NEUROCISTICERCOZĂ – NOI CONCEPȚII ȘI ABORDĂRI

Stanislav Groppa¹, Nadejda Gorincioi²,

¹Academician al AȘM, prof. univ, dr. hab. șt. med., șeful Catedrei de Neurologie și Neurochirurgie și FECMF, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova,

²Medic-neurolog, IMSP IMU, Chișinău, Moldova

Rezumat

Neurocisticercоза (NCC) este documentată ca una dintre cele mai frecvente infecții helmintice și importante cauze ale epilepsiei în țările în curs de dezvoltare, inclusiv și Moldova. Factorii cei mai importanți, ce contribuie la menținerea procesului de epileptogeneză în cadrul NCC, sunt chisturile în faza de degenerare și calcificatele intracerebrale. Este dovedită și asocierea între NCC și scleroza hipocampală (SH), ce favorizează apariția epilepsiei farmacorezistente. Tehnicile moderne de evaluare vor permite detectarea bazei structurale a epilepsiei datorate NCC, evoluției ei și asocierii cu SH.

Cuvinte-cheie: neurocisticercозă, epilepsie, crize epileptice, scleroză hipocampală

Summary: Epileptogenesis in neurocysticercosis – new conceptions and approaches

NCC is one of the most frequent helminthic infections and an important cause of symptomatic epilepsy in developing countries, as well as in Republic of Moldova. The most important factors which contribute to the persistence of epileptogenesis are intracerebral degenerating and calcified cysticercus cysts. There are studies, which demonstrate an association between NCC and hippocampal sclerosis, which lead to intractable epilepsy. Modern techniques will permit to detect structural basis of epilepsy due to NCC, its evaluation and association with hippocampal sclerosis.

Резюме: Эпилептогенезис процесса, вызванный нейроцистицеркозом (НЦЦ) – новые концепции и подходы

Нейроцистицеркоз считается одной из самых частых гельминтиоз и одной из важных причин, ведущих к симптоматической эпилепсии. Самые важные факторы, которые поддерживают процесс эпилептогенеза при НЦЦ являются кисты в фазе дегенерации и внутривисцеральные кальцификаты. Доказана ассоциация между НЦЦ и гиппокампальным склерозом, что способствует появлению фармакорезистентной эпилепсии. Новейшие техники позволят установить структурную базу эпилепсии, вызванной НЦЦ, эволюцию процесса и ассоциацию с гиппокампальным склерозом.

Noțiuni generale

Neurocisticercоза (NCC), o infecție helmintică datorată invaziei sistemului nervos central (SNC) de către *T. Soleum*, este documentată ca una dintre cele mai importante cauze ale epilepsiei în țările în curs de dezvoltare ale Americii Centrale și de Sud, India, China, Africa și unele țări europene, inclusiv și Moldova. Datele epidemiologice sugerează faptul, că mai

mult de o treime din epilepsia activă din regiunile endemice, se atribuie NCC [2].

A fost efectuat un studiu, ce a revizuit publicații din PubMed din anul 1966 până în 2008, referitor la identificarea lucrărilor cu parametrii de „epilepsie/crize epileptice/pierderi de conștiință/convulsii + helmintiaze [1]. Din numărul total de publicații (circa 1000), 679 au fost consacrate problemei epilepsiei datorate NCC.

Crizele epileptice și NCC

Crizele epileptice sunt cel mai frecvent simptom întâlnit în cadrul NCC la circa 80% din pacienți [3]. Conform definiției emise de Comisia de Epidemiologie și Prognostic a ILAE (1997) crizele epileptice definite de NCC se pot clasifica în: 1. Crize provocate (simptomatice, acute), datorate reacției inflamatorii a chisturilor localizate cortical/subcortical – în faza a II coloidală și a III - granulară; 2. Crize datorate compresiei mecanice prin chisturile cu cisticerci viabili (în faza I - veziculară) și prin calcificate (în faza a IV - de calcificare).

Inflamația asociată cu NCC este complexă. Este o componentă necesară în evoluția parazitului, ce duce la moartea lui. Este minimă în jurul paraziților în faza veziculară și maximală în cazul chisturilor în faza degenerativă și prezentă în leziunile calcificate. În parenchimă, inflamația e factorul trigger pentru crize epileptice, iar extraparenchimos – duce la arahnoidite, ependimite, vasculite.

Recurența crizelor epileptice

Recurența crizei epileptice după prima criză acută simptomatică se estimează la 22% în primele 6 luni, 32% - la 12 luni, 39% - la 24 luni și 49% - la 48 și 84 luni. La pacienții cu NCC în fazele active ale infecției (fazele I-II) factorul de risc cel mai important în recurența crizelor epileptice se consideră a fi persistența leziunilor active (chisturile viabile, granulomele inflamatorii), demonstrate prin metode neuroimagistice - tomografia computerizată a creierului (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) [4].

Datele recente sugerează, că unii paraziți pot evolua direct în faza granular-nodulară – III, ocolind fazele tradiționale I și II (veziculară și coloidală), ce decurge, de obicei, cu trecerea barierei hematoencefalice și un răspuns inflamator florid al gazdei (Figura 1) [5]. Răspunsul inflamator și implicarea moleculară și celulară, probabil, sunt răspunzătoare pentru declanșarea crizelor epileptice în faza degenerativă a NCC [6].

Calcificatele intracerebrale și recurența crizelor

Riscul recurenței crizelor epileptice este mare, de asemenea, în forma inactivă sau de calcificare. Au fost evaluate trei studii ce au vizat riscul recurenței crizelor epileptice pe parcurs a 12-24 de luni a perioadei de rezoluție a granulomei solitare cisticerciale (GSC) în corelare cu durata administrării terapiei antihelmintice. În fiecare dintre studii s-a dovedit, că calcificatele reziduale sunt factorul de risc major pentru recurența crizelor epileptice [7,8,9] și acești pacienți necesită tratament antiepileptic de lungă durată.

Calcificatele cerebrale singulare sau multiple sunt un potențial important epileptogenic și este datorat edemului perilezional din perimetrul calcificatelor, vizualizat în special, în secvențele T2 RMN (Fig. 1) [10].

Nash și alții au demonstrat într-un studiu instituțional evolutiv, că printre pacienții cu calcificate, o treime prezintă cel puțin o criză epileptică în decurs de 5 ani. Aceste crize sunt datorate răspunsului inflamator cauzat de substanța antigenică eliminată de cisticerci, aparent considerați morți [11].

Glioza perilezională

Unele studii retrospective sugerează, că prezența semnalului hiperintens residual în jurul cisticercului, demonstrat în imaginile RMN-T1, este asociat cu recurența crizelor epileptice după sistarea tratamentului antiepileptic la pacienții cu GSC [12]. A fost sugerată ideea, că semnalul residual abnormal prezentat prin tehnicile de transfer magnetizat imagistic, reprezintă glioza perilezională, ce se manifestă prin neurodegenerare, proliferare microglială, depozitare de b-amyloid și astroglioza [13]. Dezvoltarea gliozei nu depinde de stadiul de dezvoltare a parazitului, de tipul crizelor epileptice, de durata tratamentului antiepileptic și de prezența sau absența fazei de calcificare.

Se presupune, că nu există diferență în dezvoltarea gliozei în cadrul leziunilor ce persistă și cele care devin invizibile la RMN (Fig. 2).

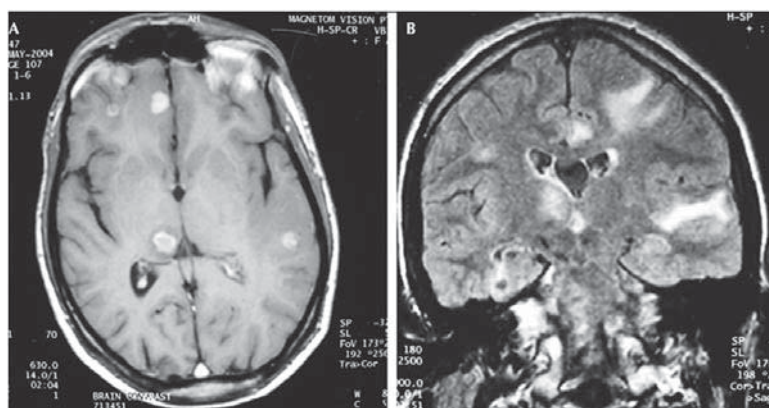


Fig. 1. Chisturi cu edem perilezional.

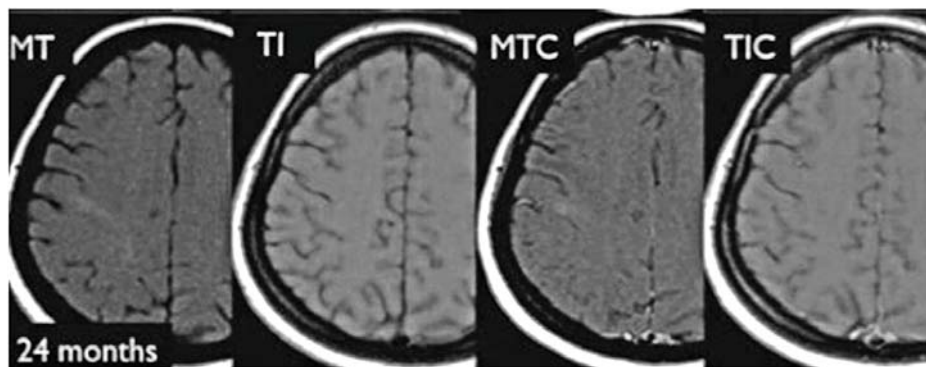


Fig. 2. Glioză perifocală.

Fenomenul gliozei perilezionale duce la menținerea crizelor epileptice și la modificarea strategiilor de tratament, ce implică o durată mai lungă de utilizare a preparatelor antiepileptice și manifestă un prognostic mai rezervat.

Nu există o corelare certă între apariția leziunilor tisulare datorate cisticercului și severitatea epilepsiei. De exemplu, pacienții cu un calcificat intracerebral pot prezenta crize epileptice severe refractare la tratament, iar pacienții cu multiple chisturi sau calcificate - pot să nu dezvolte crize.

Potențialul epileptogen al leziunii depinde de localizarea intracerebrală a focarelor infecțioase, deoarece este cunoscut faptul, că unele zone ale creierului sunt mai susceptibile în producerea descărcărilor epileptiforme decât altele.

Scleroza hipocampală și NCC

Studii recente [14] demonstrează asociere în circa 40% între scleroza hipocampală (SH) și cisticercoză, în special la pacienții cu leziuni calcificate și anamneză de epilepsie a lobului temporal, cu debut precoce al crizelor epileptice și epilepsie refractară la tratament (Fig. 3).

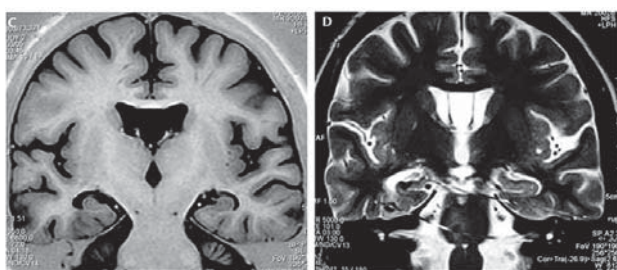


Fig. 3. Calcificat parahipocampal și scleroză hipocampală.

Alte studii au prezentat diferențele profilului clinic la pacienții cu NCC și SH și separat doar SH [15]. Pacienții cu NCC asociată cu SH nu remarcă în anamneză convulsii febrile sau careva maladii înainte de vârsta de 5 ani; sunt mai în vârstă la debutul crizelor parțiale complexe (≤ 45); prezintă frecvent crize epileptice în cluster și au descărcări epileptiforme interictale bitemporale la evaluarea prechirurgicală.

Strategiile de tratament, în așa mod, vor fi diferite de tactica chirurgicală în SH separată și vor cuprinde în afară de amigdal-hipocampectomia clasică, încă și exereza focarelor de calcificate.

Ipoze avansate privind asocierea între NCC și SH au presupus posibilitatea dezvoltării activității electrice în hipocamp prin intermediul fenomenului de "kindling" [16], iar crizele epileptice prolongate în cadrul NCC pot deveni un trigger în instituirea SH. Se sugerează ideea afectării directe a hipocampului de un răspuns inflamator datorat granulomei cisticerciale localizate în vecinătate sau calcificatelor localizate nemijlocit în structurile hipocampului.

Concluzii

Necâtând la faptul că epilepsia și crizele epileptice în cadrul neurocisticerozei au un prognostic favorabil, există o serie de pacienți ce prezintă rezistență la tratamentul antiepileptic clasic. Formele farmacorezistente ale epilepsiei sunt datorate în mare parte factorilor de risc cum ar fi glioză perilezională, calcificatelor intracerebrale cu edem perifocal, asocierea NCC cu SH și alți factori, care necesită evaluări ulterioare fundamentale.

Bibliografie

1. Wagner R.G., Newton C.R., *Do helminths cause epilepsy?* Parasite Immunology, 2009, 11:697-705.
2. Singh G., Bawa J., Chinna D., Chaudhary A., Sagar K., Modi M., Sander J.W., *Association between epilepsy and cysticercosis and toxocariasis: a population-based case-control study in a slum in India*, Epilepsia, 2012, 12: 2203-8.
3. Carabin H., Ndimubanzi P.C., Budke C.M., Nguyen H., Qian Y., Cowan L.D., Stoner J.A., Rainwater E., Dickey M., *Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review*, PLoS Neglected Tropical Diseases, 2011, 5:1152-1163.
4. Carpio A. and W. Allen Hauser., *Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis*, Neurology, 2002, 11:1730-4.
5. Del Brutto V.J., Del Brutto O.H., Ochoa E., García H.H., *Single parenchymal brain cysticercus: relationship between age of patients and evolutive stage of parasites*, Neurological Research, 2012, 10:967-970.

6. Singh G., Burneo J.G., Sander J.W., *From seizures to epilepsy and its substrates: Neurocysticercosis*, *Epilepsia*, 2013, 54(5): 783-792.
7. Gupta M., Agarwal P., Khwaja G.A., Chowdhury D., Sharma B., Bansal J., Anand S., *Randomized prospective study of outcome of short term antiepileptic treatment in small single enhancing CT lesion in brain*, *Neurology India*, 2002, 2:145-7.
8. Thusu A., Arora A., Prabhakar S., Lal V., Sawhney I.M., *Acute symptomatic seizures due to single CT lesions: how long to treat with antiepileptic drugs?* *Neurology India*, 2002, 2:141-4.
9. Verma A., Misra S., *Outcome of short-term antiepileptic treatment in patients with solitary cerebral cysticercus granuloma*, *Acta Neurologica Scandinavica*, 2006, 3:174-177.
10. Nash T.E., Pretell E.J., Lescano A.G., Bustos J.A., Gilman R.H., Gonzalez A.E., Garcia H.H.; Cysticercosis Working Group in Peru., *Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case-control study*, *Lancet Neurology*, 2008, 12:1099-1105.
11. Nash T.E., Del Brutto O.H., Butman J.A., Corona T., Delgado-Escueta A., Duron R.M., Evans C.A., Gilman R.H., Gonzalez A.E., Loeb J.A., Medina M.T., Piet-sch-Escueta S., Pretell E.J., Takayanagui O.M., Theodore W., Tsang V.C., Garcia H.H., *Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis*, *Neurology*, 2004, 62(11):1934-1938.
12. Agarwal A., Raghav S., Husain M., Kumar R., Gupta R.K., *Epilepsy with focal cerebral calcification: role of magnetization transfer MR imaging*, *Neurology India*, 2004, 52(2):197-199.
13. de Souza A., Nalini A., Kovoor J.M., Yeshraj G., Siddalingaiah H.S, Thennarasu K., *Perilesional gliosis around solitary cerebral parenchymal cysticerci and long-term seizure outcome: a prospective study using serial magnetization transfer imaging*, *Epilepsia*, 2011, 52(10):1918-1927.
14. Leite et al., *Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy*, *Neurology*, 2000, 55: 1485-1491.
15. Rathore C., Thomas B., Kesavadas C., Radhakrishnan K., *Calcified neurocysticercosis lesions and hippocampal sclerosis: potential dual pathology?* *Epilepsia*, 2012, 53(4):60-62.
16. Singla M., Singh P., Kaushal S., Bansal R., Singh G., *Hippocampal sclerosis in association with neurocysticercosis*, *Epileptic Disorders*, 2007, 9(3):292-299.

ASPECTE CLINICE ŞI DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI ANTIEPILEPTIC ÎN CRIZELE EPILEPTICE PRIMAR DECLANŞATE LA ADULȚI

**Gabriela Lisinschi^{1,2} – asistent universitar, medic neurolog,
Liliana Iuhtimovschi¹ – medic neurolog,**

**Institutul de Medicină Urgentă¹, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”, Catedra „Urgențe Medicale”²,
Facultatea Educație Continuă în Medicină și Farmacie**

e-mail: g.lisinschi@yahoo.com, tel. 069380391

Rezumat

Articolul este consacrat temei stabilirii diagnosticului de epilepsie. Este definită noțiunea de criză neprovocată. Sunt analizate particularitățile crizei epileptice simptomatice acute. Este menționat faptul că inițierea tratamentului corect cu anticonvulsivante de la debut și selectarea lor corectă duce la un tratament de succes. Aceasta reduce riscul complicațiilor majore și apariția farmacorezistenței. Este prezentată tactica terapeutică în cazul declanșării primei crize epileptice la adulți.

Cuvinte-cheie: criza epileptică primar declanșată, criza neprovocată, criza epileptică simptomatică acută

Summary. Clinical aspects and seizure treatment initiation of the first episode of epilepsy in adults

This article is addressing the topic of the initial diagnosis of epilepsy. The notion of an unprovoked crisis is defined and the special features of acute symptomatic epileptic crisis are analyzed. It is mentioned that starting the correct treatment with antiepileptic drugs from the onset and their appropriate selection subsequently translate onto the treatment success. This reduces the risk of major complications and emergence of pharmacoresistance. In the following we present the therapeutic tactics in the case of development of the first epileptic seizure in an adult.

Резюме. Клинические аспекты и вопросы инициирования противосудорожного лечения у взрослых, в случае первично возникшего эпилептического приступа

Проблема установления диагноза эпилепсии остается одной из самых актуальных на сегодняшний день. Изу-

чение и знание таких понятий как неспровоцированный приступ, симптоматический приступ, своевременное назначение противосудорожных средств, ведет к успешному результату в плане лечения больных. В статье указана терапевтическая тактика в случае впервые возникшего эпилептического приступа.

Criza epileptică reprezintă un episod brusc, stereotip de manifestare motorie, senzitivă, senzorială, comportamentală și/sau modificare a stării de conștiință ce se datorează activării bruște, necontrolate a unei populații neuronale.

O problemă primordială majoră a medicului specialist este aprecierea caracterului crizei la adresa primară a pacientului, deoarece tabloul clinic a diverselor manifestări paroxistice este frecvent asemănător, iar inițierea tratamentului medicamentos impune un diagnostic diferențiat cert. Manifestările paroxistice denotă o suferință cerebrală primară sau secundară. Mai jos sunt menționate unele manifestări paroxistice, mai frecvent întâlnite Tabelul 1.

Criza epileptică este simptomul obligatoriu și de bază în epilepsie. Pentru stabilirea diagnosticului de epilepsie și decizia inițierii terapiei medicamentoase se vor lua în considerație anumiți factori. Unul dintre

ei - criza epileptică “spontană” și neprovocată. Dacă vor apărea minimum 2 crize asemănătoare la interval mai mare de 2-3 săptămâni va fi stabilit diagnosticul de epilepsie, cu condiția lipsei unei suferințe cerebrale (sistemice, acute, tranzitorii). Însă în activitatea practică este deseori dificilă întrebarea: “este criza provocată sau nu?”. Aceasta rezultă din faptul că majoritatea pacienților atribuie apariția primei crize unui anumit factor sau maladiei, iar medicii sunt frecvent de acord, astfel că în final să fie stabilit diagnosticul de “Sindrom epileptic”.

Criza epileptică poate fi considerată provocată numai în cazul prezenței certe a unor factori sau patologii care o pot declanșa. Aceste crize vor avea mai frecvent un caracter generalizat tonico-clonic (primar sau secundar generalizată).

În cazul primei crize epileptice sunt importanți și factorii ce cauzează o dezadaptare brutală a organismului.

Tabelul 1

Manifestari paroxistice mai frecvent intalnite

Boli cerebrale primare	Atacul ischemic tranzitor	Vârsta înaintată Teren vascular cunoscut sau probabil Durată lungă (15 min-ore) Semne neurologice teritoriu vascular Tulburări cardiovasculare asociate
	Migrena neurologică	Istoric familial sau personal Cefalee, premergătoare, tipică Fenomene asociate: vărsături, fotofobie, fonofobie Durată mai lungă
	Distonii, diskinezii, mioclonii	Durată mai lungă Semne neurologice antecedente sau asociate sugestive
Tulburari hemodinamice sistemice: sincopa	<ol style="list-style-type: none"> Cardiacă: <ul style="list-style-type: none"> -insuficiență cardiacă -blocuri de conducere -tulburări paroxistice de ritm -obstructive (cardiomiopatie obstructivă, stenoză aortică, mixom atrial) Ortostatica: <ul style="list-style-type: none"> -idiopatică -hipovolemică -neurologică (neuropatie autonomă) -medicamentoasă (beta-blocante) Vaso-vagală: <ul style="list-style-type: none"> -reflex vaso-vagal (micțiune, durere) -boală de sinus carotidian Boală cerebrovasculară: <ul style="list-style-type: none"> trombotică, embolică Hiperventilație 	<ul style="list-style-type: none"> • Debut relativ brusc, legat de schimbarea poziției • Fenomene premergătoare prezente: slăbiciune musculară generalizată, scăderea globală a acuității vizuale • Manifestări asociate: paloare, tulburări vegetative, hipotensiune arterială

mului. Acestea pot fi - lipsa îndelungată a somnului, consumul zilnic de alcool și a altor substanțe toxice, insolația prelungită, dehidratarea și altele. Însă, acțiunea acestor factori exogeni trebuie să aibă o pondere importantă, iar organismul subiectului - o anumită predispoziție.

La etapa stabilirii diagnosticului de epilepsie se vor exclude:

- criza unică- eveniment unic, încă sau niciodată repetat. Se admite că manifestarea epileptică unică are caracter benign, nu necesită tratament, dar, când asociază modificarea EEG persistentă la peste 2 săptămâni de la producere, se recomandă monitorizarea acesteia;

- crizele acute - sunt crizele epileptice care însoțesc o suferință organică cerebrală sau sistemică în limita a 2 săptămâni de la debutul acesteia, cum ar fi: boli cerebrale: vasculare (accidentul ischemic sau hemoragic acut, malformația vasculară ruptă); infecțioase (encefalită, meningoencefalită); traumatice (în primele săptămâni de la producerea TCC, așa-numitele, crize imediate); boli sistemice: intoxicații exogene, insuficiențe grave respiratorii, hepatice, renale, cardiace.

În această categorie se încadrează și crizele epileptice ce apar secundar sincopelor, hipoglicemiei, intoxicației alcoolice sau sevrajului și crizele epileptice care însoțesc eclampsia. În așa mod, crizele simptomatice acute reprezintă manifestarea unei suferințe cerebrale acute. Apariția crizei epileptice pe fundalul unei consecințe reziduale a unui proces patologic, poate servi ca un debut al epilepsiei simptomatice.

De reținut că există și forme de epilepsie în care crizele sunt provocate de diverși stimuli exogeni controlabili: vizuali, auditivi, proprioceptivi, termici, praxici (mâncat, citit).

Atât crizele simptomatice acute, cât și crizele provocate, în marea majoritate, sunt generalizate tonico-clonice. Însă, în unele cazuri, crizele simptomatice acute au debut de criză parțială simplă sau complexă cu generalizare secundară. Componentul parțial în debutul crizei parțiale secundar generalizate coincide zonei scoarței cerebrale, afectate patologic. Crizele parțiale simple, parțiale complexe, de tip absență, crizele mioclonice, atonice, practic, niciodată nu sunt crize simptomatice acute sau crize unice. Ele cer o monitorizare strictă, obligatorie, deoarece servesc ca semnalul debutului unei forme anumite de epilepsie.

Conform definiției Ligii Internaționale de Combatere a Epilepsiei și Biroului Internațional Pentru Epilepsie (2005), epilepsia este suferința cronică cerebrală manifestată prin crize epileptice recurente, spontane. Stabilirea diagnosticului de epilepsie,

după cum s-a menționat mai sus, necesită apariția a minimum 2 crize neprovocate la interval mai mare de 2-3 săptămâni. În acest caz este necesară analiza consecințelor sociale la stabilirea diagnosticului, pe de o parte, dar și faptul că inițierea tratamentului anticonvulsivant din start previne riscul dezvoltării farmacorezistenței de mai apoi. De asemenea, tratamentul inițiat la timp, previne dezvoltarea complicațiilor secundare cum ar fi deficitul cognitiv, demența.

Riscul dezvoltării următoarei crize epileptice după prima criză neprovocată variază de la 27 la 71%. În așa mod, apariția primei crize epileptice neprovocate impune stabilirea diagnosticului de epilepsie și, tactica terapeutică în cazul concret. Ca excludere pot servi pacienții care au dezvoltat a doua criză cu un interval de la 3 ani și mai mult. Inițierea tratamentului anticonvulsivant în asemenea cazuri se va hotărî individual. Este important să nu se omită formele de epilepsie cu crize primar sau secundar generalizate de frecvență joasă însoțite și de crize frecvente de tip absență sau mioclonii, care sunt deseori neglijate de pacienți și cliniciști.

Cazurile clinice în care prezența factorului declanșator este certă, (intoxicația acută, sevrajul și altele), inițierea tratamentului anticonvulsivant nu este recomandată. Ne vom abține de la inițierea tratamentului și la pacientele gravide, ce au dezvoltat pentru prima dată o criză epileptică, însă, preventiv analizând lipsa factorilor de risc a epilepsiei de mai apoi.

Tratamentul anticonvulsivant este obligatoriu după declanșarea primei crize în anumite situații, acestea fiind: a) debut cu status epileptic. După sistarea statusului se inițiază terapia cu drog antiepileptic. În lipsa acesteia, apare riscul major ca urgență dată să reapară, cauzând dereglări vitale severe; b) debut de epilepsie idiopatică cu crize generalizate; c) prezența în anamneză a crizelor epileptice (în copilărie, adolescență); d) prezența patologiei neurologice la momentul apariției crizei (exemplu: tumoare cerebrală).

Apariția primară a crizelor epileptice în serie, la fel servește ca unul din criteriile pentru inițierea tratamentului anticonvulsivant. Crizele date sunt frecvent asociate cu tulburări respiratorii și de ritm cardiac, caracterizate de o perioadă postictală îndelungată severă, cu dereglări de conștiință. Se vor analiza și următorii factori:

- Modificările traseului EEG
- Antecedentele heredocolaterale
- Predispoziția genetică
- Anamneza cu antecedente de traumatism cranio-cerebral, patologie severă a SNC
- Manifestări paroxistice în anamneză
- Fenomene pseudoepileptice, crize febrile în anamneză

Tabelul 2

Droguri antiepileptice de primă linie în dependență de semiologia crizei

Tipul crizei	Prima alegere/de elecție
Generalizate	
Tonico-clonică	Valproat de sodiu (Acid valproic), Lamotrigin, Fenitoin
Absentă	Etosuximid, Valproat de sodiu (Acid valproic)
Mioclonică	Valproat de sodiu (Acid valproic)
Atonă	Valproat de sodiu (Acid valproic)
Focale	
Focale (parțiale) simple/complexe	Carbamazepin, Oxcarbazepin, Levetiracetam, Lamotrigin
Focale simple/complexe cu generalizare	Carbamazepin, Valproat de sodiu (Acid valproic), Lamotrigin, Oxcarbazepin, Levetiracetam

➤ Deficit intelectual-minestic, cognitiv, tulburări de personalitate

➤ Rezultatele investigațiilor neuroimagistice (CT-cerebrală nativă și cu contrast, RMN cerebrală).

Decizia stabilirii diagnosticului de epilepsie ar putea avea amprente sociale negative însemnate, privind familia, locul de muncă etc. Însă, neatănd la cele expuse, diagnosticul de “epilepsie” este obligatoriu pentru fiecare pacient care necesită tratament. Se vor respecta drepturile pacientului referitor la informația confidențială a diagnosticului și tacticii terapeutice. Pacientul, precum și rudele acestuia, vor fi informați despre necesitatea inițierii terapiei anticonvulsivante respectând anumite cerințe:

➤ evitarea consumului sau abuzului de produse cu efect excitant sau toxic: alcool, cafea;

➤ evitarea fumatului, consumului de droguri;

➤ evitarea privării de somn;

➤ evitarea hipoglicemiei prin respectarea unui regim al meselor;

➤ evitarea activităților profesionale care presupun condiții ce ar provoca accidente: lucrul la înălțime, cu electricitatea, surse de foc, conducerea mijloacelor de transport.

➤ evitarea factorilor declanșatori din epilepsia reflexă și anume-iluminarea intermitentă.

Formularea diagnosticului impune anumite cerințe, privind etiologia (idiopatică, simptomatică, criptogenă), semiologia crizelor (parțiale simple, sau complexe, generalizate), iar în cazul epilepsiilor simptomatice - modificările neurologice (în prezența acestora).

Inițierea tratamentului anticonvulsivant se va efectua în dependență de semiologia crizei. La moment, este disponibilă o gamă largă de medicamente antiepileptice, de aceea se vor lua în considerație anumiți factori, ca vârsta pacientului, efectele secundare a medicamentului, lipsa interacțiunilor medicamentoase, reducerea efectelor teratogene și calitatea mai bună a vieții. Terapia monodrog servește ca “standart de aur”. În tabelul 2 sunt reprezentate drogurile antiepileptice de primă linie în dependență de semiologia crizei.

Bibliografie

1. Cristina Panea, O.Bajenaru, A.Serbanescu, *Ghid de diagnostic și tratament* 2005 : 1,9,25,44.
2. French J.A., Kanner A.M., Bautista J., Abou-Khalil B., Browne T., Harden C.L. et al., *Efficacy and Tolerability the New Antiepileptic Drugs*, I: Treatment of New-Onset Epilepsy: Report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Epilepsia*. – 2004. – 45. – 410-23.
3. Groppa Stanislav, *Antiepilepticele și tratamentul epilepsiilor* 2006.
4. Luders H.O., Soheyl N, *Epileptic Seizures-Pathophysiology and Clinical Semiology*, Churchill livingstone, 2000 : 261-507, 679-723. 747-774.
5. Panayiotopoulos C.P., *The Epilepsies Seizures, Syndromes and Management*. – Oxfordshire: Bladon Medical publishing. – 2007. – P. 541.
6. Patsalos P.N., *Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies* // *Epilepsia*. – 2005. – 46 (Suppl. 9). – 140-8.
7. Shorvon S., *We live in the age of the clinical guideline* // *Epilepsia*. – 2006. – 47. – 1091-3.

STUDII CLINICE

UTILIZAREA PROBELOR DIAGNOSTICE SIMPLE ȘI ACCESIBILE DE DIAGNOSTIC AL VERTIJULUI ÎN EXPERIENȚA CLINICĂ

Ion Moldovanu^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ., Inna Prepeșița² – rezidentă, Ecaterina Chiriac² – rezidentă, Stela Odobescu¹ – d.h.ș.m., conf. cercet., Valeria Sajin – doctorand¹,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail - ionmoldovanu@hotmail.com, tel. +373 79 31 41 55 (mob.)

Rezumat

Experiența clinică arată că pacienții cu amețeala/vertij vizitează o multitudine de specialiști pentru stabilirea diagnosticului corect și administrarea unui tratament adecvat. Acest lucru demonstrează necesitatea strategiilor standardizate de diagnostic al amețelii/vertijului, care ar putea fi utilizate de către neurologi, otorinolaringologi și medicii de familie. Studiul a constat în examinarea a 50 de persoane (10 - cu vertij paroxistic pozițional benign, 15 – cu boala Ménière, 10 – cu scleroza multiplă și 15 – cu boala cerebrovasculară cronică), cu utilizarea testelor pentru stimularea vertijului, care ne-a permis de a efectua diagnosticul diferențial între principalele grupe de boli care determină apariția amețelii/vertijului. În baza analizei rezultatelor clinice obținute au fost evidențiate cele mai relevante teste de diagnostic pentru diferite tipuri de amețeală/vertij: manevra Dix-Hallpike (100%) și testul Halmagyi (80%) pentru vertijul paroxistic pozițional benign, testul Romberg (20%) și testarea mersului pentru amețeala din scleroza multiplă, proba ortostatică, testul Romberg și testarea mersului pentru amețeala din boala cerebro-vasculară cronică. În baza literaturii de specialitate și a rezultatelor studiului nostru, propunem șapte teste simple și eficiente, care pot fi utilizate pentru diagnosticul diferențial al diferitor tipuri de vertij.

Cuvinte-cheie: amețeală/vertij, diagnostic standardizat, teste de stimulare a vertijului

Summary. Use of simple and accessible vertigo diagnostic tests in clinical experience

Clinical experience shows that patients with dizziness/vertigo visit a variety of specialists to establish the correct diagnosis and appropriate treatment administration. This demonstrates the necessity of dizziness/vertigo standardized diagnostic strategies, which could be used by neurologists, otorinolaringologists and family doctors. The study consisted in examining of 50 persons (10 - with benign paroxysmal positional vertigo, 15 – with Ménière's disease, 10 – with multiple sclerosis and 15 – with chronic cerebrovascular insufficiency), using tests to stimulate vertigo, which allowed us to perform differential diagnosis of main groups of diseases that cause dizziness/vertigo. Based on the analysis of clinical results were evidenced the most relevant diagnostic tests for various types of dizziness/vertigo: Dix-Hallpike maneuver (100%) and Halmagyi test (80%) for benign paroxysmal positional vertigo, Romberg test (20%) and gait test for dizziness in multiple sclerosis, orthostatic test, Romberg test and gait test for dizziness in chronic cerebrovascular insufficiency. In base of the specialty literature and the results of our study, we propose seven simple and effective tests, which can be used for differential diagnosis between different types of vertigo.

Key words: dizziness/vertigo, standardized diagnostic, tests to stimulate vertigo

Резюме. Использование простых и доступных тестов для диагностики головокружения в клинической практике

Клинический опыт показывает, что пациенты с головокружением обращаются к различным специалистам для постановки правильного диагноза и назначения соответствующего лечения. Это свидетельствует о необходимости стандартизированных методов для диагностики головокружения, которые могли бы быть использованы неврологами, оториноларингологами и семейными врачами. Исследование состояло из изучения 50 человек (10 - с позиционным пароксизмальным доброкачественным головокружением, 15 - с болезнью Меньера, 10 – с рассеянным склерозом и 15 - с хронической цереброваскулярной патологией), были использованы тесты для стимуляции головокружения, что позволило диагностировать головокружение, вызванное различными группами заболеваний. На основании анализа полученных клинических результатов были выделены наиболее актуальные диагностические тесты для различных типов головокружения: метод Дикс-Халлпайка (100%) и проба Халмажи (80%) для позиционного пароксизмального доброкачественного головокружения, тест Ромберга (20%) и тестирование походки для головокружения, вызванного рассеянным склерозом, ортостатическая проба, тест Ромберга и

тестирование походки для головокружения при хронической цереброваскулярной болезни. На основании данных научной литературы и результатов данного исследования были предложены семь простых и эффективных тестов, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики между различными типами головокружения.

Ключевые слова: головокружение, стандартизированные методы, тесты для стимуляции головокружения

Introducere

Vertijul reprezintă unul dintre cele mai frecvente simptome în medicină, afectând 20-30% din populația generală [7,8,10,12]. Prevalența anuală a vertijului în populația generală este de 5%, crește cu vârsta, fiind de aproximativ 2-3 ori mai înaltă la femei decât la bărbați, cu o incidență de 1,4% [8].

Profesorul Timothy Hain din Chicago a realizat în anul 2011 o amplă revistă a literaturii cu privire la epidemiologia vertijului. Conform studiilor analizate, datele cu privire la prevalența anuală a vertijului la adulții tineri și vârstnici au variat între 3,1% (Taiwan, 2011) și 36,2% (Australia, 2009) [11].

În ceea ce privește diagnosticul cauzal al vertijului, datele cu privire la vertijul periferic au variat considerabil. Cele mai ample studii au fost efectuate de către Mendel et al., (2010) și Neuhauser et al., (2008), conform cărora proporția populației cu vertij de origine otogenă variază între 4,9% și 10,5%. Astfel, luând în considerație că 20-30% din populație acuză vertij, aproximativ 1/3 dintre pacienți prezintă afecțiuni ale urechii interne. Există mai puține studii epidemiologice cu privire la vertijul de origine centrală. Kroenke et al., (2000) menționează că la 11% dintre pacienții cu vertij originea acestuia este centrală, cauza principală fiind migrena vestibulară. Cauzele medicale generale ale vertijului sunt diagnosticate la 33% dintre pacienții care se adresează cu vertij în serviciul de asistență medicală de urgență, 2% - serviciul ORL și 5% - neurologie. Principala cauză medicală/somatică a vertijului este hipotensiunea arterială [11].

Conform studiilor analizate de către Neuhauser et al., (2009), cele mai frecvente 4 cauze ale vertijului sunt: vertijul pozițional benign, neurita vestibulară, migrena vestibulară și boala Ménière [8].

Datele cu privire la vertijul de origine neidentificată variază și ele între 10,6% (Odman et al., 2008) și 39% (Maarsingh et al., 2010) [11].

Până în prezent nu a fost elaborată o clasificare sistematizată și unanim acceptată a patologiilor vestibulare și nu au fost stabilite criteriile certe de diagnostic ale acestora, care să fie utilizate de către cercetători și medicii clinicieni.

Drachman și colegii săi în anul 1972, utilizând vasta sa experiență, au pus problema unei abordări structurate a amețelii și au grupat simptomele incluse în cadrul acestui termen „larg” în 4 categorii [5]:

- Vertijul - senzația că mediul înconjurător se mișcă în raport cu propriul corp (de obicei în sens rotator), când de fapt nu se mișcă. Este caracteristic pentru patologia vestibulară periferică.

- Presincoapa - senzația de iminență a pierderii conștienței, ce apare în cadrul patologiilor cardiovasculare.

- Dezechilibrul postural - senzația de instabilitate, percepută preponderent la nivelul membrelor inferioare și trunchiului, mai accentuată în ortostatism și la mers. Se dezvoltă în patologiile neurologice (inclusiv patologia vestibulară centrală).

- Alte senzații, diferite de cele descrise mai sus, includ senzația de plutire, rotire în interiorul capului etc. și sunt caracteristice preponderent pentru maladiile psihiatrice.

Diagnosticul de amețeală în majoritatea cazurilor poate fi realizat prin evaluarea completă a pacientului, ce constă din mai multe etape:

1. Obținerea datelor anamnestice, ce reprezintă prima și una dintre cele mai importante etape în diagnosticul vertijului și amețelii [3]. Două studii au demonstrat că diagnosticul etiologic al vertijului și amețelii poate fi efectuat conform datelor anamnestice la 69-72% dintre pacienți [6,9]. Se obține o informație completă cu privire la durata simptomelor, factorii provocatori sau exacerbanți, simptomele asociate, administrarea unor preparate medicamentoase, antecedentele personale.

2. Examenul clinic al pacientului cu vertij, care va consta din următoarele 5 compartimente: examenul somato-visceral, neurologic, otologic, al oculomotricității și funcției vestibulare. Examenul neurologic exhaustiv este o parte componentă absolut necesară a evaluării pacientului cu vertij, deoarece vertijul/amețeala poate fi unul dintre primele simptome ale unei patologii neurodegenerative sau ale unui ictus, tumori sau patologii demielinizante cerebrale [1].

3. Examenul suplimentare, care includ:

- Electrognistagmografia, ce măsoară mișcările oculare utilizând semnalele electrice de la ochi, înregistrate prin intermediul electrozilor [2].

- Video-oculografia oferă posibilitatea înregistrării rapide a mișcărilor oculare verticale și orizontale, care este posibilă doar în cazul când ochii sunt larg deschiși [2].

- Potențialele evocate miogenice verifică ar-

cul reflex al saculei, care se extinde prin intermediul nervului vestibular, către nucleii vestibulari, care prin intermediul tractului vestibulo-spinal, sunt conectați cu măduva spinării, inclusiv porțiunea cervicală a nervului accesoriu, care inervează mușchii sternocleidomastoidian și trapez [2].

- Posturografia permite examinarea și cuantificarea stabilității posturale în diferite condiții.

- Examenul imagistic al osului temporal, unghiului cerebelo-pontin, trunchiului cerebral și cerebelului prin computer tomografie și rezonanță magnetică cerebrale.

Examinarea funcției vestibulare reprezintă o etapă importantă în procesul de evaluare a pacientului cu amețelă/vertij. Utilizarea testelor de provocare a vertijului ne ajută să efectuăm diagnosticul diferențial al principalelor grupuri de patologii care determină apariția amețelii/vertijului. Dintre probele cele mai relevante putem să enumerăm: testul de mișcare angulară a capului (Halmagyi), testul Romberg, testarea mersului, testarea mersului în tandem, manevra de provocare pentru VPPB a canalului posterior și anterior – Dix-Hallpike.

În 1972, Drachman propune o baterie de teste pentru stimularea vertijului, cu scopul de a efectua diagnosticul diferențial al principalelor grupuri de patologii care determină apariția vertijului/amețelii. Ea include 8 probe, care fiind efectuate, determină apariția vertijului cu particularitățile specifice celor 4 categorii principale de patologii care cauzează vertij/amețelă. Testele incluse în această baterie sunt: manevra Dix-Hallpike, Valsalva, rotația Barany, proba ortostatică, stimularea sinusului carotidian, mișcarea laterală a capului în ortostatism și pe așezate, mers cu întoarcere în direcția opusă și hiperventilația [5]. Cu excepția probei de stimulare a sinusului carotidian, care prezintă anumite riscuri, în special la populația vârstnică (sincopă sinocarotidiană, stop cardiac, ictus ischemic ca urmare a migrării fragmentelor aterosclerotice etc.), restul probelor pot fi efectuate chiar și în cabinetul medicului de familie.

Scopul studiului a fost determinarea și descrierea probelor simple și informative pentru efectuarea diagnosticului diferențial al principalelor grupuri de patologii care determină apariția amețelii/vertijului, ce pot fi utilizate pe larg în experiența clinică atât a neurologilor, cât și a medicilor de familie.

Material și metode de cercetare

Studiul a constat în examinarea a 50 de pacienți. Loturile au fost repartizate în felul următor: pacienții cu vertij paroxistic pozițional benign (VPPB) - lotul I - 10 pacienți, pacienții cu boala Ménière (BM) - lotul II - 15 pacienți, pacienții cu scleroza multiplă (SM) - lotul III - 10 pacienți și pacienții cu boala cerebro-vasculară cronică (BCVc) - lotul IV - 15 pacienți. Studiul a fost realizat la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie și Secția Otorinolaringologie a Spitalului Clinic Republican. Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 22 și 76 de ani, vârsta medie fiind: la pacienții cu VPPB - 54,5 ani, pacienții cu BM - 52,2 ani, pacienții cu SM - 38,1 ani și la cei cu BCVc - 52,8 ani.

Cercetarea a constat din 2 compartimente - subiectivă, care a inclus anchetarea după chestionarul propus de medicul otorinolaringolog A. Marlowe, numit „Vertij/ Amețelă/ Dezechilibru”, chestionarele Symptom check list-90, Dizziness Handicap Inventory și Scala Nijmegen și obiectivă, care a inclus examinarea obiectivă neurologică standard, cu efectuarea probelor vestibulare, aplicarea testelor de stimulare a vertijului.

Rezultatele obținute

În urma obținerii datelor anamnestice detaliate, atenția noastră a fost axată asupra evaluării clinice a pacienților din grupele de cercetare, ce a constat în efectuarea testelor de stimulare a amețelii/vertijului. Printre acestea putem să enumerăm: Manevra Dix-Hallpike, proba ortostatică, testul Halmagyi, testul Romberg, testarea mersului, hiperventilația și manevra Valsalva.

În baza rezultatelor obținute a fost realizată diagrama ce urmează (fig. 1), care ne permite să efectuăm

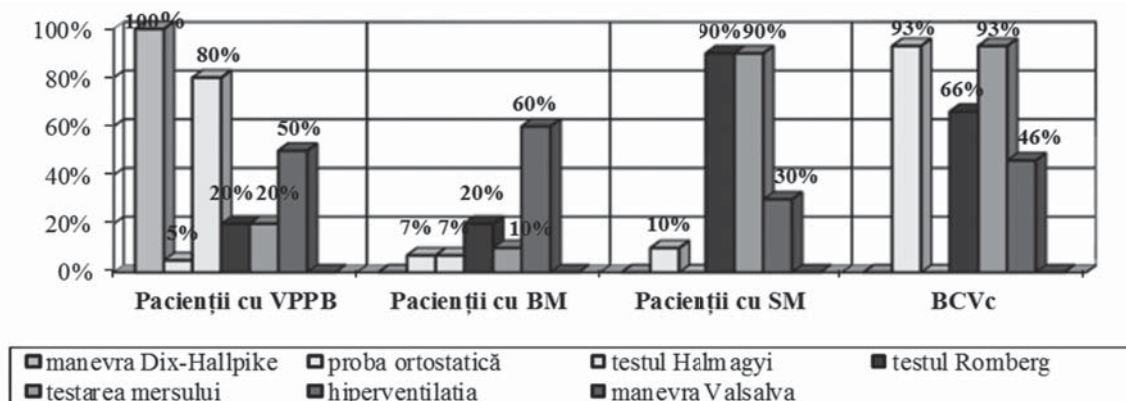


Fig. 1. Diagnosticul comparativ al loturilor în baza testelor de stimulare a amețelii/vertijului.

o comparație eficientă a grupelor studiate și analiza tulburărilor vestibulare caracteristice.

Efectuând analiza comparativă a datelor obținute și prezentate în figura 1, s-a observat că la toți pacienții cu VPPB a fost observată apariția vertijului la efectuarea manevrei Dix-Hallpike. De asemenea, la 80% dintre pacienții cu VPPB testul Halmagyi a fost pozitiv.

Pentru pacienții cu BM nu a fost determinată proba cea mai relevantă. La 7% dintre pacienți s-a determinat apariția vertijului la efectuarea probei ortostatice și a testului Halmagyi, iar 20% dintre pacienți au prezentat dificultăți de menținere a echilibrului în poziția Romberg.

O mare parte dintre pacienții cu SM incluși în studiu (90% dintre cazuri) au avut dereglări de mers, inclusiv cu picioarele plasate în tandem. De asemenea, la acești pacienți s-a observat instabilitatea posturală pronunțată în poziția Romberg, în special la testul Romberg sensibilizat.

Prezența amețelii la efectuarea probei ortostatice a fost determinată la 93% dintre pacienții cu BCVC. După criteriul dat, ei s-au distins semnificativ atât de pacienții cu VPPB, BM, cât și de pacienții cu SM incluși în studiu. În același timp, pacienții cu BCVC au prezentat dereglări de mers și tulburări de menținere a echilibrului la efectuarea probei Romberg.

Pacienții incluși în studiu s-au diferențiat, de asemenea, conform rezultatelor testului de hiperventilație. S-a determinat că cel mai des sindromul de hiperventilație apare la pacienții cu BM (în 60% de cazuri), după care urmează pacienții cu VPPB (50% de cazuri), pacienții cu BCVC (46%) și pacienții cu SM (30% de cazuri).

Astfel, efectuând analiza rezultatelor obținute în urma examenului clinic al pacienților din grupele de cercetare, s-a evidențiat că pentru efectuarea diagnosticului diferențial între diferite tipuri de amețelă/vertij sunt relevante următoarele teste diagnostice:

- Pentru VPPB – manevra Dix-Hallpike și testul Halmagyi.
- Pentru BM – are o importanță mare obținerea datelor anamnestice, deoarece deseori pacienții cu patologia dată sunt examinați în perioada intercritică, rezultatele examenului obiectiv fiind puțin relevante;
- Pentru SM – testul Romberg și testarea mersului.
- Pentru BCVC – proba ortostatică, testul Romberg și testarea mersului.

Discuții

Cercetătorii Drachman și Hart au menționat faptul că în majoritatea cazurilor de vertij sunt implicați mai multe componente senzoriale și senzitive, în special la vârstnici, când cel puțin două dintre tulbu-

rările enumerate pot fi prezente: dereglarea văzului, neuropatia periferică, deficitul vestibular, spondiloza cervicală și afectarea articulațiilor mari ale membrilor inferioare [5]. De asemenea, numeroase patologii medicale generale pot determina apariția vertijului, precum: hipotensiunea ortostatică, sincopa vazovagală, valvulopatia cardiacă, hiperventilația ș.a. Deci, pentru a stabili cauzele vertijului este inerentă examinarea clinică minuțioasă a pacientului, cu focalizarea atenției asupra organelor vizual și auditiv, sistemului nervos central, cardiovascular și locomotor [4].

În urma studiului efectuat au fost determinate niște teste simple, dar utile pentru stabilirea diagnosticului diferențial al amețelii/vertijului. Mai jos descriem succint aceste teste, subliniind tehnica și modul de interpretare ale acestora.

Testul Halmagyi este realizat în felul următor: pacientul privește un punct din fața lui, în timp ce medicul îi fixează capul cu ambele mâini, după care îl rotește brusc spre dreapta și îl fixează în această poziție. Testul va fi repetat în direcția contralaterală. Se apreciază reflexul vestibulo-ocular. În normă ochii rămân fixați în poziția contralaterală mișcării și nu se observă nistagmusul, iar în patologie (leziunile vestibulare periferice) pacientul nu poate fixa cu privirea un punct fix la întoarcerea capului spre partea bolnavă, astfel încât ochii se mișcă sincron cu capul, după care realizează câteva mișcări sacadice de captare a imaginii, orientate către partea sănătoasă. De asemenea, se observă nistagmusul [4].

Manevra Dix-Hallpike constă din 2 etape: prima – pacientul este în poziție așezată, iar capul orientat lateral la 45 grade și a doua – pacientul este poziționat în decubit dorsal, cu capul înclinat peste marginea patului, rămânând rotit lateral cu 45 grade. La mișcarea capului spre partea afectată se observă declanșarea crizei de vertij și nistagmusul [2,4].

Proba Romberg este cunoscută sub două forme: clasică – pacientul stă în poziție verticală, cu picioarele lipite și membrele superioare întinse în jos, strânse pe coapse și sensibilizată – poziția inițială descrisă plus mâinile întinse înainte și bărbia ridicată mai sus de nivelul orizontal/ picioarele poziționate în tandem, într-un picior etc. În normă pacientul nu oscilează, în sindromul vestibular periferic se observă devierea sistematizată a corpului (în aceeași direcție la repetarea probei), iar în sindromul vestibular central – devierea nesistematizată (în diferite direcții la repetarea probei) [4].

Testarea mersului este o probă simplă, în cadrul căreia pacientul este rugat să meargă 5 m cu ochii deschiși, apoi cu ochii închiși, cu viteza obișnuită și privirea orientată către o țintă fixă. Pacienții tind să devieze către partea ipsilaterală leziunii aparatului

vestibular sau cerebelului. De asemenea, pot fi observate tulburările echilibrului și mersului la pacienții cu diverse maladii neurologice (scleroză multiplă, ictus, ataxii cerebelare etc.), patologii cervicale sau cu sindroame multisenzoriale la vârstnici [4,5].

Manevra Valsalva este o probă utilizată în mai multe ramuri ale medicinei, fiind realizată prin mai multe modalități, o variantă simplă fiind aceea în care pacientul închide gura, fixează nările cu degetele și realizează un expir forțat. În timpul manevrei crește presiunea în urechea externă și medie. În mod normal, presiunea din urechea medie nu este transmisă la urechea internă. În caz de fistulă perilimfatică sau dehiscența canalului superior, în care există o comunicare patologică dintre urechea medie și internă, la efectuarea manevrei Valsalva apare vertijul și nistagmusul [5].

Proba ortostatică este una dintre modalitățile de evaluare a funcției vegetative și constă din măsurarea tensiunii arteriale (TA) și frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) în decubit orizontal, apoi în ortostatism și după 3 minute de poziționare în picioare. În normă, în timpul ridicării în picioare FCC crește cu 30 bătăi pe minut, iar TA sistolică se ridică cu 30 mm Hg, în timp ce TA diastolică se modifică nesemnificativ, iar în patologie se constată scăderea valorilor TA sistolice cu cel puțin 20 mm Hg și/ sau diastolice cu cel puțin 10 mm Hg după 3 minute de poziționare în ortostatism, fenomen denumit hipotensiune ortostatică [5].

Testul de hiperventilație este, de asemenea, un test simplu și accesibil, în cadrul căruia pacientul așezat pe scaun este invitat să respire maximal de profund, cu o frecvență aleasă de el însuși, fiind supus testării timp de 3 minute. Se observă reacțiile psihice, cerebrale și somatice la hiperventilație. Se apreciază tipul de comportament expresiv-motor, care este un indicator al paternului comportamental psihomotor al subiectului [2,4].

Așadar, testele utilizate reprezintă un instrument foarte util în efectuarea diagnosticului cauzal al amețelii/ vertijului și pot fi integrate în procesul de elaborare a diagnosticului de către medicii de familie, otorinolaringologi și neurologi în cadrul serviciului de ambulator.

Concluzii:

1. Vertijul reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale adresării pacienților la medicii generaliști, neurologi și otorinolaringologi.

2. Experiența clinică demonstrează că pacienții cu vertij vizitează o multitudine de specialiști pentru stabilirea diagnosticului corect și administrarea tratamentului adecvat, fapt care argumentează necesitatea propunerii unor probe de diagnostic simple și eficien-

te, pe care le-ar putea utiliza medicii neurologi, otorinolaringologi sau medicii de familie în experiența lor clinică cotidiană.

3. În urma studierii literaturii de specialitate și realizării studiului clinic prezentat sunt propuse 7 teste simple și eficiente, care sunt utile în efectuarea diagnosticului diferențial al diferitor tipuri de vertij: testul Halmagyi, manevra Dix-Hallpike, poza Romberg, testarea mersului, manevra Valsalva, proba ortostatică și testul de hiperventilație.

4. Studiul realizat a permis evidențierea faptului că pentru efectuarea diagnosticului diferențial între diferite tipuri de amețelă/ vertij sunt relevante următoarele teste diagnostice: pentru VPPB – manevra Dix-Hallpike și testul Halmagyi, pentru BM – are o importanță mare la obținerea datelor anamnestice; pentru SM – testul Romberg și testarea mersului; pentru BCVC – proba ortostatică, testul Romberg și testarea mersului.

Bibliografie

- Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G, Jankovic J., *Neurology in Clinical Practice*, Chapter 18 – Dizziness, Vertigo, and Hearing Loss (Kerber K.A., Baloh R.W.), 2008; p. 237-251.
- Brandt T., Strupp M., *Clinical Neurophysiology*, 2005; 116: 406-426.
- Chawla N., Olshaker J.S., *Diagnosis and Management of Dizziness and Vertigo*, Med Clin N Am 90, 2006; p. 291-304.
- Davies R., *Bedside neuro-otological examination and interpretation of commonly used investigations*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004; 75 (supl IV):iv32-iv44.
- Drachman D.A., Hart C.W., *An approach to the dizzy patient*, Neurology, 1972; Apr; 22(4):323-34.
- Kroenke K., Lucas C.A., Rosenberg M.L., et al., *Causes of persistent dizziness. A prospective study of 100 patients in ambulatory care*, Ann Intern Med, 1992; Dec 1; 117(11):898-904.
- Kroenke K., Price R.K., *Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity*, Arch Intern Med, 1993; 153:2474-2480.
- Neuhauser H.K., Lempert T., *Vertigo: Epidemiologic aspects. Seminars in Neurology*, 2009; 29 (5):473-481.
- Sloane P.D., Baloh R.W., *Persistent dizziness in geriatric patients*, J Am Geriatr Soc., 1989; Nov; 37(11):1031-1038.
- Thomas Lempert T., Neuhauser H., *Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine*, J Neurol, 2009; 256:333-338.
- Timothy C. Hain, *Epidemiology of Dizziness*, 2011. <http://dizziness-and-balance.com>.
- Yardley L., Owen N., Nazareth I., Luxon L., *Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people*, Br J Gen Pract, 1998; 48:1131-1135.

PATTERN-UL RESPIRATOR LA PACIENȚII CU DURERE CRONICĂ

Stela Odobescu¹ – d.h.ș.m., conf. cercet., Olga Golubev² – rezident, Ion Moldovanu^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ., Victor Vovc² – d.h.ș.m., prof.univ., Ecaterina Chiriac² – rezident,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail - odobescustela@hotmail.com, tel. +373 69 17 64 89 (mob.)

Rezumat

Acest studiu a avut ca scop determinarea pattern-ului respirator la pacienții cu durere cronică: migrenă cronică și durere lombară cronică, cât și compararea rezultatelor obținute cu un lot de subiecți sănătoși. Studiul a demonstrat că există diferențe semnificative între pattern-ul respirator al subiecților sănătoși și pacienților cu durere cronică, atât în timpul respirației obișnuite, cât și în timpul probelor (apnee, hiperventilație, proba cu provocarea durerii). Pattern-ul respirator la pacienții cu migrenă cronică și la cei cu durere lombară cronică în raport cu sănătoșii se deosebește, în special, prin defazajul abdomen-torace (asincronism fazic toracoabdominal). În timpul hiperventilației voluntare la pacienții cu durere cronică se intensifică mișcarea abdomenului în comparație cu subiecții sănătoși. Pattern-ul respirator al pacienților cu migrenă cronică se caracterizează printr-un volum curent, timp inspirator mai mici și frecvență respiratorie mai înaltă față de cei sănătoși. La pacienții cu durere lombară cronică s-au constatat modificări ale pattern-ului respirator similare cu cele ale migrenozilor cronici, cu excepția că sunt mai pronunțate.

Cuvinte-cheie: pattern respirator, pletismografie respiratorie cu inductanță, durere cronică, migrenă cronică, durere lombară cronică

Summary. The breathing pattern in patients with chronic pain

This study was aimed to determine the breathing pattern in patients with chronic pain: chronic migraine and chronic back pain, and to compare the results with a group of healthy subjects. The study showed that there are significant differences between the breathing pattern in healthy subjects and patients with chronic pain, both during normal respiration and during some tests (voluntarapneea, hyperventilation, pain provocation test). The pattern of breathing in patients with chronic migraine and in patients with chronic low back pain vs. healthy is distinguished, in particular, by abdomen-chest phase shift (toracoabdominal phasica synchronism). During voluntary hyperventilation, we found in patients with chronic pain an increasing of abdominal breathing movements compared to healthy subjects. The breathing pattern of patients with chronic migraine is characterized by a lower current volume and inspiratory time and a higher respiratory rate than healthy. In patients with chronic low back pain were observed changes in the breathing pattern similar to those of chronic migraineurs, except that they are more pronounced.

Key words: breathing pattern, respiratory inductance plethysmography, chronic pain, chronic migraine, chronicback pain

Резюме. Паттерн дыхания у больных с хронической болью

Это исследование было направлено на определение дыхательного паттерна у пациентов с хронической болью: хронической мигренью и хронической болью в спине и сравнение результатов с группой здоровых испытуемых. Исследование показало, что существуют значительные различия между дыхательным паттерном здоровых субъектов и пациентов с хронической болью, как во время нормального дыхания, так и во время некоторых проб (апноэ, гипервентиляция, проба провокации боли). Паттерн дыхания у больных с хронической мигренью и хронической болью в спине в сравнении со здоровыми отличается, в частности, фазовым сдвигом брюшных/грудных движений (фазовая торакоабдоминальная асинхронность). Во время добровольной гипервентиляции у пациентов с хронической болью усиливаются брюшные дыхательные движения, по сравнению со здоровыми субъектами. Дыхательный паттерн пациентов с хронической мигренью характеризуется снижением текущего объема и времени вдоха, а также повышением частоты дыхания, в сравнении со здоровыми. У пациентов с хроническими болями в спине были обнаружены аналогичные изменения паттерна дыхания, как и у хронических мигренозников, кроме того, что они были более выражены.

Ключевые слова: паттерн дыхания, дыхательная индуктивная плетизмография, хроническая боль, хроническая мигрень, хроническая боль в спине, тревога.

Introducere

Respirația este o funcție fiziologică situată strategic la interfața dintre creier (minte) și corp, fiind capabilă să funcționeze atât în mod involuntar, cât și sub control voluntar. Spre deosebire de alte func-

ții autonome, cum ar fi ritmul cardiac sau tensiunea arterială, modificările respiratorii sunt perceptibile în cazul în care atenția se concentrează asupra lor. E de menționat faptul, că respirația nu fusese concepută până nu demult ca și un parametru psihofiziologic

sigur de cercetările din domeniul psihofiziologiei. Psihofiziologii clinici au recunoscut că interacțiunile dintre stările emoționale, comportamentul respirator (cum ar fi respirația rapidă și profundă, suspinul, căscatul sau respirația inhibată) și, modificările fiziologice ale compoziției chimice a sângelui și a reglării sistemului nervos autonom, joacă un rol în anumite tulburări, cum ar fi hipertensiunea arterială [1], sindromul disfuncțional respirator [2], tulburările de panică, tulburările cardiace funcționale și durerea cronică. Mai mult decât atât, comportamentul respirator dereglat poate juca un rol în performanțele sportive, de muncă etc. [3,4].

Material și metode

Studiul a avut ca scop determinarea și compararea pattern-ului respirator în trei loturi a câte 20 subiecți fiecare: pacienți cu migrenă cronică (N=20), pacienți cu durere lombară cronică (N=20) și subiecți sănătoși. Pacienții au fost selectați din secțiile Cefalee și Tulburări Vegetative și Vertebroneurologie din cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Chișinău, în perioada octombrie 2013 – februarie 2014.

Din loturi au fost excluși subiecții la care s-a depistat: prezența patologiilor pulmonare, cardiace acute și cronice; antecedente patologice și intervenții chirurgicale pe coloana vertebrală; afecțiuni sau intervenții recente pe cutia toracică sau peretele abdominal.

Determinarea pattern-ului respirator a fost efectuată cu ajutorul pletismografiei respiratorii cu inducție (PRI), pentru înregistrare a fost utilizat aparatul, „Visuresp” [5].

Funcționarea PRI se bazează pe principiul, că un curent aplicat printr-o buclă de sârmă generează un câmp magnetic perpendicular pe orientarea buclei și că o schimbare într-o zonă apropiată creează un curent opus în cadrul buclei, direct proporțional cu schimbarea în această zonă. O vestă elastică în care este cusut un fir zig-zag (spiralat) (pentru a permite expansiunea și contracția cutiei toracice) este purtată în jurul pieptului și abdomenului. Un curent alternativ (AC) este trecut prin vestă, generând un câmp magnetic. Actul de respirație schimbă aria secțiunii transversale a corpului pacientului și, astfel modifică forma câmpului magnetic generat de vestă, „inducând” un curent opus, care poate fi măsurat. Cu PRI nici un curent electric nu trece prin corp (un câmp magnetic slab este prezent, care însă nu afectează pacientul sau echipamentul înconjurător). Semnalul produs este liniar și constituie o reprezentare destul de exactă a modificării suprafețelor secțiunilor transversale ale toracelui și abdomenului [5,6,7].



Fig. 1. Vestă cu electrozi pentru pletismografia respiratorie cu inducție Visuresp

În timpul înregistrării pattern-ului de respirație s-au efectuat câteva probe:

1. Respirație în repaus – 3 minute (primul minut a fost exclus din calcule pentru a exclude artefactele obținute de la mișcările de aplicare și acomodare a subiecților la vesta aparatului).
2. Proba cu apnee voluntară – subiecții au reținut respirația după un inspir obișnuit, după care s-au înregistrat timp de 3 minute ciclurile respiratorii.
3. Proba cu hiperventilație – timp de un minut subiecții au hiperventilat, fiind înregistrate, timp de 3 minute, ciclurile respiratorii.
4. Proba cu simularea durerii – pe treimea medie a brațului a fost atașată manșeta tensiometrului. Ciclurile respiratorii au fost înregistrate timp de un minut de la umflarea manșetei și încă 3 minute după desumflarea ei.

Rezultate obținute

La subiecții sănătoși s-a constatat o frecvență respiratorie statistic relevant mai mică de 14,7 resp/min în repaus, în comparație cu pacienții migrenosi, care aveau o frecvență de 15,24 resp/min ($p < 0,05$) și în raport cu pacienții cu durere lombară cronică, care respirau în mediu cu frecvența de 19,03 resp/min ($p < 0,05$) (tab.1). În același timp, s-a relevat și o diferență statistic semnificativă a frecvenței respiratorii între loturile pacienților cu durere cronică.

După proba cu reținere voluntară a respirației frecvența respiratorie la pacienții cu durere lombară cronică s-a dovedit a fi considerabil mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0,005$).

În timpul hiperventilației s-a observat o scădere considerabilă și statistic semnificativă a frecvenței respiratorii în loturile de pacienți cu durere cronică în comparație cu lotul-martor, atât la bolnavii cu migrenă cronică ($p < 0,01$), cât și la cei cu durere lombară cronică ($p < 0,01$).

Subiecții sănătoși în stare de repaos au un volum curent (ml) statistic distinct mai mare decât pacienții cu migrenă cronică ($p < 0,05$) și cei cu durere lombară cronică ($p < 0,05$). După proba cu apnee voluntară, volumele curente la toate trei loturi au tendința să crească, însă la persoanele sănătoase volumul curent este cel mai crescut, în special față de pacienții cu lombalgii cronice ($p < 0,05$). O majorare semnificativă a volumelor curente se atestă și în timpul hiperventilației, cu o creștere mai pronunțată la pacienții cu dureri lombare cronice ($p < 0,005$).

În comparație cu persoanele sănătoase în repaus, pacienții migrenoși și cei cu lombalgii, au un timp inspirator mai scurt, la fel ca și în perioada postapnee. În timpul probei de hiperventilație timpul inspirator crește la toate trei loturi, subiecții sănătoși având cel mai scurt timp, iar pacienții cu lombalgii – cel mai lung. După proba cu hiperventilație un timp inspirator mult mai scurt față de subiecții sănătoși l-au avut pacienții cu durere lombară cronică.

În repaus, subiecții sănătoși și pacienții cu migrenă cronică prezintă o respirație preponderent abdominală, în comparație cu pacienții cu lombalgii cronice, care realizează mișcări toracice mai pronunțate ($p < 0,005$). După proba cu reținere a respirației se observă că toate trei loturi de pacienți respiră preponderent abdominal, însă mai puțin pronunțat pacienții cu lombalgii cronice ($p < 0,01$). În timpul hiperventilației

lării mișcarea toracelui în actul respirator este predominantă la subiecții sănătoși, în timp ce loturile de pacienți cu durere cronică respirau preponderent abdominal. Este de remarcat faptul că după proba cu hiperventilație pacienții cu lombalgii cronice au prezentat o respirație toracică în comparație cu sănătoșii și migrenoșii, care respirau abdominal destul de pronunțat, ($p < 0,05$). După proba cu simularea durerii la migrenoșii cronici s-a observat o tendință a echilibrării mișcărilor toracelui și abdomenului în timpul actului respirator, iar pacienții cu lombalgii au prezentat o amplitudine mai mare a mișcărilor toracelui ($p < 0,01$).

Discuții

Pacienții cu durere cronică au în repaus și post-apnee un volum curent mai redus decât la subiecții sănătoși; în același timp, frecvența respiratorie la acești pacienți este crescută față de persoanele sănătoase. Acest fapt poate fi explicat prin predominarea sistemului vegetativ simpatic la pacienții cu durere cronică; astfel se induce creșterea frecvenței respiratorii și reflector scăderea volumului curent și a timpului inspirator.

În timpul hiperventilației volumul curent al pacienților cu durere lombară cronică crește mai mult decât la sănătoși și migrenoși, iar frecvența respiratorie scade. Deci, în timpul probei voluntare de hiperventilație, la pacienții cu durere cronică se observă modificarea pattern-ului respirator în comparație cu starea de repaus, cauza fiind, cel mai probabil, un blocaj la nivelul controlului voluntar al respirației, prin încordarea activității structurilor suprasedgmentare.

Diferențe majore se observă în defazajul abdomen-torace, în special la pacienții cu durere lombară cronică față de celelalte două grupe. În repaus, posthi-

Tabelul 1

Pattern-ul respirator al celor 3 loturi de subiecți cercetați în timpul diferitor probe

Proba	Sănătoși N=20	Pacienți cu migrenă cronică N=20	Pacienți cu durere lombară cronică N=20
1. Frecvența respirației în repaus, resp/min	14,7	15,24 $p < 0,05$	19,03 $p < 0,05$
2. Frecvența respirației după apnee voluntară, resp/min	15,24	17,73 $p < 0,005$	18,96 $p < 0,005$
3. Frecvența respirației în timpul hiperventilării, resp/ min	13,1	11,34, $p < 0,01$	9.19, $p < 0,01$
4. Volumul curent în repaus, ml	558,26	350,14 $p < 0,05$	352,42 $p < 0,05$
5. Volumul curent după apnee voluntară, ml	627,75	450,48 $p < 0,05$	414,56 $p < 0,05$
6. Volumul curent în timpul hiperventilației, ml	1582,28	1396,11 $p < 0,005$	1688,74 $p < 0,005$
7. Timpul inspirator în repaus, sec	1,93	1,54 $p < 0,05$	1,38 sec $p < 0,005$
8. Timpul inspirator după apnee, sec	1,83	1,49 $p < 0,05$	1,39 $p < 0,005$

perventilație și postdurere, acești pacienți prezintă o respirație preponderent toracică, în comparație cu grupele de sănătoși și migrenoși, la care predomină mișcarea abdominală în timpul actului respirator. În timpul hiperventilației pacienții cu lombalgii cronice includ predominant abdomenul, de altfel, la fel ca și pacienții migrenoși.

Concluzii:

1. Pattern-ul respirator al pacienților cu migrenă cronică se caracterizează printr-un volum curent, timp inspirator mai mici și frecvență respiratorie mai mare față de sănătoși, cauzate de modificările psihologice ale acestor pacienți, care duc la hiperactivitatea sistemului vegetativ simpatic.

2. La pacienții cu durere lombară cronică s-au constatat modificări ale pattern-ului respirator similare cu cele ale migrenoșilor, cu excepția că ele sunt mai pronunțate. Presupunem că pattern-ul acestor pacienți este influențat nu doar de structurile superioare de reglare voluntară și involuntară ale respirației, dar și de cele segmentare legate cu tulburările sistemului nervos periferic în zona respectivă.

3. Pattern-ul respirator la pacienții cu migrenă cronică și la cei cu durere lombară cronică în raport

cu sănătoșii se deosebește, în special, prin defazajul abdomen-torace (asincronism fazic toracoabdominal).

Bibliografie

1. Anderson, Dhokalia, Parsons, Bagrov. Highend-tidal CO2 association with blood pressure responset osodiumloading in olderadults. *J Hypertens*. 1996 Sep;14(9):1073-9.
2. Folgering H. The pathophysiology of hyperventilation syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1999 Aug;54(4):365-372.
3. Forster H.V., Pan L.G. Breathing during exercise: demands, regulation, limitations. *Adv. Exp. Med. Biol*. 1988;227:257-276.
4. Schleifer L., Ley R., Spalding T.W. A hyperventilation theory of job stressand musculoskeletal disorders. *Am J Ind Med* 2002 p. 420-32.
5. <http://www.visuresp.com/materiel.html>
6. Hammer J., MD, Newth C.J.L, MB, FRCP, and Deakers T.W., MD, PhD (1995), Validation of thePhaseAngle-Technique as an ObjectiveMeasure of UpperAirway Obstruction, *Pediatric Pulmonology* 19:167-173.
7. Clarenbach C.F., Senn O., Brack T., Kohler Mand Bloch C.E. (2005) Monitoring of Ventilation DuringExerciseby a Portable Respiratory Inductive Plethysmograph*, *Chest* 2005;128;1282-1290.

DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ETIOLOGIC LA PACIENȚII CU ICTUS CRIPTOGENIC

**Natalia Șalari¹ – asistent, Elena Manole¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Olesea Odainic² – medic neurolog, dr. șt. med., Ianuș Dacin² – neuroimagist,**

¹Catedra de neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din RM

tel. 022829074, natalia.salari@usmf.md

Rezumat

În pofida tehnicilor avansate de diagnostic o treime dintre ictusurile ischemice rămân a fi fără o cauză clară. Constituind 30% dintre toate infarctele cerebrale și fiind caracteristic persoanelor tinere, ictusul criptogenic este actual și studiat în multe studii clinice. S-a efectuat un studiu prospectiv care a inclus 36 pacienți consecutivi cu ictus ischemic de etiologie neelucidată pe parcursul a 27 luni. Scopul lucrării a fost de a studia procedeele de diagnostic la pacienții cu ictus criptogenic, precum și analiza factorilor de risc, recurențelor și paternului imagistic. Pacienții au fost examinați clinic, prin teste de laborator, investigații instrumentale și imagistice. Doar unii dintre pacienții incluși în studiu au fost evaluați conform programului desfășurat de examinare. Cauza maladiei a fost determinată doar la 5 pacienți. Motivele de neelucidare sunt multiple: existența factorilor etiologici necunoscuți, reversibilitatea factorilor etiologici, investigațiile efectuate care nu au cuprins toate cauzele posibile. Subiecții cu ictus ischemic de etiologie neelucidată necesită a fi evaluați după un plan de diagnostic desfășurat, acesta necesitând cheltuieli mari. Procedeele de diagnostic în caz de ictus criptogenic sunt: ecocardiografia transesofagiană, Holter-ECG, angio-CT/RMN cerebrală, ultrasonografia Doppler transcraniană, determinarea trombozei venoase profunde în caz de suspjecție de embolism paradoxal, biochimia sangvină și coagulograma desfășurată. Tratamentul și profilaxia secundară va depinde de factorul etiologic determinat; astfel că ictusul embolic va fi tratat cu anticoagulante orale, mecanismul aterotrombotic va necesita tratament cu dezagregante, statine sau chirurgical.

Cuvinte-cheie: ictus criptogenic, fibrilație atrială paroxistică, foramen oval persistent

Summary. Difficulties in ethiological diagnosis in patients with cryptogenic stroke

Despite advanced diagnostic techniques one third of ischemic infarcts remain without a clear cause. Representing 30% of all brain infarcts and being typical for young people, cryptogenic infarct is actual and is being studied in several clinical trials. We conducted a prospective study that included 36 consecutive patients with ischemic stroke of unknown etiology during 27 months. The aim of this work was to study the processes of diagnosis in patients with cryptogenic stroke and analysis of risk factors, recurrence and imaging pattern. The patients underwent clinically, laboratory and imaging investigations. Only a few patients in the study were evaluated according to the full investigation program. The cause of the disease has been determined for only 5 patients. There are multiple reasons for not elucidating: existence of unknown etiologic factors, reversibility of etiologic factors, investigations which did not cover all possible causes. Subjects with unexplained ischemic stroke etiology need to be evaluated through a extensive diagnostic plan, requiring large expenditures. Diagnostic procedures used in case of cryptogenic stroke are: transesophageal echocardiography, 24h-Holter-monitoring, CT- / MRI-angiography, transcranial ultrasound, venous ultrasound, MR-venography in case of suspected paradoxical embolism, blood investigations, coagulation tests. Treatment and secondary prophylaxis will depend on the determined etiologic factor; therefore paradoxical embolism or cardioembolic infarct will be treated with oral anticoagulants, atherothrombotic mechanism will require antiplatelet treatment, statins or surgery.

Key words: cryptogenic stroke, paroxysmal atrial fibrillation, patent foramen ovale

Резюме. Трудности этиологического диагноза у больных с криптогенным инсультом

Несмотря на продвинутые методы диагностики треть ишемических инсультов остаются без ясной причины. Представляя 30% из всех ишемических инфарктов мозга и будучи более типичным для молодых людей, криптогенный инсульт является актуальным, и в настоящее время изучается во многих клинических исследованиях. Мы провели проспективное исследование, включавшее 36 пациентов с ишемическим инсультом неизвестной этиологии в течение 27 месяцев. Целью данной работы было изучение алгоритма диагностики у пациентов с криптогенным инсультом и анализ факторов риска, рецидивов и нейровизуализации. Пациенты были обследованы клинически, лабораторными данными и компьютерной томографии (КТ) головного мозга или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Лишь немногие пациенты были оценены в соответствии с полной программой исследования. Этиологический фактор был определен только у 5 пациентов. Есть несколько причин, по которым не удалось установить причину ишемического инсульта: существование неизвестных этиологических факторов, обратимость этиологических факторов, расследования которые не охватывают все возможные причины. Пациенты с необъяснимым ишемическим инсультом должны быть обследованы более тщательно, диагностические методы требуя чаще всего больших затрат. В случае криптогенного инсульта используются следующие диагностические исследования: пищеводная эхокардиография, мониторинг ЭКГ по Холтеру, КТ-/МРТ-ангиография, транскраниальная доплерография, венозный ультразвук, МР-венография в случае подозрения парадоксальной эмболии, исследования крови, коагуляционных тестов. Лечение и вторичная профилактика будет зависеть от определенного этиологического фактора. Поэтому лечение и профилактика эмболического инсульта будут проведены пероральными антикоагулянтами, а атеротромботический механизм потребует антитромбоцитарное лечение, статины или хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, пароксизмальная фибрилляция предсердий, открытое овальное отверстие

Introducere

Prin noțiunea de ictus criptogenic (IC) este definită ischemia cerebrală de etiologie neclară. Motivele de neelucidare sunt multiple: existența factorilor etiologici necunoscuți, reversibilitatea factorilor etiologici, investigațiile efectuate care nu au cuprins toate cauzele posibile sau examinarea insuficientă. Probabilitatea de a detecta cauza unui IC crește dacă suplimentar metodelor de diagnostic de rutină [ultrasonografia carotidiană, ecocardiografia transtoracică (ETT), Holter ECG 24 ore] se adaugă investigații mai specifice. Deci, depistarea cauzei IC depinde de procedeele specifice de diagnostic întreprinse pentru identificarea cauzelor rare.

Conform clasificării TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) deosebim 5 tipuri de ictus ischemic:

- 1) tromboza datorată aterosclerozei arterelor mari (AAM);
- 2) cardioembolismul (CE);
- 3) ocluzia vaselor mici (OVM);
- 4) ictus criptogenic, care poate fi de cauză neidentificată sau din cauza investigării incomplete);
- 5) ictus provocat de etiologie rară (IER): vasculitele din cadrul maladiilor de sistem, disecția de arteră carotidă internă, displazia fibromusculară, maladia Moyamoya, vasculite infecțioase).

Conform diferitor studii epidemiologice rata fiecărui tip de ictus ischemic (conform clasificării TOAST) variază: AAM – 16,9% – 21,8%, CE – 18,9% – 29%, OVM – 20,5% – 38,7%, IC – 31% – 42,1%, IER – 1,5% – 4,8% [1,2,3,4].

Dacă la primele trei tipuri de ictus cauza accidentului vascular poate fi determinată prin examinările

de rutină, atunci IC și ictusurile provocate de cauze rare vor necesita un plan aparte de investigație. Se cunosc câteva mecanisme patofiziologice de producere al ictusului criptogenic, acestea fiind stările de hipercoagulabilitate asociate sau nu cu foramen oval patent, ateroscleroza aortei, vaselor precerebrale sau stenozele intracerebrale și aritmiile paroxistice. Aceste mecanisme sunt corelate cu vârsta. Stările de hipercoagulabilitate și FOP se întâlnesc mai des la persoanele tinere, aritmiile ascunse și boala aterosclerotică fiind mai des depistate la pacienții cu vârsta mai mare de 55 de ani [5].

Planul de investigații în caz de IC va include următoarele metode:

- 1) Metode utile:
 - Ecocardiografia transesofagiană (ETE)
 - Monitorizarea îndelungată a ECG
 - Angio-CT/RMN aortei și vaselor brahiocefalice
 - Ultrasonografia transcraniană
 - Ultrasonografia sistemului venos a membrilor inferioare/venografie-RMN/flebografie
 - Coagulograma desfășurată (teste pentru determinarea hemofiliilor ereditare)
 - Alfa galactozidază
- 2) Metode discutabile:
 - 3D RMN cerebrală
 - 3D RMN cerebral multidirecțională cu cartografierea funcțiilor cerebrale
 - RMN cardiac
 - Ecocardiografia intracardiacă
 - Teste biologice

Ecocardiografia transesofagiană (ETE) este indicată atunci când rezultatele ecocardiografiei transtoracice (ETT) nu sunt concludente [5, 6]. ETE apreciază abnormalități relevante la majoritatea pacienților tineri cu IC [6, 7]. Date relevante la pacienții cu IC include detectarea foramenului oval patent (FOP), maladiile valvulare, aneurismul sau defectul septului interatrial, plăcile aortale, dischinezia miocardică regională, dilatarea atriului stâng și alte patologii cardiace rare. Un studiu consecutiv, care a inclus 231 pacienți cu IC, a detectat la pacienți prin ETE un factor de risc cardiac major cu indicarea ulterioară de anticoagulante orale (ACO) [8]. Într-un alt studiu ce a cuprins 100 de pacienți cu IC, ETE a schimbat tratamentul la 90% dintre pacienți și a sugerat închiderea FOP la 38 dintre aceștia [8].

Una dintre cele mai relevante cercetări privind monitorizarea îndelungată a ECG este studiul multicentric CRYSTAL AF (*Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation*) care a testat timp de 3 ani un cardiomonitor implantat. Rezultatele cercetării au fost următoarele: la 30% dintre pacienții cu IC s-au

depistat paroxisme de fibrilație atrială (FAP) cu durată mai lungă de 6 minute [10]. În grupul de control care a fost testat prin Holter ECG timp de 24 de ore FAP a fost depistată doar la 2% pacienți [9].

Ultrasonografia transcraniană este utilă în determinarea stenozei arteriale intracerebrale, șuntului arteriovenos, hipoplazia arterelor vertebrale, metoda fiind una simplă și neinvazivă [10]. Un studiu clinic efectuat pe un eșantion de 112 pacienți cu ictus ischemic în bazinul vertebrobazilar a arătat corelarea ictusului cu hipoplazia arterei vertebrale de aceeași parte la 58 pacienți, ceea ce a constituit 51,8% [19].

Angio-CT/RMN aortei și vaselor brahiocefalice trebuie efectuată la acei pacienți la care se suspectă placa aterosclerotică aortală, disecția de aortă sau disecția carotidiană, stenoza intracerebrală [12]. Disecția de arteră carotidă internă (DACI) poate apărea spontan sau în urma unui traumatism cervical la orice vârstă. Cel mai des disecția de carotidă se întâlnește la pacienții cu maladii de sistem. Zona cel mai des interesată este partea extracraniană deoarece este cel mai des supusă extensiei. DACI reprezintă factorul etiologic la 20-25% dintre pacienții cu ictus ischemic mai tineri de 45 ani [23, 24].

În cazurile în care se suspectă un embolism paradoxal sau tromboză venoasă profundă examinarea prin ultrasonografia sistemului venos a membrilor inferioare, venografie-RMN sau chiar flebografie este necesară. Însă există o problemă în determinarea cauzei IC, deoarece uneori trombul intraluminal la momentul examinării nu poate fi detectat [12]. Aprecieră D-dimerilor poate fi utilă în aceste cazuri.

Dacă se suspectă sindromul anti-fosfolipidic atunci sunt utile următoarele teste: numărul de trombocite, lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipinici. Testele sunt relevante la pacienții care nu urmează tratament anticoagulant [13]. Referitor la cercetarea stărilor de hipercoagulabilitate nu există un consensus privind utilitatea acestora.

Factorul V Leiden constituie o variantă anormală a factorului V ce devine rezistent la acțiunea proteinei C activate (APC). Este generat de o mutație punctiformă a genei de pe cromozomul 1q23 care codifică sinteza factorului V, prin substituția guaninei (G) cu adenina (A) în poziția 1691. În produsul proteic, substituția nucleotidică se exprimă prin înlocuirea argininei din poziția 506 cu glutamina (mutația R506Q). Factorul V astfel modificat este denumit factor Leiden, alterarea constând în modificarea situsului de legare a APC. Ca urmare a acestei mutații, factorul V Leiden este inactivat de 10 ori mai lent decât cel normal și persistă mai mult timp în circulație, ceea ce conduce la o generare crescută de trombină și astfel, la hipercoagulabilitate [16]. Mutația este transmisă

autozomal co-dominant și este prezentă la aproximativ 3-7% din populația caucaziană, fiind astfel cea mai frecventă cauză de trombofilie ereditară [16].

Material și metode

A fost efectuat un studiu care a inclus 36 pacienți cu ictus ischemic de etiologie neelucidată, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, în perioada 1 ianuarie 2013 – 30 martie 2015. Au fost examinați 19 bărbați și 17 femei. Pentru elucidarea factorilor de risc au fost precăutate: antecedentele patologice și eredocolaterale, obișnuințele nocive. Pacienții au fost investigați paraclinic prin analize de laborator și investigații imagistice. Au fost efectuate următoarele analize de laborator: coagulograma efectuată în laboratorul instituției (nivelul de fibrinogen plasmatic, indicele protrombinic), glicemia, nivelul colesterolului și trigliceridelor serice. Au fost studiate electrocardiografele pacienților, cu scopul de a aprecia prezența unor tulburări de ritm sau tulburărilor cardiace care ar putea servi drept factori de risc pentru ictus ischemic (fibrilația atrială, prezența infarctelor miocardice, cardiopatie ischemică). Toți pacienții au fost examinați prin ultrasonografia Doppler a vaselor brahiocefalice pentru a pune în evidență riscul aterotrombotic. Pentru aprecierea factorilor de risc rar întâlniți, suplimentar la examinările efectuate în staționar, o parte dintre pacienți au fost investigați prin analize de laborator specifice: testele caracteristice maladiilor de sistem, profilul sindromului antifosfolipidic, coagulograma desfășurată (antitrombina III, proteina C, proteina S), dozarea homocisteinei, aprecierea mutației factorului V Leiden, Holter-ECG 24 de ore, ecocardiografie transtoracică și transesofagiană, angiografie CT cerebrală.

Rezultate

Dintre cei 36 pacienți incluși în studiu repartizarea generală a fost: 19 bărbați (53%) și 17 femei (47%). Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 21 și 59 ani la bărbați și 27-57 ani la femei. Vârsta medie a pacienților fiind de $44,1 \pm 0,52$ ani. Dintre cei 36 pacienți incluși în studiu, 21 pacienți (58%) au fost cu vârsta mai mică de 45 ani.

Nu toți pacienții au beneficiat de investigații desfășurate, astfel că doar 9 bolnavi au fost cercetați conform planului de investigații în caz de ictus criptogenic. Astfel s-a reușit de a aprecia diagnosticul etiologic la 5 pacienți – la doi pacienți s-au înregistrat paroxisme de fibrilație, la două paciente au fost apreciate persistența foramenului oval asociată cu tromboza venoasă profundă și la un bărbat s-a determinat ateroscleroză stenozantă intracerebrală prin angio-CT cerebrală.

Au fost identificați următorii factori de risc (figura 1): HTA – 15 pacienți; ateroscleroza nestenozantă și hipoplazia congenitală a arterelor brahiocefalice – 12 pacienți, obezitate - 12 pacienți, hiperlipidemie – 9 pacienți, tabagism (>5 ani) – 7 pacienți, diabet zaharat – 6 pacienți, antecedente eredocolaterale – 5 pacienți, alcoolism – 4 pacienți, fibrilație atrială paroxistică – 2 pacienți, tromboză venoasă profundă asociată cu foramen ovale patent – 2 pacienți, consum de droguri – 2 pacienți, migrenă – 2 pacienți, hiperhomocisteinemie – 2 pacienți, sindrom antifosfolipidic – 2 pacienți, maladii de sistem – 1 pacient. Pacienți fără niciun factor de risc au fost cinci.

Pentru fiecare bolnav au fost calculați factorii de risc (figura 2). La 8 pacienți a fost determinat doar un singur factor de risc, la 10 pacienți – 2 factori, la

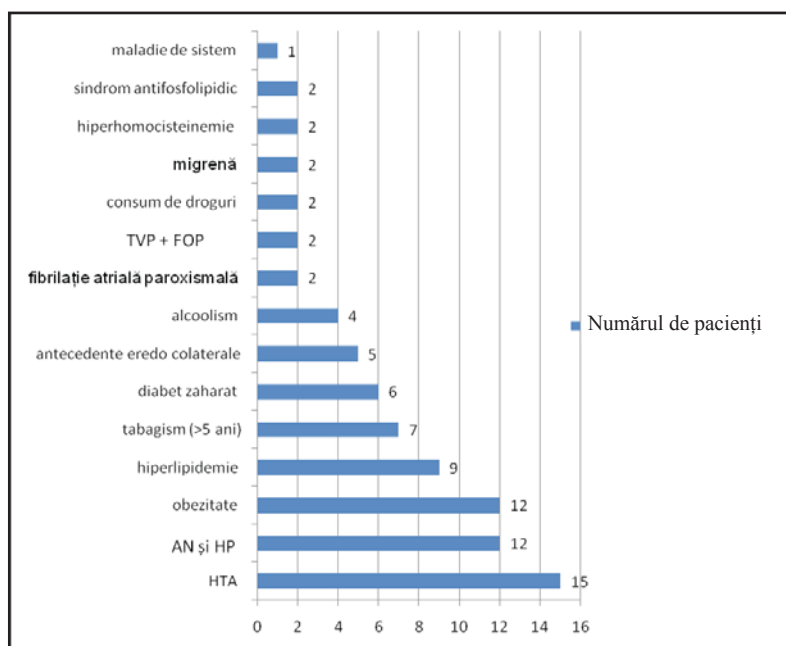


Figura 1. Repartizarea factorilor de risc în grupul pacienților studiați.

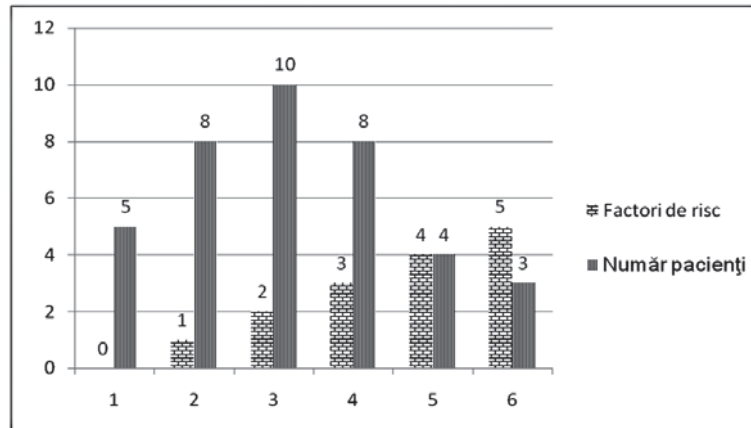


Figura 2. Repartizarea numărului factorilor de risc per pacient.

8 pacienți – 3 factori, la 4 pacienți – 4 factori și la 3 pacienți au fost depistați 5 factori de risc. Două paciente de 34 și 57 de ani, au dezvoltat ictusul la a 2-a zi de la intervenția chirurgicală.

Dintre cei 36 pacienți cu ictus ischemic criptogen 12 au suferit de accident vascular ischemic în sistemul vertebrobazilar și 24 în sistemul carotidian (figura 3). Repartizarea conform tabloului imagistic a ictusurilor din sistemul carotidian este următoarea:

- 1) Ictusuri corticosubcorticales – 7 pacienți
- 2) Ictusuri profunde – 9 pacienți
- 3) Ictus masiv (>1/2 emisferă) – 5 pacienți
- 4) Mai mult de un focar – 3 pacienți.

La pacienții cu ictus ischemic în bazinul posterior (12 pacienți) au fost găsite schimbări ecografice ce corelau cu partea ictusului în 8 cazuri, procentual constituind 66,7%.

La 2 paciente cu mecanism embolic tabloul imagistic a arătat mai multe focare ischemice în bazine diferite.

Pe parcursul supravegherii la 7 pacienți au fost înregistrate recurențe: la 4 pacienți s-au dezvoltat ictusuri în același bazin; la 3 pacienți ictusurile repetate au fost în bazine diferite.

Dacă am repartiza pacienții incluși în studiu conform clasificării TOAST, tabloul ar fi următor:

- 1) tromboza datorată aterosclerozei arterelor mari - 1 pacient
- 2) cardioembolism sau embolism paradoxal – 4 pacienți
- 3) ocluzia vaselor mici – 0 pacienți
- 4) ictus criptogen (cauză neidentificată sau investigare incompletă) – 31 pacienți
- 5) ictus provocat de etiologie rară – 0 pacienți.

Prezentăm cazul clinic al unei paciente, care la vârsta de 41 ani a suportat un ictus ischemic în bazinul arterei cerebrale posterioare drepte. Debutul maladiei a fost acut cu instalarea cefaleei unilaterale asociată cu scotoame. Pacienta avea anamnezic de maladie varicoasă a membrelor inferioare pentru care a fost operată cu 5 ani înainte de evenimentul cerebro-vascular. Anamnezicul eredocolateral agravat - tatăl și bunica pe linia tatălui au suferit de accident vascular nespecificat. Pacienta are un copil; pierderi de sarcină nu a avut, antecedente familiale de avort spontan nu sunt. Diagnosticul a fost confirmat prin RMN cerebrală 1,5 T la care s-a vizualizat o zonă de ischemie occipitală stângă cu imbibitiție hemoragică. Examinarea ECG a arătat ritm sinusal regulat. Ultrasonografia vaselor brahiocefalice nu a depistat vreo schimbare vasculară patologică. Analizele de laborator au fost

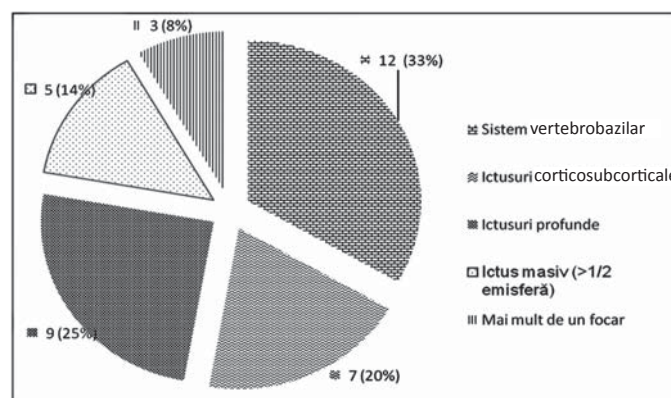


Figura 3. Tabloul imagistic al pacienților cu ictus criptogen.

în limitele normei. Examenul ecografic transtoracic al cordului a suspectat anevrism de sept interatrial (ASA), din care motiv pacienta a efectuat ecocardiografia transesofagiană. La cea din urmă metodă s-a determinat asocierea ASA cu persistența foramenului oval. Astfel a fost determinată cauza ictusului, acesta fiind un embolism cerebral paradoxal prin FOP, sursa embolului fiind tromboza venoasă profundă. A fost instituit tratament cu anticoagulante orale. Pacienta a fost consultată și de către cardiocirurg. Tratament chirurgical nu a fost indicat.

Un alt caz clinic - un tânăr de 35 ani, s-a prezentat în clinica noastră cu ictus ischemic criptogenic recurent în același bazin. Primul ictus a cuprins întreg lobul temporal drept (imaginea 1), al doilea ictus a fost putamenal posterior, cu implicarea arterelor lenticulostriate (imaginea 2). Cu câteva zile înaintea accidentului pacientul a abandonat tratamentul dezagregant. Bolnavul a suferit primul ictus în bazinul arterei cerebrale medii drepte la vârsta de 32 ani, fiind student în Turcia. Bolnavul nu era fumător, antecedentele ereditare și patologice neagravate. Nimerind în clinica din Istanbul, pacientul a fost supus întregului plan de investigații: coagulograma desfășurată, profil sindrom antifosfolipidic, teste pentru maladiile de sistem, mutația factorului V Leiden, ultrasonografia Doppler a vaselor brahiocefalice, angio-CT aortei și arterelor brahiocefalice, ETE, ultrasonografia vaselor membrelor inferioare, monitorizarea ECG-Holter. Nu a fost determinată nicio patologie care ar putea explica cauza ictusului ischemic. Pacientul a fost externat cu recomandarea de a continua tratament dezagregant.

Discuții

Rezultatele studiului și cazurile clinice prezentate relevă următoarele momente:

- Pacienții cu ictus criptogenic necesită a fi in-

vestigați conform planului desfășurat de examinare. În primul caz clinic, ecocardiografia transesofagiană a permis determinarea cauzei IC, pacienta urmând tratament profilactic specific, cu anticoagulante orale. Datorită înregistrărilor ECG s-a reușit detectarea paroxismelor de fibrilație atrială. Un alt pacient a fost diagnosticat cu stenoza intracerebrală datorită angiografiei cerebrale prin CT.

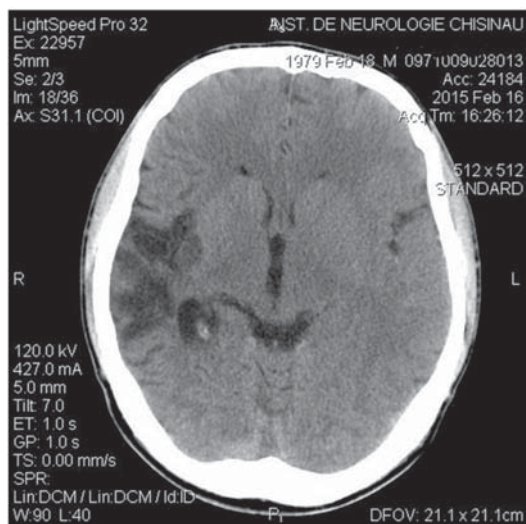
- Sunt cauze ale ictusului ischemic care încă nu se cunosc sau care se modifică în timp, fapt constatat de cel de-al doilea caz clinic prezentat.

La adulții tineri emboliile paradoxale via FOP și fibrilația atrială paroxismală (FAP) sunt considerate cele mai frecvente condiții care ar putea explica ictusul criptogenic [14]. Chiar dacă multe studii au raportat prevalența mare a FOP (45%) la pacienții cu ictus ischemic de etiologie neelucidată, încă nu a fost demonstrată o corelație clară dintre prezența FOP și incidența ictusului ischemic [18].

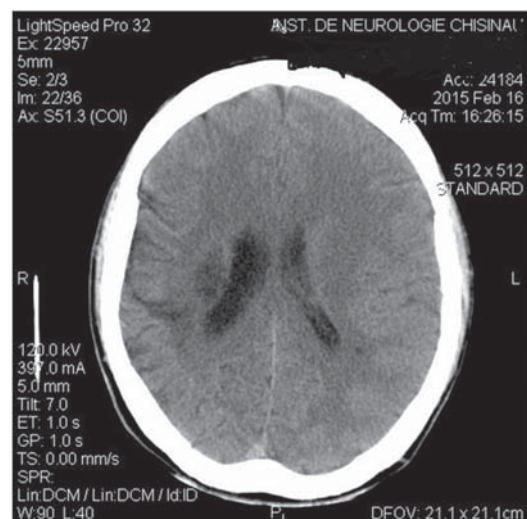
A fost observată corelarea hipoplaziei arterei vertebrale cu ictusul din sistemul cerebral posterior la 66,7% pacienții din studiul nostru. Prezența hipoplaziei arterei vertebrale de aceeași parte cu ictusul a fost observată și în alte studii [19, 20].

Importanța monitorizării de lungă durată a ECG a fost demonstrată prin studiile EMBRACE (*30-day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation*) și CRYSTAL AF (*Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation*). Rezultatele acestor studii au fost relevante, astfel că la monitorizarea timp de 30 de zile a fost depistată FAP la 16% din pacienți comparativ cu grupul de control, la care FA a fost determinată doar la 3,2% pacienți, evaluați prin Holter monitoring de 24 ore.

Nu s-a stabilit un consensus privind durata minimă de FAP care ar putea necesita tratament anticoagulant. Durata de 5-6 minute a unui paroxism de fibri-



Imaginea 1



Imaginea 2

lație atrială se consideră a fi un predictor sau un factor de risc semnificativ pentru un eventual ictus [11].

Un studiu care și-a pus scopul de a compara rezultatele ecocardiografiei transesofagiene (ETE) cu cea transtoracică (ETT) a arătat că prin ETE au fost identificate surse potențiale de emboli cardiaci în 57% vs 15% depistate prin ETT [21].

Tratamentul chirurgical al foramenului oval patent este justificată în cazurile de recurențe pe fondal de doze terapeutice de anticoagulante orale și la cei la care tratamentul anticoagulant este contraindicat [22].

Concluzii

Analizând rezultatele studiului putem concluziona următoarele:

- Pacienții cu ictus ischemic de etiologie neelucidată necesită a fi evaluați după un plan desfășurat de diagnostic;
- Pacientul cu ictus criptogenic necesită a fi consultat multidisciplinar;
- Hipoplazia arterei vertebrale reprezintă un factor de risc important pentru ictusul din sistemul vertebrobazilar.
- Supravegherea pacienților cu ictusul criptogenic necesită a fi evaluați în dinamică pentru aprecierea eficacității tratamentului și profilaxiei secundare.
- Motivele de neelucidare pot fi explicate prin: investigații insuficiente pentru elucidarea cauzelor posibile, existența factorilor etiologici necunoscuți, reversibilitatea factorilor etiologici.

Bibliografie

1. Petty G.W., Brown R.D., Whisnant J.P., et al. Ischemic stroke subtypes; a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999;30:2513-2516.
2. Grau A.J., Weimar C., Buggle F., et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke*. 2001;32:2559-2566.
3. Nagai Y., Kitagawa K., Sakaguchi H., et al. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke*. 2001;32:1780-1785.
4. Austin H., Chimowitz M.I., Hill H.A., et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke*. 2002;33:2762-2769.
5. Mas J.L., Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Am Heart J*. 1995;130(5):1083-8.
6. Harloff A., Handke M., Reinhard M., Geibel A., Hetzel A. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:859-64.

7. Morris J.G., Duffis E.J., Fisher M. Cardiac work-up of ischemic stroke: can we improve our diagnostic yield? *Stroke*. 2009;40:2893-8.

8. Rus Mansilla C., Mesa Rubio D., Suárez de Lezo Cruz Conde J., Rodríguez Almodovar A., Durán Torralbo C., Delgado Ortega M. Utility of transesophageal echocardiography in young patients with cryptogenic stroke and low cardiovascular risk. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:241-5.

9. Knebel F., Masuhr F., von Hausen W., Walde T., Dreger H., Raab V., Yuerek M., Baumann G., Borges A.C. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:15.

10. Bruijn S.F., Agema W.R., Lammers G.J., van der Wall E.E., Wolterbeek R., Holman E.R., Bollen E.L., Bax J.J. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke*. 2006;37:2531-4.

11. Sacco R.L., Adams R., Albers G., et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37:577-617.

12. Zito C., Dattilo G., Oreto G., Di Bella G., Lamari A., Iudicello R., Trio O., Caracciolo G., Coglitore S., Arrigo F., Carerj S. Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography* 2009;26:495-503.

13. Terasaki T., Yonehara T., Fujioka S., Hashimoto Y., Uchino M. Two cases of brain infarction associated with dissection of the thoracic aorta. *Rinsho Shinkeigaku*. 1999;39:619-24.

14. Lee J.L., Naguwa S.M., Cheema G.S., Gershwin M.E. Revisiting Libman-Sacks endocarditis: a historical review and update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36:126-30.

15. Rajamani K., Chaturvedi S., Jin Z., Homma S., Brey R.L., Tilley B.C., Sacco R.L., Thompson J.L., Mohr J.P., Levine S.R.; PICSS-APASS Investigators. Patent foramen ovale, cardiac valve thickening, and antiphospholipid antibodies as risk factors for subsequent vascular events: the PICSS-APASS study. *Stroke*. 2009;40:2337-42.

16. Donna M. Shaw. Factor V Leiden: An Overview. *In Clin Lab Sci* 2006; 19(4): 218.

17. Mas J.L., Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Am Heart J*. 1995;130(5):1083-8.

18. L. Cabanes, J. L. Mas, A. Cohen, P. Amarenco, P. A. Cabanes, P. Oubary, F. Chedru, F. Guérin, M. G. Bousser and J de Recondo. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in pa-

tients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke*. 1993;24:1865-1873.

19. Jong-Ho Park, Jeong-Min Kim, Jae-Kyu Roh. Hypoplastic vertebral artery: frequency and associations with ischaemic stroke territory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:954-958.

20. Chaturvedi S., Lukovits T.G., Chen W., et al. Ischemia in the territory of a hypoplastic vertebrobasilar system. *Neurology* 1999;52:980-3.

21. H. P. Adams, Jr, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon and E. E. Marsh. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.

22. O'Gara P.T., Messe S.R., Tuzcu E.M., Catha G., Ring J.C.; American Heart Association; American Stroke Association; American College of Cardiology Foundation. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53: 2014-8.

23. Kadkhodayan Y., Jeck D.T., Moran C.J. et-al. Angioplasty and stenting in carotid dissection with or without associated pseudoaneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26 (9): 2328-35.

24. Thanvi B, Munshi SK, Dawson SL et-al. Carotid and vertebral artery dissection syndromes. *Postgrad Med J*. 2005;81 (956): 383-8.

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI CLINICE ALE SCLEROZEI LATERALE AMIOTROFICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Diana Găină¹ – cercetător științific,

Anna Belenciuc^{1,2} – cercetător științific stagiar,

Vitalie Lisnic^{1,2} – dr. hab. în medicină, prof. universitar,

Svetlana Pleșca¹ – dr. în medicină, șef laborator Vertebroneurologie,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie¹,

Catedra Neurologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”²

e-mail – belenciuc@gmail.com, tel. +37369533233(mob.)

Rezumat

Obiectivul nostru a fost de a evalua caracteristicile epidemiologice și clinice ale sclerozei laterale amiotrofice (SLA), în Republica Moldova pe parcursul unei perioade de 5 ani (2009-2013). Pentru a stabili un număr cât mai vast de cazuri, s-au folosit mai multe surse de informare, inclusiv medicii neurologi, medicii de alte specialități medicale, cabinetele de neurofiziologie. Diagnosticul SLA s-a bazat pe criteriile de El Escorial. Incidența medie anuală a fost de 0,43 la 100.000 de locuitori (95% CI 0,18-0,80). În ziua prevalență (31 decembrie 2013) o rată de prevalență de 2,64 la 100.000 de locuitori a fost calculată. Vârsta medie la debut a fost de 55,7 ani, variind între 28-82 ani. Cele mai multe cazuri au fost în grupa de vârstă 51-60 ani. Raportul între sexul masculin și feminin a fost de 2:1. Durata medie a bolii de la primele simptome până la diagnostic a fost de 14,6 luni. Spectrul clinic al SLA a cuprins forme convenționale: debut spinal, la nivelul membrelor superioare sau inferioare, sau debut bulbar. În concluzie, datele clinice despre SLA au fost similare cu alte studii din Europa. Datele de incidență și prevalență s-au dovedit a fi mai mici decât în țările europene, ceea ce ar putea fi explicat printr-o adresare tardivă la neurolog, subestimarea diagnosticului, care, în unele cazuri, este stabilit cu întârziere și în celelalte cazuri, nu este stabilit deloc.

Cuvinte-cheie: scleroza laterala amiotrofică, incidență, prevalență

Summary. Epidemiological and clinical aspects of amyotrophic lateral sclerosis in Republic of Moldova

Our objective was to evaluate the epidemiological and clinical characteristics of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the Republic of Moldova during a 5-year period (2009–2013). To ensure complete case ascertainment, multiple sources of information were used, including neurologists, other medical specialties, neurophysiology laboratories. ALS diagnosis was based on El Escorial criteria. The average annual incidence was 0.43 per 100,000 inhabitants (95% CI 0,18-0,80). On prevalence day (December 31, 2013) a prevalence rate of 2.64 per 100,000 inhabitants was found. Mean age at onset was 55,7 years, and it ranged from 28 to 82 years. The peak incidence of ALS was in the age group 51-60. The male: female ratio was 2:1. The mean duration of the disease from the first symptoms till the diagnosis was 14,6 months. The clinical spectrum of ALS comprised conventional forms: spinal onset, beginning in the upper or lower limbs, or bulbar onset. In conclusion, the clinical ALS data was similar to other epidemiological studies in Europe. The incidence and prevalence data proved to be lower than in European countries, which could be explained by a late addressing to the neurologist, underestimating the diagnosis, which in some cases is established with delay and in the other cases it is not set at all.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, incidence, prevalence

Rezюме. Эпидемиологические и клинические аспекты бокового амиотрофического склероза в Республике Молдова

Цель нашего исследования, оценить эпидемиологические и клинические характеристики бокового амиотрофического склероза (БАС) в Республике Молдова в течение 5-летнего периода (2009-2013 гг). Для обеспечения данных были использованы несколько источников информации, в том числе данные неврологов, врачей других медицинских специальностей, кабинетов нейрофизиологии. БАС диагноз был основан на критериях El Escorial. Среднегодовая заболеваемость составила 0,43 на 100 000 жителей (95% ДИ 0,18-0,80). На 31 декабря 2013, был найден показатель распространенности 2,64 на 100000 жителей. Средний возраст было 55,7 лет, в рамках от 28 до 82 лет. Пик заболеваемости БАС был в возрастной группе 51-60 лет. Соотношение мужчины: женщины было 2: 1. Средняя продолжительность заболевания от первых признаков до диагноза было 14,6 месяцев. Клинический спектр БАС включил в себе традиционные формы: начало с верхних или нижних конечностей, или бульбарное начало. В заключение следует отметить, что клинические данные БАС схожи с результатами других клинических исследований в Европе. Данные заболеваемости и распространенности оказались ниже, чем в европейских странах, что может быть объяснено поздним обращением к неврологу, недооцениванием диагноза, который в некоторых случаях устанавливается с задержкой а в других случаях не выявляется вообще.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, заболеваемость, распространенность

Introducere

Scleroza laterală amiotrofică (SLA), reprezintă o patologie neurodegenerativă care afectează sistemul nervos motor. Ea cauzează dizabilități fizice progresive și cumulative, ce duc eventual spre deces prin insuficiența funcțională a musculaturii respiratorii [2].

Există două forme de SLA, sporadică și familială. Formele sporadice sunt cele mai frecvente, formele familiale nereprezentând decât aproximativ 10% din cazuri, dar în același timp cu o eterogenitate fenotipică și genetică semnificativă [16]. Mutații ale genei superoxid dismutază 1 (SOD1) nu se găsesc decât în 20% din cazurile de forme familiale și în aproximativ 1% din cele de forme sporadice [24]. În formele sporadice, mai multe gene de susceptibilitate au fost identificate, dar rolul patogen al acestora rămâne înțeleș greșit [27]. Ambele forme ale bolii au aceleași semne, simptome și prognostic, diferența principală reprezentând-o doar factorul cauzal [12].

Caracteristicile clinice ale SLA au fost pentru prima dată descrise drept o entitate clinico-patologică de către Jean Martin Charcot, în 1869 și, în articolele ulterioare în 1874. Totuși, cu ceva timp înainte, Bell (1824), Aran (1850), Duchenne (1852) și, Cruveihler (1853), au făcut observări importante, ce au contribuit în perceperea clinică și patologică a bolii [20].

SLA afectează neuronii motori superiori din cortexul precentral și neuronii motori inferiori din măduva spinării și trunchiul cerebral. Prezentarea clasică a SLA este caracterizată prin slăbiciune insidioasă, progresivă, asimetrică și atrofie musculară, în combinație cu semne neurologice, în special, fasciculații și hiperreflexie. Tabloul clinic depinde de regiunea sistemului nervos care este afectată [3]. Majoritatea pacienților (65%), prezintă la debut simptomele afectării membrelor, pe când 30% din cazuri se caracterizează prin simptomatologia disfuncției bulbare, pre-

cum dizartria sau disfagia. Restul pacienților (5%), prezintă un debut respirator [18]. Mușchii involuntari (cum ar fi cei ce controlează bătăile cardiace, funcțiile tractului gastrointestinal, a colonului și a vezicii urinare) și funcțiile sexuale nu sunt afectate în cadrul SLA [11].

În prezent, interesul studiilor epidemiologice este dat de necesitatea să se înțeleagă mai bine factorii de risc de mediu și să se evalueze impactul evoluțiilor observate în gestionarea bolii în termeni de prevenire și de supraviețuire. În afară de aceasta, studiile asociate cu datele descriptive și caracterizarea fenotipică detaliată reprezintă o bază indispensabilă pentru studiile în genetică [18].

Scopul acestui studiu a fost de a elucidă aspectele epidemiologice și clinice în scleroza laterală amiotrofică în Republica Moldova la populația de 3557634 locuitori [29] în ziua prevalenței la 31 decembrie, 2013.

Material și metode

Pacienții diagnosticați cu SLA au fost incluși în studiu. Diagnosticul s-a făcut în conformitate cu criteriile El Escorial din 1994 și criteriile El Escorial revizuite [6, 7] (Tabelul 1). Pacienții cu alte boli ale motoneuronului (atrofie musculară progresivă, scleroză laterală primară) au fost excluși din studiu. Diagnosticul pentru pacienți s-a bazat pe datele clinice și electrofiziologice, testele de laborator și investigațiile neuroimagistice servind pentru diagnosticul diferențial.

Sursele epidemiologice pentru studiu le-au constituit pacienții cu diagnostic relevant stabilit până în 2015. Acestea au inclus pacienți internați în secțiile Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (INN), în perioada 2007-2015, pacienți examinați ambulator în policlinica INN, pacienți examinați ambulator în cabinetele de electromiografie.

Toate datele clinice și preclinice de la sursele

menționate mai sus au fost analizate pentru a face diagnosticul și clasificarea SLA. Înregistrările au folosit clasificarea ICD-10-CM pentru a specifica diagnosticul de BNM SLA. Boala stabilită la pacienți a fost marcată cu codul G12.2.

O analiza retrospectivă a înregistrărilor sub formă de chestionar a fost utilizată pentru datele clinice și demografice ale pacienților. Odată cu colectarea datelor, o echipă de specialiști a verificat diagnosticele.

Analiza statistică a materialelor colectate a început cu constituirea unui singur set de date. Au fost prelucrate informațiile cu privire la semnele clinice obiective, debutul maladiei, datele de diagnostic, a evoluției clinice a bolii.

Tabelul 1

Criteriile El Escorial revizuite, pentru diagnosticul SLA

SLA clinic definită	Semne și simptome de NMP și NMC în trei regiuni
SLA clinic definită-srijinită pe date paraclinice	Semne și simptome de NMP și NMC într-o regiune și prezența unei mutații genetice
SLA probabilă clinic	Semne și simptome de NMP și NMC în două regiuni, cu unele semne de NMC rostral de cele de NMP
SLA probabilă clinic- sprijinită pe date paraclinice	Semne de NMC în una sau mai multe regiuni și semnele de NMP definite prin EMG în cel puțin 2 regiuni
SLA posibilă clinic	Semne și simptome de NMP și NMC într-o regiune, sau Semne de NMC în cel puțin două regiuni, sau Semne și simptome de NMP și NMC în două regiuni, fără semne de NMC rostral de cele de NMP

Rezultate

În ziua de prevalență (31 decembrie 2013), au fost înregistrate 94 de persoane cu reședința în Republica Moldova, care suferă de SLA în conformitate cu criteriile El Escorial, populația țării la această dată fiind de 3559497 locuitori [2]. Prevalența brută estimată a fost de 2,64 la 100000 de locuitori.

În urma cercetărilor efectuate s-a depistat o predominare a sexului masculin asupra celui feminin, raportul bărbați femei fiind 2,03:1, astfel la momentul studiului obținându-se la o prevalență brută de 1,67 (95% CI: 1,38 – 2,06) la femei și 3,67 (95% CI: 2,43 – 4,39) la bărbați.

Din cazurile prevalente, 31 (32,9%) au fost de sex feminin, cu vârsta medie de 56,96 ± 8,9 ani și 63 (67,1%) au fost de sex masculin, cu vârsta medie 54,14 ± 10,8 ani. Cele mai mari estimări au fost observate în grupa de vârstă 50-59 de ani, ceea ce este caracteristic pentru ambele sexe. Datele sunt expuse în Fig. 1.

Rata medie de incidență anuală a SLA în Republica Moldova a fost de 0,43 la 100 000 populație (95% CI=0,29 – 0,56). Rata medie anuală a incidenței pentru populația de vârstă mai mare de 18 ani a fost de 0,59 la 100 000 de persoane (95% CI=0,38 – 0,78).

Distribuția de 94 de cazuri prevalente pe zone administrative în Republica Moldova, a fost următoarea: 34,0% - Centru, 23,8% - municipiul Chișinău, 18,8% - Nord, 10,7% - Sud, 5,3% - Unitățile teritoriale din stânga Nistrului și 7,4% - UTA Găgăuzia (Fig. 2).

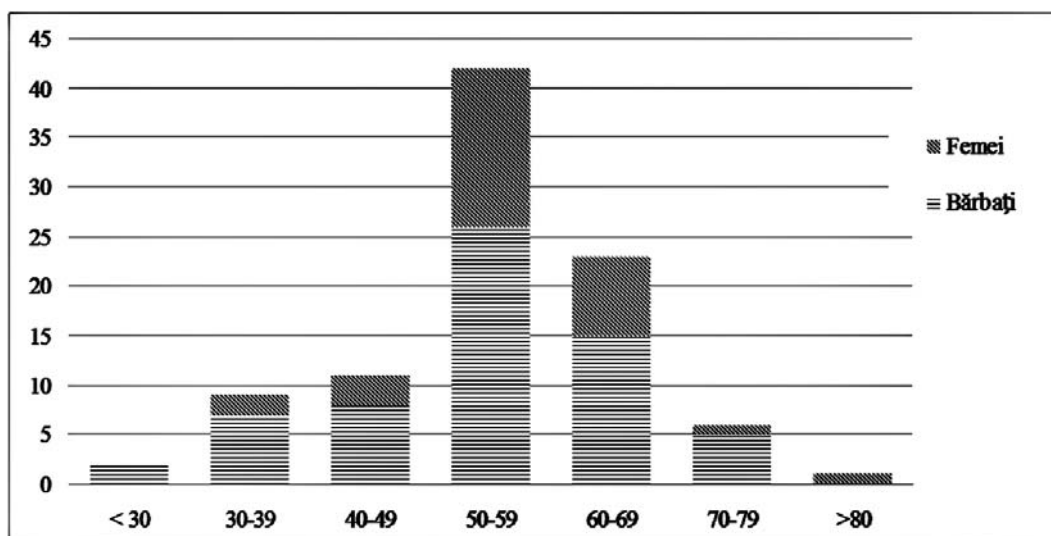


Fig. 1. Repartizarea pe grupele de vârstă în dependență de sex.

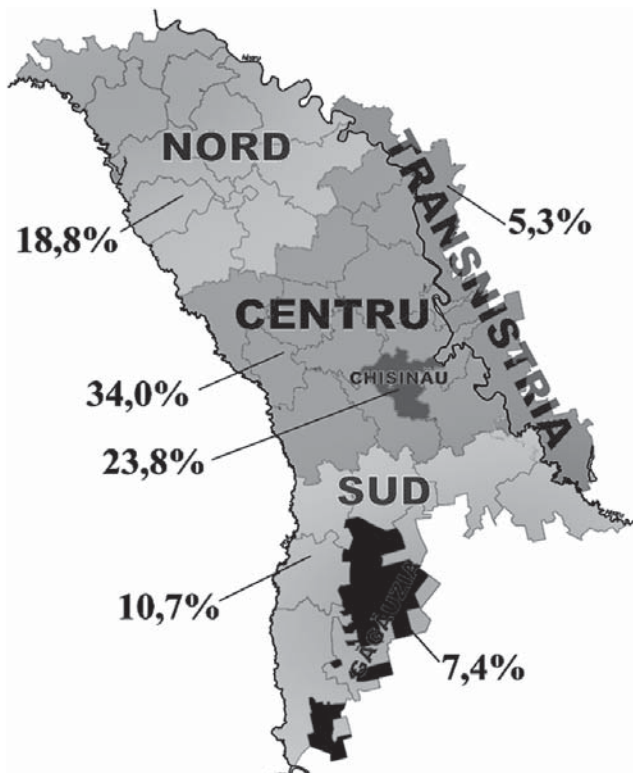


Fig. 2. Repartizarea pe zone administrative în Republica Moldova.

Repartizarea după regiunea afectată inițial (forma bulbară sau spinală), de asemenea a fost efectuată în conformitate cu sexul pacienților. S-a observat predominarea debutului spinal al SLA (67,1%) asupra celui bulbar (32,9%). Cifre mai înalte de forma bulbară au fost înregistrate la femei. Datele sunt expuse în Fig.3.

De asemenea, în cadrul studiului, s-a evidențiat durata medie dintre debutul bolii și confirmarea diagnosticului este 14,6 luni, iar intervalul a cuprins perioada de timp de la 6 până la 24 de luni.

Distribuția după manifestările clinice la debut este prezentată în Tabelul 2.

Toate formele de SLA cercetate au fost sporadice.

Tabelul 2

Simptome inițiale la pacienții cu SLA din Republica Moldova

Simptom	Nr. de pacienți	%
Slăbiciune	32	34,04
Amiotrofie	10	10,63
Fasciculații	8	8,51
Crampe musculare	3	3,19
Încordare musculară	4	4,25
Dizartrie/disfagie/disfonie	31	32,9
Pierdere ponderală	6	6,38

Discuții

Prevalența sclerozei laterale amiotrofice în Republica Moldova s-a dovedit a fi mai mică decât în țările din Europa. O explicație ar fi neglijarea de către pacient a primelor semne și simptome apărute, prin urmare adresarea tardivă la medicul neurolog. Pe de altă parte, atunci când pacientul se adresează la timp, motivul că nu se depistează SLA ar fi subestimarea diagnosticului, care, în unele cazuri, este stabilit cu întârziere, în alte cazuri, nu este stabilit deloc. Un rol important în diagnosticare îl joacă abordarea corectă a pacientului cu suspecție la SLA, evaluarea minuțioasă a tuturor semnelor clinice obiective, colectarea anamnesticalui, efectuarea detaliată a examenului neurologic și al celui electrofiziologic, cunoașterea criteriile El Escorial, vor duce la creșterea profesionalismului și depistarea cazurilor probabil omise de SLA din teritoriul țării noastre.

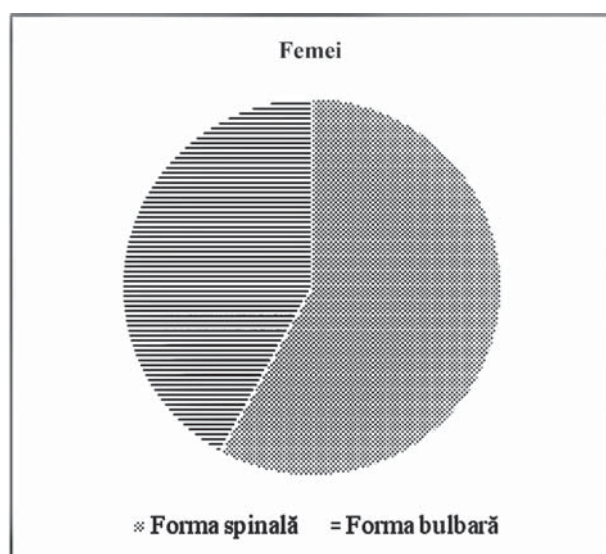
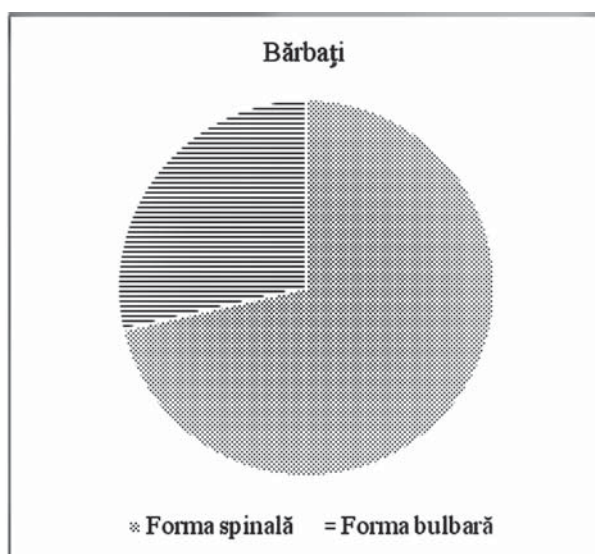


Fig. 3. Repartizarea pacienților după forma SLA la debut, în dependență de sex.

În 2010 Logroscino și coaut. au efectuat o analiză detaliată a epidemiologiei sclerozei laterale amiotrofice în Europa [18]. Pe baza de 1028 de cazuri noi diagnosticate înregistrate pentru perioada de doi ani, 1998-1999, rata medie de incidență anuală a SLA în Europa a fost de 2,16 la 100 000 populație (95% II=2.0 - 2.3). Rata medie anuală a incidenței pentru populația europeană de vârstă mai mare de 18 ani a fost de 2,7 la 100 000 de persoane (95% II=2.5 - 2.9) [18].

În urma cercetărilor efectuate dintre cazurile patologice s-a depistat o predominare a sexului masculin asupra celui feminin: 554 bărbați comparativ cu 474 femei. Rata incidenței anuale a sexului masculin și feminin în cadrul populației cu vârstă mai mare de 18 ani este de 3,0 (95% II=2.8 - 3.3) și 2,4 la 100 000 de persoane respectiv (95% II=2.2 - 2.6; raportul dintre bărbați: femei = 1.3) [18].

Mai multe studii ale registrelor populației au fost realizate, marea majoritate în diferite regiuni europene, în special în Anglia, în Scoția, în Irlanda și în Italia, precum și în SUA (Tabelul 3).

Incidența SLA este evaluată în funcție de studiile efectuate între 0,4 și 2,6 pentru 100.000 locuitori pe an [4]. Aceste cifre arată o mare variabilitate a incidenței în funcție de studiu. Mai multe lucruri pot explica această variabilitate: variația mărimii populației studiate, utilizarea de criterii de diagnosticare diferite și utilizarea de registre din surse diferite. În același timp, variabilitatea incidenței calculate în studiile recente prospective ale populației este mai mică variind de la 1,4 la 2,3 pentru 100.000 locuitori pe an [28,19,5,13,1,31,25].

Datele publicate plecând de la registrele europene

și cele ale Americii de Nord arată că impactul SLA crește începând cu vârsta de 40 de ani. În unele studii populaționale, există o incidență de vârf pentru grupa de vârstă între 65 și 75 de ani, simultan pentru bărbați și femei. În cadrul studiilor de date emise de unele centre specializate, acest vârf de incidență reprezintă o grupă de vârstă mai tânără (55-60 de ani) [15, 17]. Această diferență ar putea fi consecința unei preferințe de selectare, subiecții mai tineri afectați putând fi trimiși mai repede într-un centru specializat. După vârsta de 75 de ani, se observă un declin rapid al incidenței, probabil din cauza unui subdiagnostic, subiecții vârstnici prezentând comorbidități, cu un acces mai dificil la serviciile specializate, sau al existenței de forme evolutive mai rapide conducând la deces înainte ca diagnosticul să fie sigur.

În mai multe studii realizate înainte de 1990, se prevedea un raport bărbați/femei de 2/1, în prezent, în studiile prospective ale populației acesta este aproape de 1,6/1. Două ipoteze ar putea explica această diferență a raportului. Prima este cea metodologică, datele mai vechi venind în principal de la centrele specializate, ceea ce induce o preferință de selectare. A doua este legată de evoluția socio-economică: femeile în prezent ar putea fi expuse mai frecvent factorilor de risc profesionali și de mediu. Totuși, există întotdeauna o prevalență a patologiei la bărbați, dar nici o ipoteză formulată nu a fost verificată.

Vârsta de debut a bolii este un factor predictiv regăsit constant în cadrul studiilor [8, 10, 30, 22, 9]. Un studiu retrospectiv asupra 1034 pacienți urmăriți într-un centru de referință a arătat că vârsta de debut era un factor predictiv de supraviețuire independent [9]. Într-un studiu diferit, Gil și coaut. au raportat re-

Tabelul 3

Principalele studii populaționale referitor la incidența SLA în Europa și SUA

Referințe	Regiunea și bazinul de populație	Anii de selectare	Număr de pacienți	Criterii de diagnosticare	Incidența (pentru 100 000 locuitori/an)
O'Toole O și coaut., 2007 [23]	Irlanda	1995–2004	465	El Escorial, 1994	2,0 (1,9–2,2)
Beghi și coaut., 2007 [5]	Italia (Lombardia)	1998–2002	517	El Escorial, 1994	2,1 (0,6–3,2)
Forbes și coaut., 2007 [13]	Scoția	1989–1998	1226	El Escorial, 1994	2,38 (2,25–2,52)
Logroscino și coaut., 2005 [19]	Italia (Puglia)	1998–1999	130	El Escorial, 1994	1,6 (1,3–1,9)
Sorenson și coaut., 2002 [28]	Statele Unite - Minnesota	1925–1998	77		1,7
PARALS, 2001 [25]	Italia (Piémont și Val d'Aoste)	1995–1996	221	El Escorial, 1994	2,50 (2,21–2,88)
Abhinav și coaut., 2007 [1]	Anglia (sud-est)	2002–2006	138		1,10 (0,8–1,4)
Vazquez și coaut., 2008 [31]	Uruguay	2002–2003	89	El Escorial, 1994	1,37

zultate identice, cu un risc de deces de 2,4 ori mai ridicat la subiecții cu vârsta mai mare de 55 de ani [14]. De asemenea, în cadrul unui studiu prospectiv al populației condus între 1998 și 1999, Zoccollella și coaut. au stipulat faptul că o vârstă mai tânără în momentul diagnosticării ar fi un factor predictiv independent de supraviețuire mai lungă [32]. Mai mulți factori ar putea determina o progresie mai lentă a bolii la subiecții mai tineri, în special un fenotip diferit, cu o frecvență redusă a formelor de debut bulbare, absența comorbidităților și o alocare terapeutică diferită, mai puțin intensivă la subiecții mai în vârstă [10]. Cu toate acestea, Turner și coaut. au observat faptul că o vârstă avansată nu exclude o supraviețuire mai lungă [30].

Chiar dacă anumite studii nu au evidențiat o relație între forma de debut și durata de supraviețuire, acestea au demonstrat că formele de debut bulbare sunt asociate unei progresii clinice mai rapide [14]. În cadrul studiului Czaplinski și coaut., supraviețuirea pacienților cu o afectare inițială a membrilor era semnificativ superioară celei a pacienților care prezentau inițial semne bulbare (respectiv de 3,74 ani și 2,80 ani, $p < 0,001$) [9]. Numeroase publicații au raportat faptul că existența de semne de afecțiune bulbară de la debutul evoluției bolii ar fi un factor previzional greșit [26,8,21,10,22,9,32]. Unii autori au sugerat faptul că prezența semnelor de afectare bulbară ar putea fi în raport cu un efect al vârstei, pacienții mai vârstnici prezentând mai frecvent forme de debut bulbare [30]. Cu toate acestea, pentru Zoccollella și coaut., vârsta la momentul diagnosticării nu influența supraviețuirea pacienților bulbari, indicând de asemenea faptul că existența de semne bulbare la debutul evoluției era un factor independent previzional greșit [32].

Un interval scurt de timp între apariția primelor simptome și diagnosticare este un factor previzional greșit [10]. În cadrul studiului Czaplinski și coaut., supraviețuirea era semnificativ superioară la pacienții la care intervalul de timp al diagnosticării era mai mare de 12 luni, comparativ cu pacienții cu un interval de timp inferior (respectiv 4,04 și 2,61 ani; $p < 0,001$). În analiza multivariată, acest interval rămâne semnificativ și independent asociat supraviețuirii. De asemenea, Zoccollella și coaut., comparând supraviețuirea pacienților au raportat faptul că un interval de timp al diagnosticării mai lung era un factor predictiv semnificativ pentru o supraviețuire mai lungă în analiza multivariată [32]. În același timp, un studiu realizat pe aceeași cohortă de pacienți și pentru care scopul era determinarea factorilor predictivi ai unei lungi supraviețuirii (zece ani), a arătat că intervalul de timp al diagnosticării nu permitea determinarea supraviețuirii în ani.

Concluzii:

1. În baza studiului efectuat au fost determinate date epidemiologice (incidența, prevalența) și criteriile clinice caracteristice SLA în Republica Moldova (vârsta, sexul, regiunea afectată, forma de debut, intervalul dintre debutul patologiei și stabilirea diagnosticului, manifestările clinice predominante).

2. Standardizarea cu populația Europei, prin distribuția populației generale după vârstă și sex, a demonstrat faptul că nu există diferențe semnificative în caracteristicile clinice între structura populației din Republica Moldova și cea europeană.

3. Datele de incidență și prevalență s-au dovedit a fi mai mici decât în țările europene, ceea ce ar putea fi explicat printr-o adresare tardivă la neurolog, subestimarea diagnosticului, care, în unele cazuri, este stabilit cu întârziere și în celelalte cazuri, nu este stabilit deloc.

4. Evaluarea minuțioasă a tuturor semnelor clinice obiective, colectarea anamnesticii, efectuarea detaliată a examenului neurologic și al celui electrofiziologic, cunoașterea criteriilor El Escorial, vor duce la creșterea profesionalismului și depistarea cazurilor probabil omise de SLA din teritoriul țării noastre.

Bibliografie

1. Abhinav K., Stanton B., Johnston C., Hardstaff J., Orrell R.W., Howard R., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study*. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry), *Neuroepidemiology*, 29 (2007), pp. 44–48.
2. Acary Souza Bulle Oliveira, Roberto Dias Batista Pereira: *Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), Three letters that change the people's life*. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(3-A):750-782.
3. Anne D. Walling: *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Lou Gehrig's disease*. *Am Fam Physician*. 1999 Mar 15; 59(6):1489-1496.
4. Beghi E., Logroscino G., Chio A., Hardiman O., Mitchell D., Swingler R., și coaut., *The epidemiology of ALS and the role of population-based registries*, *Biochim Biophys Acta*, 1762 (2006), pp. 1150–1157.
5. Beghi E., Millul A., Micheli A., Vitelli E., Logroscino G., *Incidence of ALS in Lombardy, Italy*, *Neurology*, 68 (2007), pp. 141–145.
6. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. și coaut. *El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000; 1:293–9.
7. Brooks, B.R. *El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. Subcommitte on Motor Neuron Disease/ Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation

of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J. Neurol. Sci.*, 124 Suppl, 96-107. 1994.

8. Chio A., Mutani R., Mora G., *Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study*, *Neurology*, 61 (2003), pp. 1826–1827.

9. Czaplinski A., Yen A.A., Simpson E.P., Appel S.H., *Predictability of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis*, *Muscle Nerve*, 34 (2006), pp. 702–708.

10. del Aguila M.A., Longstreth Jr. W.T., McGuire V., Koepsell T.D., van Belle G., *Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study*, *Neurology*, 60 (2003), pp. 813–819.

11. Desai, Swash M., *Essentials of diagnosis in motor neuron disease*. 1-20, Kuncl, R.W. (ed.), Saunders, Edinburgh, 2002.

12. Edward DeSimone II, Eric Schlegel: *The Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. US Pharm. 2009;34(8):HS10-HS12.

13. Forbes R.B., Colville S., Parratt J., Swingler R.J., *The incidence of motor neuron disease in Scotland*, *J Neurol*, 254 (2007), pp. 866–869.

14. Gil J., Preux P.M., Alioum A., Ketzoian C., Desport J.C., Druet-Cabanac M., și coaut., *Disease progression and survival in ALS: first multi-state model approach*, *Amyotroph Lateral Scler*, 8 (2007), pp. 224–229.

15. Gunnarsson L.G., Lindberg G., Soderfeldt B., Axelson O., *Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation*, *Acta Neurol Scand*, 83 (1991), pp. 394–398.

16. Kunst C.B., *Complex genetics of amyotrophic lateral sclerosis*, *Am J Hum Genet*, 75 (2004), pp. 933–947.

17. Kurtzke J.F., *Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis*, *Adv Neurol*, 56 (1991), pp. 245–270.

18. Logroscino G. și coaut. : *Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 385-390 (2010).

19. Logroscino G., Beghi E., Zoccolella S., Palagano R., Fraddosio A., Simone I.L., și coaut., *Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 (2005), pp. 1094–1098.

20. Lokesh C. Wijesekera, P. Nigel Leigh: *Amyotrophic lateral sclerosis*. Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4:3.

21. Magnus T., Beck M., Giess R., Puls I., M. Naumann M., Toyka K.V., *Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival*, *Muscle Nerve*, 25 (2002), pp. 709–714.

22. Millul A., Beghi E., Logroscino G., A. Micheli A., E. Vitelli E., A. Zardi A., *Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry*, *Neuroepidemiology*, 25 (2005), pp. 114–119.

23. O'Toole O., Trayno B.J., Brennan P., Sheehan C., Frost E., Corr B., și coaut., *Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 (2008), pp. 30–32.

24. Pasinelli P., Brown R.H., *Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics*, *Nat Rev Neurosci*, 7 (2006), pp. 710–723.

25. Piemont and Valle d'Aosto Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS), *Incidence of ALS in Italy*, *Neurology*, 56 (2001), pp. 239–244.

26. Preux P.M., Couratier P., Boutros-Toni F., Salle J.Y., Tabaraud F., Bernet-Bernady P., și coaut., *Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors*, *Neuroepidemiology*, 15 (1996), pp. 153–160.

27. Schymick J.C., Talbot K., Traynor B.J. *Genetics of sporadic amyotrophic lateral sclerosis*. *Hum Mol Genet* 2007; 16 Spec No. 2:R233–R242.

28. Sorenson E.J., Stalker A.P., Kurland L.T., Windebank A.J., *Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998*, *Neurology*, 59 (2002), pp. 280–282.

29. StatBank. 2 Number of population (online). Available at: www.statistica.md

30. Turner M., Al-Chalabi A., *Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study*, *Neurology*, 59 (2002), pp. 2012–2013.

31. Vazquez M.C., Ketzoian C., Legnani C., Rega I., Sanchez N., Perna A., și coaut., *Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population-based study*, *Neuroepidemiology*, 30 (2008), pp. 105–111.

32. Zoccolella S., Beghi E., Palagano G., Fraddosio A., Guerra V., Samarelli V., și coaut., *Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 (2008), pp. 33–37.

PARTICULARITĂȚILE ACTIVITĂȚII ELECTROENCEFALOGRAFICE DELTA INTERICTALE ÎN CADRUL MIGRENEI CRONICE ASOCIATE CU ASIMETRIE VENTRICULARĂ

Lilia Rotaru – d.ș.m., conf.cercet.¹, Ion Moldovanu – d.h.ș.m., prof.univ.^{1,2},
Stela Odobescu – d.h.ș.m., conf.cercet.¹, Victor Rotaru – d.ș.m., conf.univ.²,
Oxana Grosu – d.ș.m.¹, Diana Concescu – doctorand¹, Valeria Sajin – doctorand¹,
Victor Lacusta²,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²USMF „Nicolae Testemițanu”

liliarotaru@yahoo.com, 069229543

Rezumat

Influența asimetriei ventriculare asupra migrenei cronice poate fi studiată prin intermediul activității electroencefalografice delta-marker al disfuncției cerebrale locale [2], care corelează cu severitatea cefaleei migrenoase [6]. Scopul acestei lucrări a fost evidențierea particularităților structural-electrofiziologice la pacienții cu migrenă cronică în funcție de gradul asimetriei ventriculilor cerebrali laterali. Studiul a fost realizat prin cercetarea a 124 pacienți cu migrenă cronică, la care a fost stabilită prezența în stare de veghe a undelor delta difuz distribuite. Au fost cercetate: frecvența apariției surselor de unde delta interictale în diferite structuri cerebrale, intensitatea dipolilor delta în perioada interictală a migrenei, corelarea intensității dipolilor delta cu caracteristicile clinice ale cefaleei. Studiul a constatat un posibil efect agravant al asimetriei ventriculare asupra evoluției migrenei cronice prin modificarea electrogenезei creierului.

Cuvinte-cheie: migrena cronică, asimetria ventriculară, activitatea *delta* interictală

Summary. Specific features of *delta* interictal electroencephalographic activity in chronic migraine associated with cerebral ventricular asymmetry

Influence of ventricular asymmetry of chronic migraine can be studied by electroencephalographic delta activity – a marker of local brain dysfunction [2], which correlates with the severity of migraine headache [6]. The aim of this study was highlighting the structural and electrophysiological features of chronic migraine patients depending on the degree of asymmetry of lateral cerebral ventricles. The study was conducted by studying 124 patients with chronic migraine, in which was established the presence of diffusely distributed delta waves. There were studied: frequency of interictal delta waves sources in different brain structures, delta dipole strength during interictal period of migraine and delta dipole intensity correlation with clinical features of headache. The study found a possible aggravating effect of ventricular asymmetry on chronic migraine by altering the brain electrogenesis.

Key words: chronic migraine, ventricular asymmetry, interictal *delta* activity

Резюме. Особенности *дельта* межприступной электроэнцефалографической активности при хронической мигрени ассоциированной с асимметрией желудочков мозга

Влияние асимметрии желудочков мозга на хроническую мигрень может быть изучено с помощью электроэнцефалографической активности дельта - маркера дисфункции мозга [2], который коррелирует с тяжестью мигрени [6]. Целью данного исследования было выделение структурных и электрофизиологических особенностей хронической мигрени в зависимости от степени асимметрии боковых желудочков головного мозга. Были исследованы 124 больных с хронической мигренью, у которых присутствовали диффузно распределенные дельта-волны. Были изучены: частота интериктальных источников дельта-волн в различных структурах головного мозга, корреляции интенсивности дельта диполей с клиническими признаками головной боли. Исследование показало, возможное отягчающее влияние желудочковой асимметрии на хроническую мигрень, посредством изменения электрогенеза мозга.

Ключевые слова: хроническая мигрень, желудочковая асимметрия, межприступная *дельта* активность

Introducere. Migrena este o patologie comună, cu impact personal și social considerabil [3, 8]. Mecanismele și factorii cronicizării ei constituie un domeniu în curs de evaluare [3, 5, 8]. O parte din comorbiditățile neuroimagistice “benigne”, inclusiv asimetria ventriculilor laterali, merită a fi studiate din perspectiva unor factori “potențiali” de cronicizare sau de severitate ai migrenei. Lipsa efectului de dimi-

nuare a frecvenței acceselor de migrenă sub influența remediilor antimigrenoase administrate la pacienții cu asimetrie ventriculară constituțională (neatribuită vreunui proces patologic organic cerebral) [4, 7] constituie un argument în acest sens. Influența asimetriei ventriculare asupra expresiei clinice a migrenei poate fi studiată prin intermediul activității electroencefalografice delta-marker al disfuncției cerebrale locale

[2], care corelează cu severitatea cefaleei migrenoase [6].

Scopul lucrării – evidențierea particularităților structural-electrofiziologice la pacienții cu migrenă cronică în funcție de gradul asimetriei ventriculilor cerebrali laterali.

Material și metode de studiu. Studiul a fost realizat prin cercetarea a 124 pacienți cu migrenă cronică: 106 femei (85.5%) și 18 bărbați (14.5%), raportul femei: bărbați constituind 6:1. Vârsta medie a subiecților cercetați a constituit 36.56 ± 1.09 ani, cu limitele de 16 și 60 ani. Lotul experimental a fost alcătuit din 62 pacienți cu migrenă cronică cu asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali, divizați în trei grupuri, conform gradului asimetriei ventriculare: **MC+AVL ușoară** (n=22, D/d=1.25 – 1.99), **MC+AVL moderată** (n=20, D/d=2.0 – 2.99), **MC+AVL severă** (n=20, D/d ≥ 3.0). Lotul control l-au constituit 62 pacienți cu migrenă cronică fără asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali (**MC - AVL**).

Design-ul cercetării a inclus: *interviul primar* pentru stabilirea diagnosticului preventiv de migrenă cronică (CITC-IIR, 2006) [1], *investigația neuroimagistică* prin IRM cerebrală 1.5T pentru excluderea pacienților cu cefalei secundare, hidrocefalie și alte comorbidități structurale „benigne” decât asimetria ventriculilor laterali, precum și pentru divizarea pacienților în grupuri de studiu conform gradului asimetriei ventriculare stabilit în baza raportului diametrului mai mare (D) către cel mai mic (d) al cornelor frontale a ventriculilor laterali: **D/d** [9], *studiul clinic* detaliat al factorilor cronicizării migrenei și a caracteristicilor clinice ale cefaleei, *studiul electrofiziologic* pentru constatarea structurilor cerebrale preponderent implicate în generarea activității delta interictale – marker al severității migrenei [7].

În studiu au fost incluși pacienți cooperanți cu diagnostic pozitiv de migrenă cronică conform criteriilor CITC-IIR (2006), cu vârste cu prinse între 16 și 60 ani. Au fost studiați electroencefalografic pacienți cu MC, la care a fost stabilită prezența în stare de veghe a undelor delta difuz distribuite, la un interval mai mare de 36 ore de la accesul precedent și succesiv de migrenă (perioadă interictală).

Din studiu au fost excluși pacienții la care s-au constatat: *situații clinice implicate în cronicizarea cefaleei* la momentul evaluării sau în antecedente (traumatism craniocerebral major, afecțiuni ale glandei tiroide (cu valori patologice ale hormonilor tiroidieni T3, T4, TSH), abuz de cafea (≥ 6 cănuțe/zi), obezitate (IMC > 29.9 kg/m²), tulburări de somn exprimate (Indicele Calității somnului pittsburg (PSQI) > 15); *situații clinice implicate în apariția asimetriei cerebrale și ventriculare* (depresie moderată și severă

(scor Beck ≥ 8 p.), boli neurodegenerative (conform examenului clinic și anamnezei), degenerare microvasculară (confirmată prin hiperintensități nespecifice la examenul IRM), diabet zaharat, alte boli neuroendocrine (incl. Cushing: anamneza/diagnosticate), hipertensiunea arterială \geq gr II (în baza agendei TA), alcoolismul cronic (din spusele pacientului), epilepsie (anamnestic detaliat al evenimentelor paroxistice motorii, senzitive, senzoriale, comportamentale, indici patologici ai paroxisticității, activitate electroencefalografică patologică localizată), tratament îndelungat (> 1 lună) cu corticosteroizi, istoric de accidente cerebrovasculare, post-chimioterapie, pacienți cu *alte modificări neuroimagistice* decât asimetria ventriculilor cerebrali laterali, pacienții cu boli somatice acute sau în stadiu de acutizare.

Studiul electrofiziologic efectuat a constatat în realizarea EEG-tomografiei funcționale care a permis înregistrarea undelor delta prin intermediul unui electroencefalograf cu 19 canale, și localizarea tridimensională a surselor acestor potențiale în structurile cerebrale profunde (trunchi cerebral/cerebel, structuri diencefal-limbice, lobii frontali, lobii parieto-temporo-occipitali) prin intermediul programului computerizat de localizare a dipolilor „BrainLoc-4” efectuat în Centrul Medical Neuronova-plus sub conducerea academicianului AȘM Victor Lacusta [2].

Analiza statistică. Rezultatele evaluărilor (clinice, neuroimagistice, electrofiziologice) au fost supuse analizei statistice prin intermediul programelor Statistica 7.0 (Statsoft Inc), EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Rezultatele parametrilor studiați au fost prezentate sub formă de valoarea medie (M) \pm eroarea standard de la media seriei de valori (SE_M) și frecvență (n%). Pentru determinarea intensității și a sensului legăturii statistice între variabile au fost utilizați coeficienții de corelare (r_{xy}) Pearson (pentru variabilele cu distribuție normală) și Spearman (pentru variabilele fără distribuție normală). Confruntarea statistică a datelor obținute a fost efectuată prin intermediul testului Student (t) și a testului Mann-Whitney pentru șirurile neparametrice. Determinarea distribuției valorilor în șiruri a fost realizată prin testul Shapiro-Wilk (W). Riscul retrospectiv (PR) a fost calculat cu un interval de încredere de 95%. Pragul ales al semnificației statistice (p) a fost < 0.05 .

Rezultate și discuții. Studiile electrofiziologice ale migrenei stipulează că activitatea delta interictală corelează semnificativ cu severitatea bolii [6]. În plus, activitatea delta în stare de veghe este markerul bioelectric al disfuncției cerebrale locale. Identificarea surselor de unde delta (prin localizarea dipolilor – EEG-tomografia funcțională) ar putea indica struc-

turile cerebrale preponderent afectate la pacienții cu migrenă cronică și diferit grad al asimetriei ventriculare și ar putea oferi noi abordări terapeutice [2].

Cele expuse mai sus justifică necesitatea unei cercetări sub aspect clinic și electrofiziologic a asocierii migrenei cronice cu asimetria ventriculilor cerebrali laterali pentru determinarea influenței acestei leziuni organice cerebrale asupra pattern-ului clinic al migrenei și activității bioelectrice a creierului la acești pacienți.

Frecvența apariției surselor de unde delta interictale în diferite structuri cerebrale

Activitatea delta difuz distribuită a fost prezentă la 19 pacienți (30.6%) din grupul MC – AVL, 13 pacienți (59.1%) din grupul MC+AVL ușoară, 14 pacienți (70.0%) din grupul MC+AVL moderată și 20 pacienți (100%) din grupul MC+AVL severă.

Studiul electrofiziologic al pacienților cu migrenă cronică a evidențiat trei variante ale frecvenței de apariție a generatorilor (dipolilor) undelor delta în structurile cerebrale, odată cu creșterea gradului de asimetrie ventriculară (Tabelul 1): a) nu se modifică esențial – în lobii frontali, trunchiul cerebral, cerebel; b) sporește considerabil – în lobii parieto-temporo-occipitali; c) diminuează esențial – în structurile diencefal-limbice. Odată cu creșterea gradului AVL a scăzut numărul de pacienți la care s-au înregistrat dipoli delta (94.7% în grupul MC-AVL vs. 50% în

MC+AVL severă, $p < 0.01$), datorită unui număr mai mic de neuroni periventriculari generatori de dipoli delta, care constituie substratul morfologic al asimetriei ventriculare.

Intensitatea dipolilor delta în perioada interictală a migrenei

La nivel biemisferial s-a stabilit creșterea intensității dipolilor delta odată cu creșterea gradului asimetriei ventriculare (Tabelul 2), fără diferențe statistice veridice ale intensității dipolilor din emisfera ipsilaterală vs. cea contralaterală ventriculului mai mare.

La nivel interemisferial, pentru pacienții cu MC și AVL moderată și severă, a fost constatată o predominare semnificativă a activității delta generată în emisfera simptomatică vs. cea nonsimptomatică (Tabelul 3), indicând o asociere potențială între procesele patofiziologice specifice procesului algic migrenos și gradului AVL, obiectivizată prin activitatea delta – marker al suferinței locale a structurilor cerebrale și al severității migrenei [6].

De asemenea, a fost înregistrată o atenuare a diferențelor interemisferiale în generarea undelor delta odată cu creșterea gradului de asimetrie ventriculară: coeficientul de corelare dintre asimetria ventriculară și asimetria intensității dipolilor delta, în întreg lotul de studiu, fiind unul negativ ($r = -0.65$, $p < 0.001$). De menționat, că identificarea la migrenosi a activității lente delta, precum și reducerea asimetriei ei inter-

Tabelul 1

Frecvența determinării dipolilor delta în structurile cerebrale la pacienții cu migrenă cronică și diferit grad de asimetrie ventriculară

Structurile cerebrale	MC - AVL n=19	MC+AVL ușoară n=13	MC+AVL moderată n=14	MC+AVL severă n=20
Trunchiul cerebral/cerebelul	14 (73.7%)	8 (61.5%)	11 (78.6%)	17 (85%)
Regiunea diencefalică/ structurile limbice	18 (94.7%)	9 (69.2%)	8 (57.1%) **	10 (50%) **
Lobii parieto-temporo- occipitali	6 (31.6%)	6 (46.2%)	8 (57.1%)	14 (70%) *
Lobii frontali	10 (52.6%)	7 (53.8%)	8 (57.1%)	13 (65%)

Notă: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$ în comparație cu lotul control.

Tabelul 2

Intensitatea dipolilor delta în emisferile cerebrale (μV)

MC – AVL n=19	MC+AVL ușoară n=13	MC+AVL moderată n=14	MC+AVL severă n=20
<i>Intensitatea dipolilor delta în emisfera stângă</i>			
$n_p = 11, n_d = 20$	$n_p = 11, n_d = 17$	$n_p = 12, n_d = 19$	$n_p = 17, n_d = 28$
68.13±4.64	68.49±6.04	75.90±4.89	89.57±1.62***
<i>Intensitatea dipolilor delta în emisfera dreaptă</i>			
$n_p = 15, n_d = 29$	$n_p = 10, n_d = 14$	$n_p = 9, n_d = 16$	$n_p = 10, n_d = 16$
50.57±0.82**	61.48±4.30*	76.91±3.22***	89.83±2.31***

Notă: La o serie de pacienți dipolii delta s-au înregistrat concomitent în câteva structuri cerebrale; la unii din ei – în aceeași structură și din dreapta și din stânga; n_p – număr de pacienți, n_d – număr de dipoli delta; * - $p < 0.05$, *** - $p < 0.001$ în comparație cu lotul MC - AVL, ** - $p < 0.01$ între intensitatea dipolilor din emisfera stângă vs. emisfera dreaptă.

Tabelul 3

Intensitatea dipolilor delta în emisferele simptomatică și non-simptomatică la pacienții cu migrenă cronică și asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali

MC - AVL n=19	MC+AVL ușoară n=13	MC+AVL moderată n=14	MC+AVL severă n=20
<i>Intensitatea dipolilor delta în emisfera simptomatică</i>			
$n_d=26$	$n_d=16$	$n_d=16$	$n_d=21$
58.98±3.76	63.87±5.65	82.64±2.98***•••	93.77±1.97*** •••
<i>Intensitatea dipolilor delta în emisfera non-simptomatică</i>			
$n_d=23$	$n_d=15$	$n_d=19$	$n_d=23$
48.85±3.58	52.21±3.78	65.27±3.09***	79.27±2.74***

Notă: n_d – numărul dipolilor delta înregistrați, *** - $p<0.001$ în comparație cu lotul MC - AVL, ••• - $p<0.001$ pentru valoarea înregistrată în emisfera simptomatică vs. non-simptomatică.

Tabelul 4

Coefficienții de corelare (r_{xy}) ai intensității dipolilor delta înregistrați în emisfera simptomatică cu caracteristicile clinice ale cefaleei

Parametrii	MC - AVL n=19	MC+AVL ușoară n=13	MC+AVL moderată n=14	MC+AVL severă n=20
<i>Emisfera simptomatică</i>				
Indicele intensității cefaleei	0.41**	0.42**	0.57**	0.61***
Durata accesului de cefalee	0.11	0.19	0.29	0.43*
Durata bolii	0.07	0.08	0.16	0.46**

Notă: * - $p<0.05$, ** - $p<0.01$, *** - $p<0.001$ în comparație cu lotul control.

emisferiale au fost interpretate de o serie de cercetători drept un proces mai pronunțat de îmbătrânire corticală la pacienții cu migrenă, comparativ cu subiecții control [6].

Cu intensitatea dipolilor delta din emisfera simptomatică au corelat și anumite caracteristici clinice ale cefaleei: indicele intensității cefaleei a corelat semnificativ cu intensitatea dipolilor delta la toți pacienții cu AVL, iar durata accesului cefalgic și durata bolii – doar la pacienții cu AVL severă (Tabelul 4).

La nivel structural s-a constatat corelarea intensității cefaleei cu intensitatea dipolilor delta din lobiile frontali, parieto-temporo-occipitali, structurile diencefal- limbice și a duratei accesului de cefalee cu activitatea patologică delta generată în structurile trunchiului cerebral și cerebel anume din emisfera simptomatică (Tabelul 5).

La nivel interstructural, modificările concomitente ale intensității dipolilor delta în structurile lo-

bilor frontali, diencefal- limbice, trunchiului cerebral și cerebel au sugerat formarea unui sistem patologic cerebral delta multinivellar la pacienții cu migrenă cronică și asimetrie ventriculară (Figura 1).

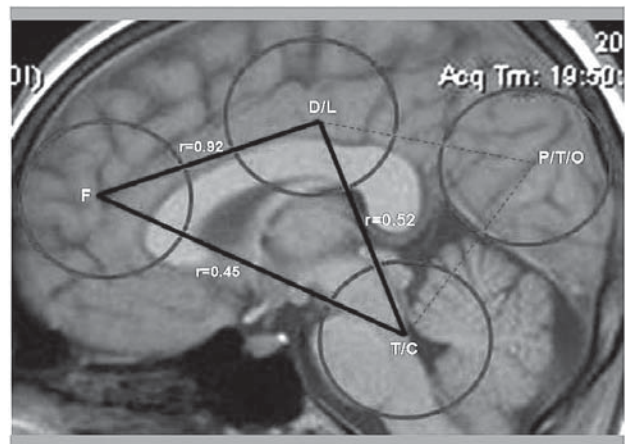


Fig. 1. Corelațiile interstructurale ale intensității dipolilor delta (r_{xy}).

Tabelul 5

Coefficienții de corelare (r_{xy}) ai intensității dipolilor delta din diferite structuri cerebrale pe partea craniană simptomatică cu caracteristicile clinice ale cefaleei la pacienții cu asimetrie ventriculară

Parametrii	ID T/C	ID D-L	ID PTO	ID LF
<i>Emisfera simptomatică</i>				
Indicele intensității cefaleei	0.12	0.61***	0.48*	0.48**
Durata accesului de cefalee	0.53*	0.17	0.15	0.29
Durata bolii	0.11	0.10	0.09	0.22

Notă: * - $p<0.05$, ** - $p<0.01$, *** - $p<0.001$.

Concluzii. Examenul electrofiziologic (EEG-tomografia funcțională) efectuat de noi la pacienții cu migrenă cronică la *nivel cerebral (biemisferial)* a evidențiat corelații importante ale intensității dipolilor delta cu gradul asimetriei ventriculare; la *nivel interemisferial* - predominarea activității delta generată în emisfera simptomatică și atenuarea diferențelor interemisferiale în generarea undelor delta odată cu creșterea gradului de asimetrie ventriculară; la *nivel structural și interstructural* - modificări concomitente ale intensității dipolilor delta în structurile lobilor frontali, diencefal-limbice, trunchiului cerebral și cerebel care reflectă formarea unui *sistem patologic cerebral delta multinivelar* la pacienții cu migrenă cronică și asimetrie ventriculară.

Bibliografie

1. Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice, ed. II, 2004. Traducere din engleză. Moldovanu I., Chișinău, 2004. 269 p.
2. Lacusta V. Cerebelul și funcțiile cognitive. Chișinău 2010. 219 p.
3. Moldovanu I., Dodick D.W., Odobescu S. Cefaleele, durerile faciale și cervicale: diagnostic și tratament. Chișinău 2007. 520 p.
4. Rotaru L. Modificările neuroimagistice asociate migrenei. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2009, vol. 3(22), p. 34-38.
5. Rotaru L. ș.a. Asimetria ventriculilor cerebrali laterali la pacienții cu migrenă cronică. Studiu clinic și neuroimagistic. În: Anale științifice 2010, vol. 3 (XI), p.448-453.
6. Bjork M.E. et al. Interictal quantitative EEG in migraine: a blinded controlled study. In: J Headache Pain, 2009, vol. 10, p. 331-333.
7. Chapparini L. et al. Neuroimaging in chronic migraine. In: Neurol Sci, 2010, vol. 31(S1), S19-S22.(17).
8. Goadsby P.J., Hargreaves R. Refractory Migraine and Chronic Migraine: Pathophysiological Mechanisms. In: Headache. 2008, 48:799-804.
9. Kiroglu Y. et al. Cerebral lateral ventricular asymmetry on CT: how much asymmetry is representing pathology? In: Surg Radiol Anat, 2008, vol. 30, p. 249-255.

PREVALENȚA ȘI CARACTERISTICILE CLINICE ALE SCLEROZEI MULTIPLE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Marina Sangheli^{1,2} – dr. în medicină, cercetător științific,
Mihail Gavriiliuc^{1,2} – dr. hab. în medicină, prof. universitar,
Olesea Odainic¹ – dr. în medicină, șef secție Neurourgențe,
Cristina Marcoci^{1,2} – cercetător științific stagiar,
Anna Belenciuc^{1,2} – cercetător științific stagiar,
Vitalie Lisnic^{1,2} – dr. hab. în medicină, prof. universitar,
Larisa Chetrari¹ – șef secție Vertebro-neurologie,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie¹,
Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”²
e-mail – sanmold@yahoo.com, tel. +37369103804 (mob.)

Rezumat

Scleroza multiplă (SM) este o boală inflamatorie cronică a sistemului nervos central, care poate duce la invaliditate permanentă la adulții tineri. Investigarea epidemiologiei SM în Republica Moldova prezintă interes, luând în considerație și faptul că evoluția naturală a bolii încă nu este influențată de utilizarea medicamentelor modificatoare a bolii. În studiu au fost incluși pacienții diagnosticați cu SM conform criteriilor McDonald 2010, formele clinic și imagistic definite. 747 de pacienți cu SM locuiau în zona de studiu, la ziua de prevalență, 31 decembrie 2012. Prevalența era de 21,0 la 100000 (95% CI: 14,8 – 27,1). Din 724 de cazuri prevalente, 460 (63,5%) au fost de sex feminin, cu vârsta medie de 42,1 ± 11,9 ani și 264 (36,5%) au fost de sex masculin, cu vârsta medie 40,8 ± 12,8 ani. Cele mai mari estimări au fost observate în grupa de vârstă 40-49 ani, pentru femei, 57,0 la 100000 locuitori și pentru bărbați, 29,0 la 100000 locuitori. Prevalența brută estimată a sclerozei multiple în Republica Moldova s-a dovedit a fi mai mică decât în țările din Europa, fapt explicat prin poziționarea geografică a țării noastre (între România și Ucraina). De asemenea, neglijarea de către pacient a primelor semne și simptome apărute duce la adresarea tardivă la medicul neurolog. Pe de altă parte, atunci când pacientul se adresează la timp, motivul că nu se depistează SM ar fi subestimarea diagnosticului, care, în unele cazuri, este stabilit cu întârziere, în alte cazuri, nu este stabilit deloc.

Cuvinte-cheie: SM, prevalență, epidemiologie

Summary. Prevalence and clinical characteristics of multiple sclerosis in Republic of Moldova

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, which can lead to standing disability in young adults. Investigation of MS epidemiology in the Republic of Moldova shows interest, taking into account the fact that the natural evolution of the disease is still not affected by use of the disease modifying drugs. The study included patients diagnosed with MS according to the McDonald criteria 2010, clinical and imagistic defined forms. 747 MS patients were living in the study area, on the prevalence day, 31 December 2012. A crude prevalence was 21,0 per 100000 inhabitants (95% CI: 14,8 – 27,1). From 724 prevalent cases, 460 (63,5%) were females with a mean age of 42,1 ± 11,9 years and 264 (36,5%) were males, mean age of 40, 8 ± 12,8 years. The crude prevalence proved to be lower than in European countries, which is explained by our geographical position (between Romania and Ukraine). Also the patient's neglect of the first appeared signs and symptoms lead to a late addressing to the neurologist doctor. On the other hand, when the patient addresses in time to a doctor, the reason why MS is not detected would be underestimating the diagnosis, which in some cases is established with delay and in the other cases it is not set at all.

Key words: MS, prevalence, epidemiology

Резюме. Распространенность и клинические характеристики рассеянного склероза в Республике Молдова

Рассеянный склероз (РС) является хроническим воспалительным заболеванием центральной нервной системы, которое может привести к постоянной инвалидности у молодых взрослых. Расследование эпидемиологии РС в Молдове вызывает интерес, принимая во внимание тот факт, что естественное развитие заболевания по-прежнему не находится под влиянием лекарств, которые меняют эволюцию болезни. В исследование были включены пациенты с диагнозом РС в соответствии с критериями, McDonald 2010. Было найдено 747 пациентов с РС, живущих в районе исследования, на день распространенность, 31 декабря 2012 года. Распространенность составляла 21,0 на 100 000 (95% CI: 14,8 до 27,1). Из 724 распространенных случаев, 460 (63,5%) составляли женщины, средний возраст 42,1 ± 11,9 лет и 264 (36,5%) были мужского пола, средний возраст 40, 8 ± 12,8 лет. Самые высокие цифры были обнаружены в возрастной группе 40-49 лет, для женщин, 57,0 на 100000 населения для мужчин и 29,0 на 100 000 населения. Распространенность оказалась ниже, чем в европейских странах, что объясняется нашим географическим положением (между Румынией и Украиной). Также пациент может пренебрегать имеющимися признаками и симптомами. Тем самым пациенты поздно попадают в поле зрения невролога. С другой стороны, когда пациент обратился вовремя, возможна недооценка диагноз, который в некоторых случаях устанавливается с опозданием, в других случаях не устанавливается вообще.

Ключевые слова: РС, распространенность, эпидемиология

Introducere

Una dintre cele mai frecvente cauze de dizabilitate neurologică este scleroza multiplă, afectând în preponderent adultul tânăr [7, 26]. Deși această condiție afectează oameni de pe întreg globul, se estimează că peste jumătate din cei care suferă de scleroză multiplă se află pe teritoriul Europei. Scleroza multiplă este o afecțiune caracterizată printr-o distribuție geografică neomogenă, fiind totuși mai des întâlnită în zonele temperate în comparație cu cele tropicale. Această distribuție geografică neomogenă a fost observată la nivelul persoanelor de diferite etnii, precum și în cazul celor care fac parte din comunități restrânse. Scleroza multiplă prezintă o prevalență crescută în rândul celor care trăiesc la latitudini mari. Conform studiilor epidemiologice realizate în ultimii zeci de ani, prevalența sclerozei multiple a crescut. Există însă diferențe vizibile între regiuni care sunt situate la o latitudine similară, inclusiv în cazul regiunilor care fac parte din aceeași țară. În prezent, etiologia sclerozei multiple nu este cunoscută însă există studii care au demonstrat o legătură între predispoziția către scleroză multiplă și interacțiunea factorilor genetici, precum și a celor de mediu [7].

Conform datelor din 2008, între 2 și 2,5 milioane de oameni erau afectați la nivel mondial, incidența și prevalența variind puternic în diferite regiuni ale globului și în funcție de populație [38].

În Europa de Est, nu există suficiente cercetări în domeniul sclerozei multiple și deci nici materiale suficiente legate de epidemiologia acestei afecțiuni în acest areal. Informațiile adunate legate de această afecțiune se regăsesc totuși într-o bază statistică, provenind din țările precum: Belarus, România, Slovacia, Ungaria, Polonia, Federația Rusă, Republica Cehă și Bulgaria [30]. În țările precum: Japonia, Noua Zeelandă, America, Danemarca, Franța, Germania, Suedia, Norvegia și Italia au fost realizate registre naționale pentru scleroza multiplă.

Scopul principal al prezentei cercetări a fost analiza datelor epidemiologice și clinice ale sclerozei multiple pe teritoriul Republicii Moldova. Cercetarea a dorit să ia în calcul factori precum genul și vârsta celor care sunt afectați de această condiție. Totodată, cercetarea a fost efectuată luându-se în considerare faptul că scleroza multiplă în Republica Moldova evoluează fără a fi influențată de medicamentele imunomodulatoare.

Prin prezentul studiu, s-a dorit estimarea prevalenței legate de genul și vârsta celor diagnosticați cu scleroză multiplă din Republica Moldova. Această estimare s-a făcut pe populația de 3559541 locuitori [34], pe data de 31 decembrie 2012, care a reprezentat ziua prevalenței.

Material și metode

Pentru acest studiu, au fost luați în considerare pacienți diagnosticați cu scleroză multiplă. Diagnosticul de scleroză multiplă a fost pus cu ajutorul criteriilor McDonald (2010). Atât diagnosticul cât și clasificarea diferitelor tipuri de scleroză multiplă s-au bazat pe studiile epidemiologice incluse în ghidurile pentru această afecțiune. Nu au fost incluși în studiu pacienții care au fost diagnosticați cu alte boli demielinizante. Pentru confirmarea diagnosticului, au fost utilizate investigații neuroimagistice și teste de laborator.

Pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă până în 2014 au fost incluși ca și surse epidemiologice pentru studiul în cauză. Astfel, printre pacienții incluși în studiu, se numără: persoane internate în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie între 2008 și 2014, persoanele care au fost investigate în policlinica Institutului de Neurologie și Neurochirurgie între 2008 și 2014, erau pacienți din secțiile de neurologie din diferite spitale din Chișinău (Spitalul Clinic Municipal de Urgență, Spitalul Clinic Militar Central, Spitalul Ministerului Afacerilor Interne), precum și cei din diferite spitale din Republica Moldova. La toate acestea se adaugă informațiile oferite de imagistică (pacienți diagnosticați cu patologii demielinizante) și lista transmisă de către Ministerul Sănătății Republicii Moldova, conținând totalul pacienților diagnosticați cu scleroză multiplă.

Pentru diagnosticul și clasificarea sclerozei multiple, au fost analizate toate datele (atât cele pre-clinice, cât și cele clinice) obținute din sursele anterior menționate. Diagnosticul de scleroză multiplă este menționat în cadrul înregistrărilor cu ajutorul clasificării ICD-10-CM, iar pacienții diagnosticați cu această afecțiune au primit codul G35.

Pentru obținerea datelor clinice și demografice ale pacienților diagnosticați cu scleroză multiplă, au fost analizate retrospectiv înregistrările spitalului (realizate sub formă de chestionare). Obținerea informațiilor s-a realizat fie în cadrul ședințelor de studiu la nivel local, fie în cadrul ședințelor societății neurologice la nivel național. Diagnosticile au fost revizuite de către o echipă de experți îndată ce s-a încheiat procesul de colectare a datelor.

Procesul de analiză statistică a informațiilor obținute a debutat cu organizarea tuturor datelor într-o singură bază. Informațiile proveneau din variate surse epidemiologice, în așa fel, încât a fost necesară în-

lăturarea datelor duplicitate. Pentru aceasta, au fost luate în considerare informațiile valabile pentru fiecare pacient, inclusiv numele și genul, unde și când a fost născut, precum și unde locuia la momentul când boala a debutat din punct de vedere clinic. Printre informațiile prelucrate, s-au numărat și cele legate de: manifestările clinice reale, începutul afecțiunii, când a fost prima consultație la neurolog, când a fost pus diagnosticul și cum a evoluat boala, precum și cele oferite de către scala de evaluare a dizabilității pacientului (eng. *Expanded Disability Status Scale – EDSS*).

Rezultate

Un număr de 747 persoane cu domiciliul stabil în Republica Moldova (populație totală la momentul respectiv: 3559497 locuitori), diagnosticate cu scleroză multiplă, a fost înregistrat în ziua de prevalență (31 decembrie 2012).

Diagnosticul de scleroză a fost realizat pe baza criteriilor McDonald (2010). În urma înregistrării acestor pacienți, s-a putut estima o prevalență de 21 la 100000 de locuitori (95% CI: 14,8-27,1). Din cele 747 de persoane înregistrate, au fost aflate sexul și vârsta pentru 724 de cazuri la momentul realizării studiului. Astfel, s-a putut estima o prevalență de 24,9 la 100000 locuitori pentru femei (95% CI: 19,8 – 30,0) și de 16,4 la 100000 locuitori pentru bărbați (95% CI: 11,9-18,9). Conform informațiilor obținute și prelucrate, raportul femei – bărbați a fost de 1,62. Când privește vârsta și sexul pacienților diagnosticați cu SM, din cele 724 cazuri prevalente, 63,5% (460 cazuri) au fost de sex feminin și cu o vârstă medie de 42,1 ani ($\pm 11,9$), iar 36,5% (264 cazuri) au fost de sex masculin, cu o vârstă medie de 40, 8 ani ($\pm 12,8$). Prevalența cea mai mare a fost identificată în cadrul categoriei de vârstă 40-49 ani, fiind de 57 la 100000 locuitori pentru femei și 29 la 100000 locuitori pentru bărbați. Având în vedere vârstele pacienților cu scleroză multiplă, s-a putut estima vârsta medie în ziua de prevalență după cum urmează: 42,1 ani ($\pm 11,9$) la femei și 40, 8 ani ($\pm 12,8$) la bărbați. Nu au existat diferențe vizibile între cele două sexe.

Studiul a permis și identificarea distribuției geografice a celor 721 cazuri prevalente pe teritoriul Republicii Moldova. Astfel, pacienții cu SM se regăsesc în următoarele procente în diferite zone administrative din Republica Moldova: 33,8% în zona de nord, 32% în partea centrală, 13,9% în municipiul Chișinău, 11,1% în zona de sud, 2,1% în unitatea teritorială din stânga Nistrului și 7,1% în UTA Găgăuzia.

Figura 2 este reprezentativă pentru distribuția cazurilor în funcție de manifestările clinice la debut și clasificarea acestora pe sub-categorii. Studiul a permis evidențierea celor mai comune manifestări clinice la

începutul bolii, printre care se numără: manifestările piramidale (55,6%), manifestări senzoriale (31%), manifestări legate de modificări la nivelul trunchiului cerebral (26,1%) și manifestări vizuale (24,6%). Nu au existat diferențe vizibile între cele două sexe

în ceea ce privește manifestările clinice la debut. Pe de altă parte, în ziua prevalenței, manifestările clinice au prezentat un grad mai mare de frecvență decât la debutul bolii. Atât la bărbați, cât și la femei, au fost identificate manifestări clinice legate de controlul

Tabelul 1

Proporția specifică sexului a cazurilor prevalente de SM potrivit Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) la debut și în ziua de prevalență (31 decembrie 2012)

EDSS	Debut			În ziua de prevalență		
	Ambele sexe N (%)	Bărbați N (%)	Femei N (%)	Ambele sexe N (%)	Bărbați N (%)	Femei N (%)
0-3,5	462 (99,1)	164 (100)	298 (98,7)	267 (56,9)	90 (54,2)	177 (58,4)
4,0-6,5	4 (0,9)	0	4 (1,3)	173 (36,9)	66 (39,8)	107 (35,3)
7,0+	0	0	0	29 (6,2)	10 (6,0)	19 (6,3)

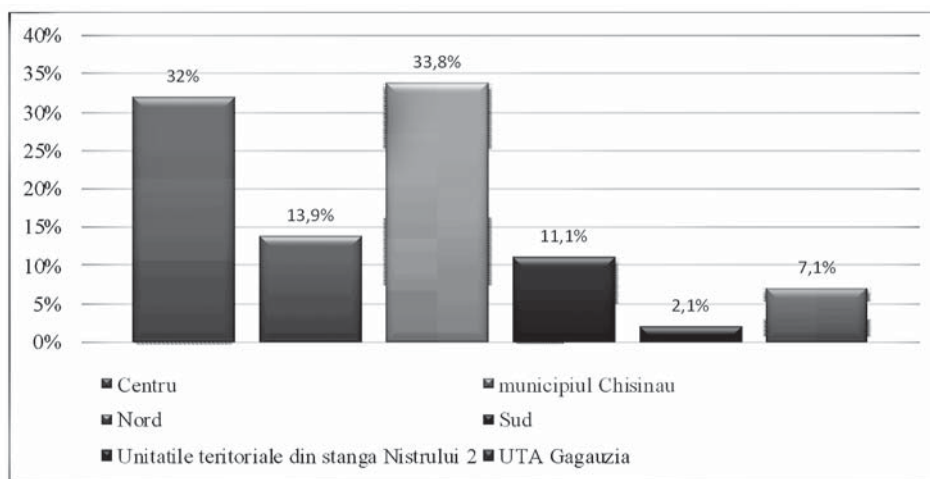


Fig. 1. Distribuția a 721 de cazuri după aria administrativă a Republicii Moldova.

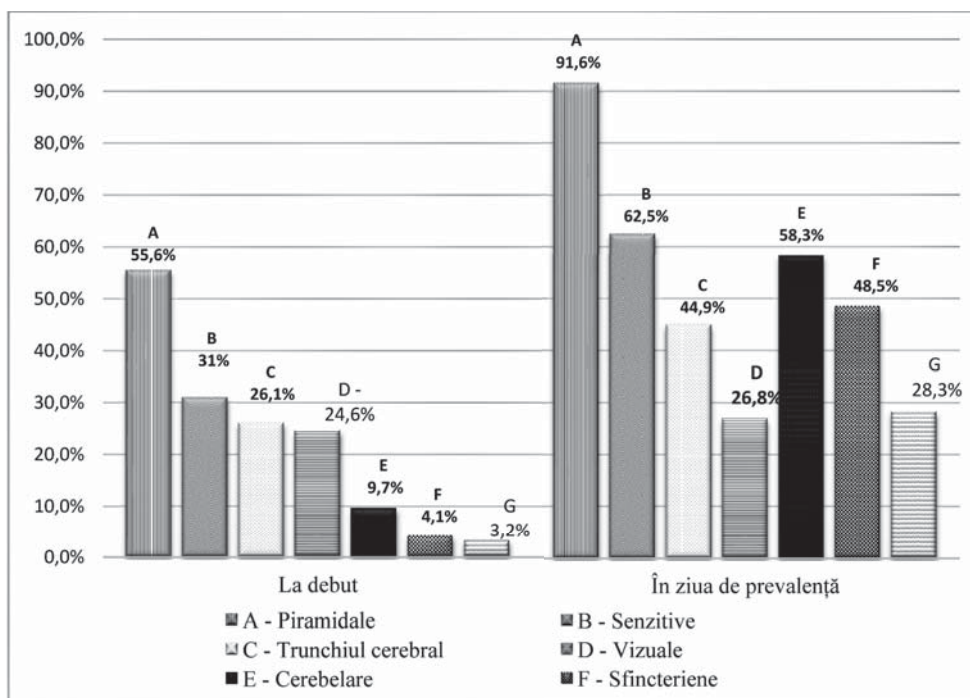


Fig. 2. Distribuția specifică ambelor sexe (464 pacienți) a simptomelor SM la debut și în ziua de prevalență (31 decembrie 2012).

sfincterian, precum și manifestări cognitiv-mentale sau cerebeloase.

Pentru identificarea gradului de dizabilitate la debutul bolii, a fost utilizată scala de evaluare a dizabilității adultului (EDSS). Astfel, 462 cazuri (99,1%) diagnosticate cu SM au fost identificate ca având o dizabilitate ușoară, prezentând un scor între 0 și 3,5, după cum se poate vedea în tabelul 1. Scorurile s-au modificat în ziua de prevalență, scala EDSS fiind aplicată unui număr de 469 de cazuri. Astfel, cei mai mulți pacienți au prezentat o dizabilitate ușoară (267 cazuri – 56,9%), un număr de 173 cazuri au fost identificate ca având dizabilitate moderată (36,9%) iar 29 cazuri (6,2%) au fost clasificate cu dizabilitate severă.

În cadrul studiului, a fost analizată și evoluția clinică a bolii de la debut, observându-se astfel că 89,7% dintre pacienți (419 cazuri) au prezentat forma recurent-remisivă, iar cazurile rămase forma progresivă.

Discuții

Această cercetare este primul studiu din domeniul neuroepidemiologiei care a fost efectuat la nivel național în Republica Moldova. Studiul a fost realizat prin colectarea informațiilor din numeroase surse, printre care se numără și înregistrările medicale și statisticile legate de sănătate ale populației din Republica Moldova. Înregistrările medicale provin din registrele spitalicești din cadrul următoarelor instituții medicale: Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, policlinica Institutului, alte spitale din Chișinău și din Republica Moldova (în afara municipiului Chișinău). La acestea se adaugă lista oferită de către Ministerul Sănătății, care conține pacienții diagnosticați cu SM din Republica Moldova după criteriile de diagnostic McDonald (2010) [26]. În anul 1996, a mai existat un studiu de estimare a prevalenței sclerozei multiple în Republica Moldova. Această studiu a aparținut lui R. Baltag, el identificând o prevalență a SM de 7,5 la 100000 locuitori. În lumina studiului actual, se poate concluziona că prevalența identificată în anul 1996 nu este exactă, deoarece studiul a fost efectuat înainte de introducerea investigațiilor prin rezonanță magnetică în Republica Moldova. Atât studiul din 1996, cât și cel prezent, au identificat prevalența sclerozei multiple în Republica Moldova ca fiind mai mică decât în alte țări din Europa. Explicația prevalenței reduse din Republica Moldova în comparație cu alte țări europene poate fi legată de poziția geografică a țării, aceasta fiind situată între România și Ucraina. Totodată, este posibil ca pacienții să ajungă mult prea târziu la medicul specialist neurolog, neluând în considerare primele semne și simptome ale afecțiunii. În cazul în care pacientul se adresează totuși la timp către medicul neurolog, diagnosticul este, fie stabilit cu întârziere, fie nu este stabilit deloc. Procesul de di-

agnosticare poate fi îmbunătățit printr-o abordare profesionistă a pacientului suspiciat a avea scleroză multiplă. Pentru a garanta un grad de profesionalism crescut și a putea identifica cazuri de SM care au fost cel mai probabil omise de către alți specialiști, sunt necesare următoarele: evaluarea în detaliu a manifestărilor clinice obiective, o anamneză profesionistă și completă, un examen neurologic detaliat, investigații imagistice efectuate la momentul potrivit și familiarizarea cu criteriile McDonald 2010. Prevalența redusă a SM din Republica Moldova în comparație cu alte țări europene se poate datora și ratei crescute de migrație în rândul celor tineri, mai ales, în categoria de vârstă 20-50 de ani, în aceeași categorie fiind și cea mai crescută prevalență pentru SM.

În urma analizei comparative între populația Europei și populația din Republica Moldova diagnosticate cu SM, bazată pe criterii de sex și vârstă, nu au fost evidențiate diferențe vizibile. Analiza manifestărilor clinice ale sclerozei multiple în Republica Moldova a evidențiat un număr crescut de cazuri benigne la începutul bolii dar și o frecvență crescută a semnelor clinice în ziua prevalenței. S-a putut observa o creștere a gradului de dizabilitate, de la ușor la debutul bolii la moderat și chiar severe în ziua prevalenței.

La nivel mondial, prevalența medie estimată de SM este de 30 la 100 000 locuitori. La nivel regional, prevalența medie estimată de SM este cea mai mare din Europa (80 la 100 000), urmată de Mediterana de Est (14.9), Statele Unite ale Americii (8.3), Pacificul de Vest (5), Asia de Sud-Est (2.8) și Africa (0.3). Pe categoriile de venituri, prevalența medie estimată de SM este mai mare în țările cu venituri mari (89 la 100 000), urmate de mijloc de sus (32), de mijloc (10) și țările cu venituri mici (0,5) [31, 22, 38].

Un studiu efectuat de către Pugliatti et al., în 2006 a permis o analiză mai detaliată a epidemiologiei sclerozei multiple pe teritoriul european. Prevalența estimată la nivel general european a fost de 83 cazuri la 100000 locuitori [29]. Cele mai ridicate valori s-au înregistrat în țări nordice, precum Norvegia, Marea Britanie sau Elveția. Astfel, în anul 1996, în Norvegia s-a înregistrat cea mai mare prevalență a sclerozei multiple și anume 164 cazuri la 100000 locuitori. O prevalență de 97 cazuri la 100000 locuitori a fost identificată pentru partea de nord a Angliei. În ceea ce privește partea de sud-est a Scoției, prevalența SM în anul 1995 era de 187 cazuri la 100000 locuitori. Aceleași studii epidemiologice au demonstrat o prevalență de aproximativ 200 cazuri la 100000 locuitori în Shetland and arhipelagul Orkney (Insulele Scoției). Aceste date de prevalență sunt în mod evident mai crescute decât în Anglia sau în Țara Galilor. Cât privește raportul femeii-bărbați, acesta se afla între 2,2 și

2,8 pentru partea de nord a Angliei și Scoția. Scleroza multiplă prezintă cea mai ridicată incidență în Scoția (12 cazuri la 100000 locuitori pe an) și în Anglia (5,1 cazuri la 100000 locuitori pe an). Același studiu a prezentat o creștere a prevalenței și în Suedia, de la 125 cazuri la 100000 locuitori în 1990 la 154 cazuri la 100000 locuitori în 1997 [30, 38].

Datele colectate în cadrul studiului menționat mai sus între 1990 și 1999 au permis estimarea prevalenței în mai multe țări din Europa, printre care și: Finlanda – 188 la 100000 locuitori (1993 – diagnostic realizat cu ajutorul criteriilor Poser), Danemarca – de la 112 la 100000 locuitori (1990) la 122 la 100000 locuitori (1996), Islanda – 119 la 100000 locuitori (1999), Irlanda – 121-185 la 100000 locuitori, Germania – 83-127 la 100000 locuitori (în mai multe landuri), Elveția – 110 la 100000 locuitori, Austria – 98 la 100000 locuitori, Olanda – 76 la 100000 locuitori, Belgia – 88 la 100000 locuitori, Croația – 50 la 100000 locuitori, Cipru – 39 la 100000 locuitori, Estonia – 51 la 100000 locuitori, Franța – 50 la 100000 locuitori, Italia – 53-81 la 100000 locuitori, Sardinia – 144 la 100000 locuitori, Letonia – 55 la 100000 locuitori, Malta – 17 la 100000 locuitori, Portugalia – 47 la 100000 locuitori, Spania – 32-58 la 100000 locuitori, Republica Macedonia – 16 la 100000 locuitori, Slovenia – 83 la 100000 locuitori, fosta Iugoslavia – 51 la 100000 locuitori [31, 38].

La nivel global, interval de variație pentru vârsta de debut a simptomelor SM este între 25.3 și 31.8 ani, cu o vârstă medie de debut de 29.2 ani. La nivel regional, vârsta medie de debut este cea mai mică în Mediteraneană de Est (26.9 ani), urmat de vârsta medie similară de debut în Europa (29.2), Africa (29.3), Statele Unite ale Americii (29.4) și Asia de Sud-Est (29.5) și, cea mai mare în Pacificul de Vest (33.3 ani). La nivel global, raportul bărbați / femei este 0.5 sau 2 femei pentru fiecare bărbat cu SM (cu un interval de 0.40 - 0.67). La nivel regional, raportul femei /bărbați este cel mai mic în Europa (1,66), Mediterana de Est (1,81) și Statele Unite ale Americii (2,0) și raportul cel mai mare fiind în Asia de Sud-Est (2,5), Africa (3,03) și Pacificul de Vest (3,22).

Studiul realizat de către noi a dorit să ofere informații despre prevalența sclerozei multiple și unele aspecte legate de vârstă, sex și manifestări clinice în țările Europei de Est, inclusiv Ucraina, Ungaria, Slovacia, Federația Rusă, România, Polonia, Republica Cehă, Bulgaria și Belarus.

Boiko et al., au revizuit studiile de prevalență legate de scleroza multiplă realizate atât pe teritoriul Federației Ruse, cât și pe teritoriul fostelor țări din Uniunea Sovietică după anul 1970 [5, 6]. Având în vedere cât de vast este teritoriul cuprins în studiu,

a fost eronată interpretarea informațiilor colectate. Printre factorii care au afectat acest studiu, s-au numărat și: diferențele generate de etniile populației, diferențele geografice și sociale, procentul crescut de migrație precum și structurarea ineficientă a studiilor epidemiologice. Pentru perioada 1970-1990, în cadrul Federației Ruse, a fost identificată o prevalență de 30 la 100000 locuitori. În perioada 1996-2001, a fost realizat un nou studiu în cadrul Federației Ruse, prevalența SM variind de la 31 la 100000 locuitori în Ufa la 60 la 100000 locuitori în Novosibirsk. În cadrul aceluiași studiu, a fost identificată o prevalență medie de 3 la 100000 locuitori în Iaroslavl [5]. Datele referitor la vârstă și sex nu au fost disponibile.

Pe baza datelor colectate la începutul anilor 1980, în Belarus a fost identificată o prevalență de la 20 până la 55 pentru 100000 locuitori [6].

În anul 1984 a fost realizat un studiu epidemiologic în România care a vizat revizuirea înregistrărilor medicale pentru un număr de 34 de județe (aproximativ 76% din populația din România). Studiul a indicat o rată de prevalență de 26 la 100000 locuitori, cu un raport F:B de 1,2. Pentru ambele sexe, ratele cele mai mari de prevalență au fost identificate în cadrul grupei de vârstă 31-50 ani [25, 26]. În anul 1986, în Transilvania a fost identificată o rată de prevalență de 21 la 100000 cu un raport F:B de 1,3 la 1 [2]. Rata de incidență medie pentru perioada 1977-1986 a fost de 0,9 la 100000 locuitori pe an. Conform unui raport realizat la nivel local, distribuția pacienților diagnosticați cu scleroză multiplă în funcție de evoluția bolii a fost după cum urmează: 61% SM-RR, 24% SM-SP și 15% SM-PP. Când privește distribuția pacienților în funcție de gradul de severitate al bolii, nu există informații disponibile.

În Polonia, în anul 1995, a fost realizat un studiu care urmărea să identifice atât incidența, cât și prevalența SM. Acest studiu s-a concentrat pe regiunea Szczecin și a fost în cele din urmă publicat în literatura de specialitate în limba poloneză. Conform acestui studiu, prevalența SM era de 55 la 100000 locuitori, cu un maxim de 110 la 100000 locuitori în sudul regiunii Szczecin [28, 37]. Când privește regiunea Poznan, în anul 1982, a fost identificată o prevalență de 51 la 100000; prevalența cea mai crescută a fost identificată pentru grupa de vârstă 45-59 ani. Având în vedere alegerea întâmplătoare a criteriilor de diagnostic pentru acest studiu, se poate concluziona că atât standardizarea, cât și comparația s-a făcut cu populații care pot fi puse la dubiu. Pentru perioada 1993-1995, a fost identificată o rată de incidență de 2,2 la 100000 locuitori pentru regiunea Szczecin. Când privește perioada 1960-1992, rata de incidență a fost de 3,4 la 100000 locuitori pe an; mai mult de atât, a existat și o

scădere a acestei rate în timp, aceasta ajungând la 1,4 în perioada 1987-1992. Raportul F:B pentru regiunea Szczecin în perioada 1960-1992 a fost de 1,2. În cadrul Centrului de SM din Lodz au fost urmăriți recent aproximativ 2500 de pacienți iar distribuția SM este după cum urmează: 60% SM-RR, 32% SM-SP și 8% SM-PP [37].

În ceea ce privește ratele de prevalență pentru Republica Cehă, s-a putut observa o distribuție inegală. Astfel, un sondaj recent a indicat o prevalență de 71 la 100000 locuitori pentru partea de vest a fostei Republici Cehoslovacia în anul 1984 [10]. Pentru anul 1992, a fost identificată o prevalență de 78-160 la 100000 locuitori, în partea de nord a Republicii Cehe (comunități mici din trei raioane localizate în Boemia). Conform aceluiași studiu, raportul F:B a fost de 1,5 [11]. Pentru perioada 1985-1990, a fost identificată o rată anuală de incidență de 4-8 la 100000 locuitori. Cât privește prevalența SM în funcție de vârstă sau severitatea bolii, nu există date disponibile. Același studiu a prezentat distribuția pacienților în funcție de cursul bolii, după cum urmează: 55-70% SM-RR, 28-35% SM-RP și SM-SP și 2-10% SM-PP.

În perioada 1992-1996, în Ungaria, rata de prevalență a variat între 32 și 79 la 100000 locuitori. Cea mai mică rată de prevalență s-a înregistrat în județul Baranya iar cea mai mare rată în județul Fejer. În rândul populației de etnie romă, prevalența SM a fost de 5 la 100000 în județul Baranya și de 98 la 100000 în județul Fejer [3, 4, 9]. În județul Csongrad, în anul 1999, a fost identificată o rată de prevalență de 62 la 100000 locuitori, proporția femei-bărbați fiind de 2,7 [4]. Nu au existat informații disponibile în ceea ce privește prevalența SM în funcție de vârstă. Pentru perioada 1997-1998, a fost identificată o rată medie de incidență de 5,5 la 100000 locuitori. Cât privește distribuția pacienților în funcție de cursul bolii, aceasta a fost: 69% SM-RR (inclusiv forme benigne), 20% SM-RP și SM-SP, 11% SM-PP. Distribuția pacienților în funcție de severitatea bolii a fost după cum urmează: 58% grad ușor de dizabilitate, 22% grad moderat de dizabilitate și 20% grad sever de dizabilitate [3].

Epidemiologia SM în Bulgaria a făcut subiectul mai multor studii care au fost publicate în literatura științifică. În urma unor studii efectuate în cadrul a două comunități mici, cu populație de aproximativ 55000 locuitori, a fost identificată o rată de prevalență de 39 la 100000 locuitori pentru anul 1995 [20]. Același studiu a relevat un raport F:B de 2,0. Prevalența SM în cadrul populației rome din regiunea urbană a Sofiei și Somokov (zonă rurală) a fost mai mică, informațiile colectate sugerând o asemănare cu datele din județul Baranya. Un studiu efectuat în anul 1992 pentru regiunea Plovdiv a evidențiat distribuția cazu-

rilor prevalente în funcție de vârstă. Prevalența SM pentru această zonă a fost de 18 la 100000 locuitori iar cea mai mare rată de incidență a fost identificată în grupa de vârstă 40-49 ani [21]. Cât privește distribuția prevalenței în funcție de incidență sau severitate, nu există informații disponibile. Distribuția pacienților în funcție de cursul bolii este după cum urmează: 32% SM-RR, 50% SM-SP, 18% SM-PP.

Concluzii

Studiul de față a oferit o evaluare complexă în ceea ce privește prevalența sclerozei multiple în funcție de vârstă și gen la pacienții din Republica Moldova, fiind totodată standardizat și cu populația europeană. Rata de SM în Republica Moldova identificată cu ajutorul acestui studiu este mai mică în comparație cu media europeană. Cercetarea din cadrul studiului a permis colectarea de informații care vor fi utilizate ulterior pentru creșterea standardelor de calitate în ceea ce privește serviciile de sănătate, pentru întocmirea unei cercetări în ceea ce privește influența mediului ca factor de risc pentru SM, pentru dezvoltarea Registrului SM dar și pentru a crește accesul pacienților cu SM din Republica Moldova la medicamente imunomodulatoare.

Bibliografie

1. Alonso A., Hernan M.A., *Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review*. Neurology 2008; 71: 129-135.
2. Becus T., Popoviciu L. *Epidemiologic survey of multiple sclerosis in Mures County, Romania*. Romanian Journal of Neurology and Psychiatry 1994; 32: 115-122.
3. Bencsik K., Rajda C., Fu"vesi J et al. *The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad County, Hungary*. European Neurology 2001; 46: 206-209.
4. Bencsik K., Rajda C., Klive"nyi P. et al. *The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged*. Acta Neurologica Scandinavica 1998; 97: 315-319.
5. Boiko A., Zavalishin I.A., Spirin N.N. et al. *Epidemiology of MS in Russia: first data of United Study of Multiple Sclerosis epidemiology in Russia*. Multiple Sclerosis 2004; 10 (Suppl.2): 157. Abstract.
6. Boiko A.N. Multiple sclerosis prevalence in Russia and other countries of the former USSR. In: Firnhaber W, Lauer K, eds. *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994; pp. 219-230.
7. Compston A., Wekerle H. McDonald I. The origin of multiple sclerosis: a synthesis. In: Compston A., et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*, New York, Churchill Livingstone, Fourth Edition 2006; 273-284.
8. Ebers G.C., *Environmental factors and multiplesclerosis*, Lancet Neurol 2008;7:268-277.
9. Guseo A., Jofeiu" E., Kocsis A. Epidemiology of multiple sclerosis in Western Hungary 1957-1992. In: Firnhaber W., Lauer K., eds. *Multiple Sclerosis in Europe: An*

Epidemiological Update. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994; pp. 279–286.

10. Jedlicka P., Benes B., Hron B. et al. Epidemiology of multiple sclerosis in the Czech Republic. In: Firnhaber W., Lauer K., eds. *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994; pp. 261–265.

11. Jedlicka P. Epidemiology of multiple sclerosis in Czechoslovakia. In: Battaglia M.A., Crimi G., eds. *An Update on Multiple Sclerosis*. Monduzzi Editore, Bologna, 1989; pp. 253–255.

12. Korbut A.L., Korniychuk A.G. MS in the population of Vinnytsya City Central Ukraine. 2001; *Neurologia; neurochirurgia Polska*. (Suppl. 2): 1–60.

13. Korniychuk A.G., Zheliba O.V. Epidemiology of MS in Vinnytsia Oblast, South-West Ukraine. *Journal of Neuroimmunology* 2005; 56–63 (Suppl. 1): 41.

14. Kurtzke J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444±52.

15. Langer-Gould A., Brara S.M., Beaber B.E., Zhang J.L., et al. *Incidence of multiple sclerosis in multiple racial-land ethnic groups*, Ann Neurol 2013 May 7; 80(19):1734.

16. Langer-Gould A., Zhang J.L., Chung J., Yeung Y., Waubant E., Yao J., *Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children*, Neurology 2011;77:1143–1148.

17. Lo A.C., Hadjimichael O., Vollmer T.L. Treatment patterns of multiple sclerosis patients: A comparison of veterans and non-veterans using the narcoms registry. *Multiple Sclerosis* 2005; 11(1): 33-40.

18. McDonald W.I., Compston A., Edan Get al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2001; 50:121–127.

19. Midgard R. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in norway. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012; (195): 36-42.

20. Milanov I., Georgiev D., Kmetska K., Jordanova L., Topalov N. Prevalence of multiple sclerosis in Bulgaria. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 304–307.

21. Milanov I., Topalov N., Kmetska T.S. Prevalence of multiple sclerosis in Gypsies and Bulgarians. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 218–222.

22. Milo R., Kahana E., *Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment*, Autoimmun Rev.2009;9(5):A387-94.

23. MSIF Atlas of MS, 2013.

24. Osoegawa M., Kira J., Fukazawa T. et al. Tem-

poral changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in japanese: Nationwide survey results over 30 years. *Multiple Sclerosis* 2009; 15(2): 159-173.

25. Petrescu A., Verdes F. Epidemiology of multiple sclerosis in Romania. *NeurologieetPsihiatrie(Bucuresti)* 1989; 27: 261–271.

26. Polman C., Reingold S., Banwell B. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Annals of Neurology* 2011; 69: 292–302.

27. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., et al, *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*, Ann Neurol 2011; 69:292-302.

28. Potemkowski A., Walczak A., Nocon D., Fabian A., Nowacki P. Epidemiological analysis of multiple sclerosis in the Szczecin Region, north-western part of Poland. In: Firnhaber W., Lauer K., eds. *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994; pp. 249–254.

29. Pugliatti M., Rosati G., Carton H., et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology* 2006; 13:700-722.

30. Pugliatti M., Cossu P., Sotgiu S., et al *Clustering of multiple sclerosis, age of onset and gender in Sardinia*, JNeurol Sci 2009; 286: 6–13.

31. Pugliatti M., Sotgiu S., Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2002; 104: 182–191.

32. Rosati G. *Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview*. *Annals of Neurology* 1994; 36(Suppl. 2): S64–S174.

33. Rosati G. *The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update*. *Neurological Sciences* 2001; 22: 117–139.

34. StatBank. Number of population (online). Available at: www.statistica.md (accesatpe 29/11/2014).

35. Taylor B.V., Pearson J.F., Clarke G. et al. Ms prevalence in new zealand, an ethnically and latitudinally diverse country. *Multiple Sclerosis* 2010; 16(12): 1422-1431.

36. Trojano M., Paolicelli D., Lepore V. et al. Italian multiple sclerosis database network. *Neurological Sciences*. 2006; 27(Suppl 5): 358-361.

37. Wender M., Pruchnik-Grabowska D., Hertzmanowska H., et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Western Poland – a comparison between prevalence rates in 1965 and 1981. *ActaNeurologicaScandinavica* 1985; 72: 210–217.

38. World Health Organization, *Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World* 2008.

ROLUL HIPEREXCITABILITĂȚII VESTIBULARE ȘI CELEI NEUROMUSCULARE LA PACIENȚII CU MIGRENĂ

Ion Moldovanu^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ., Irina Bulubaș² – studentă, Stela Odobescu¹ – d.h.ș.m., conf. cercet., Lilia Rotaru¹ – d.ș.m., conf. cercet., Diana Concescu¹ – doctorand,

Valeria Sajin¹ – doctorand, Tatiana Lozan¹ – doctorand,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail - ionmoldovanu@hotmail.com, tel. +373 79 31 41 55 (mob.)

Rezumat

Pacienții cu migrenă au un prag redus la numeroși stimuli senzoriali, fiind mai predispuși să prezinte anomalii vestibulo-cerebelare subclinice. Cu toate acestea, legătura dintre hiperexcitabilitatea vestibulară și cea neuromusculară rămâne a fi insuficient studiată. Scopul lucrării a constat în cercetarea corelației dintre hiperexcitabilitatea vestibulară și cea neuromusculară (HENM) la pacienții cu migrenă și migrenă vestibulară (MV). A fost efectuat un studiu prospectiv, de cohortă, cu examinarea a 20 de pacienți cu MV ($39,4 \pm 3,34$ ani), 10 cu migrenă ($38,8 \pm 1,61$ ani) și 15 voluntari sănătoși ($38,9 \pm 2,83$ ani). Au fost propuse chestionare, teste vestibulare și teste pentru evidențierea HENM. A fost stabilit că hiperexcitabilitatea vestibulară la persoanele predispuse spre migrenă poate fi o trăsătură genetică sau aceasta rezultă ca urmare a unei disfuncții ischemice indusă de migrenă. Totodată, tulburările de echilibru din cadrul MV pot declanșa hiperventilația, ce cauzează modificări biochimice și circulatorii cu instalarea simptomelor HENM.

Cuvinte-cheie: migrenă, migrenă vestibulară, hiperexcitabilitate neuromusculară, vertij, sindrom de hiperventilație

Summary. The role of vestibular and neuromuscular hyperexcitability in patients with migraine

Patients with migraine have a reduced threshold to numerous sensory stimuli and are more likely to exhibit subclinical vestibulocerebellar abnormalities. However, the relationship between the vestibular and neuromuscular hyperexcitability remains poorly investigated. The objective of the study was to investigate the association between vestibular and neuromuscular hyperexcitabilities (NMHE) in patients with migraine and vestibular migraine (MV). We realized a prospective cohort study including 20 patients with VM ($39,4 \pm 3,34$ years), 10 patients with migraine ($38,8 \pm 1,61$ years) and 25 healthy volunteers ($38,9 \pm 2,83$ years). Patients were proposed questionnaires, vertigo simulation tests and tests for NMHE. We concluded that vestibular hyperexcitability in people prone to migraine may be a genetic trait, or due to migraine-induced ischemia. Imbalance in VM patients can trigger hyperventilation, causing biochemical and circulatory changes and a further onset of NMHE symptoms.

Key words: migraine, vestibular migraine, neuromuscular hyperexcitability, vertigo, hyperventilation syndrome

Резюме. Роль вестибулярной и нервно-мышечной возбудимости у пациентов с мигренью

Пациенты с мигренью имеют пониженный порог для многочисленных сенсорных стимулов, и скорее всего, они более склонны к субклиническим вестибулярно-мозжечковым нарушениям. Тем не менее, связь между вестибулярной и нервно-мышечной возбудимостью остается плохо изученной. Целью данной работы было исследование корреляции между вестибулярной и повышенной нервно-мышечной возбудимостью (ПНМВ) у больных с мигренью и вестибулярной мигренью (ВМ). Было проведено проспективное наблюдение когорты из 20 пациентов с ВМ ($39,4 \pm 3,34$ лет), 10 с мигренью ($38,8 \pm 1,61$ лет) и 15 здоровых добровольцев ($38,9 \pm 2,83$ лет). Были предложены анкеты, вестибулярные тесты и тесты для выявления ПНМВ. Было определено что вестибулярная возбудимость у людей, склонных к мигрени, может быть генетическим признаком или в результате ишемической дисфункции индуцированной мигренью. Также, нарушение равновесия у пациентов с ВМ может вызвать гипerventилиацию с сопутствующими биохимическими и циркуляторными изменениями и дальнейшим проявлением симптомов ПНМВ.

Ключевые слова: мигрень, вестибулярная мигрень, повышенная нервно-мышечная возбудимость, головокружение, гипerventилиационный синдром

Introducere

Cercetările recente au înregistrat progrese în determinarea fiziopatologiei atacului migrenos, cât și a rolului sistemului nervos autonom în patogeneza acestuia. Informațiile cunoscute actualmente sugerează că o disfuncție neuronală este responsabilă de

consecutivitatea schimbărilor intracraniale și extracraniale întâlnite în migrenă [13]. Un interes deosebit prezintă studierea corelației dintre diferite tipuri de excitabilitate și migrenă, în cazul acestei lucrări, dintre hiperexcitabilitatea vestibulară și cea neuromusculară.

Asocierea dintre vertij, greață, dereglări de echilibru și migrenă poartă denumirea de migrenă vestibulară. Chiar dacă se estimează că mai mult de 1% din populație suferă de această patologie, ea rămâne necunoscută și deseori nedagnosticată. Recent, societățile internaționale ca International Headache Society și Barany Society au publicat primul document comun cu criteriile de diagnostic reciproc acceptate pentru migrena vestibulară [11].

Vertijul și durerile de cap sunt raportate ca simptome clinice neurologice frecvente [14, 15]. Aproximativ 30-50% din toți pacienții cu migrenă descriu cel puțin ocazional episoade de vertij sau amețeli asociate migrenei [4,2]. Legătura dintre migrenă și vertij a fost descrisă pentru prima dată de către Aretaeus de Cappadocia în 131 î.Hr., dar cercetarea sistematică a acestei asocieri a început abia la sfârșitul secolului al 19-lea [12]. În 1873 Edward Liveing, un medic victorian, a descris relația dintre migrenă și amețeli la unii dintre pacienții săi [7]. Din acel moment acest fenomen a fost descris sub diferite terminologii în literatura de specialitate, suscitând recent un interes clinic și științific deosebit. Din 1990 numărul de articole publicate în PubMed la tema vertijului și cefaleelor s-a dublat aproximativ la fiecare 5 ani. Un mare interes este acordat și temeii asocierii migrenei cu sindromul de hiperventilație și tetania.

Sindromul de hiperventilație (SHV) face parte din lunga istorie de încercări de a explica sindromul clinic de *tetanie latentă*, sau tetanie normocalcică sau spasmofilie.

În forma sa clasică acută, criza de tetanie este caracterizată de simptome musculare, dominate de contracturi ale extremităților cu semnul Trousseau sau „mână de mamoș” și rar, prin spasmul carpo-pedal (contractii simultane ale membrilor inferioare și membrilor superioare). Se poate, de asemenea, observa un spasm al glotei cu dispnee inspiratorie sau gastrospasme. Electromiografia era considerată a fi „standardul de aur”, precum și căutarea semnelor Chvostek și Trousseau. Hiperventilația voluntară a fost folosită ca o metodă de sensibilizare pentru testarea musculară sau electrofiziologică. Modificările EMG în tetanie se prezintă sub formă de dublete sau triplete, care sunt intensificate de hiperventilația voluntară sau testul de ischemie locală [6].

Scopul studiului a fost cercetarea corelației dintre hiperexcitabilitatea vestibulară și cea neuromusculară (HENM) la pacienții cu migrenă și migrenă vestibulară (MV).

Material și metode de cercetare

Studiul a inclus 45 persoane: 30 pacienți cu migrenă și 15 benevoli sănătoși. Loturile au fost divizate astfel: pacienți cu migrenă asociată cu vertij - lotul I

- 20 pacienți (vârsta medie $39,4 \pm 3,34$ ani), pacienți cu migrenă fără vertij - lotul II - 10 pacienți (vârsta medie $38,8 \pm 1,61$ ani) și voluntari sănătoși - lotul III - 15 persoane (vârsta medie $38,9 \pm 2,83$ ani).

Printre cei 30 pacienți cu migrenă (lotul I + lotul II), 3 persoane aveau migrenă cu aură și 27 - fără aură. Din punct de vedere al frecvenței lunare a atacurilor migrenoase, 18 dintre pacienții studiați prezentau migrenă episodică frecventă, iar 12 - migrenă cronică.

Diagnosticul de migrenă a fost stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic stipulate în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice, ediția a III-a, versiunea beta (ICHD-3, 2013). Pentru diagnosticarea migrenei vestibulare au fost utilizate criteriile de diagnostic publicate în Anexa ICHD-3, 2013 (Tabelul 1). Studiul a fost realizat la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Cercetarea a constat din 2 compartimente – *subiectiv și obiectiv*. Compartimentul subiectiv a inclus anchetarea după chestionarul propus de medicul otorinolaringolog A. Marlowe, numit „Vertij/ Amețelă/ Dezechilibru”, chestionarele Durerile de cap, Symptom check list-90, testele de anxietate Spilberger și de depresie Beck, scalele Nijmegen și Tetania, care este un compartiment din 14 întrebări din chestionarul Profilul vegetativ-motor 2 (I. Moldovanu, 2010). Compartimentul obiectiv a inclus efectuarea probelor vestibulare (Romberg, Romberg sensibilizat, Babinski-Weil, mersul cu întoarcere bruscă), teste pentru relevarea HENM: examinarea reflexelor osteotendinoase, testul de hiperventilație, proba Trousseau-Bonsdorff, testul Chvostek și proba de ortostatică.

Rezultate obținute

Ca urmare a realizării studiului, s-a constatat o prevalență a vertijului de 66,6%; raportul bărbați-femei fiind de 1:2,3. Pacienții cercetați cu migrenă asociată cu vertij au avut o vârstă medie de debut al vertijului de $28 \pm 1,9$ de ani, cea mai mare prevalență (82%) fiind înregistrată la pacienții cu vârsta cuprinsă între 31 și 40 de ani.

La majoritatea pacienților, vertijul s-a instalat odată cu debutul migrenei (35%) sau după un interval de până la 5 ani (35%). Vârsta medie de debut a migrenei în lotul I a fost de $27 \pm 1,45$ ani, iar vertijul se manifesta pentru prima dată în medie la vârsta de $28 \pm 1,9$ ani. Aceste date ar sugera că vertijul este un simptom secundar care poate rezulta din anomalii ale aparatului vestibular al urechii interne induse de migrenă și ale acelor porțiuni ale sistemului nervos central (SNC), care prelucrează informațiile de la sistemul vestibular periferic și alte simțuri, în special vederea și senzațiile somatice. Cu toate acestea, debutul vertijului la 4 pacienți înaintea instaurării migrenei ar putea sugera ipoteza unei fiziopatologii inverse.

Conexiunile reciproce dintre nucleeele vestibulare inferior, medial și lateral și nucleul trigeminal caudal presupun că informațiile vestibulare și cele trigeminale pot fi modificate în timpul atacurilor de migrenă, și că semnalele vestibulare pot influența în mod direct căile trigeminovasculare. Schimbările în activitatea monoaminergică cauzate de activarea vestibulară pot declanșa atât simptome legate de migrenă, cât și modula durerea și anxietatea [5].

Factorii declanșatori predominanți ai migrenei asociate cu vertij au fost oboseala și schimbările meteorologice, iar pentru pacienții cu migrenă fără vertij triggerii predominanți au fost oboseala și stresul. Stastic loturile s-au diferențiat cu un indice de probabilitate de $p < 0.01$. Analizând fiecare trigger separat, pacienții cu migrenă și vertij s-au deosebit statistic semnificativ de cei cu migrenă conform prezenței mai importante a triggerului *alcohol* ($p < 0.01$) și *mirosuri* ($p < 0.05$), ultimul evidențind o sensibilizare senzorială la acești pacienți.

Analiza fenomenelor ce apar în timpul unui atac migrenos a permis determinarea unei predominări a simptomelor de neliniște și lipsei de aer la pacienții cu migrenă asociată cu vertij ($p < 0.05$ și $p < 0.01$, respectiv). Aceste date indică prezența unui nivel majorat de anxietate și sindrom de hiperventilație, simptome ce ar putea contribui la declanșarea vertijului și HENM.

Durata medie a atacurilor de vertij la cei 20 pacienți cu migrenă asociată cu vertij a constituit $7,9 \pm 2,41$ ore; secunde - 5%, până la o oră - 30%, câteva ore - 35%, până la câteva zile - 30%, date comparabile cu cele din literatură [1, 5]. De asemenea, am obținut că durata unui atac de migrenă este direct proporțională cu prevalența vertijului la acești pacienți. Acest fapt, poate fi explicat, posibil, prin patologia urechii interne, secundară ischemiei de lungă durată indusă de migrenă.

Am determinat și utilitatea criteriilor de diagnostic ale migrenei vestibulare conform ICDH-3 beta

(Tabelul 1), toți pacienții ce prezentau vertij obținând diagnosticul de migrenă vestibulară certă.

De asemenea, pacienții din loturile I și II au fost chestionați referitor la intoleranța la topogan, scrânciob sau vizionarea filmelor 3D înaintea instaurării atacurilor migrenoase. Pacienții din lotul I au răspuns afirmativ în proporție de 70%, cei din lotul II - 20% și 20% - în lotul-martor. Analizând statistic loturile după testul Kruskal-Wallis am obținut $\chi^2=11,1$ și $p < 0.01$. Astfel, am putea afirma că pacienții cu vertij prezintă o toleranță scăzută la mișcare și o predispoziție la cinetoză. Aceste date sunt confirmate și de datele literaturii [12].

Prevalența tinitusului la pacienții cu migrenă ($n=30$) a fost de 53,3% ($n=16$). Acesta se întâlnește la 30% ($n=3$) dintre pacienții cu migrenă fără vertij și la 43,3% ($n=13$) dintre pacienții cu migrenă asociată cu vertij ($p < 0.01$), ceea ce sugerează o afectare secundară a urechii interne.

Anxietatea și depresia sunt frecvent întâlnite la pacienții cu migrenă [1]. Persoanele ce suferă de vertij, care au anxietate sau depresie, manifestă adesea disfuncție ușoară a urechii interne (aparaturii vestibular). Pe de altă parte, vertijul clasic cauzează, de obicei, simptome severe de anxietate și, poate fi greu distins de o tulburare primară de anxietate. În studiul nostru am obținut că pacienții cu migrenă prezintă un nivel majorat de anxietate, hiperemotivitate și tendință de somatizare, care ar putea fi un factor trigger al vertijului. Cu toate acestea prezența vertijului nu predispoziune spre o anxietate mai mare.

Pentru confirmarea vertijului la pacienții cu migrenă asociată cu vertij au fost efectuate câteva teste vestibulare.

Testul Romberg a fost pozitiv în proporție de 55.0% la pacienții cu MV, 40.0% la pacienții cu migrenă și 13,3% la persoanele din lotul-martor. Primele doua loturi au fost comparate folosind testul Kruskal-Wallis, s-a obținut astfel $\chi^2=6,21$, $p < 0.05$,

Tabelul 1

Criteriile de diagnostic ale Migrenei vestibulare [11]

Migrena vestibulară

- A. Cel puțin 5 episoade ce îndeplinesc criteriile C și D
- B. Anamneză curentă sau anterioară de 1.1 Migrenă fără aură sau 1.2 Migrenă cu aură
- C. Simptome vestibulare de intensitate moderată sau intensă, ce durează între 5 minute și 72 h
- D. Cel puțin 50% din episoade sunt asociate cu cel puțin unul din următoarele caracteristici ale migrenei
 1. cefalee cu cel puțin două din următoarele caracteristici:
 - a) localizare unilaterală
 - b) caracter pulsatil
 - c) intensitate moderată sau severă
 - d) agravare de activitatea fizică de rutină (ex., mersul sau urcatul scării)
 2. fotofobie și fonofobie
 3. aură vizuală
- E. Nu se include sub nici o altă diagnoză din ICHD-3 sau o altă tulburare vestibulară

stabilindu-se o diferență statistică. Conform datelor studiului efectuat de Akdal G. și col. [9], la pacienții cu migrenă asociată cu vertij testul Romberg a fost pozitiv în 80% din cazuri. Același studiu a relatat un test Romberg pozitiv chiar și la pacienții cu migrenă, ceea ce se confirmă și în studiul nostru.

Testul Romberg sensibilizat, test pentru stabilitatea posturală, a demonstrat că pacienții cu migrenă asociată cu vertij au o instabilitate posturală mai pronunțată în comparație cu pacienții cu migrenă fără vertij; aceștia au prezentat o instabilitate de gradul I în proporție de 50% și de gradul II în proporție de 50% vs. 40,0% pentru gradul I și 10% pentru gradul II, cât și 53,3% pentru gradul I în lotul-martor. Analiza statistică a relevat $p < 0.01$ ($\chi^2 = 10.04$), ceea ce confirmă diferența între loturi.

Testul Babinski-Weil s-a dovedit a fi mai pronunțat la pacienții cu migrenă asociată cu vertij în proporție de 50% comparativ cu 30% pentru pacienții cu migrenă și 0% la LM ($p < 0.01$).

Mersul cu întoarcere bruscă, un alt test vestibular, s-a dovedit a fi pozitiv în proporție de 70% la pacienții cu MV+, comparativ cu 50% la pacienții cu MV- și 40% în lotul-martor, însă fără diferență statistică semnificativă ($p > 0.05$).

Faptul că hiperventilația influențează activitatea SNC a fost cunoscut de decenii; de exemplu, hiperventilația este una dintre cele mai utilizate metode de activare a EEG. Prezența paresteziei și spasmelor musculare clinic vizibile sugerează că este implicată hiperexcitabilitatea neuromusculară. Prezența sindromului de hiperventilație a fost confirmată de testul Nijmegen, care s-a dovedit a fi mai manifest la pacienții din lotul I ($p < 0,05$). De asemenea, la analiza frecvenței respiratorii a pacienților s-a constatat că pacienții din lotul MV+ hiperventilează mai mult în comparație cu MV- ($p < 0.01$). Aceasta confirmă prezența sindromului de hiperventilație la pacienții cu migrenă, mai manifest la pacienții cu migrenă asociată cu vertij.

De asemenea, a fost efectuat și testul de hiperventilație, care însă nu a scos în evidență vreo diferență statistică între loturile I și II.

În urma examinării excitabilității osteotendinoase și a semnului Chvostek am obținut o diferență statistică între loturile I și II ($p < 0.05$), ceea ce confirmă o excitabilitate reflexă mai mare la pacienții cu migrenă asociată cu vertij decât la cei cu migrenă fără vertij. Excitabilitatea neuromusculară a fost de asemenea testată prin intermediul testului Trousseau-Bonsdorf. S-a determinat o diferență statistică între loturile I și II ($p < 0.05$), deci putem spune că vertijul sau anxietatea legată de acesta contribuie la o HENM mai exprimată, sau HENM este un factor primar ce predispozează spre apariția altor simptome, cum ar fi vertijul.

Cauzele vertijului sunt foarte variate, iar o anamneză corect colectată și investigații specifice pot determina substratul nozologic. Astfel, o cauză frecventă a vertijului este hipotensiunea ortostatică, ca consecință a dereglării mecanismelor de control ale tonusului vascular. Pentru decelarea acestei cauze, am efectuat o testare parțială prin măsurarea TA și Ps în clinostatism și imediat în ortostatism.

Analizând statistic datele obținute, nu am putut demonstra o diferență statistică, p fiind > 0.05 pentru toți parametrii cu excepția Ps în clinostatism și ortostatism în cadrul loturilor MV+ și LM ($p < 0.05$).

Analizând aceste date statistic nu am putut demonstra o diferență statistică, p fiind > 0.05 pentru toți parametrii cu excepția Ps în clinostatism și ortostatism în cadrul loturilor MV+ și LM ($p < 0.05$). De asemenea, am calculat diferența între aceste valori pentru a vedea dacă acestea confirmă criteriile de diagnostic ale hipotensiunii ortostatice (o scădere de 20 mmHg a TAs, sau o diminuare cu 10 mmHg a TAd, sau o creștere a pulsului cu 10 unități), însă acestea nu au fost întâlnite. Astfel, putem concluziona că pacienții aleși în studiu nu prezintă hipotensiune ortostatică, aceștia nu se deosebesc între ei și nici în comparație cu lotul de control. Cu toate acestea, lotul I s-a găsit a fi mai tahicardic în comparație cu LM, ceea ce poate avea legătura cu neliniștea crescută proprie acestora ($p < 0.05$ pentru Puls în clinostatism și ortostatism).

Discuții

Rezultatele obținute în studiul nostru permit a considera că vertijul ar fi, eventual, o cauză secundară ischemiei urechii interne induse de migrenă, care ulterior detremine apariția simptomelor vertijinoase. Absența senzației de vertij la testul de hiperventilație la pacienții din lotul MV sugerează că sindromul de hiperventilație nu este cauza vertijului, legătura fiind cel mai probabil în direcția opusă. Tulburările de echilibru și vestibulare pot juca un rol etiologic pentru unii pacienți cu sindrom de hiperventilație, fiind responsabile de starea de confuzie și amețelă. În mod specific, stresul asociat cu tulburările posturale în contextul unei patologii vestibulare pot declanșa hiperventilația. În plus, sistemul vestibular afectează activitatea mușchilor respiratori, ca răspuns la schimbările în poziția corpului. La pacienții cu patologie vestibulară, astfel de răspunsuri pot fi exagerate și să ducă la creșteri inadecvate ale ventilației [16].

Pacienții cu migrenă au un prag redus la numeroși stimuli senzoriali, inclusiv la răul de mișcare, lumină, sunet, stimulii tactili, mirosuri. Aceștia sunt mult mai probabil să prezinte anomalii vestibulocerebelare subclinice [8]. Respectiv, aceștia prezintă o hiperexcitabilitate vestibulară sau sensibilitate labirintică, care în studiul nostru este demonstrată prin faptul că

pacienții cu MV+ au înregistrat o sensibilitate la mișcare și cinetoze în proporție de 70% comparativ cu 20% la pacienții din MV- și LM ($p < 0.01$). Într-un studiu s-a înregistrat că pacienții cu migrenă au fost mai sensibili decât subiecții din lotul de control la stimularea optokinetică ce provoacă senzația de rău de mișcare. Această stimulare de asemenea a indus alo-dinie și fotofobie la migrenosi [3].

Sensibilitate labirintică la persoanele predispușe spre migrenă, poate fi o trăsătură genetică integrată, sau aceasta rezultă ca urmare a unei leziuni ischemice indusă de migrenă.

Conform Pollak L., (2003) doar 23% din pacienții cu vertij nu prezintă anxietate. Studiul dat a arătat că toți pacienții cu migrenă asociată cu vertij au anxietate, ca și pacienții cu migrenă fără vertij. Este cert faptul că pacienții cu migrenă au anxietate și, acest fapt agravează pronosticul.

Pacienții cu migrenă prezintă un nivel ridicat de anxietate, hiperemotivitate și tendință de somatizare, cu toate acestea prezența vertijului nu predispușe spre o anxietate mai mare.

Testul Romberg, Romberg sensibilizat și Babin-ski-Weil s-au dovedit a fi mai pronunțate la pacienții cu migrenă asociată cu vertij, ceea ce arată că cei din urmă au o instabilitate posturală mai pronunțată ca pacienții cu migrenă. După mersul cu întoarcere bruscă loturile nu s-au deosebit statistic, ceea ce ne sugerează că vertijul la pacienții dați nu este unul pozițional.

Perturbarea pattern-ului respirației cauzează modificări biochimice și circulatorii, care se manifestă prin simptomele de HENM, cum ar fi tetania, parestezii, spasme. Acestea ulterior cresc anxietatea și mai mult, determinând un cerc vicios.

Concluzii

1. Hiperexcitabilitatea vestibulară la persoanele predispușe spre migrenă poate fi o trăsătură genetică, sau aceasta rezultă ca urmare a unei disfuncții ischemice indusă de migrenă.

2. Tulburările de echilibru din cadrul migrenei asociate cu vertij, fiind responsabile de starea de confuzie și amețală, pot declanșa hiperventilația. Sindromul de hiperventilație este frecvent prezent la pacienții cu migrenă, fiind mult mai manifest la pacienții cu migrenă asociată cu vertij.

3. Perturbarea pattern-ului respirației cauzează modificări biochimice și circulatorii, care se manifestă prin simptomele de hiperexcitabilitate neuromusculară, acestea ulterior cresc nivelul de anxietate, determinând un cerc vicios.

4. Pacienții cu migrenă din studiul efectuat de noi prezintă un nivel ridicat de anxietate, hiperemotivitate și tendință spre somatizarea simptomelor, ce ar putea fi un factor trigger al vertijului.

Bibliografie

1. Benjamin Stolte, Dagny Holle, Steffen Naegel, Hans-Christoph Diener and Mark Obermann. Vestibular migraine. *Cephalalgia* 2014; 0(0): 1-9.

2. Cal R. and Bahmad Jr F. Migraine associated with auditory-vestibular dysfunction. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008; 74(4): 606-612.

3. Cattrer F., Zahid B., Ashraf S. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. *UpToDate* 2014.

4. Cha Y.H., Lee H., Santell L.S. and Baloh R.W. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients. *Cephalalgia* 2009; 29(5): 550-555.

5. David F. Black, Carrie Elizabeth Robertson. Vestibular migraine. *UpToDate* 2015.

6. Delvaux, M., Fontaine, P., Bartsch, P., & Fontaine, O. Tétanie, spasmophilie, syndrome d'hyperventilation: synthèse théorique et thérapeutique. *Revue Médicale de Liège* 1998, 53, 22 p.

7. Dieterich M. and Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): Vestibular migraine? *J Neurol* 1999;246(10): 883-892.

8. Furman J.M., Marcus D.A., Balaban C.D. Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:5.

9. G. Akdal: Clinical Features of Migrainous Vertigo. *J Neurol Sci [Turk]* 2008; 25:092-095.

10. Goadsby P.J., Edvinsson L., Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23:193.

11. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808.

12. Liveing E. On megrim, sick-headache, and some allied disorders. London, UK: Churchill, 1873.

13. Neuhauser H.K., von Brevern M., Radtke A., et al. Epidemiology of vestibular vertigo: A neurotologic survey of the general population. *Neurology* 2005; 65(6): 898-904).

14. Rasmussen B.K., Jensen R., Schroll M. and Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—A prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1147-1157.

15. Vukovic V., Plavec D., Galinovic I., et al. Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine. *Headache* 2007; 47(10): 1427-1435.

16. Yates B.J., Miller A.D. Physiological evidence that the vestibular system participates in autonomic and respiratory control. *J Vestib Res* 1998; 8:17.

EXISTĂ OARE O „PERSONALITATE MIGRENOASĂ”? STUDIUL CLINICO-PSIHOLOGIC ȘI PERSPECTIVELE DE CERCETARE

Ion Moldovanu¹ – d.h.ș.m., prof. univ., Olesea Draganova² – studentă,
Stela Odobescu¹ – d.h.ș.m., conf. cercet., Victoria Comendant¹ – psiholog,

Lilia Rotaru¹ – d.ș.m., conf. cercet.,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Scopul acestei cercetări a fost încercarea de a confirma sau infirma prezența ”personalității migrenoase” la pacienții cu migrenă episodică și cronică, comparându-i cu un grup de pacienți cu tulburări afective, dar fără fenomene algice. Analiza factorială a scos în evidență prezența a 2 factori, care par a fi și 2 mecanisme care „gvernează” comportamentul pacienților, dar și starea lor psihofiziologică. Autorii subliniază dificultățile metodologice de rezolvare a enigmei „personalității migrenoase”, în special faptul că tulburarea afectivă este o comorbiditate cvasi-inevitabilă asociată migrenei „eclipsând” și „umbrind” însăși accesul la personalitatea pacientului ca atare. Autorii punctează exigențele viitoarelor cercetări, ce vor lua în calcul și „insight”-urile ultimelor publicații în cercetarea tulburărilor cefalalgice și ale comorbidităților asociate, dar și abordările moderne ce țin de noile viziuni ale conceptului tulburărilor de personalitate (conform DSM -5).

Summary. Does ”migraine personality” exist? Clinical-psychological study and research perspectives

The purpose of this study was the attempt to prove or refute the existence of “migraine personality” in patients with episodic and chronic migraine by comparing them with a control group - patients with affective disorders but without pain syndrome. Factor analysis identified two factors that are likely to be the two mechanisms that “control” human behavior, as well as his psycho-physiological state. The authors emphasize the methodological difficulties in solving the puzzle of “migraine personality”; especially, the fact that affective disorders are almost an inevitable comorbidity of migraine, which “overshadows” the access to the true personality of the patient, as such. The authors point out the difficulty of future studies that will take into account the insights of recent publications in the study of headache and associated comorbidities, as well as modern approaches related to the new vision of the concept of personality disorder (accordingly to DSM-5).

Резюме. Существует ли «мигренозная личность»? Клинико-психологический анализ и перспективы исследования

Целью данного исследования была попытка подтверждения или опровержения существования так называемой «мигренозной личности» у пациентов с эпизодической и хронической мигренью, сравнивая их с группой контроля – пациентами с аффективными расстройствами, но без болевого синдрома. Факторный анализ выделил два фактора, которые, вероятно, являются и 2 механизмами, «управляющими» поведением человека, а также его психофизиологическим состоянием. Авторы подчеркивают методологические трудности разрешения загадки «мигренозной личности», в особенности, тот факт, что аффективные расстройства являются почти неизбежной коморбидностью мигрени, «затмевая» доступ к личности пациента, как такового. Авторы уделяют внимание трудностям будущих исследований, которые возьмут во внимание инсайты последних публикаций в исследовании головных болей и ассоциированных коморбидностей, а также современные подходы, связанные с новым видением концепции расстройства личности (соответственно DSM-5).

Introducere

Actualmente, migrena constituie o problemă majoră a sănătății publice mondiale. Conform datelor prezentate în 2011 în Atlasul OMS privind cefaleea în lume, 11% dintre adulții de pe glob suferă de migrenă [1]. În Republica Moldova, s-a estimat o prevalență a migrenei de circa 24% și a migrenei cronice de aproximativ 4% [2].

Astfel, migrena este o maladie frecventă, complexă, uneori foarte dizabilitantă, cu un prognostic variabil, care necesită o abordare multidisciplinară [3-5]. Relația dintre migrenă și personalitate începând de la „epoca durerilor de cap” a fost un subiect de

interes pentru specialistul Harold G. Wolff. Evaluarea personalității a fost întotdeauna o problemă complexă, astfel aprecierea contribuției fiecărui autor în acest domeniu fiind și mai dificilă. În 1937 H. Wolff a descris caracteristicile „personalității migrenoase”, caracterizată prin integritate, responsabilitate înaltă, perfecționism, rigiditate și labilitate emoțională. A fost demonstrat că aceste trăsături de personalitate, combinate cu creșterea anxietății este caracteristică pacienților cu forme cronice de migrenă și migrenă transformată (Catarci T., Clifford Rose F., 1992) [6]. Wilson (1938) a observat la pacienții săi stări anxioase și reacții isterice, descriind personalități cu semne de

imaturitate emoțională. Lennox (1941) considera că migrena afectează oamenii, care ”mai mult folosesc mintea, decât mușchii”. Această opinie este susținută de mai mulți autori, menționând că pacienții cu migrenă sunt inteligenți (Selinsky 1939, Callahan, 1968; Simpson, 1968) [7]. Mai mulți autori au menționat o mare diversitate de trăsături ale personalității migrenoase. Köhler și Kosanic au creat o modalitate pentru evaluarea variantelor de personalitate. Datele lor indică faptul că nu a existat nici o dovadă a unui profil de personalitate specific în rândul pacienților cu migrenă. Nylander și colab. au evaluat profilul de personalitate la 26 de membri ai unei familii de „migrenoși” și numai nivelurile sub-scaleuror NS1 (excitabilitate) și NS2 (impulsivitate) au fost mai mari la pacienții cu migrenă, comparativ cu grupul de control. Acești autori au concluzionat că anxietatea somatică și în special impulsivitatea pot fi parte a profilului personal la pacienții cu migrenă [8]. Cao și colab. au descoperit că pacienții cu migrenă, precum cea episodică și cronică, au manifestat trăsături de neurotizm, anxietate și depresie [9].

Scopul și obiectivele:

Scopul acestui studiu a fost încercarea de confirmare sau infirmare a prezenței fenomenului de ”personalitate migrenoasă”, dacă într-adevăr există un tip ”special” de personalitate, care, eventual, ar putea juca un rol în evoluția migrenei.

Material și metode de cercetare

Ca obiect de studiu au fost selectați 80 de pacienți cu migrenă (48 cu cronică și 32 cu migrenă episodică) cu vârsta cuprinsă între 20 și 50 de ani (media 31,01 ani) și un grup de control de 40 pacienți (vârsta medie 32,75 ani) cu tulburări afective de origine psihogenă. Diagnosticul de migrenă a fost stabilit în conformitate cu „*Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice, Ed 3, Versiunea „Beta 2013”*”. Pentru investigațiile psihologice au fost utilizate următoarele chestionare: Chestionarul cefaleelor, chestionarul simptomatic SCL-90 (Derogatis, 1994), Chestionarul de apreciere a nivelului de anxietate (Spielberger), Testul depresiei Beck, Scala tulburărilor somatoforme (subscală a chestionarului PVM-2 [Moldovanu I., 2010] constituită în baza criteriilor DSM –IV) și testul Nijmegen (van Doorn, Colla, Folgering).

Pentru determinarea ”personalității migrenoase” și compararea datelor din grupurile de pacienți cu migrenă cronică, episodică, tulburări afective, datele din chestionare au fost selectate și sistematizate conform unor trăsături bazale de personalitate, fiind divizate în felul următor:

1) Tip Anxios (parametrii scalei 3 a SCL (sensitivitate interpersonală) și scalei 5 (anxietate); indicii

anxietății reactive și de personalitate ai chestionarului Spielberger);

2) Tip Depresiv (parametrii scalei 4 a SCL 4 (depresia); indicii chestionarului Beck);

3) Tip Isteric (parametrii scalei 1 a SCL (somatizarea); reacții somatoforme);

4) Tip Obsesiv-compulsiv (parametrii scalei 2 a SCL (obsesie - compulsie);

5) Tip Paranoidal (parametrii scalei 8 a SCL (ideație paranoică);

6) Tip Psihotic (parametrii scalei 9 SCL – scala 9 (reacții psihotice).

În studiu au fost utilizate următoarele metode statistice: ANOVA-test, T-test, Independent samples test, Kruskal-Wallis test, Factor Analysis. Prelucrarea statistică: Valeriu Tihon.

Rezultatele obținute

Folosind T-testul au fost comparate grupele de pacienți cu migrenă cronică (MC) și cu migrenă episodică (ME) cu pacienții din grupul de control cu tulburări afective (TA) și am obținut următoarele rezultate: prevalarea indicatorilor tipului de personalitate isterică la pacienții cu migrenă (episodică și cronică) în comparație cu grupul cu TA ($P < 0,05$).

Pentru determinarea corelării tipurilor de personalitate în grupele de pacienți cu MC, ME și TA s-a utilizat analiza factorială care a divizat datele în doi factori principali – Factorul 1 și Factorul 2. Fiecare din acești factori evidențiază prezența unui set de trăsături de personalitate ce formează 2 grupuri separate (factorul 1 și factorul 2), fiind legați între ei. Datele obținute în urma analizei factoriale sunt prezentate în tab. 1.

(1) **Explicații:** Parametrul **Anxietate** urmat de fracția 4/4 indică numărul scaleuror (ce marchează trăsăturile de anxietate) din numărul total de scale de anxietate din diferite teste. Același principiu este aplicat și la ceilalți parametri. 2) Cifrele (exp: 0,8) indică ponderea fiecărui parametru și corespunde cu coeficientul de corelație în procesul efectuării analizei corelative în fiecare grup aparte.

După cum se observă din tabel, Factorul 1 la pacienții cu MC, ME și TA, practic nu diferă după tipurile trăsăturilor de personalitate, în schimb, Factorul 2 evidențiază tipul de trăsături isteric, anxios și depresiv la pacienții cu TA și, tipul de trăsături isteric, anxios, obsesiv-compulsiv la pacienții cu ME. În grupul pacienților cu MC, Factorul 2 este prezentat doar exclusiv de tipul de trăsături isterice.

Luând în considerație datele prezentate mai sus, putem să facem o concluzie despre un polimorfism important al trăsăturilor de personalitate în structura Factorului 1 și o anumită specificitate relativă a Factorului 2 la pacienții studiați (tab. 1).

Tabelul 1

Analiza integrală a structurii psihologice a factorilor 1 și 2 la pacienții cu tulburări afective, migrenă episodică și migrenă cronică

	Tulburări afective	Migrenă episodică	Migrenă cronică
Factorul 1	Anxietate – 4/4 (1) (0,8; 0,7; 0,65; 0,50) (2)	Anxietate – 4/4 (0,92; 0,65; 0,64; 0,61)	Anxietate – 4/4 (0,90; 0,75; 0,62; 0,5)
	Depresie – 2/2 (0,80; 0,57)	Depresie – 2/2 (0,88; 0,76)	Depresie – 2/2 (0,89; 0,81)
	Psihotism – 1/1 (0,76)	Psihotism – 1/1 (0,86)	Paranoia – 1/1 (0,89)
	Paranoia – 1/1 (0,71)	Paranoia – 1/1 (0,73)	Psihotism – 1/1 (0,84)
	Obsesie – compulsie – 1/1 (0,69)	Obsesie – compulsie – 1/1 (0,66)	Obsesie – compulsie – 1/1 (0,80)
Factorul 2	Isterie – 4/4 (0,93; 0,89; 0,88; 0,73)	Isterie – 4/4 (0,91; 0,90; 0,81; 0,73)	Isterie – 4/4 (0,85; 0,80; 0,75; 0,70)
	Anxietate – 1/4 (0,68)	Anxietate – 1/4 (0,57)	
	Depresie – 1/2 (0,55)	Obsesie – compulsie – 1/1 (0,52)	

Discuții

Separarea certă și scoaterea în evidență a 2 factori în rezultatul analizei statistice factoriale sugerează ideea prezenței în mozaica structurală a trăsăturilor de personalitate în grupurile analizate de pacienți cu migrenă episodică și migrenă cronică a 2 blocuri (dar posibil și a 2 mecanisme) esențiale ce „guvernează” în mare măsură comportamentul pacienților respectivi. Astfel tulburările *anxio-depresive* dominante (în structura Factorului 1) și prezente în toate grupurile de pacienți analizați se combină cu un alt „set” de *trăsături de personalitate isterică* specifice grupului Factorului 2, la fel asociate și ele cu elemente minore diverse (vezi tabelul). Doar în cazul pacienților cu MC este o excepție: *trăsăturile de personalitate isterică sunt dominante* (nefiind asociate cu altele ca în restul grupurilor), ceea ce conferă doar acestor pacienți cu MC o prezență cât de cât univocă de trăsături de personalitate distincte.

Analiza detaliată a publicațiilor existente la acest subiect ne permite să aducem în discuție remarcabila lucrare a lui Kerstin Hedborg și coaut. [10], care au utilizat la fel tehnica statistică de analiză factorială, ce le-a permis autorilor să scoată în evidență câteva trăsături constatate la pacienții cu migrenă: neurotism, agresivitate și extraversie. Datele autorilor menționați diferă de rezultatele noastre, dar ne confirmă faptul că, probabil nu există un factor „specific” al tipului de personalitate la pacienții cu migrenă, ținând cont de diversitatea rezultatelor altor publicații existente. Ce-i drept, autorii menționați mai sus nu au delimitat migrena cronică de cea episodică, ceea ce poate influența rezultatele. Mai mult, autorii nu au avut un grup de pacienți de comparație, care nu ar fi avut prezent în structura clinică fenomenul algic.

Unul din impedimentele importante în problema abordată este faptul că tulburările afective la pacienții cu migrenă sunt de fapt o formă de comorbiditate cvazi-obligatorie la acești pacienți, iar geneza lor poate avea origini diverse, fiind o manifestare a premorbidului, sau fiind rezultatul suferințelor cauzate de durerea migrenoasă. Aceste tulburări pot umbri „eclipsa”, considerabil „personalitatea migrenoasă”, pe care prezența durerii o poate modifica esențial. Și în acest caz testele psihologice „captează” acele modificări afective, care în mare măsură sunt generate de durerea migrenoasă și suferința pacienților. De aceea noi avem temei să afirmăm, că tulburările afective persistente pot fi nespecifice și delimitarea certă a nucleului „personalității migrenoase” este dificilă.

Cercetarea noastră a scos în evidență aceste dificultăți, ceea ce permite ca în cercetările ulterioare să se modifice design-ul abordării, având neapărat grupuri omogene cu diverse tipuri de dureri (lombare, articulare, viscerele), dar și grupuri comparabile cu tulburări afective cu absența fenomenului algic, precum și voluntari sănătoși. Apariția noilor teste moderne pentru aprecierea tulburărilor de personalitate (DSM- 5) vor contribui esențial la rezolvarea enigmei „personalității migrenoase”.

Concluzii:

1. Studiul efectuat demonstrează că nu există un „tip special” de personalitate caracteristic pacienților cu migrenă, precum și pacienților cu tulburări afective. Analiza statistică factorială a permis determinarea unui polimorfism pronunțat al trăsăturilor de personalitate în fiecare din grupurile analizate în funcție de factorii care au fost evidențiați.

2. Pacienții cu migrenă cronică au avut un element relativ specific al structurii personalității - isteric, scos în evidență în structura factorului 2, care spre deosebire de celelalte grupuri nu se asocia cu alte trăsături de personalitate.

3. A fost postulată ideea că prezența a 2 factori evidențiați, cu structură psihologică diferită, pot sugera ipoteza prezenței a 2 mecanisme (anxiodepresive și isterice), care în interacțiunea lor „gvernează” comportamentul pacienților, dar și starea lor psihofiziologică.

4. S-au conturat dificultățile abordării problemei „personalității migrenoase”, dar și metodologia viitorului design de cercetare, ce ar lua în calcul multiplele dificultăți întâlnite în studiul problemei clasice a „personalității migrenoase”.

Bibliografie

1. WHO, Atlas of headache disorders and resources in the world, Geneva, 2011.

2. Moldovanu I., Pavlic G., Odobescu S., et al., The prevalence of headache disorders in the Republic of Moldova: a population-based study. // Cephalalgia, 2007, № 27, p. 673.

3. Bigal M.E., Lipton R.B., The prognosis of migraine. // Current Opinion in Neurology, 2008, № 21, p. 301 – 308.

4. Dodick D.W., Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). // Cephalalgia, 2009, № 29, Suppl. 3, p. 7–14.

5. Moldovanu I., Dodick D.W., Odobescu S., Cefaleele, durerile faciale și cervicale, Chișinău, 2007, 520 p.

6. Антипова О.С., Расстройства аффективного спектра при хронической мигрени: вопросы коморбидности, стр 3-8.

7. Waters W. E. Migraine: Intelligence, Social Class, and Familial Prevalence British Medical Journal, 1971, 2, 77-81.

8. Sofia Sanchez-Rombn, Jose F. Tellez-Zenteno, Fernando Zermeco-Phols

9. J Headache Pain (2007) 8:94-104 DOI 10.1007/s10194-007-0352-9; Personality in patients with migraine evaluated with the “Temperament and Character Inventory”; Received: 1 October 2006, Accepted in revised form: 26 October 2006, Published online: 15 January 2007; pg. 2-11.

10. Cao M., Zhang S., Wang K., Wang Y., Wang W. Personality traits in migraine and tension-type headaches: A five factors model study. Psychopathology. 2002;35:254-258.

11. Kerstin Hedborg, Ulla Maria Anderberg & Carin Muhr; Stress in migraine: personality-dependent vulnerability, life events, and gender are of significance; Upsala Journal of Medical Sciences. 2011; 116: 187–199.

TULBURĂRILE AFECTIVE LA PACIENȚII CU DIFERITE FORME DE VERTIJ

**Stela Odobescu¹ – d.h.ș.m., conf. cercet., Inna Prepețița² – rezidentă,
Ecaterina Chiriac² – rezidentă, Ion Moldovanu^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ.,**

Lilia Rotaru¹ – d.ș.m., conf. cercet., Diana Concescu¹ – doctorand,

Anghelina Chiaburu³ – d.ș.m., conf. univ.,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

³Centrul Republican de Audiologie, protezare auditivă, reabilitare medico-pedagogică

e-mail - odobescustela@hotmail.com, tel. +373 69 17 64 89 (mob.)

Rezumat

Senzația de vertij, o acuză subiectivă, este uneori definită ca o iluzie de mișcare. Vertijul psihogen sau o suprapunere psihogenă sunt relativ frecvente la pacienți. Conceptul fiziopatologic ale tulburării respective, presupune că funcția de echilibru și emoțiile au căi neurologice comune, ce ar putea explica faptul că afectarea echilibrului poate provoca frică și invers, frica, panica pot da naștere la o problemă de percepție a spațiului și mișcării. Studiul a constat în examinarea a 50 de persoane (10 - cu vertij paroxistic pozițional benign, 15 – cu boala Meniere, 10 – cu scleroză multiplă și 15 – cu boala cerebrovasculară cronică). La majoritatea pacienților cu diferite forme de vertij au fost evidențiate și tulburările afective, dintre care cel mai frecvent se întâlnesc următoarele: somatizarea, anxietatea interpersonală, depresia, anxietatea, fobiile, paranoia și psihotismul.

Cuvinte-cheie: vertij, suprapunere psihogenă, tulburări de echilibru, frică

Summary. Affective disorders of the patients with various forms of vertigo

The sensation of vertigo, a subjective complaint is sometimes defined as a movement illusion. Psychogenic vertigo or psychogenic superposition is relatively common in patients. The pathophysiologic concept of this disorder assumes that balance function and emotion share common neurologic pathways, which might explain that the balance disorder can provoke fear and vice versa, giving rise to a problem in perception of space and motion. The study was consisted in examining of 50 persons (10 - with benign paroxysmal positional vertigo, 15 – with Meniere disease, 10 – with multiple sclerosis and 15 – with chronic cerebro-vascular disease). The affective disorders were present in the majority of patients with various forms of vertigo, of which the most often encounter the follows: somatization, interpersonal anxiety, depression, anxiety, phobias, paranoia and psitotism.

Key words: vertigo, psychogenic overlap, balance disorders, fear

Резюме. Психогенные нарушения у больных с различными формами головокружения

Субъективное ощущение головокружения иногда определяется как иллюзия движения. Психогенное головокружение или психогенное наложение являются довольно распространенным явлением у пациентов. Патофизиологическая концепция этого расстройства предполагает то, что функция равновесия и эмоции имеют общие неврологические связи, которые могли бы объяснить, почему расстройство равновесия может вызвать страх и наоборот, приведя к проблеме восприятия пространства и движения. Исследование состояло из изучения 50 человек (10 - с доброкачественным позиционным пароксизмальным головокружением, 15 - с болезнью Меньера, 10 - с рассеянным склерозом и 15 - с хронической цереброваскулярной патологией). У большинства пациентов с различными формами головокружения присутствуют аффективные расстройства, из которых наиболее часто встречаются следующие: соматизация, межличностная тревога, депрессия, тревога, фобии, паранойя и психотизм.

Ключевые слова: головокружение, психогенное наложение, расстройство равновесия, тревога

Introducere

Vertijul/amețeala reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale adresării pacienților la medicii generaliști, neurologi și otorinolaringologi [12].

Aproape jumătate din pacienții care se prezintă în unitățile curative specializate pentru tulburări vestibulare sau otoneurologice prezintă simptome psihiatrice. Aceste tulburări sunt semnificative la pacienții cu vertij/amețeală, forme complexe de tinitus, sau pierderea recidivantă a auzului. Șaizeci la sută dintre pacienții cu „simptome persistente vestibulare” relatează senzația de anxietate [3].

Vertijul/amețeala somatoformă are o pondere înaltă printre numeroasele sindroame vestibulare, somatoform fiind termenul actual utilizat pentru a descrie vertijul psihogen. Sunt diferențiate două forme ale sindroamelor vestibulare somatoforme:

- Sindroamele vestibulare somatoforme primare;
- Sindroamele vestibulare somatoforme secundare, care se dezvoltă ca urmare a vertijului de origine organică [5].

Pe parcursul evoluției maladiei, aproximativ 70% dintre acești pacienți acuză simptome chiar și după mai mulți ani, ceea ce le afectează activitatea profesională și activitățile zilnice mai mult decât în cazul celor cu forme organice ale vertijului [6]. Cele mai frecvente maladii psihiatrice subiacente sunt:

- Anxietatea și tulburările fobice;
- Tulburarea depresivă;
- Tulburările disociative;
- Tulburările somatoforme;
- Sindroamele de depersonalizare/ derealizare.

Se consideră că există o rată înaltă a comorbidi-

tății dintre aceste maladii psihiatrice și diverse forme de vertij organic. Conform unui studiu, s-a constatat că mai mult de 65% dintre pacienții cu migrenă și 57% dintre pacienții cu boala Meniere prezintă o comorbiditate psihiatrică [11]. Doar 15% dintre pacienții cu vertij paroxistic pozițional benign (VPPB) și 22% dintre pacienții cu neuronită vestibulară prezintă o comorbiditate psihiatrică [5]. Conform datelor lui Salhofer, caracteristica cea mai specifică a pacienților cu vertij migrenos este prezentată de intoleranța la mișcarea capului. Pacienții cu migrenă mai des prezintă anxietate și au tendința de a avea o calitate mai scăzută a somnului și scoruri mai înalte de depresie. Migrena și vertijul reprezintă factori de risc pentru comorbiditatea psihiatrică [11]. Astfel, luând în considerație că riscul dezvoltării unei maladii psihiatrice este mai înalt la pacienții cu migrenă vestibulară, acest fapt ar trebui luat în considerare în cadrul demersului terapeutic.

Inițial, vertijul somatoform pare a fi neînsoțit de simptome psihopatologice. Astfel, acești pacienți se adresează la departamentele de urgență, neurologi sau interniști, descriind simptome precum:

- Instabilitate posturală și senzație neclar definită de vertij;
- Amețeală;
- Senzație de gol în cap;
- Senzația de pierdere a contactului cu solul;
- Foarte rar, vertij rotator însoțit de semne vegetative.

Adițional, în dependență de patologia psihiatrică subiacentă, pot fi prezente următoarele simptome:

- Tulburări de motivație și concentrare;

- Scăderea performanței la lucru;
- Simptome vegetative care însoțesc vertijul (tahicardie, greață, transpirații profuze, apnee, teamă de sufocare, pierdere a apetitului, scădere în greutate);
 - Tulburări emoționale;
 - Tulburări de somn;
 - Simptomele anxietății.

Tipic, aceste simptome sunt descrise de pacienți ca fiind induse de vertij. Pacienții rareori raportează spontan situații de conflict și de stres, care pot funcționa ca factori declanșatori de vertij/amețeală; de multe ori ei nu sunt inițial conștienți de ele. Acest lucru face dificilă stabilirea diagnosticului corect [4].

Scopul studiului

Determinarea particularităților dereglărilor psiho-vegetative la pacienții cu diferite forme de vertij într-un studiu prospectiv interdisciplinar.

Material și metode de cercetare

Studiul a constat în examinarea a 50 de persoane. Loturile au fost repartizate în felul următor: pacienții cu vertij paroxistic pozițional benign – VPPB (lotul I - 10 pacienți), pacienții cu boala Meniere – BM (lotul II - 15 pacienți), pacienții cu scleroza multiplă – SM (lotul III – 10 pacienți) și pacienții cu boala cerebrovasculară cronică – BCVC (lotul IV - 15 pacienți). Studiul a fost realizat în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Secția de Cefalee și Tulburări vegetative, Secția de Vertebro-neurologie și în Spitalul Clinic Republican, Secția de Otorinolaringologie. Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 22 și 76 de ani, vârsta medie fiind: la pacienții cu VPPB - 54,5 ani, pacienții cu BM – 52,2 ani, pacienții cu SM – 38,1 ani și la pacienții cu BCVC – 52,8 ani.

Cercetarea a fost constituită din 2 părți – 1) subiectivă, care a inclus anchetarea după chestionarul propus de medicul-otorinolaringolog A. Marlowe - *Vertij/Amețeala/Dezechilibru*, chestionarele *Symptom check list-90*, *Dizziness Handicap Inventory* și *Scala Nijmegen*, și 2) obiectivă, care a inclus examinarea obiectivă neurologică standard, efectuarea probelor vestibulare, aplicarea Bateriei de simulare a vertijului (Drachman, 1972).

Pentru cercetarea simptomatologiei psihopatologice a fost aplicat chestionarul *Symptom check list (SCL-90)*, format din 90 de întrebări grupate în 10 sindroame psihopatologice majore: somatizare (SOM), obsesie-compulsivitate (O-C), anxietate interpersonală (INT), depresie (DEP), anxietate (ANX), ostilitate (HOS), fobii (PHOB), paranoie (PAR), psihotism (PSY), suplimentare (SUPL). Cu scopul studierii impactului simptomelor vestibulare asupra calității vieții cotidiene a pacientului a fost aplicat chestionar *Dizziness Handicap Inventory*.

Rezultatele obținute

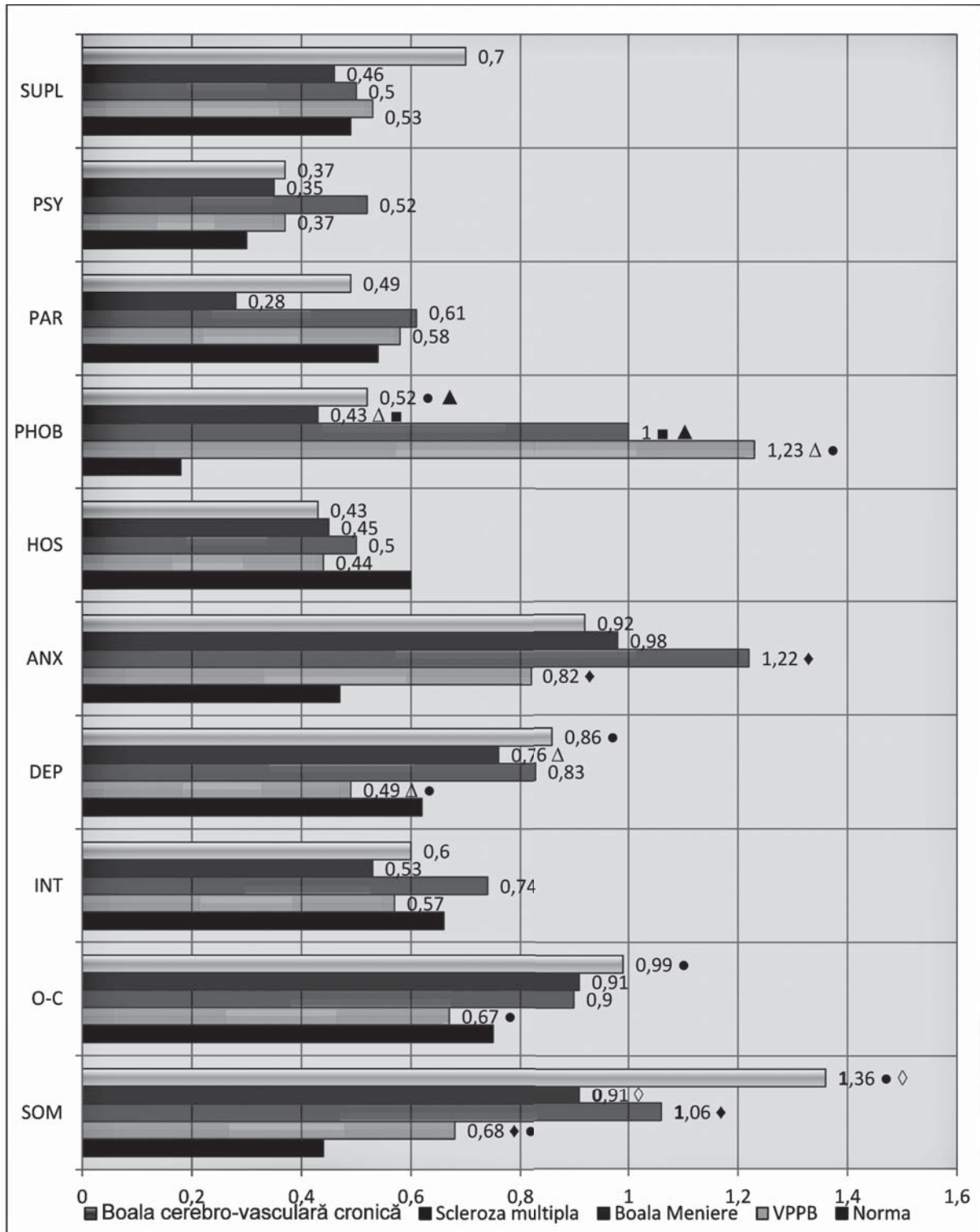
În urma anchetării pacienților după chestionarul SCL-90, obținerii și interpretării rezultatelor a fost evidențiat faptul, că fiecare din grupele de cercetare a prezentat prevalența unor manifestări psihopatologice asupra altora. În baza valorilor indicilor medii a fost realizată diagrama prezentată în fig.1, care ne permite să efectuăm o analiza comparativă a grupelor studiate și a tulburărilor afective caracteristice lor.

Efectuând analiza comparativă a datelor obținute și prezentate în fig. 1, s-a determinat că la pacienții cu vertij paroxistic pozițional benign (VPPB), modificările predominante s-au constatat la nivelul următoarelor compartimente: somatizare, anxietate, fobii și psihotism. În același timp, s-a înregistrat că pacienții cu VPPB au prezentat cea mai înaltă creștere, peste normă, a valorilor indicilor medii la compartimentul fobii, fiind cel mai des manifestate prin: fobii de spații deschise, teama de a ieși singur din casă și necesitatea de a evita anumite locuri din cauza fobiei de a pierde conștiența în locuri publice. După criteriul dat, ei s-au distins statistic semnificativ atât de pacienții cu scleroza multiplă (SM), cât și de pacienții cu boala cerebrovasculară cronică (BCVC) incluși în studiu, $p < 0,05$.

Un criteriu important de diferențiere între grupele de pacienți a fost criteriul de anxietate. La acest nivel pacienții cu boala Meniere (BM) au prezentat cel mai înalt scor comparativ cu alte loturi de pacienți cu VPPB, SM și cu BCVC, $p < 0,05$. Simptomele cele mai des întâlnite au fost: nervozitate, tremor intern, fobie pe neașteptate, palpitații, senzație de tensiune, atacuri de panică. În același timp, pacienții cu BM au prezentat cel mai des semne de tip psihotic. Au predominat următoarele plângeri din partea pacienților: sentimentul de singurătate chiar și atunci când se află cu alte persoane, senzația că cu capul sau cu corpul se întâmplă ceva rău.

Analiza pacienților cu SM a evidențiat creșterea moderată a indicilor, peste normă, după următoarele criterii: somatizare, obsesie-compulsivitate, depresie, anxietate, fobii și psihotism. După criteriul de somatizare, ei s-au distins statistic semnificativ de pacienții cu BCVC, $p < 0,05$, după criteriul de depresie – de pacienții cu VPPB, $p < 0,05$ și după criteriul de fobii – de pacienții cu VPPB și pacienții cu BM, $p < 0,05$.

Un alt compartiment din chestionarul SCL-90, menit să realizeze diferența grupelor de pacienți incluse în studiu, este somatizarea. După criteriul dat, au fost observate diferențe statistice esențiale între lotul de pacienți cu BCVC și cel cu SM, $p < 0,05$. Pacienții cu BM și pacienții cu SM au prezentat scoruri similare, puțin mărite comparativ cu pacienții cu VPPB. Cele mai frecvente senzații pe care le-au pre-



- Notă: Diferența statistică semnificativă între gr. I și gr. II (SOM, ANX)
- ◆ - p< 0,05; ◆◆ - p< 0,01; ◆◆◆ - p< 0,001
 - Diferența statistică semnificativă între gr. I și gr. III (DEP, PHOB)
 - Δ - p< 0,05; ΔΔ - p< 0,01; ΔΔΔ - p< 0,001
 - Diferența statistică semnificativă între gr. I și gr. IV (SOM, O-C, DEP, PHOB)
 - ● - p< 0,05; ●● - p< 0,01; ●●● - p< 0,001
 - Diferența statistică semnificativă între gr. II și gr. III (PHOB)
 - ■ - p< 0,05; ■■ - p< 0,01; ■■■ - p< 0,001
 - Diferența statistică semnificativă între gr. II și gr. IV (PHOB)
 - ▲ - p< 0,05; ▲▲ - p< 0,01; ▲▲▲ - p< 0,001
 - Diferența statistică semnificativă între gr. III și gr. IV (SOM)
 - ◇ - p< 0,05; ◇◇ - p< 0,01; ◇◇◇ - p< 0,001

Fig. 1. Diagnostic comparativ al loturilor de cercetare în baza chestionarului SCL-90.

zentat pacienții au fost: cefaleea, dureri de inimă sau în cutia toracică, dureri lombare, dispnee, bufeuri de căldură, senzație de nod în gât, amorțeală în diferite părți ale corpului etc.

În procesul de comparație a grupelor de cercetare s-au elucidat compartimente comune pentru toate loturile de pacienți, la care valorile indicilor medii au depășit valorile caracteristice persoanelor sănătoase. Printre acestea putem menționa: somatizarea, anxietatea, fobiile și psihotismul. Diferența principală constă în intensitate manifestărilor sindroamelor menționate. Astfel, pentru pacienții cu VPPB este caracteristică o intensitate mai pronunțată exprimată a senzațiilor de fobii în comparație cu pacienții din alte loturi incluse în studiu, pentru pacienții cu BM – senzațiile de anxietate și semnele psihotice, iar pentru pacienții cu BCVC – semnele de somatizare. La pacienții cu SM s-a determinat majorarea moderată a valorilor tuturor compartimentelor studiate.

Discuții

Vertijul reprezintă unul dintre cele mai frecvent întâlnite simptome și acuze în practica medicală. O întrebare frecventă în expertiza neurootologică constă în a clarifica, dacă vertijul la pacienții, care suferă de tulburări de anxietate, este cauzat de disfuncția vestibulară sau de boala psihoafectivă [1].

Un diagnostic diferențial eficient poate fi realizat doar printr-un mod atent, interdisciplinar de gândire și activitate, având în vedere faptul că tulburările vestibulare, neurologice și psihiatrice considerate ca factori patogeni – pot fi prezente simultan în declanșarea simptomelor, existând suprapuneri între anumite procese patologice [7].

În articolul său, Yardley și col. [13] a revizuit dovezile pentru trei mecanisme, prin intermediul cărora factorii psihologici pot agrava amețea și prelungi recuperarea pacienților. Un răspuns comportamental obișnuit la vertij/amețea este de a evita activitățile și mediile ce provoacă simptomatice; totuși, o astfel de evitare privează persoanele afectate de expunerea necesară pentru a promova adaptarea psihologică și neurofiziologică. De asemenea, la anxietate se adaugă și sindromul de hiperventilație, cu amplificarea și desinhibarea simptomelor somatice induse de tulburările de echilibru. În plus, atenția și sarcina cognitivă pot influența procesarea centrală a informațiilor necesare pentru perceperea și controlul de orientare [13].

Prin urmare, întrebarea care urmează să fie abordată, este: dacă dezvoltarea patologiei psihosomatice depinde de capacitatea pacientului de a controla recurența patologiei vestibulare. Pacienții cu VPPB de multe ori învață să controleze atacurile de vertij, evitând mișcările rapide ale capului. Acest lucru ar

putea explica rezultatele psihometrice „normale” la pacienții dați, cât și rezultatele patologice la pacienții cu migrena vestibulară și boala Meniere, din cauza că aceste tulburări, de obicei, nu pot fi controlate de către pacienți. În același timp, mecanismele fiziopatologice diferite ale VPPB, bolii Meniere și ale migrenei vestibulare pot explica aceste diferențe în rezultate. În timpul atacurilor de VPPB, simptomele care apar sunt legate de o problemă mecanică, iar tratamentul lor se efectuează doar prin manevre de poziționare. La pacienții cu boala Meniere și migrena vestibulară, în mecanismul fiziopatologic sunt implicate modificări ale neurotransmițătorilor (noradrenalina, serotonina și dopamina), iar ameliorarea simptomelor se obține prin acțiuni farmacologice asupra acestora. Luând în considerație că în dezvoltarea dereglărilor anxioase și depresive participă neurotransmițătorii similari cu acei implicați în boala Meniere și migrena vestibulară, o legătură strânsă între aceste sisteme este evidentă [2, 8].

Acest lucru s-a confirmat și prin cercetarea noastră, conform căreia, la pacienții cu VPPB s-a evidențiat majorarea vădită a valorilor indicilor medii numai la compartimentul fobiilor, în timp ce la pacienții cu BM s-au determinat modificări moderate la nivelul mai multor compartimente, printre care sunt: somatizare, anxietate interpersonală, depresie, anxietate, fobii, paranoia și psihotism.

Conexiunile dintre sistemul vestibular și sfera psihică sunt atât somatopsihice, cât și psihosomatice: anxietatea poate provoca vertij/amețea psihosomatică și disfuncția vestibulară poate induce anxietatea somatopsihică [6]. Această interacțiune este mediată prin căi neurologice comune pentru controlul sistemelor vestibulare și autonome, răspunsul emoțional și anxietate [9]. Aceste căi neurologice sunt centralizate într-o rețea de *nucleul parabrachial*, unde converg informații vestibulare și viscerale, provocând anxietate, teamă și un comportament de evitare a circumstanțelor de declanșare. Nucleul parabrachial contribuie, de asemenea, la manifestarea unor componente somatice, neuroendocrine și viscerale ale răspunsurilor emoționale, ceea ce cauzează modificări ale ritmului cardiac sau tensiunii arteriale, dilatarea pupilelor și transpirație. Alte zone cerebrale care pot fi, de asemenea, implicate, în special cortexul infralimbic, generând răspunsuri autonome, endocrine și emoționale la diverși stimuli. Mai mult decât atât, stimularea receptorilor monoaminergici ar putea explica influența anxietății asupra controlului echilibrului și reacția de anxietate în cazul tulburărilor de echilibru. Aceste interacțiuni între emoții și sistemul de echilibru pot determina apariția unei tulburări de percepție a mișcării și spațiului, de multe ori asociată cu o dezorganizare

senzorială a sistemului de echilibru, percepută de pacient ca vertij și senzație de instabilitate [10].

Prin urmare, s-a dovedit că vertijul/amețeala are o conexiune bi-direcțională cu tulburările psihice. Tulburarea de panică poate fi suprapusă bolilor cronice cu vertij, iar pacienții cu simptome psihice cu o leziune cohleovestibulară au o șansă diminuată de recuperare completă sau recuperarea lor este mai îndelungată. Această relație poate fi explicată prin mecanismul somatopsihic, conform căruia simptomele vestibulare provoacă anxietate la pacienții, care consideră că boala lor este o catastrofă ce pune în pericol viața. Unii pacienți cu vertij/amețeală prezintă o tulburare greșit diagnosticată, majoritatea pacienților cu VPPB rămân nediagnosticsați. A fost constatat faptul că leziunile vestibulare periferice nediagnosticsate pot provoca tulburări psihice, crescând tendința de somatizare a pacienților [1].

Așadar, tratamentul pacienților cu vertij și simptome psihice este mai de durată și solicită mai multă empatie din partea medicului. Tratamentul pacienților care suferă de vertij/amețeală și tulburări psihice concomitente este mult mai eficient în cazul unei cooperări strânsă între neurolog, otoneurolog și psiholog/psihiatru [1].

Concluzii:

1. La majoritatea pacienților cu diferite forme de vertij sunt prezente și unele tulburări afective, dintre care cel mai frecvent se întâlnesc somatizarea, obsesia-compulsivitatea, anxietatea interpersonală, depresia, anxietatea, fobiile, paranoia și psihotismul.

2. La pacienții cu vertij paroxistic pozițional benign s-a evidențiat majorarea vădită a valorilor indicilor medii numai la compartimentul fobiilor, în timp ce la pacienții cu boala Meniere s-au determinat modificări moderate la nivelul mai multor compartimente, printre care sunt: somatizarea, anxietatea interpersonală, depresia, anxietatea, fobiile, paranoia și psihotismul.

3. Anxietatea și vertijul coexistent necesită un tratament asociat, care ar include medicamente anti-

vertiginoase, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, manevre vestibulare și psihoterapie.

Bibliografie

1. Agnes S., *Anxiety in Vestibular Disorders, Anxiety and Related Disorders*, Dr. Agnes S. (Ed.), 2011; ISBN:978-953-307-254-8.
2. Balaban C. D., Thayer J. F., *Neurological bases for balance-anxiety links*, J Anxiety Disord, 2001; 1553-79.79.
3. Best C., Eckhardt-Henn A., Diener G., Bense S., Breuer P., Dieterich M., *Interaction of somatoform and vestibular disorders*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, May 2006; 77(5): 658-664.
4. Brandt T., Dieterich M., Strupp M., *Vertigo and Dizziness*, Second Edition, London, 2013.
5. Eckhardt-Henn A., Best C., Bense S., Breuer P., Diener G., Tschan R., et al., *Psychiatric comorbidity in different organic vertigo syndromes*, J Neurol, 2008; 255:420-8.
6. Eckhardt-Henn A., Breuer P., Thomalske C., Hoffmann S. O., Hopf H. C., *Anxiety disorders and other psychiatric subgroups in patients complaining of dizziness*, J Anxiety Disord, 2003; 431:1-20.
7. Fazekas A., *Vertigo--comorbidity with psychiatric disorders*, Idegyogy Sz., 2010 Mar 30; 63(3-4):113-7.
8. Jauregui-Renaud K., Gresty M. A., Reynolds R. et al., *Respiratory responses of normal and vestibular defective human subjects to rotation in the yaw and pitch planes*, Neurosci Lett, 2001; 29817-20.20.
9. Micaela O. Dman, Raphe. L. M., *Chronic subjective dizziness*, Acta Oto-Laryngologica, 2008; 1-4.
10. Redfern M. S., Yardley L., Bronstein A. M., *Visual influences on balance*, Anxiety Disorders, 2001; /15:/81-94.
11. Salhofer S., Lieba-Samal D., Freydl E., Bartl S., Wiest G., Wöber C., *Migraine and vertigo - a prospective diary study*, Cephalalgia, 2010 Jul; 30(7):821-8.
12. Strupp M., Brandt T., *Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness*, Dtsch Arztebl Int, 2008; 105(10): 173-180.
13. Yardley L., Redfern M. S., *Psychological factors influencing recovery from balance disorders*, J Anxiety Disord, 2001; 15(1-2):107-119.

TULBURĂRI DE SUDORAȚIE LA PACIENȚII CU MIGRENĂ CRONICĂ ȘI DURERE LOMBARĂ CRONICĂ. STUDIU CLINIC

Stela Odobescu¹ – d.h.ș.m., conf. cercet., Victoria Nicolaev² – studentă,
 Ion Moldovanu^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ., Oxana Grosu¹ – d.ș.m., Galina Corcea¹ – d.ș.m.,
 Inna Prepeșița² – rezident,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail - odobescustela@hotmail.com, tel. +373 69 17 64 89 (mob.)

Rezumat

Transpirația este un fenomen fiziologic specific omului, cu rol esențial în procesele de termoreglare și de detoxifiere ale organismului. Dereglarea proceselor de transpirație și termoreglare (anhidroza, hipohidroza și hiperhidroza) apare în diferite afecțiuni ale sistemului nervos ce implică hipotalamusul, măduva spinării, sistemul nervos vegetativ simpatic, nervii periferici. Hiperhidroza este frecvent asociată cu anxietatea. În această lucrare au fost studiate procesele de sudorație la pacienții cu migrenă cronică și durere lombară cronică. La pacienții cu migrenă cronică s-a constatat un grad statistic semnificativ mai înalt de umiditate a pielii în regiunea frontală, a tălpii piciorului și coccigiană, pe când la pacienții cu durere lombară cronică s-a evidențiat un grad majorat de umiditate a pielii în regiunea fosei axilare, fosei poplitee și lombară. O rată procentuală de 70% dintre pacienții cu migrenă cronică, 85% dintre cei cu durere lombară cronică în comparație cu doar 20% dintre persoanele sănătoase manifestă o anxietate moderată față de transpirație.

Cuvinte-cheie: sudorație, hiperhidroză, durere cronică, migrenă cronică, durere lombară cronică, anxietate

Summary. Sweating disorders in patients with chronic migraine and chronic low back pain. (Clinical study)

Sweating is a physiological phenomenon specific to human beings, essentially in the processes of thermoregulation and body detoxification. There are several forms of dysfunction of sweating and thermoregulation (anhidrosis, hypohidrosis and hyperhidrosis) appearing in various nervous system disorders involving the hypothalamus, spinal cord, sympathetic nervous system, peripheral nerves. Hyperhidrosis is commonly associated with anxiety. We were studied the sweating processes in patients with chronic migraine and chronic back pain. In patients with chronic migraine we found a statistically higher degree of skin moisture in the frontal area, area of the foot and coccygeal region, while patients with chronic back pain has shown an increased degree of skin moisture in the axillary fossa, popliteal fossa and lumbar region. A percentage rate of 70% of chronic migraine patients, 85% of those with chronic back pain compared with only 20% of healthy people have shown a moderate anxiety related to sweating.

Key words: sweating, hyperhidrosis, chronic pain, chronic migraine, chronic back pain, anxiety

Резюме. Нарушения потоотделения у пациентов с хронической мигренью и с хроническими болями в спине. (Клиническое исследование)

Потоотделение является характерным для человека физиологическим процессом, имеющий важное значение в терморегуляции и детоксикации организма. Дисфункция потоотделения и терморегуляции (ангидроз, гипогидроз и гипергидроз) появляется при различных расстройствах нервной системы с участием гипоталамуса, спинного мозга, симпатической нервной системы, периферических нервов. Гипергидроз обычно ассоциируется с тревогой. Нами были изучены процессы потоотделения у больных с хронической мигренью и хронической поясничной болью. У пациентов с хронической мигренью была обнаружена статистически достоверно более высокая степень влажности кожи в лобной области, области стопы и копчика, в то время как у больных с хронической болью в спине была выявлена повышенная степень влажности кожи в подмышечной ямке, подколенной ямке и поясничной области. Около 70% больных хронической мигренью, 85% с хронической болью в спине, по сравнению с только 20% здоровых испытуемых, показали умеренную степень тревоги, связанную с потоотделением.

Ключевые слова: потливость, гипергидроз, хроническая боль, хроническая мигрень, хроническая боль в спине, тревога

Actualitatea temei

Transpirația sau sudorația este un fenomen fiziologic natural și sănătos, cu rol esențial în procesele de termoreglare și de detoxifiere ale organismului. Însă există așa fenomene ca tulburări de transpirație, din care fac parte: anhidroza, hipohidroza și hiperhidroza. Anhidroza ușoară rămâne de multe ori nedagnosticată și există foarte mulți factori care o pot genera,

inclusiv traume ale pielii, anumite boli sistemice și unele medicamente. Starea când transpirația devine abundentă și trece de limitele nevoilor fiziologice, se numește hiperhidroză [10]. După etiologie deosebim hiperhidroză primară (esențială, idiopatică) și secundară. După localizarea anatomică, hiperhidroza se divizează în localizată și generalizată. Conform rezultatelor unui studiu din SUA prevalența hiperhidrozei

în rândul populației este de 2,9%, dintre care 50,8% au hiperhidroză axilară. Aproximativ o treime din pacienții cu hiperhidroză axilară au raportat că transpirația lor este insuportabilă și deseori împiedică activitățile zilnice [13].

Hiperhidroza primară este, de obicei, localizată și implică mai frecvent fosele axilare, palmele, tălpile picioarelor sau alte zone ale corpului.

Hiperhidroza secundară este asociată cu diverse patologii, cum ar fi infecțiile, tulburările endocrine, tulburările metabolice, cancerul, afecțiunile neurologice, cefaleea, durerile intense de orice etiologie, leziunile măduvei spinării, tulburările cardiovasculare, tulburările respiratorii, tulburările de anxietate și stresul.

Scopul acestei lucrări a fost de a evalua sudoritatea la pacienții cu durere cronică (migrenă cronică și durere lombară cronică), de a determina formele ei de dereglare și gradul de impact asupra calității vieții.

Material și metode. Studiul a inclus un lot de 40 pacienți cu durere cronică cu vârsta cuprinsă între 20-65 de ani, divizați în două grupe: grupul I - 20 pacienți cu migrenă cronică și grupul II - 20 pacienți cu dureri lombare cronice, toți pacienții fiind spitalizați în INN. Lotul de control a inclus 10 persoane sănătoase. Toți subiecții au fost evaluați neurologic pentru a exclude patologii organice ale sistemului nervos. Diagnosticul de migrenă a fost stabilit în baza criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția III beta-revizuită (2013) de către un specialist în cefalei din INN, iar diagnosticul de durere lombară cronică - conform criteriilor IASP de un specialist-vertebrológ al INN.

Studiul clinic a constat din două părți, prima parte a inclus completarea de către pacienți a chestionarelor: Scala de severitate a hiperhidrozei (HDSS-The Hyperhidrosis Disease Severity Scale) [1], Indicele dermatologic al calității vieții (DLQI-The dermatology Life Quality Index) [7], Scala transpirației [9], Chestionar specific anxietății în hiperhidroză (ASQPH-The Anxiety-Specific Questionnaire in Primary Hyperhidrosis) [9].

În partea a doua a fost efectuat un studiu obiectiv de examinare a funcției glandelor sudoripare prin măsurarea umidității pielii cu un aparat special "ARAM HUVIS" în 11 puncte de aplicație.

Criteriile de includere în studiu au fost: 1) Pacienți cu durere cronică (migrenă cronică și durere lombară cronică), 2) Vârsta cuprinsă între 20-65 de ani, 3) Pacienți cooperanți.

Criteriile de excludere din studiu: 1) Alte tipuri de durere cronică decât migrena sau durerea lombară, 2) Vârsta <20>65 de ani, 3) Patologii organice neurologice, endocrine, de sistem, ale pielii, 4) Pacienți necooperanți.

Toate datele obținute au fost stocate în baza de date computerizată și analizate statistic cu ajutorul programului EPI Info.

Rezultate obținute

Analiza generală a grupelor de studiu a relevat că în grupul I cu migrenă cronică vârsta medie a constituit $42,50 \pm 2,56$ ani, grupul II (durere lombară cronică) - $47,50 \pm 2,19$ ani și grupul de control - $41,50 \pm 3,34$ ani.

A fost evaluat gradul de umiditate a pielii cu măsurătorul umidității pielii (produs de compania

Tabelul 1

Rezultatele evaluării gradului de umiditate a pielii cu măsurătorul umidității pielii în loturile de cercetare

Punctele de aplicare pentru măsurarea umidității pielii	Gr. I Migrena cronică N=20	Gr. II Dureri lombare cronice N=20	Gr. III Sănătoși N=10	P (I/II)	P (I/III)	P (II/III)
Centrul palmei	32,88±1,50	32,33±0,97	27,51±1,26	0,760	0,011**	0,007**
Talpa piciorului	35,77±1,41	27,71±1,65	30,01±2,53	0,001***	0,04*	0,443
Regiunea frontală	32,88±1,50	27,71±1,65	21,28±1,59	0,026*	0,01**	0,000***
Regiunea temporală stângă	32,47±1,23	32,47±1,23	25,32±1,45	0,087	0,001***	0,000**
Regiunea temporală dreaptă	32,33±0,97	32,47±1,21	27,66±1,57	0,927	0,013**	0,026*
Fosa axilară	38,46±0,92	44,36±1,53	33,35±0,84	0,002**	0,001***	0,000***
Fosa poplitee	38,46±0,89	45,82±1,37	34,17±1,15	0,000***	0,000***	0,01**
Regiunea sternului	31,98±1,5	35,77±1,4	17,74±0,95	0,078	0,000***	0,000***
Regiunea abdomenului	22,20±1,0	24,66±1,1	14,98±0,57	0,187	0,002**	0,000***
Regiunea lombară	18,95±1,0	24,12±1,0	20,55±1,77	0,000***	0,397	0,067
Regiunea coccigiană	24,66±1,1	19,51±0,9	20,1±1,32	0,011*	0,015*	0,729

*- diferență statistică între grupe: *- p<0,05, **- p<0,01, ***-p<0,001

“ARAM HUVIS”) în 11 puncte de aplicație repartizate pe tot corpul (tab.1): centrul palmei, talpa piciorului, regiunea frontală, regiunea temporală dreaptă, regiunea temporală stângă, fosa axilară, fosa poplitee, regiunea sternului, regiunea abdominală, lombară și coccigiană [8].

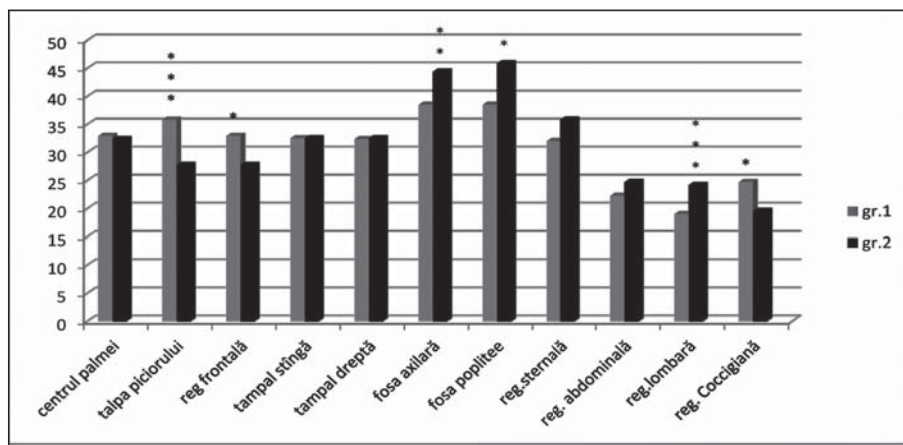
Astfel, s-au determinat diferențe statistic semnificative la comparația grupului I cu grupul II pentru următoarele puncte de aplicație: talpa piciorului (gr. I - $32,33 \pm 0,97\%$ vs. $27,71 \pm 1,65\%$ gr. II, $P=0,001$), regiunea frontală (gr. I - $32,88 \pm 1,50\%$ vs. $27,71 \pm 1,65\%$ gr. II, $P=0,026$), regiunea coccigiană (gr. I - $24,66 \pm 1,1\%$ vs. $19,51 \pm 0,9\%$ gr. II, $P=0,011$), fosa axilară gradul (gr. I - $38,46 \pm 0,92\%$ vs. $44,36 \pm 1,53\%$ gr. II, $P=0,002$), fosa poplitee (gr. I - $38,46 \pm 0,89\%$ vs. $45,82 \pm 1,37\%$ gr. II, $P=0,000$), regiunea lombară (gr. I - $18,95 \pm 1,0\%$ vs. $24,12 \pm 1,0\%$ gr. II, $P=0,000$). Aplicarea măsurătorului în centrul palmei, regiunea temporală stângă și dreaptă, regiunea sternului și abdominală a constatat absența diferențelor statistic semnificative între grupe ($P>0,05$) (fig. 1).

Analizând grupul I și III, s-a determinat prezența diferențelor statistic semnificative în toate punctele

de aplicare a măsurătorului gradului de umiditate a pielii, cu excepția regiunii lombare, unde $P>0,05$. În rest, în toate punctele de aplicare s-a obținut un grad de umiditate a pielii mai înalt în gr. I comparativ cu grupul III. Astfel, în regiunea lombară gradul de umiditate a pielii a fost mai mare la persoanele sănătoase în raport cu cei cu migrenă cronică (fig. 2).

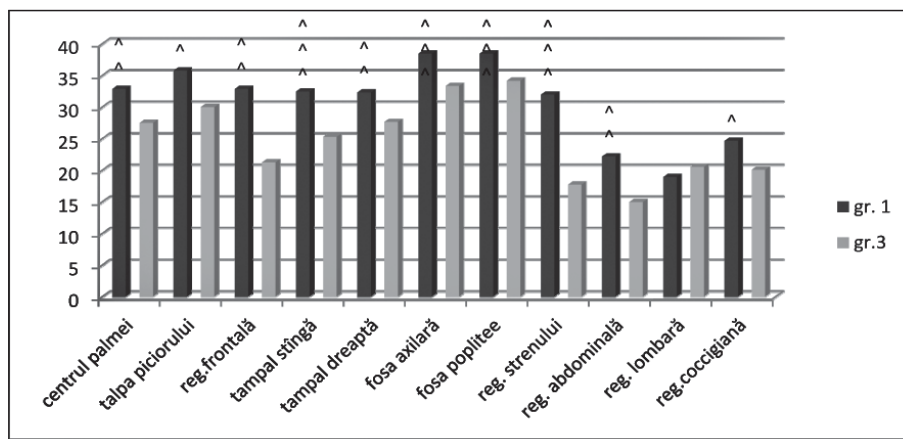
Analiza comparativă a sudorației în grupul II și III a determinat diferențe statistic semnificative pentru punctele de aplicație: centrul palmei (gr. II - $32,33 \pm 0,97\%$ vs. $27,51 \pm 1,264$ gr. III, $P=0,007$), regiunea frontală (gr. II - $27,71 \pm 1,65\%$ vs. $21,28 \pm 1,59\%$ gr. III, $P=0,000$), regiunea temporală stângă (gr. II - $32,47 \pm 1,23\%$ vs. $25,32 \pm 1,458\%$ gr. III, $P=0,000$), regiunea temporală dreaptă (gr. II - $32,47 \pm 1,21\%$ vs. $27,66 \pm 1,571\%$ gr. III, $P=0,026$), fosa axilară (gr. II - $44,36 \pm 1,53\%$ vs. $33,35 \pm 0,847\%$ gr. III, $P=0,000$), fosa poplitee (gr. II - $45,82 \pm 1,37\%$ vs. $34,17 \pm 1,159\%$ gr. III, $P=0,01$), regiunea sternului (gr. II - $35,77 \pm 1,4\%$ vs. $17,74 \pm 0,95\%$ gr. III, $P=0,000$), regiunea abdominală (gr. II - $24,66 \pm 1,1\%$ vs. $14,98 \pm 0,57\%$ gr. III, $P=0,000$) (fig. 3).

Analiza scalei de severitate a hiperhidrozei a evi-



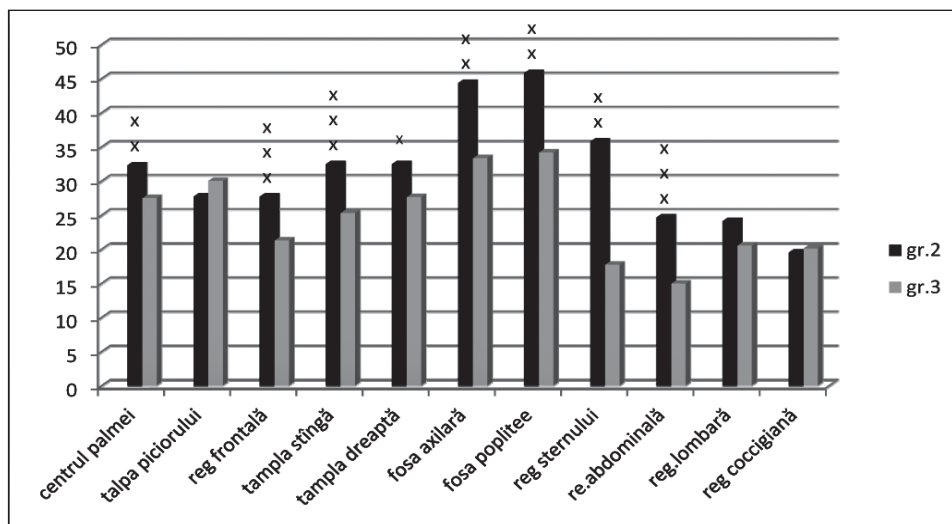
Notă: *- diferență statistic semnificativă dintre grupele I și II (*- $P<0,05$; ** $P<0,01$; ***- $P<0,001$).

Fig. 1. Analiza comparativă a sudorației în loturile de cercetare I și II.



Notă:-diferență statistic semnificativă dintre grupele I și III (^- $P<0,05$; ^^ $P<0,01$; ^^^- $P<0,001$).

Fig. 2. Analiza comparativă a sudorației în loturile de cercetare I și III.



Notă: -diferență statistic semnificativă dintre grupele II și III (x-P<0,05; xx- P<0,01; xxx-P<0,001).

Fig. 3. Analiza comparativă a sudorației în loturile de cercetare II și III.

dențiat faptul că la 10% dintre pacienții cu migrenă cronică și la 40% pacienți cu durere lombară cronică transpirația lor era apreciată ca fiind insuportabilă, cu un impact important asupra activităților zilnice în comparație cu grupul de control (persoane sănătoase) unde 50% din subiecți au menționat, că transpirația nu le afectează activitățile cotidiene. Scala transpirației a demonstrat că 5% din pacienții cu migrenă cronică și 30% din cei cu durere lombară manifestă un stres moderat provocat de transpirație. Stres sever nu a avut nici o persoană din loturile studiate.

Analiza chestionarului specific anxietății în hiperhidroză a demonstrat că 30% din gr. I, 15% din gr. II și 80% din gr. III au o anxietate ușoară față de transpirație. O rată procentuală de 70% din gr. I, 85% din gr. II și 20% din gr. III manifestă o anxietate moderată față de transpirație.

Discuții

Rezultatele obținute în studiul efectuat au demonstrat utilitatea aplicării metodei de măsurare a gradului de umiditate a pielii în cercetarea tulburărilor de sudorație la pacienții cu migrenă cronică și dureri lombare cronice, aducând argumente statistic semnificative.

Această problemă este slab studiată în populația de migrenoși cronici și celor cu dureri lombare cronice și necesită cercetări avansate.

Evaluarea siderației pacienților cu migrenă cronică, pacienților cu dureri lombare cronice și a unui lot de persoane sănătoase efectuată în studiul nostru a determinat diferențe statistic semnificative între aceste grupe. Acest fapt sugerează un grad mărit de umiditate a pielii la pacienții cu durere cronică față de grupul sănătos, cauza ținând, posibil, de o dereglare hormonală, o hiperemotivitate sau un dezechilibru al sistemului nervos vegetativ. La pacienții cercetați, cu

migrenă cronică și dureri lombare cronice, am putea afirma că gradul mărit de umiditate al pielii este determinat de dezechilibrul sistemului nervos vegetativ, manifestat prin dominanța simpaticului, declanșat prin emotivitate crescută, anxietate, stres psihoemoțional.

Conform rezultatelor unui studiu național din SUA prevalența hiperhidrozei în rândul populației este de 2,9% (6800 persoane cu hiperhidroză din 234.500 studiate), printre care 50,8% acuzau hiperhidroză axilară. Aproximativ o treime din pacienții cu hiperhidroză axilară a raportat că transpirația lor este insuportabilă și deseori împiedică activitățile cotidiene [13]. Alte cercetări au stabilit că hiperhidroza palmară și plantară se întâlnește mult mai frecvent în Japonia decât în alte țări, în această zonă geografică ea având o prevalență de 20 de ori mai mare decât în mediu pe glob [5, 6].

În studiul efectuat pe 850 pacienți cu hiperhidroză localizată, 62% dintre ei au afirmat că transpirația abundentă a început înainte de pubertate, 33% - de la pubertate și în 5% cazuri a debutat în timpul vieții adulte [3,13].

Altă cercetare a constatat la compararea pacienților cu hiperhidroză primară palmară și axilară cu un grup de control, că la propunerea de a număra în gând, ca test de stres, la pacienții cu hiperhidroză a avut loc accentuarea activității simpaticice în raport cu lotul de persoane sănătoase [5].

În 90% din cazuri la pacienții cu hiperhidroză axilară s-a observat o stare emoțională afectată, iar 70% dintre aceștia își schimbau hainele de mai multe ori pe zi. Rezultatele unui studiu din SUA demonstrează că printre pacienții cu hiperhidroză axilară 38% sunt descurajați în activitățile zilnice, 34% - se consideră nefericiți, iar 20% - sunt depresivi [12].

Concluzii

1. Studiul realizat a demonstrat că pacienții cu durere cronică (migrenă cronică, durere lombară cronică) prezintă un grad majorat de umiditate a pielii în raport cu persoanele sănătoase.

2. La pacienții cu migrenă cronică s-a constatat un grad statistic semnificativ mai înalt de umiditate a pielii în regiunea frontală, a tălpii piciorului și coccigiană, pe când la pacienții cu durere lombară cronică s-a evidențiat un grad majorat de umiditate a pielii în regiunea fosei axilare, fosei poplitee și lombară (statistic semnificativ).

3. O rată procentuală de 70% dintre pacienții cu migrenă cronică, 85% dintre cei cu durere lombară cronică în comparație cu doar 20% dintre persoanele sănătoase manifestă o anxietate moderată față de transpirație.

4. Majorarea sudorației la pacienții cu durere cronică este, probabil, determinată de dezechilibrul sistemului nervos vegetativ, manifestat prin dominanța simpaticului, declanșat prin emotivitate crescută, anxietate, stres psihoemoțional. Elucidarea relației dintre migrena cronică, durerea lombară cronică și tulburările de sudorație constituie o problemă neurologică complicată, fiind necesare studii ulterioare avansate în acest domeniu.

Bibliografie

1. A Comprehensive Approach to the Recognition, Diagnosis, and Severity-Based Treatment of Focal Hyperhidrosis: Recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee, Dermatologic Surgery, August 2007, pages 908-923.

2. Adar R., Kurchin A., Zweig A., Mozes M. Palmar hyperhidrosis and its surgical treatment: a report of 100 cases. *Ann Surg.* 1977;186:34-41.

3. Airman R.S., Schwartz R.A. Emotionally induced hyperhidrosis. *Cutis.* 2002;69:336-338.

4. Drott C., Gothberg G., Claes G. Endoscopic tran-

sthoracic sympathectomy: an efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:78-81.

5. Iwase S., Ikeda T., Kitazawa H., Hakuui S., Sugeno J., Mano T. Altered response in cutaneous sympathetic outflow to mental and thermal stimuli in primary palmo-plantar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst.* 1997.

6. Lai Y.T., Yang L.H., Chio C.C., Chen H.H. Complications in patients with palmar hyperhidrosis treated with transthoracic endoscopic sympathectomy. *Neurosurgery.* 1997;41:110-113.

7. Naumann M.K., Hamm H., Spalding J.R., Kowalski JW, Lee JT. Comparing the quality of life effect of primary focal hyperhidrosis as assessed by the Dermatology Life Quality Index (DLQI). Paper presented at the July 2003 meeting of the American Academy of Dermatology; July 25-29, 2003; Chicago, HI.

8. Pierre G. Agache, Philippe Humbert, Howard I. Maibach. Measuring the Skin. 2004 Section 4, 302-311.

9. R. Ramos,a,b J. Moya,a,b V. Turyn,c J. Pîrgeț,a R. Villalonga,d R. Morera,a V. Perna,a and G. Ferrera, ORIGINAL ARTICLES, Primary Hyperhidrosis and Anxiety: a Prospective Preoperative Survey of 158 Patients, 2003.

10. Keller, Sekons, Scher, Bookbinder, Portenoy (HYPERQUE), Hyperhidrosis scale 1998.

11. Robert D Fealey, John L. D. Atkinson, And William P. Cheshire, Jr. Hyperhidrosis and Anhidrosis. *Clinical autonomic disorders.* CHAPTER 39, 560-578.

12. R. K.M., Cantor R.M., Lange K.L., Ahn S.S. Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. *J Vase Surg.* 2002;35:382-386.

13. Stratton D.R., Kowalski J., Glaser D.A., Stang P. Impact of daily activities in the US for individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national consumer panel. Poster presentation at the Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 21-26, 2003; San Francisco, Calif. Poster abstract P3 63.

14. Stratton D.R., Kowalski J.W., Glaser D.A., Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241-8.

COMORBIDITIES AND SIDE EFFECTS OF THE IMUNOMODULATORY TREATMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS

C. Grosu¹, E. Mitropoulou², C.D.Popescu³, D. Alexa⁴,

¹Assistant Proffesor, University of Medicine and Pharmacy „Gr. T. Popa” Iasi, Romania,

²Neurologist, Marine Hospital Athens, Greece,

³Proffesor of Neurology, University of Medicine and Pharmacy „Gr. T. Popa” Iasi, Romania,

⁴Assistant Proffesor, University of Medicine and Pharmacy „Gr. T. Popa” Iasi, Romania

Summary

Multiple sclerosis is a demyelinating, neurodegenerative disease of the central nervous system, that affects the young adult and is associated with a high degree of disability. Physical and mental comorbidity and adverse health behaviors are common in patients with MS. Comorbidities and health behaviors are associated with adverse outcomes in MS and should be considered in the assessment and management of patients with MS.

We have studied a group of 150 MS patients treated with immunomodulators inside the Romanian national MS treatment programme. The patients we analysed corresponded to the available literature in matters of number, age and sex. We searched for associated pathology and side effects of the treatment. After selecting and statistically analyzing the data we concluded that dyslipidemia was the most common comorbidity, followed by hyperglycemia and vertebral hernia. The presence or not of a comorbidity before the treatment does not relate to the EDSS score ($p < 0.05$). Thus the presence or not of an associated pathology during 7 years of immunomodulatory treatment does not affect the patient's EDSS score and disability. The most frequent side effects in our study were anemia, thrombocytopenia, raised liver enzymes, dyslipidemia, lymphocytopenia and neutropenia. The anemia was a mild one, with no significantly decrease haemoglobin and hematocrit levels. The same is observed with the liver enzymes, while the increase in SGOT and SGPT values are 40% increase in comparison with the maximum accepted normal value. Summarizing the results of the side effects, it seems that as time of treatment rises, the side effects free patients decrease in actual number.

Key words: multiple sclerosis, comorbidities, side effects

Introduction

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory demyelinating, neurodegenerative disease of the central nervous system, characterised by the destruction of myelin sheaths of the nerve fibers with a relative sparing of the axons, the infiltration of inflammatory cells in a perivascular and paravenous distribution and the formation of plaques mainly in the white matter in specific places. This neurological pathology affects 2,5 million young adults worldwide and in the USA 200 new patients are diagnosed with MS every week, according to the national MS society. In Romania, the incidence raised in the last years and because it is a disabling disease among the young population (20th and 30th decade) there are many studies involving MS. Besides the pathology and the disability that MS has, these patients come with other diseases and comorbidities, quite frequent also [1].

In a study conducted in France by Fromont et al, published in 2013, among 22,087 patients, 653 (3%) had a comorbidity status diagnosed at the same time as MS. Of these comorbidities, 86.8% could be grouped into five main categories: psychiatric disease (40.2%), autoimmune disease (24.5%), cardiovascular disease (16.2%), cancer (12.2%), and metabolic disease (9.0%). Psychiatric disorders and diabetes were more frequent in MS patients than in the general population of the same age [2]. Canadian scientist Marrie and Hanwell researched the general health issues in MS and concluded that mental comorbidity is common in MS; depression has a lifetime prevalence of 50%, while anxiety has a lifetime prevalence of 36%. Physical comorbidity is also common, with the most frequently reported conditions including hyperlipidemia, hypertension, arthritis, irritable bowel syndrome, and chronic lung disease. Fracture risk is increased among patients with MS because of an increased risk of osteoporosis and propensity for falls. Vitamin D insufficiency is common and may contribute to increased fracture risk and increased disease activity. Comorbidities

and smoking are associated with diagnostic delays, increased disability progression, lower health-related quality of life, and lower adherence to treatment [3].

There are many theories about the etiology of MS but none proved to be the certain one. Thus the treatment for MS is not one curative, but instead trying to modulate the immune response. According to major populational studies so far the immunomodulatory treatment proved to modify the natural evolution of this disease, by lowering the relapse rate and the disability after a relapse, prolonging in this way the handicap free duration and quality of life for MS patients. But, this treatment comes with side effects, mostly manageable [4].

The immunomodulatory treatment for MS is composed by interferons, glatiramer acetate and natalizumab. The interferons (IFN) are anti-inflammatory cytokines and they are one of the body's earliest responses to a viral infection. Additionally, they present antineoplastic and immunomodulatory activity, by regulation of cell growth and proliferation, and modulation of immune responses [5]. Interferons are classified according to the cell type from which they were initially delivered. The MS therapy uses INF β 1a and 1b under different commercial names. The adverse effects of IFN administration are many. The most frequent one is the flu like syndrome that occurs in 50% of the treated patients. This includes fever, chills, weakness, fatigue, myalgia and arthralgia. The flu like syndrome may follow each injection, but it does not last more than 24 hours and it occurs mainly during the first weeks or months of treatment and after many repeated doses the drug becomes well tolerated. In some few cases, the symptoms persist and the discontinuation of therapy should be considered. Another side effect are the reactions at the injection sites, in 90% of patients, like pain, redness, induration and rarely, skin necrosis. Other side effects include headache, dizziness, agitation, insomnia and anxiety. Depression is common, with rare suicidal behaviour. Myelosuppression occurs frequently and

may be dose limited. Gastrointestinal symptoms like nausea, vomiting, diarrhoea and anorexia appear often. Biological side effects include increased liver enzymes, low leucocytes, renal toxicity, proteinuria [6, 7].

Glatiramer acetate is a synthetic mixture of random acetate salts of polypeptides, which are composed of four naturally amino acids L-alanine, L-glutamic acid, L-lysine and L-tyrosine. Practically glatiramer acetate is a myelin basic protein fragment (MBP) and in MS was designed to inhibit the T-cell response to MBP, and also to inhibit the possible autoantigenes and cross-react with MBP. The side effects of glatiramer acetate are minimal and it is generally well tolerated. The primary side effect is the local injection site reactions that occur in 90% of patients. They consist of erythema with or without induration, brief pain, subcutaneous lipoatrophy, but never skin necrosis. Another self-limiting post-injection reaction with flushing, sweating, throat constriction, chest tightness, dyspnea, anxiety and palpitation that last up to 30 minutes are reported in almost 30% patients. Other experienced side effects include vasodilatation, asthenia, infection, pain, nausea, arthralgia and hypertonia [8]. The difference between IFN and glatiramer acetate is that some patients treated with IFN can develop neutralising antibodies to IFN and therefore the drug will not be able to maintain its functions. Also both therapies are considered to be teratogenic and should not be administered during pregnancy [9].

Natalizumab is a monoclonal antibody, an antagonist of the $\alpha 4$ integrin which is expressed on the surface of the inflammatory lymphocytes and monocytes. By binding to this protein, natalizumab increases the circulating pre-B and B-cells, and therefore the CD19+ mature B cells, decreasing in this way the manifestations of disease activity and inflammation [10]. More precisely, it was observed a 66% reduction of relapses, while 76% of patients were relapse free, the MRI lesions decreased by 92% and the number of T2 lesions was reduced by 80% according to the AFFIRM study [11]. Among the adverse effects of natalizumab is the production of antibodies against it. In the AFFIRM trial, antibodies were detected in 8% of patients at the beginning of treatment and in 88% of patients after the first 12 weeks of treatment. Other side effects include headache, nausea, urticaria and low leucocytes count. The most important adverse effect in positive JC virus patients is the developing of the multifocal leukoencephalopathy, which untreated leads to death. The risk of developing this pathology is estimated to be one person from every 1000 patients treated for an average of 17.9 months [12].

Material and method

The main goal for this study was to observe the adverse effects of the immunomodulatory treatment on MS patients, but also to register the associative pathology they presented. The 150 patients included in this study were in the evidence of the Neurology Clinic in the Clinical Rehabilitation Hospital and also treated inside the Romanian National MS Treatment Programme. The criteria that was defined for the selection of patients to enter this study was the following:

- Age between 18 and 60 years old
- Confirmed MS diagnosis
- Relapsing remitting or secondary progressive form of MS
- Agreement from patients that their personal data and the results of this study could be used for further observations and publications.

The method used was clinical examination, together with the detailed medical and family history, EDSS score determination and biological (blood) analyses. The medical history was necessary in order to determine the comorbidities of the patients, the life style and risk factors. The clinical examination was performed to establish the EDSS score and to take blood for the biological analyses. All data were analyzed in SPSS.20 statistical programme.

Results

We have studied 150 patients from the records of the Neurology Clinic inside the Clinical Rehabilitation Hospital Iasi, among which 38 were receiving Avonex (IFN β -1a), 41 patients were treated with Rebif (IFN β -1a), 34 with Copaxone (glatiramer acetate) and 37 with Betaferon (IFN β -1b).

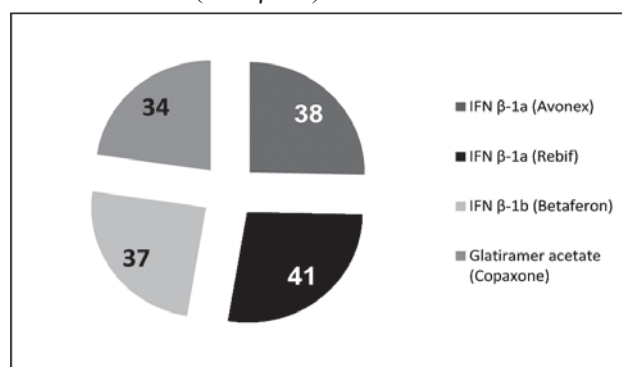


Figure 1. *Distribution of the immunomodulatory treatment*

The associated pathology (comorbidities) was studied in order to observe whether other diseases than MS may influence the treatment outcome or the progression of the disease. The following table consists of the associated pathology that was met in our patients during the years of treatment. It is demonstrated that total sample, the actual frequencies

of the cases and the percentages of every case. As we notice from a total sample of 150 patients only 71 had no associated pathology (47,3%). This means that one out of two patients had an associated pathology. On the other hand the 25,3% of the patients was confirmed to have dyslipidemia and 8,7% hyperglycemia.

Table 1

Distribution of the comorbidities in our study

Comorbidities	Actual frequencies	Percent-ages
No comorbidities	71	47,3%
Dyslipidemia	38	25,3%
Hyperglycemia	13	8,7%
Vertebral hernia	9	6%
Arachnoid cyst	6	4%
Iron deficiency anemia	6	4%
Hypertension	5	3,3%
Obesity	3	2%
Undefined neoplasia	3	2%
Hepatitis B	3	2%
Thyreoidopathy	2	1,3%
Osteoporosis	2	1,3%
Other (ulcer, osteonecrosis, venous insufficiency, Raynaud syndrome, arhythmias, tuberculosis, uterine fibroma, Lyme disease)	15	10%

Considering the tabel above we can conclude that dyslipidemia is the most common comorbidity, followed by hyperglycemia and vertebral hernia. Proceeding with the analysis we will examine if the associated pathology influenced the EDSS score. As we will notice in the following statistical tables the estimated value of the EDSS score before the treatment for those patients with associated pathology is 2.14 and for those with no associated pathology

2.24. The deviation is estimated at 0.09, which is not considered statistically significant. Thus the presence or not of a comorbidity before the treatment does not relate to the EDSS score ($p < 0.05$).

Table 2

Group statistics fro EDSS and associative pathology

No associated pathology	N	Mean	Std. deviation	Std. Error Mean
EDSS yes	71	2,1479	.93787	.11130
No	79	2,2405	1,08489	.12206

In the following tables we have examined the influence of associated pathology on the EDSS score after a period of 7 years of immunomodulatory treatment. As we noticed the estimated mean value of the EDSS for those patients with associated pathology is 3.00 and for those with no associated pathology is 2.4. The deviation is estimated at 0.59 which is not considered statistically significant. Thus the presence or not of an associated pathology during 7 years of immunomodulatory treatment does not affect the patient's EDSS score and disability.

Table 3

Group statistics for EDSS at 7 years of treatment and associative pathology

No associated pathology	N	Mean	Std. deviation	Std. Error Mean
EDSS 7y yes	7	3,000	1,32288	.50000
No	11	2,4091	1,48017	.44629

As for the side effects of the immunomodulatory treatment, first we analysed the patients whose period

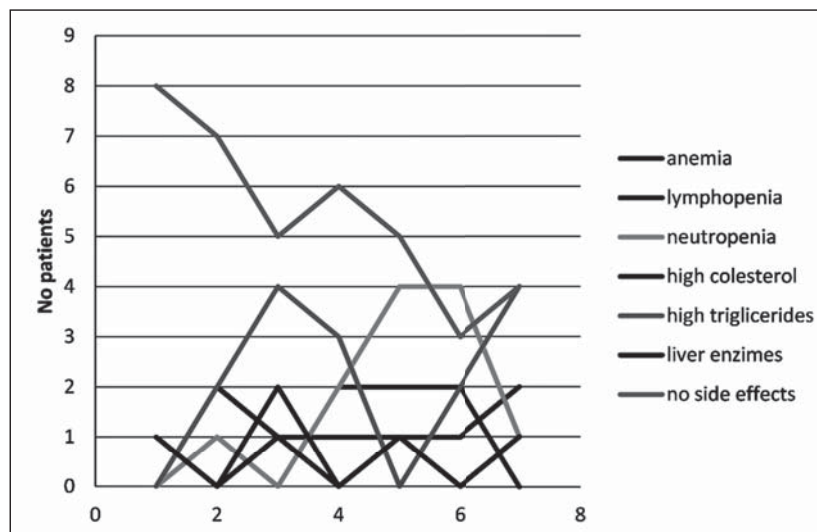


Figure 2. Side effects of 7 years treated patients.

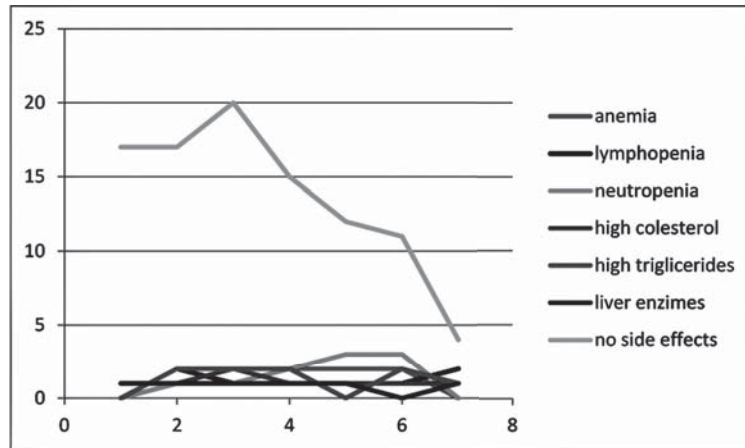


Figure 3. Side effects for 6 years treated patients.

of treatment lasted 7 years. The figure below depicts the fact that the side effects fluctuated during the whole period. There are periods with a few cases and other periods with much more side effects cases. Beyond these, the total cases of patients with no side effects decrease significantly during the whole period. More specifically, at the beginning of the treatment there were 8 patients with no side effects, when in the end there were only four with no side effects.

Secondly, we will deal with those patients whose period of treatment lasted 6 years. Speculating the figure below is obvious that the side effects fluctuate during the whole period, but there seems to be an increase of the side effects such as decreased neutrophils levels and liver enzymes. Beyond this, the total cases of patients with no side effects have a decrease during the period of the third to the sixth year.

Finally, we will deal with those patients whose period of treatment lasted 3 years. Examining the figure below is obvious that the side effects are mostly stable. The total cases of patients with no side effects decreased from 12 to 10. Because of the small period of time (3 years) we cannot exclude reliable and unbiased results, but all side effects seem to be stable.

Discutions

First of all, after the primary statistical analysis we concluded that our group of patients was an omogenous one and that it reflected the literature in matters of age and sex. Although we have examined a lot of parameters in this group, in this article we will refer to associated pathology and to the side effects of the immunomodulatory treatment. Until the first year of treatment the EDSS score seemed to be quite stable. However, with slight fluctuations the EDSS score started to mildly increase up to 2,63 in the seventh year of treatment, results that were similar to the literature. The statistical significance is not important and thus, we presume that the EDSS score remained stable during all years of treatment with a slight tendency of increasing, but did not influenced the associated pathology or the side effects of the treatment. Also, the duration of the treatment did not influenced the EDSS score in any administrated medication of this study.

Concerning the associated pathology that was observed in our patients during the years of treatment, it is documented that 53,7% of the total sample presented an additional pathology. The most frequent of all was dyslipidemia, which reached the percentage of 25,3%, followed by hyperglycemia

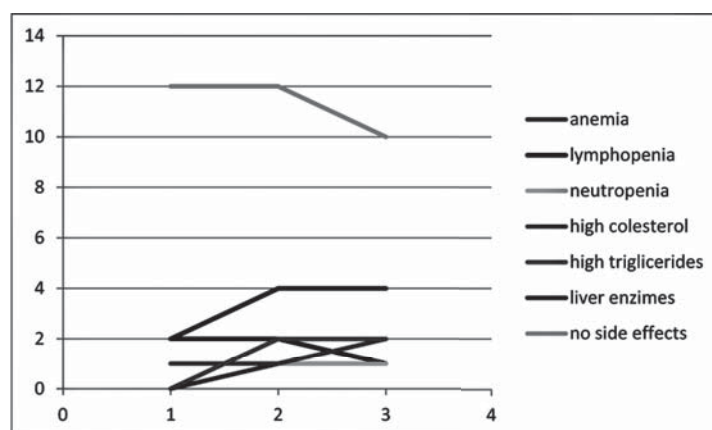


Figure 4. Side effects for 3 years treated patients.

(8,7%). Vertebral hernias in cervical or lumbar spinal column, associated with laminectomies or spondylofussion was found in 6% of our patients. Further, 4% of them were suffering from arachnoid cyst and iron deficiency anemia. The one in 6 patients with arachnoid cysts developed epileptic convulsions during the fourth year of treatment. However, his EDSS score or his annual relapse rate was not influenced by the underlying disease. Hereditary diseases like Gilbert syndrome, Charcot Marie Tooth Neuropathy and Venous Insufficiency were also recorded, as well as idiopathic diseases like Raynaud syndrome. Finally, there were also one case of infection with H1N1 virus, Hepatitis B, Lyme disease and tuberculosis.

Another interesting point of the comorbidities analysis is the metabolic diseases. As it is already mentioned, 25,3% of the patients developed dyslipidemia and 8,7% hyperglycemia. Additionally, three patients of our group were obese and on the other hand another two women lost a lot of kilos during the first year of treatment. However, we cannot correlate a specific medication with the metabolic syndrome, since approximately the actual numbers of medication and dyslipidemia or hyperglycemia are the same. After detailed analysis of the EDSS score in relation to the associated pathology, it is concluded that the EDSS score is not influenced by the existence of other than MS disease, either hereditary or idiopathic, or metabolic, neoplasias, vascular disease and infections.

As regard to side effects, the group of patients with seven years of treatment, does not present side effects in the first year of treatment. However, as time goes by, side effect's percentage rise. Anemia, raised liver enzymes and dyslipidemia are the most common side effects. In patients who were treated for 6 years, the side effects appearance seem to rise over time. Adverse events like decreased neutrophilia and increased liver enzymes are most often met, followed by anemia and dyslipidemia. In the 3 years treated group of patients, the side effect free number of cases seems to decrease through the years. Thrombocytopenia and raised liver enzymes are the most commonly met pathological side effects. However, it is estimated that in this specific group of patients the side effects remain stable.

Summarizing the results of the side effects, it seems that as time of treatment rises, the side effects free patients decrease in actual number. The most frequent side effects are anemia, thrombocytopenia, raised liver enzymes, dyslipidemia, lymphocitopenia and neutropenia. As to anemia, it is a mild one, with no significantly decrease haemoglobin and hematocrit

levels. The same is observed with the liver enzymes, while the increase in SGOT and SGPT values are 40% increase in comparison with the maximum accepted normal value.

Conclusions

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory demyelinating, neurodegenerative disease of the central nervous system, that affects the young adult and is associated with a high degree of disability if not treated. There is no curable treatment but the immunomodulatory one is aimed in decreasing the relapse rate and the disability following the relapse. Physical and mental comorbidity and adverse health behaviors are common in patients with MS. Comorbidities and health behaviors are associated with adverse outcomes in MS and should be considered in the assessment and management of patients with MS.

The group of patients we analysed corresponded to the available literature in matters of number, age and sex. We concluded that dyslipidemia was the most common comorbidity, followed by hyperglycemia and vertebral hernia. The presence or not of a comorbidity before the treatment does not relate to the EDSS score ($p < 0.05$). Thus the presence or not of an associated pathology during 7 years of immunomodulatory treatment does not affect the patient's EDSS score and disability.

The most frequent side effects in our study were anemia, thrombocytopenia, raised liver enzymes, dyslipidemia, lymphocitopenia and neutropenia. The anemia was a mild one, with no significantly decrease haemoglobin and hematocrit levels. The same is observed with the liver enzymes, while the increase in SGOT and SGPT values are 40% increase in comparison with the maximum accepted normal value. Summarizing the results of the side effects, it seems that as time of treatment rises, the side effects free patients decrease in actual number.

References

1. The M.S. National Society – The M.S. Disease. Modifying Medications Brochure 2013
2. Fromont A., Binquet C., Rollet F., Despalins R., Weill A., Clerc L., Bonithon-Kopp C., Moreau T. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol*. 2013;260(10):2629-37.
3. Marrie R.A., Hanwell H. General health issues in multiple sclerosis: comorbidities, secondary conditions, and health behaviors. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19(4 Multiple Sclerosis):1046-57.
4. Wiendl H., Toyka K.V., Rieckmann P., Gold R., Hartung H.P., Hohfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255(10):1449-1463.

5. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498-1504.
6. Durelli L., Verdun E., Bergui M., Versino E., Ghezzi A., Montanari E., Zaffaroni. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359:1453-1460.
7. Xiao H. et al. A Novel PEGylated Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis: Safety, Pharmacology, and Biology. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(6):798-808.
8. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1268-1276.
9. Lawrence D. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39(3) 285-294.
10. Centoze D., Furlan R., Gasperini C., Salvetti M., Battistini L. Early relapses after the first dose of natalizumab in active multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 2008;14(8):1137-1138.
11. Calabresi P.A., Giovannoni G., Confavreux C., Galetta S.L. et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: Results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007;69:1391-1403.
12. Goodin D.S. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: update and clinical implications. *Neurology* 2008;71:S8-S13.

THE UTILITY OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN ASSESSING THE CORTICOTHERAPY EFFICIENCY IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS DURING RELAPSE

Daniela-Marilena Trofin^{1,2}, Orest Bolbocean¹, Dan Trofin², Doru Baltag²,

**¹University of Medicine and Pharmacy „Grigore T. Popa” Iasi, Romania, Faculty of General
Medicine, Department of Neurology,**

²The Rehabilitation Hospital, Iasi, Romania, Neurology Clinic

cdpopescu@ssnn.ro

Summary

Multiple Sclerosis (MS) is the most frequent chronic neurologic pathology diagnosed in young adults. The demyelinating process leads to axonal myelin loss, causing axonal and glial neuronal dysfunctions, clinically manifested by relapse. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a noninvasive method useful in assessing corticospinal tract dysfunctions in Multiple Sclerosis patients, by recording the prolonged central motor conduction time (CMCT), the increase of the motor threshold and also the reduction in amplitude of the motor evoked potential (MEP). Thus, stimulating the cortical motor area will determine a recordable response characteristic for the electrophysiological behavior of the pyramidal tract. We investigated 37 MS patients with relapse, manifesting by motor deficit, performing TMS prior to receiving corticosteroids (1000 mg intravenous Methylprednisolone daily, for 5 days), 5 days afterwards and also after one month from the treatment. 26 patients presented both electrophysiological and clinical improvement after therapy, whereas 11 patients did not show any electrophysiological improvement, in spite of a slight amelioration of the symptoms. TMS proves to be a sensitive tool for investigating the relapse and the corticotherapy efficiency.

Key words: TMS, multiple sclerosis, relapse, corticotherapy

Introduction

Multiple Sclerosis (MS) is characterized by inflammation, demyelination and gliosis. The clinical value is attributed to the lesions that result depending on their dissemination in time and space. The relapse is the clinical and electrophysiologic expression of the demyelinating process. In MS the deficits resulted during the relapse can be present for a certain period of time, with either partial or complete amelioration. One of the characteristics of MS is that a relapse can be associated with a totally different type of deficit compared to the previous ones, thus in time, residual

deficits can add to the main clinical picture of the disease.

In establishing a proper diagnosis, even though magnetic resonance imaging (MRI) is superior to evoked potential (EP), especially related to demyelinating lesions located periventricularly, EP are to be preferred in following the progression of the disease, due to their practical use in investigating nervous conduction. Subclinical lesions can be described this way, not to mention the possibility of future predicting of the long term course [1].

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a

modern and useful method, destined to investigate various neurological disorders such as MS, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and other cerebrovascular diseases, available in its actual form since 1985 [5]. By the use of repetitive stimulation, it can be also used in treating depression as well as other conditions, therapeutic approaches being expected to be established in the closest future [9]. Synaptic long-term potentiation (LTP), the possibility of restoring membrane excitability for neurons that no longer possess a part of their synaptic inputs, explored by TMS, is another promising research direction, as it seems that the LTP reserve tends to contrast the progression of disabling deficits in MS [2].

TMS is useful for examining the corticomotor conduction especially in the hand and leg of MS patients with motor deficit, the idea of monitoring the effects of steroids on cortical excitability by investigating the motor evoked potential (MEP) already showing promising results [4,6,7].

The aim of the present study is to determine the MEP modifications of 37 Relapse Remitting MS (RRMS) patients during relapse, by performing TMS prior to, 5 days after and 1 month after the initiation of treatment with methylprednisolone.

Material and methods

We investigated 37 RRMS patients with relapse, with medium age of 37.6 ± 9.46 years. 9 patients presented motor deficit on either right or left side of the body, 14 patients had motor deficit manifesting through paraparesis, 11 patients accused sensory symptoms (paresthesias and formications in both upper and lower limbs) and a minimal hemiparetic deficit, and 3 patients presented monoparetic motor deficit. According to the affect of the pyramidal tract, the Expanded Disability Status Scale (EDSS) had different values: 14 patients with EDSS 2 (37.83%), 8 patients with EDSS 2.5 (21.6%), 6 patients with EDSS 3 (16.1%), 5 patients with EDSS 3.5 (13.55%) and 4 patients with an EDSS of 6 (10.9%). The medium EDSS was 3.4 ± 3.4 . In the 37 patients group the EDSS varied from 2 to 6.

The patients with relapse were investigated by TMS prior to and after receiving corticosteroids (Methylprednisolone 1000 mg intravenous, daily, for 5 days). The TMS after corticotherapy consisted in examination after the 5 days, and after one month.

TMS was performed with a Magstim Rapid® device (Magstim Co. Ltd, Whitland, Dyfed, UK). We used the butterfly shaped and the round coil. The butterfly shaped coil has a diameter of 7 cm, and is able of generating a magnetic field of up to 1.2 Tesla. The round coil generates a cone shaped magnetic

field, performing a diffuse stimulation. This is the reason why this particular coil is preferred in clinical practice for the stimulation of the cervical and lumbar areas. The MEP was collected from the abductor digiti minimi muscle and tibialis anterior muscle, using surface electrodes.

In order to demonstrate the utility of TMS in following the efficacy of corticotherapy in MS patients with relapse, we measured the motor conduction latency (MCL) and the central motor conduction time (CMCT) from the two cerebral hemispheres, before and after receiving corticosteroid treatment. For the central cerebral stimulation we used the butterfly coil, stimulating in turn the right and the left hemisphere, and collecting information from the abductor digiti minimi muscle. The stimulation for the lower limbs was similar, with difference consisting in collecting the information from the tibialis anterior muscle. For the cervical and lumbar stimulations we used the round coil, stimulating at C7 respectively at L5 level, and collecting information from abductor digiti minimi for the upper limbs, and from tibialis anterior for the lower limbs.

The statistic analysis was performed by applying the Paired-Samples T Test statistic procedure, using SPSS 17 through Analyse – Compare Means – Paired Samples T Test protocol.

Results

The statistic analysis revealed an amelioration of the MEP latency and a discrete amelioration of the CMCT after stimulating the mentioned areas in 26 patients. In 11 patients there were no latency or CMCT improvements, the values obtained possessing no statistic significance.

For the upper limbs, the CMCT for the left hemisphere was 10.14 ± 1.3 before corticotherapy, 10.6 ± 0.67 5 days afterwards and 10.3 ± 0.58 after one month. The MCL for the left hemisphere was 24.85 ± 0.96 miliseconds prior to corticotherapy, 24.62 ± 0.9 5 days after, and 23.58 ± 1.17 after one month, with $p < 0.003$.

The CMCT on the right hemisphere before corticotherapy 10.31 ± 1.39 , 5 days after corticotherapy 10.46 ± 1.19 , and one month afterwards 10.25 ± 1.04 . The left cortical latency before the corticotherapy was 24.40 ± 0.89 ; 5 days after: 23.66 ± 0.70 , and one month later 22.58 ± 0.9 , $p < 0.001$.

At cervical level on the right, the values before corticotherapy were 13.04 ± 0.33 , 12.9 ± 0.30 5 days after, and 12.59 ± 0.3 after one month, with $p < 0.001$.

At cervical level on the left, the values before the corticosteroid therapy were 12.36 ± 0.41 , 5 days after therapy 12.57 ± 0.39 and 12.17 ± 0.40 one month afterwards, with $p < 0.001$.

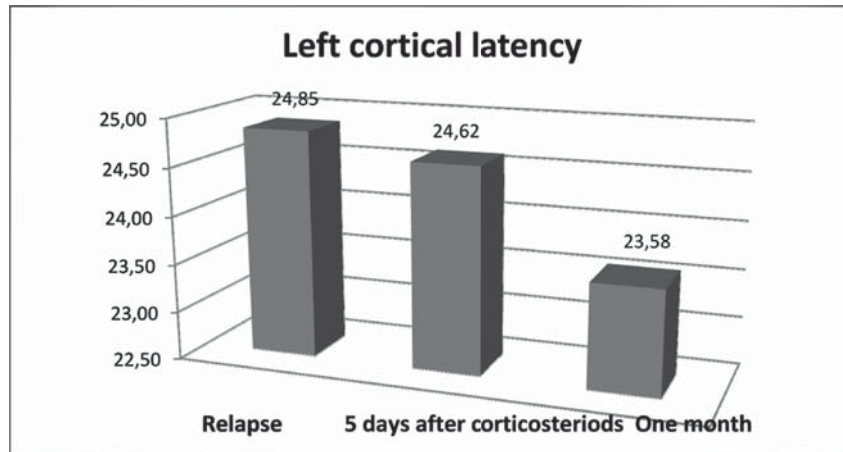


Figure 1. Modification of the MEP latency measured at cerebral level for the left hemisphere. The vertical column represents the latency's values.

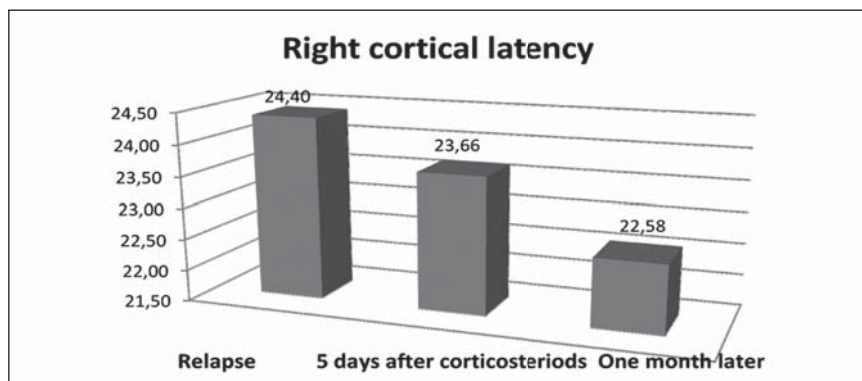


Figure 2. Modification of MEP latency at left cerebral hemisphere level.

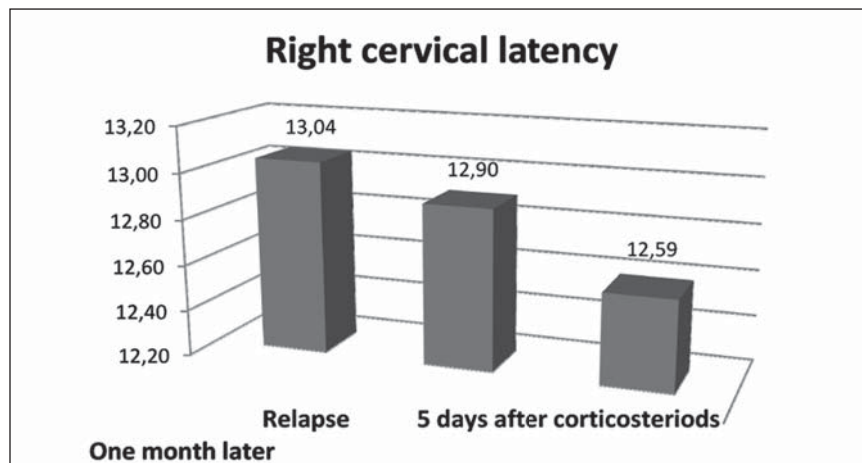


Figure 3. The modification of the MEP latency at cervical level on the right.

In the lower limbs, on the right, the cortical latency before corticotherapy was 34.3 ± 2.7 , 5 days after was 33.5 ± 2.2 and one month later was 32.3 ± 2 , with $p < 0.003$. On the left, before steroids the values were 33.96 ± 2.6 , 5 days later they were 33.4 ± 2.3 and one month later 33 ± 1.9 , with $p < 0.003$. The CMCT on the right side was 20.58 ± 3.44 before therapy, 20.3 ± 3.1 5 days later, and 20.15 ± 2.99 one month later. On the left side, the CMCT was 18.95 ± 4.01 before treatment, 18.92 ± 3.7 5 days later and 18.6 ± 3.1 one month later.

At lumbar level on the right side the values were: 12.92 ± 0.6 , 12.22 ± 0.41 and 11.11 ± 0.37 , according to the three moments of measurement, with $p < 0.001$.

At lumbar level on the left side, the values were: 12.79 ± 0.54 initially, 12.34 ± 0.41 after 5 days, and 11.27 ± 0.4 one month later, with $p < 0.001$.

Among the 26 MS patients with relapse, a positive influence of the corticotherapy, with statistic significance, is represented by the modifications of the MEP latencies both on the right and left, after 5 days, respectively one month of corticosteroid

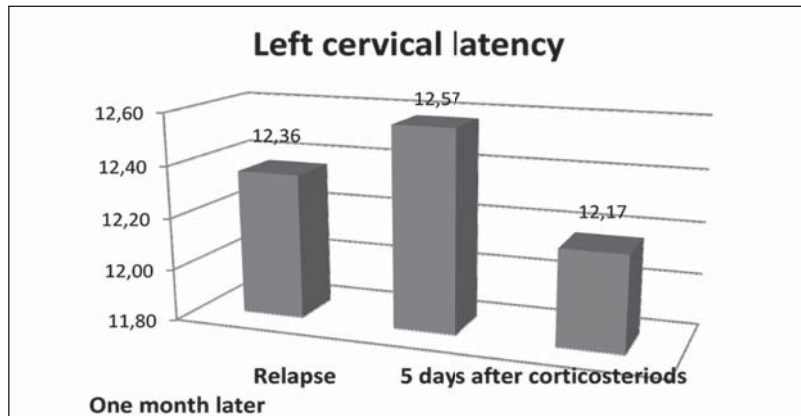


Figure 4. The modification of the MEP latency at cervical level, one month after the corticotherapy.

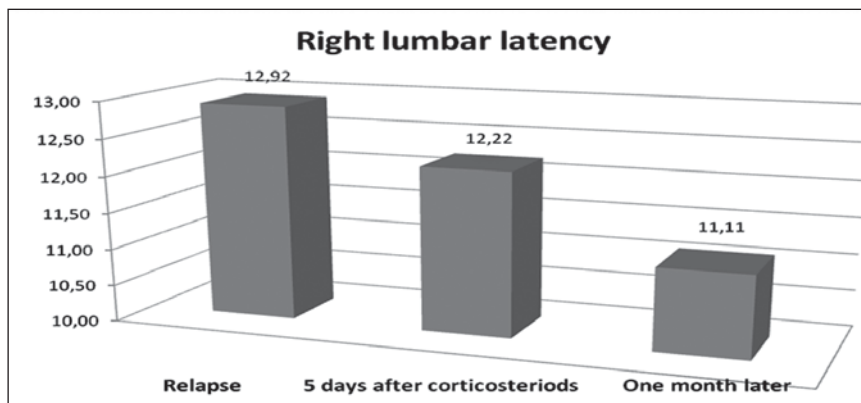


Figure 5. MEP modifications at right lumbar level.

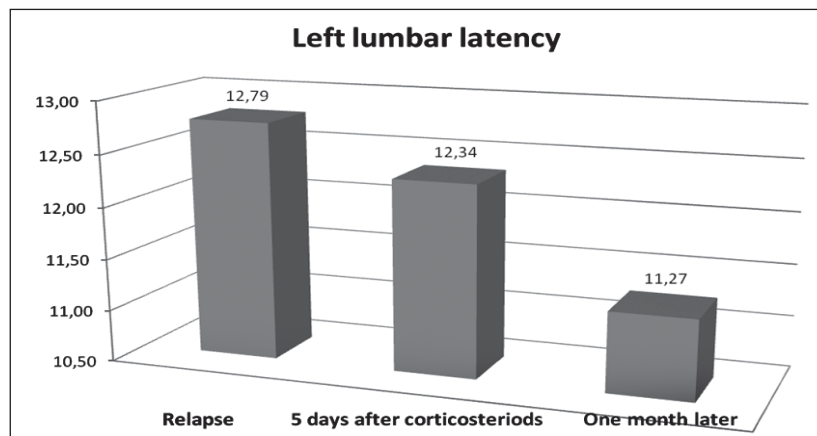


Figure 6. MEP modifications at left lumbar level.

treatment, with $p < 0.05$. A discrete influence of the corticotherapy can be also observed for the CMCT for both the upper and lower limbs for up to a month from treatment.

On the exploration of the lower limbs, the statistically significant values related to MEP latency were obtained at cerebral level both on right and left, $p < 0.003$. CMCT in the lower limbs was discretely influenced by corticotherapy.

Discussions

From an anatomical perspective, it is well known that the pyramidal tract is the efferent pathway of

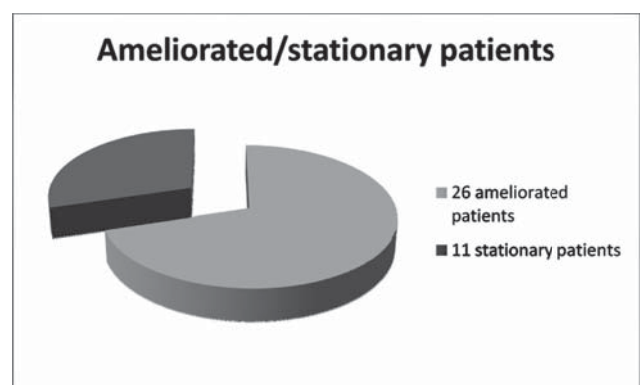


Figure 7. The ameliorated/stationary patients ratio

the frontal lobe, the 4th field at this level possessing both motor and motor-analyzer functions. It is responsible for the analysis of sensitive excitations that arrive here, and sending them towards the spinal motoneurons. Thus, a lesion at this level will produce a contralateral hemiparesis.

TMS is a good way to evaluate corticospinal tract dysfunctions in MS patients by interpreting the prolonged CMCT, the increased threshold and also the reduction of MEP amplitudes. The CMCT is the amount of time required by neural impulse from the central nervous system (CNS) towards the muscles. So, it is a time unit depending on the excitation of cortical neurons, the conduction through the corticospinal or corticobulbar tract, and also on the cortical or spinal motoneuron excitation. The muscular response latencies as a result to cortical stimulation actually represent the sum between central and peripheral conduction units of time [14].

CMCT is known to be abnormal in 57-93% of MS patients. Its sensitivity for both improvement and worsening of the motor function make it a useful measurement to be assessed in TMS related studies [15].

TMS also allows the study of transcallosal inhibition, as the interhemispheric transmission is altered in MS patients. The pathological modifications at this level, the correlations with the clinical deficits, as well as estimating the progression of the disease, are all markers to be assessed throughout TMS studies [10].

In our study, a positive influence of the corticotherapy was obtained by recording a modified MEP latency both in the upper and lower limbs, with minimum ameliorations of CMCT, therefore, the 26 patients presenting both clinical and electrophysiological amelioration.

Among the other 11 patients in which minimum electrophysiological improvement was observed, in spite of clinical obvious amelioration, there were no statistic significant values obtained, especially related to the CMCT.

Throughout the recent years TMS has emerged as a method to correlate the clinical manifestations during MS attacks and the disease progression with plasticity and chronic reorganization processes [3]. It has also been showing utility in assessing the relationship between steroid administration and improvement of symptoms, as similar results have been found by other authors [4,11,12,13]. Furthermore it proves its utility as an investigation technique for quantifying electrophysiological pyramidal tract anomalies,

as well as representing a good way to monitor the evolution of MS [8].

Conclusions

The benefit of corticotherapy in MS patients with relapse can be assessed by TMS. Significant values suggesting post-therapy amelioration have been obtained at central level, with statistic significance.

Stimulating the motor area will lead to a response, translated by the electrophysiological behavior of the pyramidal tract. We can consider that in MS, this actually represents the semiological basis of the TMS investigations, making this technique useful in the exploration of the pyramidal tract, and a possible way of building up an electrophysiological definition of the relapse.

References

1. Leocani L., Comi G., *Clinical neurophysiology of multiple sclerosis*, Handb Clin Neurol. 2014; 122:671-9.
2. Leon-Sarmiento F.E., Granadillo E., Bayona E.A., *Present and future of the transcranial magnetic stimulation*, Invest Clin. 2013 Mar; 54(1):74-89.
3. Alisaukiene M., Truffert A., Vaiciene N., Magistris M.R., *Transcranial magnetic stimulation in clinical practice*, Medicina (Kaunas). 2005; 41(10):813-24.
4. Weiss S., Mori F., Rossi S., Centonze D., *Disability in multiple sclerosis: when synaptic long-term potentiation fails*, Neurosci Biobehav Rev. 2014 Jun; 43:88-99.
5. Groppa S., Oliviero A., Eisen A. *et al.*, *A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee*, Clin Neurophysiol. 2012 May; 123(5):858-82.
6. Ayache SS, Créange A, Farhat WH *et al*, *Relapses in multiple sclerosis: effects of high-dose steroids on cortical excitability*, Eur J Neurol. 2014 Apr; 21(4):630-6.
7. Firmin L., Müller S., Rösler K.M., *The latency distribution of motor evoked potentials in patients with multiple sclerosis*, Clin Neurophysiol. 2012 Dec; 123(12):2414-21.
8. Udupa K., Chen R., *Central motor conduction time*, Handb Clin Neurol. 2013; 116:375-86.
9. Schlaeger R., Hardmeier M., Fuhr P., *Superficial brain stimulation in multiple sclerosis*, Handb Clin Neurol. 2013; 116:577-84.
10. Schmierer K., Irlbacher K., Grosse P., Rörich S., Meyer B.U., *Correlates of disability in multiple sclerosis detected by transcranial magnetic stimulation*, Neurology. 2002 Oct 22; 59(8):1218-24.
11. Zeller D., Classen J., *Plasticity of the motor system in multiple sclerosis*, Neuroscience. 2014 Dec 26; 283:222-30.
12. Manova M.G., Kostadinova I.I., Chalakov-Atanasova NT, Temenlieva VK, Petrova NS, *Clinico-electrophysiological correlates in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, Folia Med (Plovdiv). 2001; 43(3):5-9.
13. Fierro B., Salemi G., Brighina F. *et al.*, *A*

transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis, Acta Neurol Scand. 2002 Mar; 105(3): 152-7.

14. Cruz-Martínez A., González-Orodea J.I., López Pajares R., Arpa J., *Disability in multiple sclerosis. The*

role of transcranial magnetic stimulation, Electromyogr Clin Neurophysiol. 2000 Oct-Nov; 40(7):441-7.

15. Lefaucheur J.P., *La stimulation magnétique transcrânienne : applications en Neurologie*, Rev Neurol (Paris). 2005 Nov.; 161(11):1121-30.

EVALUAREA NEUROPSIHOLOGICĂ A PARTICULARITĂȚILOR DE PERSONALITATE LA COPII CU EPILEPSIE

Aurelia Glavan¹, Siric Irina²,

¹Doctor în psihologie IMSP Institutul de Medicină de Urgență,

²Medic rezident Catedra Neurologie, Facultatea Educație Continuă Medicină și Farmacie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

e-mail: glavan_aurelia@yahoo.com, tel. +37369172308

Rezumat

Epilepsia are un impact major asupra dezvoltării psihofizice, constituind un factor care provoacă dificultăți în procesul de adaptare școlară și socială a copiilor. În centrele de cercetare și clinici, evaluarea neuropsihologică a pacienților cu epilepsie este o componentă fundamentală a demersurilor de diagnostic și tratament. Pot fi incluse date despre personalitate, realizări formale, aprecieri vocaționale, dependent de intențiile cercetării. Timpul alocat, statusul cognitiv și vârsta pacientului influențează demersul de alegere a testelor. În cercetarea descrisă am aplicat scala de evaluare a personalității / în cazul dat la copii de vârsta 6-8 ani/ scala Casa, Copac, Om și scala de evaluare a emoțiilor. *Studierea particularităților de personalitate* ale copiilor cu epilepsie permite fundamentarea modelelor de condiții psihologice eficiente pentru micșorarea și ameliorarea nivelului de dezadaptare școlară și socială. S-a constatat că, între grupul de copii cu epilepsie și scorul etalon, există diferențe semnificative la șapte din opt indici de măsurare. Diferențe semnificative între copiii cu epilepsie și scorul etalon se constată la indicii de frustrare, agresivitate, dificultăți de comunicare.

Cuvinte-cheie: particularități de personalitate, copii cu epilepsie

Summary. Neuropsychological evaluation of personality details of children with epilepsy

Epilepsy has a major impact on the psychophysical development of children causing difficulties in school and social adaptation. In research centers and clinics, neuropsychological assessment of patients with epilepsy is a fundamental component of diagnostic and treatment approaches. This could include data about personality, formal accomplishments and vocational assessments depending on the intentions of research. Time allocated, cognitive status and patient age determine approach of test choices. In described research, we applied the scale of assessment describing personality (for children aged 6-8 years) called scale: house, tree, man and emotion assessment scale. Studying personality details of children with epilepsy provides ground for effective psychological models to reduce level of discomfort in social and school adaptation. It was found that among the group of children with epilepsy, measured by standard score versus normal children, there are significant differences in seven of eight units. Significant differences between children with epilepsy and normal children by standard score reveal frustration, aggression, communication difficulties.

Key words: personality details, children with epilepsy

Резюме. Нейропсихологическая оценка особенности личности у детей с эпилепсией

Эпилепсия имеет большое влияние на психофизическое развитие, является одним из факторов, вызывающие трудности в школе и социальной адаптации детей. В случаях детей с эпилепсией, имеет особое значение их комплексная оценка чтоб знать особенности развития знаний. В научно-исследовательских центров и клиник, нейропсихологическая оценка пациентов с эпилепсией является фундаментальным компонентом диагностики и лечения. Это может включать в себя данные о личности, формальные достижения профессиональные оценки, в зависимости от намерений исследований. Выделенного времени, когнитивный статус и возраст пациента влияет на подход выбора тестов. В данных исследованиях мы применили шкалу Оценки личности / в данном случае у детей в возрасте 6-8 лет / шкалу дом, дерево, человек и шкалу оценки эмоции. Изучение особенностей личности детей с эпилепсией обеспечивает основу для принятия эффективных моделей психологических условий для уменьшения уровня социальной и школьной дезадаптации. Было установлено, что в группе детей с эпилепсией и стандартной шкалой существуют значительные различия в семи из восьми показателей. Существенные различия между детьми с эпилепсией и стандартной шкалой трудности в общении, разочарование, агрессия.

Ключевые слова: особенности личности, дети с эпилепсией

Introducere

În centrele de cercetare și clinici, evaluarea neuropsihologică a pacienților cu epilepsie este o componentă fundamentală a demersurilor de diagnostic și tratament. Evaluarea neuropsihologică presupune aprecierea puterii cognitive și a unor slăbiciuni individuale corelate cu rezultatele medicale. Aprecierile include informații despre familie, relații sociale, școală, istoria la locul de muncă, evaluare psihiatrică și emoțională. Pot fi incluse date despre personalitate, realizări formale, aprecieri vocaționale, dependent de intențiile cercetării. Relațiile cu pacienții epileptici, cât și cu membrii familiei oferă un feedback necesar. /Rausch, Le, Langfitt, 1997/ Evaluarea neuropsihologică este folosită pentru a oferi repere privind intervenția medicală, chirurgicală și psihosocială corelată specificului nevoilor individului, luând în considerație particularitățile cognitive și comportamentale.

Eficiența evaluării neuropsihologice în orice program pentru epilepsie depinde de pregătirea neuropsihologului și de selecția testelor. Neuropsihologul trebuie să fie pregătit în aplicarea și interpretarea unor instrumente de diagnoză standardizate. El evaluează atât scorurile obiective, cât și aspectele subiective relatate de pacient. Selecția testelor ține de caz și obiective. Bateriile tradiționale redau informații despre domeniile neuropsihice majore, inclusiv despre limbaj, atenție, concentrare, abilități conceptuale, flexibilitate, rezolvare de probleme, percepție vizuală, abilități de construcție vizuală, învățare și reamintire, abilități senzoriale și motorii. În practică sunt utilizate scalele de inteligență, de evaluare a personalității, a emoțiilor, probe verbale, cognitive, de memorie, verbal-nonverbal. Timpul alocat, statusul cognitiv și vârsta pacientului influențează demersul de alegere a testelor.

Interpretarea rezultatelor la teste implică:

1. Compararea scorurilor brute cu cele etalon;
2. Analiza patternurilor de scor, explorarea puterii și slăbiciunii funcționale, detectarea unor date inconsistente;
3. Examinarea aspectelor calitative ale răspunsurilor.

Interpretarea ține cont de tendințele unor măsuri și trebuie să fie corelată cu date personale: psihosociale, medicale, psihiatrice, educationale, profesionale.

Scop: Evaluarea particularităților de personalitate la un grup de copii de vîrsta 6-8 ani diagnosticați cu epilepsie de la vîrsta fragedă.

Obiective:

1. Aplicarea scalei de evaluare a personalității /în cazul dat la copii de vîrsta 6-8 ani/ scala Casa, Copac, Om /în continuare CCO/;
2. Compararea scorurilor brute cu cele etalon;
3. Analiza patternurilor de scor;
4. Examinarea aspectelor calitative ale răspunsurilor;
5. Prelucrarea statistică a datelor.

Eșantion: 15 copii cu vîrste între 6-7-8 ani / 5 fete și 10 băieți/ de la Centrul Național de Epileptologi, care frecventează grădinițe și școli primare din or. Chisinau, diagnosticați cu epilepsie de la vîrsta de 3 ani și tratați cu remedii antiepileptice, cu o frecvență medie a crizelor.

Pentru a dispune de un tablou amplu și complex al particularităților psihologice ale copilului cu epilepsie, a fost necesar să dispunem de informații cu referire la problemele dezvoltării personalității, a formațiunilor socio-emoționale la această categorie de copii. Este cunoscut faptul că trecerea la activitatea de instruire școlară reprezintă o perioadă vulnerabilă pentru toți copiii, dar, mai cu seamă, pentru cei cu epilepsie. La această etapă, ei manifestă probleme socio-emoționale, reieșite din simptomele primare ale maladiei. *Studierea particularităților de personalitate* ale copiilor cu epilepsie permite fundamentarea modelelor de condiții psihologice eficiente pentru micșorarea și ameliorarea nivelului de dezadaptare școlară și socială. Pentru cercetarea particularităților de personalitate am folosit metoda „Casă. Copac. Om” (în continuare „C.C.O.”) Anexa 1. În urma aplicării acestei probe, am colectat datele expuse în Tabelul 1 și Figura 1.

Rezultatele denotă indici net superiori la grupele de copii cu epilepsie în comparație cu scorul etalon (Figura 1). S-a constatat că, între grupul de copii cu

Tabelul 1

Valorile medii la scala „Casă. Copac. Om” pentru loturile cercetate

Variabile	Scor etalon M±m	Epilepsie M±m	t	P: >; <
Lipsa de apărare	4,83±0,7	10,77±1,4	2,5	P<0,01
Anxietate	5,72±0,5	13,94±1,9	2,3	P<0,01
Neîncredere în sine	7,22±0,8	12,77±1,7	1,8	P<0,01
Sentimentul inferiorității	3,77±0,6	7,44±0,8	1,2	P<0,01
Agresivitate	3,27±0,6	14,00±1,8	2,5	P<0,01
Conflict, frustrare	4,16±0,5	16,94±1,7	2,7	P<0,01
Dificultăți de comunicare	2,72±0,4	10,72±0,9	1,6	P<0,01
Depresie	4,05±0,6	5,77±0,5	0,9	P>0,05

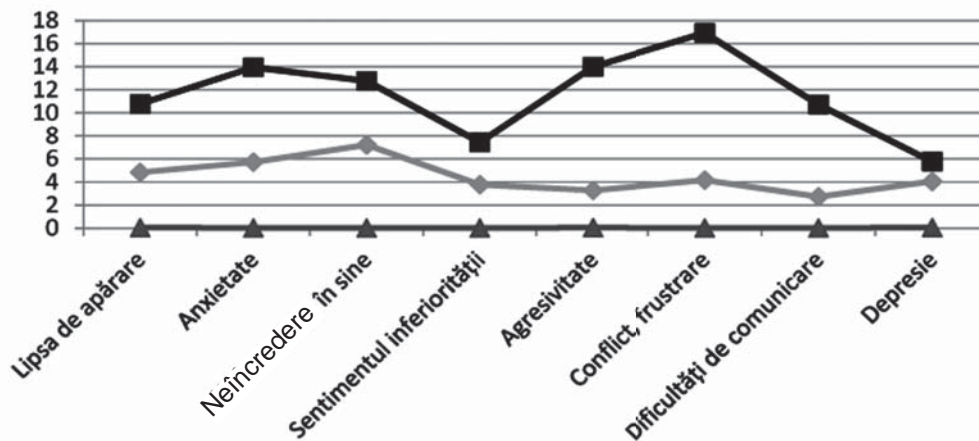


Fig. 1. Valorile medii la scalele „C.C.O.”

epilepsie și scorul etalon, există diferențe semnificative la șapte din opt indici de măsurare. Astfel, nivelul de anxietate în caz de epilepsie este destul de înalt și este semnificativ accentuat în comparație cu scorul etalon. Acest fapt ne vorbește despre o stare vagă de neliniște a copiilor cu epilepsie. Diferențe semnificative între copiii cu epilepsie și scorul etalon se constată la indicii de frustrare, agresivitate, dificultăți de comunicare ($p < 0,01$). Posibil că dificultatea de a comunica generează obstacole în a înțelege și a fi înțeles, ceea ce conduce la starea de frustrare, care conform teoriei lui Dollard J. și Miller N. E., este una din condițiile / sursele comportamentului agresiv. Competența redusă de a se proteja, apăra de influențe, atacuri nefaste, de întrebări multiple accentuează anxietatea și frustrarea copiilor cu epilepsie. Respectivele stări psihoafective și comportamentale accentuate transpar în calitate de bariere în dezvoltarea optimă a personalității copiilor cu epilepsie. În Tabelul 2, sunt prezentate datele despre modul de repartizare pe nivele a variabilelor „C.C.O.”, caracteristice copiilor cu epilepsie și scorului etalon.

Tabelul 2

Repartizarea copiilor cu epilepsie și DN pe nivele de prezență a variabilelor probei „C.C.O.”

Variabilele	Epilepsie	Scor etalon
1. Lipsa de apărare		
Nivelul superior	13,3	-
înalt	16,7	-
mediu	44,4	27,8
sub mediu	15,6	11,1
redus	10,0	61,1
2. Anxietate		
Nivelul superior	55,6	-
înalt	16,7	-
mediu	27,8	16,3
sub mediu	-	33,3
redus	-	50,4

3. Neîncredere în sine		
Nivelul superior	50,0	-
înalt	38,9	-
mediu	11,1	27,8
sub mediu	-	22,2
redus	-	50,0
4. Sentimentul inferiorității		
Nivelul superior	43,3	-
înalt	22,2	-
mediu	22,2	38,9
sub mediu	6,7	50,0
redus	5,6	11,1
5. Agresivitate		
Nivelul superior	71,7	-
înalt	15,0	-
mediu	13,3	5,6
sub mediu	-	33,3
redus	-	61,1
6. Conflict, frustrare		
Nivelul superior	38,9	-
înalt	22,2	-
mediu	26,7	22,2
sub mediu	12,2	50,0
redus	-	27,8
7. Dificultăți de comunicare		
Nivelul superior	33,3	-
înalt	36,4	-
mediu	27,1	11,1
sub mediu	3,2	38,9
redus	-	50,0
8. Depresie		
Nivelul superior	15,6	-
înalt	27,8	10,5
mediu	40,0	31,2
sub mediu	11,1	34,1
redus	5,6	24,2

După cum observăm, majoritatea variabilelor la copiii cu epilepsie au un nivel superior și înalt, iar pentru scorul etalon, prezența simptomelor se situează la nivel redus sau sub mediu.

Pentru o caracteristică mai amplă a personalității, am cercetat sfera afectivă prin determinarea particularităților de manifestare emoțională. În acest context, a fost aplicată scala de evaluare a manifestărilor emoționale. Rezultatele dobândite în urma aplicării acestei scale sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3

Manifestările emoționale la copiii cu epilepsie și scor etalon

Scala de evaluare a manifestărilor emoționale	Epilepsie	Scor etalon	t	P: >; <
	M ± m	M ± m		
Excitabil	4,9 ± 0,2	1,3 ± 0,1	0,7	<0,01
Capricios	3,8 ± 0,4	1,25 ± 0,4	0,5	>0,05
Timid	1,4 ± 0,4	0,16 ± 0,3	0,5	>0,05
Plângăreț	1,7 ± 0,4	0,15 ± 0,2	0,7	>0,05
Răutăcios	3,3 ± 0,1	0,62 ± 0,49	0,9	<0,01
Vesel	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3	0,4	>0,05
Gelos	2,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,0	>0,05
Susceptibil	2,3 ± 0,3	1,7 ± 0,4	0,5	>0,05
Încăpățânat	4,2 ± 0,4	1,45 ± 0,5	0,8	<0,01
Dur	0,09 ± 0,2	0,14 ± 0,1	0,5	>0,05
Blând	1,4 ± 0,1	2,04 ± 0,1	0,3	>0,05
Compătitor	1,08 ± 0,4	1,73 ± 0,4	0,3	>0,01
Îngâmfat	2,8 ± 0,4	1,11 ± 0,31	0,6	>0,05
Agresiv	4,2 ± 0,5	0,36 ± 0,5	0,7	<0,01
Nerăbdător	4,8 ± 0,3	2,0 ± 0,1	0,8	<0,01

Datele ne demonstrează un tablou de exprimare al emoțiilor diferit între grupul copiilor cu epilepsie și scorul etalon. Atunci când comparăm valorile (excitabilitate, răutate, încăpățănare, compătimitate, agresivitate, nerăbdare) vedem că ele au o diferență semnificativă ($p < 0,01$). Acest fapt ne vorbește despre nivelul jos de exprimare emoțională, caracteristic evident, copiilor cu epilepsie. Manifestările emoționale la copiii cu epilepsie demonstrează un nivel jos de reglare afectivă și controlul emoțiilor. Valorile etalon la indicele compătitor demonstrează valori mai înalte.

Unele caracteristici ale comportamentului defensiv și anxios, ezitant și astenic, cu dificultăți de adaptare școlară și socială le întâlnim și la copiii care nu suferă de epilepsie, însă ele pot fi considerate normale și explicabile în copilărie. Majoritatea sunt determinate de temperamentul hipertonic, nesiguranță de sine, complexe de inferioritate și alte variabile de dezvoltare a personalității copiilor cu epilepsie.

Atât metoda „C.C.O.”, cât și scalele manifestării emoționale justifică particularități specifice în dezvoltarea personalității copiilor cu epilepsie. Aceste particularități, probabil, sunt influențate de temperamentul copiilor, de factorii prezenți în procesul educației, dar prioritară influență o are diagnoza de epilepsie.

Concluzii:

1. Epilepsia are un impact major asupra dezvoltării psihofizice, constituind un factor care provoacă dificultăți în procesul de adaptare școlară și socială a copiilor; respectiv, însoțește anormalitatea în dezvoltarea personalității acestora. În situația copiilor cu epilepsie, o deosebită însemnătate are evaluarea complexă a acestora pentru cunoașterea particularităților de dezvoltare și trasarea vectorului intervenției efective.

2. Epilepsia provoacă la copii schimbări de personalitate de tip negație, minciună, agresie, anxietate, frustrare deseori fiind folosite ca forme de compensare comportamentală, care au impact semnificativ asupra vieții de familie, a relațiilor sociale, a sănătății mentale și a achizițiilor academice.

3. Modelul de evaluare propus este destul de informativ și efectiv medicilor, părinților și pedagogilor, care pot cunoaște dificultățile cu care se confruntă copiii și necesitatea de acordare a îngrijirii și a atenției speciale.

Pentru verificarea semnificației rezultatelor obținute în urma cercetării, au fost folosite metode statistico-matematice de măsurare, de stabilire a semnificației diferențelor între grupe, compararea mediilor t-Student, a cotelor procentuale etc.

Bibliografie

1. Andronache N. *Bazele metodologice ale psihopedagogiei speciale*. Chișinău, 1997. 198 p.
2. Bîrsanu T. *Influența stimei de sine asupra comportamentului timid al școlarului și adaptarea socială. Conferința națională a psihologilor școlari (cu participare internațională). Ediția a IV-a. Parteneriatul familie-grădiniță-școlară: locul psihologului școlar*. ISSN 2344-407X. Băile Felix, România. 25-26 octombrie 2013.
3. Bucun N., Rusnac V., Paladi O. *Metodologia de evaluare complexă a copiilor cu cerințe educaționale speciale*. Chișinău: 2012, 68 p.
4. David D. *Tratat de Psihoterapie Cognitivă și Comportamentale*. Iași: Editura Polirom, 2006.
5. Dobrea A, ș.a. *Adaptarea în limba română a bateriei de inteligență Wechsler pentru copii, WISC-IV*. Cluj-Napoca: Editura RTS, 2009.
6. Gînu D. *Copii cu cerințe educative speciale*. Chișinău: Editura Pontos, 2012. 68 p.
7. Racu A., Popovici D.V., Dăniș A., Crețu V. *Intervenția recuperativă – terapeutică pentru copii cu dizabilități multiple. Ediția a doua revizuită și adăugită substanțial*. Chișinău: Editura Ruxanda, 2009. 375 p.
8. Stanislav Groppa. *Antiepilepticele și tratamentul epilepsiilor*. Chișinău, 2006. 176 p.
9. Verza E., Verza F.E. *Tratat de psihopedagogie specială*, București: Ed. Universității din București, 2011.
10. Авакян, Г.Н., Гроппа С.А. Нейрофизиологические методы исследования в неврологии 2012- 280 с.

11. Анохин П. К. *Функциональная система как основа физиологической архитектуры поведенческого акта /Избранные труды.* - М.: Наука, 1979,- с. 13-99.

12. Гальперин П.Я. *Поэтапное формирование как метод психологических исследований*//Гальперин

П.Я., Запорожец А.В., Карпова С.Н. Актуальные проблемы возрастной психологии. М., 1987. с.97-98.

13. Дубровинская Н.В. *Психофизиология ребенка. Учебное пособие для вузов.* Владос, 2000. р. 144.

MENINGOENCEFALITA VIRALĂ: ASPECTE CLINICE ȘI NEUROFIZIOLOGICE

Stanislav Groppa², Diana Manea¹, Nadejda Gorincioi¹, Liudmila Mișina¹, Victoria Coșciug²,

²Academician al AȘM, prof. univ, d.h.ș.m., Catedra Neurologie, Neurochirurgie și FECMF, USMF „Nicolae Testemițanu”,

¹Medic neurolog, șefa secției Neurologie IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

¹Medic neurolog-neurofiziolog, șefa secției Diagnostică Funcțională IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

¹Medic neurolog IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

²Medic rezident, Catedra Neurologie, Neurochirurgie și FECMF, USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: dimanea@gmail.com, GSM: +373 69354807

Rezumat

Meningoencefalitele virale reprezintă inflamația țesutului cerebral provocată de un grup polimorf de viruși. Crizele epileptice sunt prezente nu doar în faza acută ale encefalitelor virale, dar de asemenea, există un risc major de crize neprovocate în perioada tardivă cu evoluție în epilepsie simptomatică. Encefalita cu Herpes simplex (HSE) este probabil cel mai frecvent asociată cu epilepsia. Crizele epileptice pot fi un simptom prezent la 50% din pacienți cu encefalite virale, din motivul implicării cortexului fronto-temporal extrem de epileptogen. Scopul acestui studiu a fost de a evalua aspectele clinice și neurofiziologice ale meningoencefalitelor virale.

Cuvinte-cheie: meningoencefalită virală, epilepsie virală, epilepsie simptomatică, electroencefalografie

Summary. Viral meningoencephalitis: clinical issue and neurophysiology

Viral meningoencephalitis is inflammation of brain and meninges caused by a number of infectious agents. Seizures are present not only in the acute phase of viral encephalitis, but also there is a serious risk of unprovoked seizures and delayed development of symptomatic epilepsy. Herpes simplex encephalitis (HSE) is probably the most frequently associated with epilepsy. Seizures can be a symptom in 50% of patients with viral encephalitis due frontotemporal cortex involvement that is highly epileptogenic. The aim of this study was to evaluate the clinical and neurophysiological aspects of viral meningoencephalitis.

Key words: viral meningoencephalitis, symptomatic epilepsy electroencephalography

Резюме. Вирусный менингоэнцефалит: клинические вопросы и нейрофизиологии

Вирусный менингоэнцефалит является воспалением мозга и мозговых оболочек, вызванный рядом инфекционных агентов. Судороги присутствуют не только в острой фазе вирусного энцефалита, но также есть серьезный риск неспровоцированных судорог и развития впоследствии симптоматической эпилепсии. Герпетический энцефалит наиболее часто ассоциируется с эпилепсией. Судороги могут присутствовать у 50% пациентов с вирусным энцефалитом, по причине вовлечения эпилептогенной лобно-височной коры. Целью данного исследования было оценить клинические и нейрофизиологические аспекты вирусного менингоэнцефалита.

Ключевые слова: вирусный менингоэнцефалит, симптоматическая эпилепсия, электроэнцефалограмма

Introducere

Meningoencefalitele virale sunt caracterizate prin prezența unui proces inflamator acut al țesutului cerebral și a meningelor din cauza unei infecții virale. Prezentarea clinică în encefalitele virale este nespecifică și include febră, diferite grade de alterare a cunoștinței, cu sau fără deficite neurologice focale și/sau convulsii [5, 7]. Una din complicațiile neurologice majore reprezintă crizele epileptice [2]. În perioada acută a maladiei riscul apariției crizelor epileptice este estimat de a fi de 22 ori mai mare comparativ cu populația generală, acest risc fiind de 16 ori pentru perioada tardivă [6].

Meningoencefalita provocată de virusul Herpes Simplex este probabil cea mai frecvent asociată cu epilepsia și are adesea un prognostic nefavorabil [5, 6]. Prezența crizelor epileptice este caracteristică la 50% din pacienți cu encefalită herpetică [1]. Adicional, crizele epileptice în formele cronice și recidivante ale meningoencefalitei herpetice frecvent sunt refractare la tratamentul anticonvulsivant aplicat [3].

O complicație severă a meningoencefalitelor reprezintă statusul epileptic convulsiv și non-convulsiv [4]. Peste 60% cazuri de crize subtile (non-convulsive) rămân nediagnosticate, fiind detectate doar prin monitoring EEG de lungă durată. Este necesar de menționat faptul că riscul dezvoltării epilepsiei postencefalitice este cu atât mai mare cu cât mai precoce debutează crizele epileptice [4].

Scopul studiului

Stabilirea corelației dintre polimorfismul clinic și aspectul neurofiziologic la pacienții cu meningoencefalită virală.

Material și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv, bazat pe analiza fișelor medicale ale unui număr de 10 pacienți cu meningoencefalită virală, aflați la tratament în incinta Clinicii de Neurologie, IMSP IMU, anii 2014-2015. Toată informația a fost preluată din baza de date a spitalului, fiind utilizate codurile G 040-G 049, conform Clasificării Internaționale ale Maladiilor ICD 10.

Din numărul total de pacienți, au fost 6 femei și 4 bărbați, cu vârsta cuprinsă între 25-62 de ani. La toți pacienții au fost analizate anamneza (antecedente de infecții virale, IRVA), debutul afecțiunii (acut, subacut sau fulminant – nivelul de cunoștință conform Scalei Glasgow), prezența sindroamelor clinice majore (sindromul confuzional, meningian, convulsiv, delirios, cefalalgic) și a semnelor neurologice de focar. Au fost incluse rezultatele investigațiilor paraclinice prin Tomografie Computerizată (CT), Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN), Electroencefalografie (EEG) și analiza LCR. Pentru a determina agentul pa-

togen a fost efectuată investigarea virusologică prin tehnica Reacției de polimerizare în lanț (PCR).

Rezultate și discuții

Conform datelor obținute, la majoritatea pacienților diagnosticați cu meningoencefalită virală debutul a fost acut, cu alterarea cunoștinței până la 11-13 puncte conform Scalei Glasgow și dezorientare temporo-spațială.

Tabloul clinic a fost unul polimorf, fiind asociate două sau trei sindroame, astfel sindromul confuzional și meningian a fost prezent la 4 pacienți, iar asocierea între sindromul confuzional, convulsiv și meningian la 6 pacienți.

În așa mod, sindromul meningian și convulsiv este cel mai frecvent întâlnit în acest lot de pacienți. Crizele epileptice acute, conform definiției ILAE, au fost considerate atunci când apăreau în primele 7 zile de la debutul unei infecții acute ale SNC. Crizele epileptice acute au fost prezente la 5 pacienți, din acestea în 3 cazuri, prezența acestora a determinat debutul afecțiunii. Trei pacienți au dezvoltat status epileptic, din acestea 1 caz de status epileptic non-convulsiv. Crizele epileptice prezente la debutul afecțiunii au fost focale complexe, cu următoarea semiologie clinică: alterarea cunoștinței, prezența automatismelor orale și masticatorii, automatisme de apucare și fenomene psihogene. Toți pacienții au fost monitorizați prin video-EEG de lungă durată cu prezența modificărilor specifice în traseu (Figura 1 și 2).

Cazurile de status epileptic au debutat prin crize focale motorii cu generalizare tonico-clonică. Statusul epileptic non-convulsiv a fost înregistrat electrografic în urma unui monitoring de lungă durată în Unitatea de Terapie Intensivă (Figura 3).

La pacienții care nu au prezentat crize epileptice (n=5) în urma examenului prin EEG au fost identificate următoarele paterne patologice: activitate condiționat epileptiformă prezentată sub formă de unde ascuțite, lentoare intermitentă polimorfă teta și delta, prezența undelor iritative în regiunile afectate.

În urma examenului virusologic prin tehnica PCR au fost identificați următorii viruși, rezultatele fiind reprezentate grafic în Figura 4. Astfel, în lotul dat predomină pacienții cu meningoencefalită provocată de virusul Herpes simplex, urmat de câte un caz de citomegalovirus, virus Ebstein-Barr și virusul Varicella-Zoster. În două cazuri agentul patogen a rămas neidentificat.

Crizele epileptice au fost caracteristice pentru encefalitele provocate de virusul Herpes Simplex. Această frecvență înaltă poate fi explicată prin natura necrotizant-distructivă a virusului Herpes Simplex precum și prin implicarea regiunilor înalt epileptogene cum sunt lobul temporal mezial și hipocampusul,

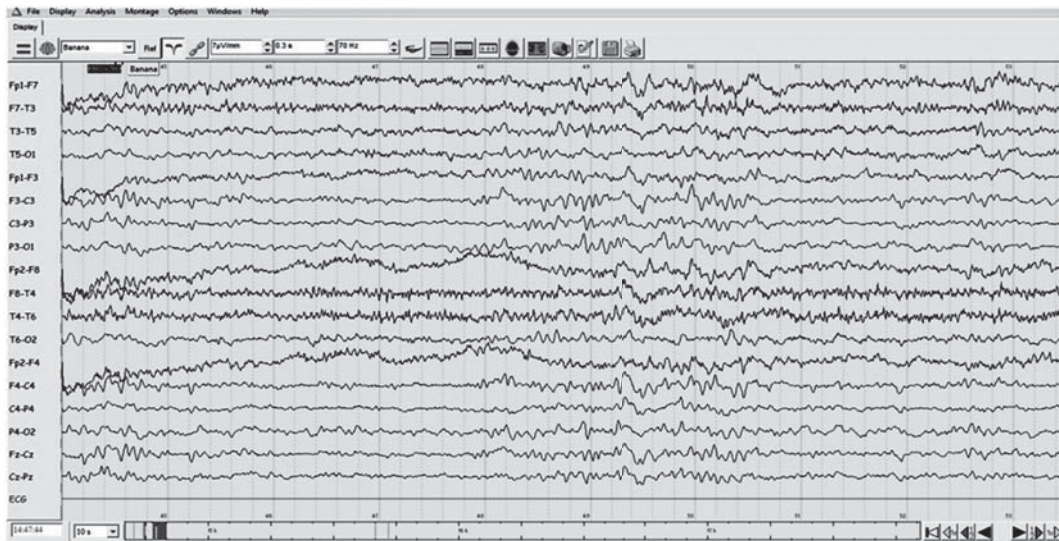


Figura 1. Secvență din traseu EEG – pacient 5
(activitate epileptiformă sub formă de complexe spike-undă lentă localizate frontal, central dreapta).

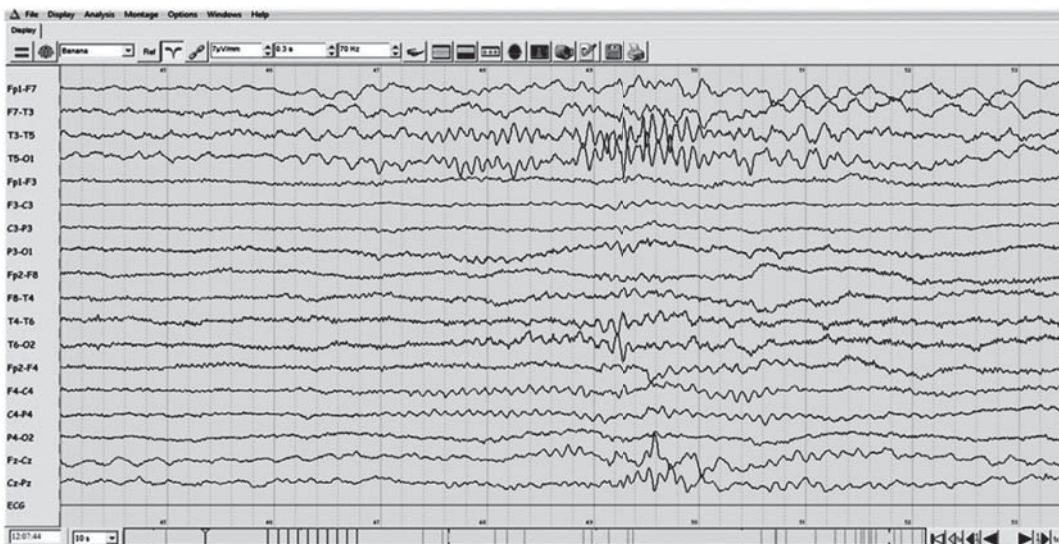
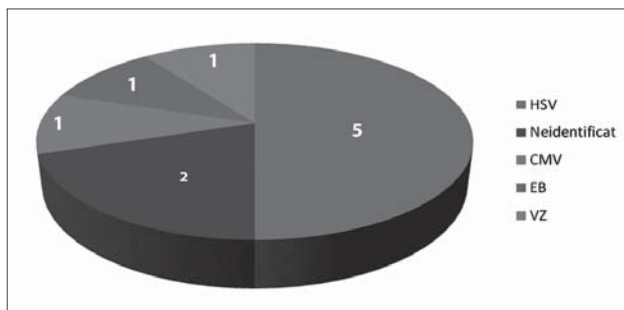


Figura 2. Secvență din traseu EEG – pacient 8
(activitate epileptiformă sub formă de unde ascuțite localizate temporal – T3, T5, stânga, pe fondal de lentoare polimorfă teta, delta frontal, temporal stânga).



Figura 3. Secvență din traseu EEG – pacient 1
(activitate epileptiformă continuă reprezentată prin complexe spike-undă lentă, unde vârf cu debut fronto-temporal stânga, fără evenimente clinice înregistrate, conștiința dereglată 12 puncte GCS).

precum și cortexul frontal bazal [9]. În literatura anglofonă sunt descriși factorii predictivi pentru apariția și recurența crizelor epileptice, acestea fiind vârsta tânără, gradul alterării stării de cunoștință și implicarea cortexului confirmată prin metode neuroimagistice [8, 10].



Notă: HSV – virusul Herpes Simplex, CMV – citomegalovirus, EB – virusul Ebstein-Barr, VZ – virusul Varicella Zoster

Figura 4. Virușii identificați prin PCR

Crizele epileptice acute au fost cupate cu preparate din grupa benzodiazepinelor, cu introducerea ulterioară a anticonvulsivantelor din grupa carbamazepinei și ajustarea ulterioară a dozei la masă/corp. Din lotul pacienților care au prezentat crize epileptice, într-un caz s-a reușit controlul convulsiilor precum și ameliorarea traseului electrofiziologic. În două cazuri s-a reușit doar controlul convulsiilor cu persistența patternelor patologice la electroencefalografie. Într-un caz controlul crizelor a fost posibil cu politerapie anticonvulsivantă, iar un pacient nu s-a prezentat pentru follow-up, astfel informația este absentă. Din cei 10 pacienți incluși în studiu, 8 pacienți au fost externați cu ameliorare, 2 pacienți au decedat.

Datele obținute în acest studiu corelează cu datele din literatură. Astfel, incidența crizelor epileptice acute în cadrul meningoencefalitelor virale este una înaltă. Misra și coaut. (2008) menționează că în perioada acută crizele apar în 40-60% din cazuri de encefalită herpetică. Această frecvență înaltă este explicată prin afectarea structurilor meziale ale lobului temporal inclusiv hipocampusul. În mod experimental (Wu și coaut. 2003), s-a demonstrat că modificările excitabilității la nivel de hipocamp, pe un termen îndelungat, sunt datorate afectării sectorului CA3 a hipocampusului.

Un alt aspect al encefalitelor virale constituie crizele epileptice tardive. Majoritatea crizelor tardive neprovocate apar în primii 5 ani de la infecția acută. Pentru grupul de pacienți din studiul nostru nu au fost caracteristice crize tardive, însă toți pacienții cu encefalită herpetică au dezvoltat epilepsie postencefalitică.

EEG în faza acută a meningoencefalitelor virale poate arăta o varietate de anomalii, inclusiv unde uni- sau bilaterale periodice ascuțite, unde lente focale sau generalizate, descărcări epileptiforme sau convulsii electrice. Nu există patterne electroencefalografice specifice și patognomonice pentru anumit tip de encefalită virală, însă lateralizarea anomaliilor determinate pe EEG în prezența altor semne clinice specifice pentru encefalită poate sugera diagnosticul de encefalită herpetică. Modificările determinate pe EEG, fie în faza acută sau pe termen lung nu pot prezice evoluția bolii, șansele de supraviețuire sau gravitatea handicapului.

Concluzii

Crizele epileptice în cadrul encefalitelor virale reprezintă o problemă importantă atât în faza acută a maladiei, cât și la distanță. Este cert faptul că epilepsia simptomatică în urma encefalitei cu virusul HS are o frecvență înaltă, iar crizele epileptice sunt adesea refractare la tratament. Electroencefalografia în unitatea de terapie intensivă reprezintă o metodă de elecție în evaluarea pacienților cu dereglări de cunoștință. În timpul fazei acute, severitatea anomaliilor determinate la EEG corelează direct proporțional cu prognosticul. Ameliorarea rapidă a traseului EEG indică un prognostic pozitiv.

Bibliografie

1. Chaudhuri A., Kennedy P.G., *Diagnosis and treatment of viral encephalitis*. Postgrad Med J 2002; 78:575-83.
2. Johnson R.T., *Acute encephalitis*. Clin Infect Dis 1996; 23: 219-24.
3. Koskiniemi M., Rantalaiho T., Piiparinen H., et al., *Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland*. J Neurovirology 2001; 7: 400-8.
4. Kennedy P.G.E., Chaudhuri A., *Herpes simplex virus encephalitis*. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2002; 73:237-8.
5. Shankar S.K., Mahadevan A., Kovoov J.M., *Neuropathology of viral infections of the central nervous system*. Neuroimaging Clin N Am 2008; 18:19-39.
6. Solomon T., Hart I.J., Beeching N.J., *Viral encephalitis: a clinician's guide*. Pract Neurol 2007; 7:288-305.
7. Tyler K.L., *Emerging viral infections of the central nervous system*. Arch Neurol 2009; 66:1065-74 & 939-48.
8. Whitley R.J., Gnann J.W., *Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens*. Lancet 2002; 359:507-13.
9. Misra U.K., Tin Tan Ch., Kalita J., *Viral encephalitis and epilepsy*. Epilepsia 2008; 49(6):13-18.
10. Misra U.K., Kalita J., Nair P.P., *Status epilepticus in central nervous system infections: An experience from developing country*. Am J Med 2008; 121:618-623.

ASOCIEREA MANIFESTĂRILOR NEUROLOGICE ȘI ONCOLOGICE

Diana Manea¹, Tatiana Bălănuță²,

¹Medic, șefa secției Neurologie, IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

²Medic rezident, Catedra Neurologie, Neurochirurgie și FECMF,
USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: dimanea@gmail.com

Rezumat

Grupul de studiu este constituit din 62 de pacienți cu patologie oncologică, ce s-au prezentat la specialistul neurolog în departamentul medicină de urgență (DMU) în cadrul Institutului de Medicină Urgentă pe parcursul perioadei 01/01/2014 – 25/04/2015. Au fost analizați următorii indici: organul țintă afectat, simptomatologia de debut, repartitia după gen și grupuri de vârstă, indici demografici. În rezultat am constatat următoarele date: organele țintă cel mai frecvent afectate au fost creierul și plămâni, majoritatea cazurilor s-au prezentat cu crize convulsive simptomatice (22,58%), grupa de vârstă cea mai afectată a fost 51 – 60 de ani, la această subgrupă înregistrându-se 23 de cazuri.

Cuvinte-cheie: patologie oncologică, organ țintă

Summary. The association of neurological and oncological events

Our study group consists of 62 patients with oncologic pathology, which were presented at specialist neurologist in the department of emergency medicine at the Institute of Emergency Medicine during the period 01.01.2014 - 04.25.2015. Were analyzed following indices: the target organ affected, symptoms onset, the distribution by gender and age groups, demographic indices. As a result we found the following data: Target organs most commonly affected are the brain and lungs, most cases were presented with symptomatic seizures (22.58%), the most affected age group was 51-60 years this sub-group 23 cases recorded.

Key words: oncologic pathology, target organ

Резюме. Сочетание клинических симптомов неврологических и онкологических

Наша обследуемая группа состоит из 62 пациентов с онкологической патологией, которые обратились за медицинской помощью к врачу невропатологу в приемное отделение Института Неотложной Медицины в период с 01.01.2014 по 25.04.2015. Были проанализированы следующие показатели: поражение органов-мишени, начальная симптоматика, распределение по полу и возрастным группам, демографические показатели. В результате были получены следующие данные: наиболее часто поражаемыми органами-мишенями были головной мозг и легкие, в большинстве случаев пациенты обращались с симптоматическими судорожными приступами (22.58%), наиболее часто поражаемой возрастной группой была 51-60 лет, в этой группе было зарегистрировано 23 случая.

Ключевые слова: онкологическая патология, орган-мишень

Actualitatea temei

În practica neurologică, de multe ori medicul neurolog se confruntă cu simptome de ordin oncologic, apărute din cauza evoluției bolii neoplazice subiacente, fie datorate unor metastaze la nivelul sistemului nervos central sau la nivelul coloanei vertebrale, fie datorate extensiei directe către nevrax a neoplasmului sau a unui neoplasm cu localizare primară la acest nivel [4]. Pentru a putea determina prezența unor astfel de simptome la nivelul sistemului nervos central, denumite în practica neurologică curentă „deficite”, este de dorit ca o dată pe săptămână să se efectueze un scurt examen obiectiv neurologic care să aibă ca și puncte-țintă aspectele care interesează starea de conștiință a pacientului, existența unor deficite motorii sau senzoriale care au rol localizator al unei potențiale leziuni situate la nivelul SNC, existența unor tulburări ale tonusului muscular sau ale coordonării segmentare [2].

Introducere

Patologiile oncologice în practica neurologică sunt un grup heterogen de semne și simptome asociate cu evoluția bolii maligne care nu sunt datorate efectelor fizice directe ale tumorii primare, adenopatiilor sau metastazelor. Ele îmbracă variate tablouri clinice, ceea ce determină includerea acestora în aproape toate algoritmele de diagnostic diferențial neurologic [1]. În ciuda rarității relative, recunoașterea acestora este importantă deoarece pot reprezenta manifestările precoce a unui neoplasm ocult, recunoașterea lor permite diagnosticul într-un stadiu inițial (ele nu sunt dependente de stadiul evolutiv al bolii) și pot mima boala metastatică și descurajează astfel aplicarea unui tratament curativ pentru un cancer localizat [3]. Complicațiile unui cancer pot fi confundate cu o nozologie neurologică (metastaze, infecții) contribuind la întârzierea tratamentului și uneori, pot reprezenta o problemă clinică semnificativă, care poate deveni uneori chiar letală [5].

Scopul studiului

Evidențierea asocierii manifestărilor neurologice și oncologice în practica specialistului neurolog din urgență și polimorfismul semnelor clinice.

Material și metode

În cadrul acestui studiu epidemiologic, populațional-descriptiv au fost examinate 62 de persoane, care au apelat la serviciul DMU pentru acordarea ajutorului medical vizavi de simptomatologia neurologică de focar brusc apărută pe fondalul unei anamneze deja cunoscută de patologie oncologică sau descoperită pe perioada efectuării investigațiilor suplimentare. Pacienții au fost ulterior monitorizați în Clinica de Neurologie a IMSP IMU, Chișinău în perioada 01/01/2014-25/04/2015. Persoanele examinate se încadrează în vârstă 33-88 de ani. Datele retrospective au fost evaluate în baza anchetei întocmite în Clinica de Neurologie din cadrul IMU și au fost colectate din fișele de observație clinică a pacienților spitalizați în IMU. Pacienții au fost testați prin metode clinice (examenul obiectiv, neurologic), paraclinice (analize generale și biochimice), imagistice (Radiografia pulmonară, Ultrasonografia organelor abdominale și urogenitale, Tomografia computerizată). Pacienții au fost structurați în funcție de vârstă, apartenența la gen, criteriul demografic, simptomatologia de debut, patologia oncologică ocultă sau cunoscută în scopul obținerii proporțiilor structurale. Pentru analiza datelor s-a utilizat programul Microsoft Excel 2007.

Rezultate

Structura semnelor clinice evaluate la pacienți au prezentat următoarele date: din totalul pacienților evaluați în cadrul Clinicii de Neurologie 37,09% s-au prezentat în departamentul de urgență cu diagnosticul de crize convulsive simptomatice, 22,58% cu patologia neurologică periferică (radiculopatii, mielite, neuropatii de nervi cranieni sau periferici), 14,51% - encefalopatii de genă mixtă cu diverse sindroame (confuzional, delirios, demential, depresiv), 12,9% -

boala cerebro-vasculară acută cu sindrom senzitiv/motor, 9,67% - sindrom vertebro-bazilar. Pacientele de sex feminin au prezentat o rată a adresabilității mai mare (54%), (Fig. 1) în DMU decât pacienții de sex masculin (45%).

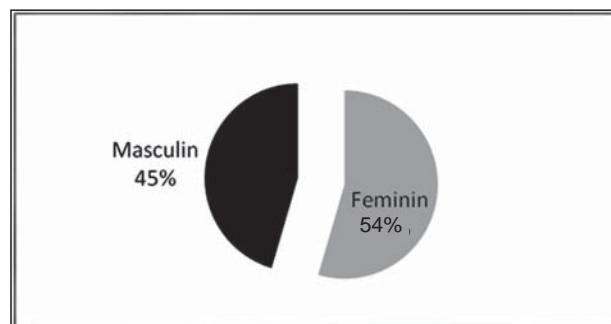


Fig. 1. Repartiția pacienților conform sexului.

Conform repartizării pacienților după grupele de vârstă, am constatat, că vârsta în care incidența patologiei oncologice este maximă, este cuprinsă între 51 și 70 ani, cu maxima incidență în grupul de vârstă 51-60 ani (37,2%). Trebuie de menționat faptul, că incidența cancerului a crescut la tineri, în grupele de vârstă cuprinse între 30 și 50 ani, iar raportul incidenței patologiei oncologice între grupele 31-40 și 41-50 este aproximativ egal (Tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuția pacienților conform grupelor de vârstă

Grupe	Abs.	%
31-40 ani	6	9,6
41-50 ani	6	9,6
51-60 ani	23	37,2
61-70 ani	17	27,6
1-80 ni	7	11,2
>80 ani	3	4,8

Deasemenea se remarcă – pacienții locuitori ai mediului urban (45 bolnavi - 63%) au prelevat asupra

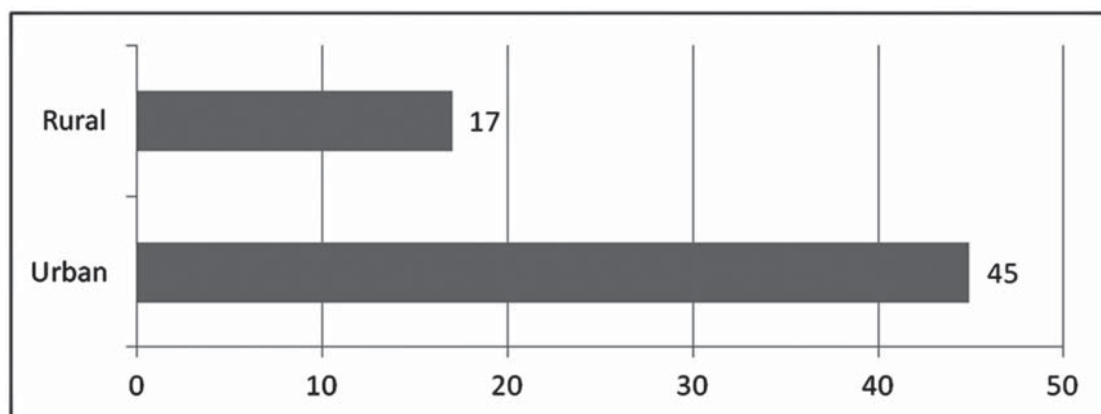


Fig. 2. Repartiția pacienților conform criteriului demografic.

celor ce trăiesc în mediul rural (17 – 37%), aceasta se explică prin faptul că Institutul de Medicină Urgentă deservește prioritar pacienții cu loc de circumscripție orașul Chișinău și suburbiile acestuia.

Un factor epidemiologic important este incidența afectării organului-țintă din patologia oncologică. Conform studiului nostru cele mai afectate sunt creierul (27,4%) și pulmonii (17,7%) Tabelul 2.

Tabelul 2

Distribuția pacienților conform patologiei oncologice depistate

Organul-țintă afectat	Cazuri	%
1. Creier și anexe	17	27,4
2. Pulmoni	11	17,7
3. Colon	3	4,9
4. Stomac	2	3,2
5. Glanda mamară	2	3,2
6. Măduva spinării	1	1,6
7. Rinichi	2	3,2
8. Ficat	3	4,9
9. Pancreas	1	1,6
10. Col uterin	1	1,6
11. Prostată	2	3,2
12. Vezica urinară	1	1,6
13. Sistem osos	11	17,7
14. Țesut cutanat și anexe	1	1,6
15. Ganglioni limfatici	1	1,6
16. Țesut hematopoietic	2	3,2
17. Nazofaringe	1	1,6

Discuții

1. Distribuția pe sexe a lotului studiat a demonstrat o incidență mai crescută la pacienții de gen feminin.

2. Media de vârstă a tuturor pacienților incluși în studiu a fost 58 ani, media de vârstă a femeilor

55,04, fiind semnificativ mai scăzută decât a bărbaților 64,17.

3. Grupa de vârstă cea mai afectată a fost 51 – 60 de ani, la această subgrupă înregistrându-se 23 de cazuri.

4. Neoplasmul cerebral și anexele lui (48,11%) și neoplasmul pulmonar (36,96%) au reprezentat în cazuistica noastră principalele puncte de plecare.

5. Majoritatea cazurilor s-au prezentat cu crize convulsive simptomatice (22,58%), cauzate, cel mai probabil de complicațiile secundare ale tumorilor.

Concluzii

Pacienții cu complicații neurologice a cancerului sistemic pot prezenta simptomatologie clinică ce include slăbiciune severă, demență, imposibilitatea de deplasare, dureri și incontinență. Oricare dintre aceste probleme pot fi devastatoare pentru capacitatea funcțională și calitatea vieții. Recunoașterea precoce și diagnosticul precis, urmat de un tratament adecvat, de multe ori duce la ameliorarea durerii, funcția neurologică îmbunătățită, ameliorarea calității vieții și, eventual, prelungirea supraviețuirii.

Bibliografie

- Black P.M., Loeffler J.S., *Cancer of the nervous system*, 2ed, Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2005:47-49.
- Darnell R.B., Posner J.B. *Paraneoplastic syndromes involving the nervous system*. N Engl J Med. 2003;349:1543–1454.
- Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C., Dalmau J., Giometto B., Grisold W., Honnorat J., Smitt P.S., Vedeler Ch., Verschuuren J.J., Vincent A., Voltz R. *Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1135–1140.
- Newton H.B. *Primary brain tumors: review of etiology, diagnosis, and treatment*. Am Fam Physician. 1994;49:787–97.
- Rogers L.R. *Cerebrovascular complications in cancer patients*. Oncology. 1994;8:23–30.

ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ÎN TRATAMENTUL TROMBOLITIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ACUT

Eremai Zota¹, Igor Crivorucica², Dumitru Cernobrov³, Renata Racila-Florescu⁴,
Stanislav Groppa⁵,

Instituția Medicală Sanitară Publică Institutul Medicină de Urgență,
¹Conferențiar universitar, catedra Neurologie și Neurochirurgie a FECMF
USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Medic neurolog, șeful secției Neurologie Boli Cerebrale Vasculare
al Institutului Medicină de Urgență,

³Medic neurolog, s. TI- cu Unitatea de STROKE, IMSP IMU,

⁴Medic rezident neurolog, catedra Neurologie și Neurochirurgie a FECMF,
USMF „Nicolae Testemițanu” cercetător științific stagiar, Laboratorul Neurobiologie și
Genetică medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”,

⁵Academician Academia de Științe a Republicii Moldova, profesor universitar, șeful catedrei
Neurologie și Neurochirurgie a FECMF USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: ezota@yandex.ru, tel. +373 69231805

Rezumat

Am efectuat o analiză retrospectivă a pacienților internați în Instituția Medicală Sanitară Publică Institutul Medicină de Urgență, secția Terapie Intensivă- STROKE diagnosticați cu accident vascular cerebral ischemic care au beneficiat de tratament trombolitic cu rt-PA. În perioada noiembrie 2005- februarie 2015 au fost spitalizați 7203 pacienți cu diagnosticul AVC ischemic acut, dintre care 106 (1,47%) au fost eligibili pentru tratament trombolitic. Pacienții au fost divizați în loturi în dependență de vârstă, sex, prevalența factorilor de risc, scorul NIHSS la debut și conform criteriilor TOAST. Pacienții au fost evaluați după tratament trombolitic la 24h, 7 zile, 30 zile și 3 luni în baza scalei NIHSS, Indicelui Barthel, scalei Rankin modificată. Din 106 pacienți, în decurs de 3 luni de observație de la administrarea trombolizei, a survenit decesul în 16 cazuri, la bărbați- 9 (17,3%), femei- 7 (12,9%). Rata supraviețuirii e mare în rândul pacienților cu AVC cardioembolic, vârstă tânără, număr mic al comorbidităților și deficit neurologic mai puțin sever. Îmbunătățirea statutului funcțional în baza indicelui Barthel la 3 luni cu o valoare de peste 95% s-a estimat la 1/3 din pacienți, iar conform Scorului Rankin modificat s-a înregistrat valoarea medie de 1,7 p la femei și de 2,1p la bărbați, ceea ce indică că femeile au dat dovadă de o restabilire în timp un pic mai bună decât lotul de bărbați.

Cuvinte-cheie: accident vascular ischemic, tromboliză, beneficiu, mortalitate

Summary. Clinical aspects and evolution in the thrombolytic treatment of stroke

We performed a retrospective analysis of patients of the medical institution Public Health Institute of Emergency Medicine, Department of Therapy- STROKE diagnosed with ischemic stroke who received thrombolytic treatment with rt-PA. Between November 2005 and February 2015 were hospitalized 7203 patients with acute ischemic stroke diagnosis, of which 106 (1.47%) were eligible for thrombolytic therapy. The patients were divided into groups depending on age, sex, prevalence of risk factors, NIHSS score on debut and according to the TOAST criteria. The patients were evaluated after thrombolytic therapy in 24h, 7 days, one and 3 months according to the scale NIHSS, Barthel Index, modified Rankin scale. Out of 106 patients within 3 months of observation after administration of thrombolysis death occurred in 16 cases, men- 9 (17.3%), women- seven (12.9%). The survival rate is higher among patients with cardioembolic stroke, young age, few comorbidities and less severe neurologic deficit. Improvement in functional status at 3 months Barthel index with a value of over 95% has been estimated at 1/3 of patients and as modified Rankin Score was averaged at 1.7 p 2,1p women and men, which indicates that women showed a recovery time a little better than the group of men.

Key words: ischemic stroke, thrombolysis, benefit, mortality

Резюме. Клинические аспекты и эволюция в тромболитической терапии инсульта

Мы провели ретроспективный анализ пациентов, поступивших в Институт Ургентной Медицины с диагнозом Ишемический инсульт, относительно которых был применён метод лечения системным тромболизом препаратом rt-PA в условиях отделения Интенсивной терапии инсульта. В период с ноября 2005 года по февраль 2015 были госпитализированны 7203 больных с острым ишемическим инсультом, 106 (1,47%) из которых подходили для тромболитической терапии. Пациенты были разделены на группы в зависимости от возраста, пола, распространенности факторов риска, счёта NIHSS при поступлении и в соответствии с критериями TOAST. После проведения процедуры тромболитической терапии пациенты осматривались в течение 24 часов, на 7 и 30-й день, и по истечению 3-х месяцев с применением шкалы NIHSS, индекса Barthel, модифицированной шкалы Ранкина. В течение 3 месяцев наблюдения после проведения тромболизиса из 106 пациентов 16 скончались – 9

мужчин (17,3%), 7 женщин (12,9%). Выживаемость выше среди пациентов с кардиоэмболическим инсультом, молодого возраста, меньшим числом сопутствующих заболеваний и менее тяжелым неврологическим дефицитом. Улучшение функционального состояния по прошествии 3 месяцев согласно индекса Barthel более 95% было отмечено у 1/3 больных, а согласно шкалы Ранкина среднее значение 1,7 пункта было отмечено у женщин, и 2,1 пункта – у мужчин, что свидетельствует о том, что женщины продемонстрировали во времени немного лучшее восстановление, чем мужчины.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитизис, выгода, смертность

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, 15 milioane de oameni suferă un accident vascular cerebral (AVC) în întreaga lume în fiecare an. Dintre acestea, 5 milioane decedează și alte 5 milioane sunt invalidizate. În Europa aproximativ 650.000 de decese provocate de accident vascular cerebral se înregistrează în fiecare an [9]. Dintre toate accidentele vasculare cerebrale, aproximativ 80% sunt ischemice [1]. În SUA bărbații albi au o incidență a atacurilor de 62,8 la 100.000, rata decesului fiind de 26,3% din cazuri, în comparație cu femeile care au o incidență de 59 la 100.000 și rata decesului este de 39,2% [6].

În RM în anul 2006 s-a estimat că fiecare al 6-lea deced este cauzat de AVC (43137: 6964 = 6,2), inclusiv fiecare al 7-lea bărbat (22620: 3066 = 7,4) și fiecare a 5-ea femeie (20517: 3898 = 5,3) decedează în urma AVC [8].

În anul 2012 mortalitatea în Republica Moldova (RM) provocată de bolile cerebro-vasculare ocupă locul 2 cu 172,1 cazuri la 100 000 populație [7].

În managementul accidentului vascular cerebral ischemic acut s-a stabilit că tratamentul cu rt-PA în fereastra terapeutică până la 4,5 ore de la debutul simptomelor este eficace la zi și a fost dovedit a fi extrem de rentabil și pentru a reduce dependența funcțională pe termen lung [1].

În RM tratamentul trombolitic cu rt-PA a fost inițiat în anul 2005 și se implementează cu succes până în prezent.

În acest articol ne propunem să efectuăm o analiză retrospectivă a pacienților care au fost supuși tratamentului trombolitic, să elucidăm prezența particularităților trombolizei în dependență de sex, aspectele clinico-evolutive ale pacienților care au suportat tratament trombolitic.

Material și metode

Am efectuat o analiză retrospectivă a pacienților internați în Instituția Medicală Sanitară Publică Institutul de Medicină de Urgență, secția Terapie Intensivă-STROKE diagnosticați cu accident vascular cerebral ischemic care au beneficiat de tratament trombolitic cu rt-PA (0,9 mg/kg, maxim 90 mg, primele 10% din doză i.v. în bolus; restul perfuzie – timp de 60 min). Lotul a fost format din 106 pacienți care au corespuns criteriilor protocolului de tromboliză. Prealabil trata-

mentului, toți pacienții au fost examinați riguros atât clinic, cât și paraclinic prin aprecierea deficitului neurologic conform The National Institutes for Health Stroke Scale (NIHSS), CT cerebral, au fost evaluați factorii de risc implicați, prelevate probele de sânge. Au fost estimate complicațiile posttratament trombolitic cu soluție rt-PA (Actilyse).

Evaluarea clinică s-a efectuat la 24 ore, la a 7-a zi, ulterior la 1-3 luni de la administrarea tratamentului prin tromboliză intravenoasă aplicând scala NIHSS, Indicele Barthel și scala Rankin modificată (SRm).

Rezultate și discuții

În perioada noiembrie 2005 - februarie 2015 au fost spitalizați 7203 pacienți cu diagnosticul AVC ischemic acut, dintre care 106 (1,47%) au corespuns criteriilor pentru tratament trombolitic. Lotul de pacienți s-a constituit din 52 bărbați și 54 femei. Vârsta medie a pacienților 63,9±5,6 ani. În tabelul 1 este prezentată caracteristica grupului de studiu pe sexe.

Tabelul 1

Caracteristica grupului de studiu pe sexe

	Femei	Bărbați
Numărul (%)	50,95%(54)	49,05% (52)
Vârsta medie (ani)	66 ±5,2	61,8 ± 6,4
NIHSS la debut (valoarea medie)	14± 4,8 puncte	14±6,2 puncte

Analizând lotul din punct de vedere al vârstei medii pe sexe (Fig.1) s-a observat faptul că tromboliza a fost aplicată în cazul AVC survenit la o vârstă mai tânără la bărbați decât la femei. Cea mai mare frecvență a cazurilor de AVC tratate prin tromboliza cu rt-PA a fost observată în intervalul de vârstă 71- 83 de ani (37 cazuri), urmat de intervalul de vârstă 61-70 de ani (31 cazuri).

Printre factorii de risc predominanți implicați în declanșarea accidentului vascular cerebral se atestă hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, diabetul zaharat, fumatul etc., datele fiind expuse în tabelul 2.

Conform criteriilor TOAST pacienții au fost divizați în următoarele loturi: 1) ateroscleroza vaselor magistrale - 30 (28,3%), 2) cardioembolic – 50 (47,1%), 3) ocluzia vaselor mici– 22 (20,7%), 4) AVC de altă etiologie determinată – 3 (2,8%), 5) AVC de etiologie nederminată -1 (0,9%).

Tabelul 2
Frecvența factorilor de risc în accidentul vascular cerebral la pacienții supuși tratamentului trombolitic

Factorii de risc vascular n(%)	Femei= 54	Bărbați= 52	Total=106
HTA	44(41,5%)	35(33%)	79 (74,5%)
Fibrilație atrială	30(28,3%)	21(19,8%)	51 (48%)
Diabet Zaharat	12(11,3%)	2(1,8%)	14 (13,2%)
Istoric de fumător	1(0,9%)	14(13,2%)	15 (14,1%)
Hiperlipidemie	4(3,7%)	0(0%)	4 (3,7%)
Obezitate	8(7,5%)	4(3,7%)	12 (11,3%)
Cardiopatie ischemică	18(16,9%)	16(15%)	34 (32%)
Valvulopatie	4(3,7%)	7(6,6%)	11 (10,3%)
Ateroscleroză generalizată	14(13%)	19(17,9%)	33 (30,9%)

Cuantificarea deficitului neurologic a fost posibilă prin scala NIHSS, care oferă relații cu privire la localizarea leziunilor vasculare și este corelată starea clinică a pacienților cu atacul vascular cerebral ischemic.

Scorul NIHSS al pacientului este asociat cu evoluția și poate fi util în identificarea pacienților care au șansă crescută de a beneficia de terapie trombolitică cât și a acelor care pot dezvolta complicații hemoragice în timpul tratamentului trombolitic. Scorul maxim este de 42p, semnificând AVC sever, iar 0 prelevă o stare normală. Un scor între 1- 4 corespunde unui AVC minor, 5- 15 unui AVC moderat, 15- 20 unui AVC moderat spre sever, iar un scor > 20 un AVC sever.

Rezultatele obținute privitor la dinamica statutului neurologic sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3
Dinamica punctajului conform scalei NIHSS la 24 h și la a 7-a zi posttromboliză

NIHSS	>+ 4 p	+4- 0 p	-1- 4 p	-5- 8 p	> - 8 p
La 24h f/b	6/ 2	1/3	10/ 12	29/ 23	10/12
La a 7-a zi f/b	7/ 6	3/ 4	7/10	21/ 16	18/ 16

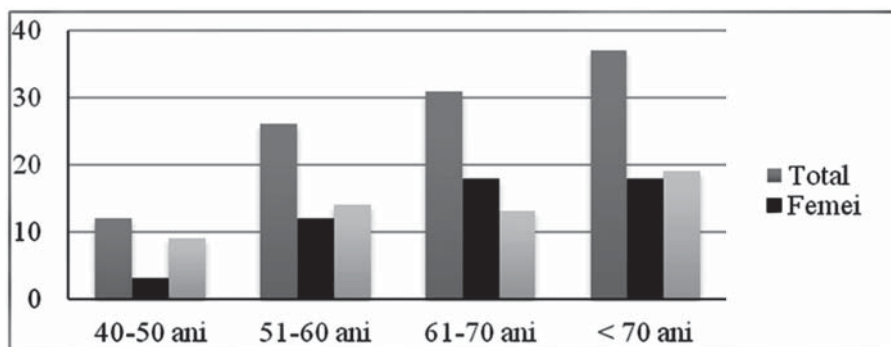


Figura 1. Caracteristica grupului de studiu în dependență de vârstă.

Conform datelor expuse în tabelul 3 observăm că 52 pacienți (49%) au avut o scădere semnificativă a punctajului (5 - 8 puncte) conform scalei NIHSS în primele 24 ore de la administrarea tromboliticului cu preponderență în lotul de pacienți de sex feminin.

La a 7-a zi posttratament se observă o menținere a repartizării pe sexe atât în categoria cu ameliorare semnificativă (5-8 puncte) la 37 pacienți, cât și cu ameliorare majoră (>8 puncte) la 34 pacienți.

Din 106 pacienți, în decurs de 3 luni de observație de la administrarea trombolizei intravenoase, a survenit decesul în 16 cazuri, cu ponderea la bărbați- 9 (17,3%), femei- 7 (12,9%). În primele 24 ore au decedat în total 9 (8,4%) pacienți.

Meseguer E., Mazighi M. și alții prezintă într-un studiu o rată a mortalității la 90 de zile semnificativ mai mare la femei decât la bărbați (19,8%, față de 10,4%, P 0,028), dar această diferență a dispărut după ajustarea OR (odds ratio 1,38) [10].

Vârsta medie la pacienții decedați a constituit $68 \pm 2,4$ ani, din care pentru femei - $70 \pm 6,1$ ani, iar bărbați - $66 \pm 5,2$ ani. AVC ischemic datorat trombolizei a predominat în grupul pacienților decedați după tromboliză în 9 (56%) cazuri, 6 (66,7%) dintre care la femei. Pe parcursul spitalizării s-au înregistrat complicații în 20,7% cazuri prin următoarele - infarct cerebral masiv - la 11 (10,37%) pacienți; transformarea hemoragică a infarctului cerebral - la 7 (6,6%) pacienți; AVC recurent - la 4 (3,7%) pacienți.

În studiul lor, Forster A. și Gass A., nu raportează complicații asociate trombolizei în număr diferit la femei și bărbați. Același lucru este valabil pentru complicații independente de tromboliză, precum și de decese în primele 3 luni de la debut (femei - 13,5%, bărbați 9,5%). [4]

Ulterior, la 30 zile și 90 zile pacienții au fost evaluați conform indicelui Barthel și scorului Rankin modificat. Îmbunătățirea statutului funcțional în baza indicelui Barthel s-a estimat la 64 (60,3%) pacienți la a 30-a zi. 33 (31%) pacienți au atins scorul Barthel peste 95%, ceea ce indică un statut funcțional apropiat de normalitate. Scorul Rankin modificat (SRM)

mediu evaluat la a 30-a zi a constituit 2,6 (0-5). În 41% cazuri evaluarea repetată la 90 zile a fost posibilă prin intermediul discuției telefonice cu pacientul. Per total s-a estimat un punctaj de 1,9p (0-3). Repartiția pe sexe conform scorului SRm la 90 zile indică o valoare medie de 1,7 p la femei *vis-a-vis* de 2,1 p la bărbați.

În baza analizei retrospective a pacienților cu AVC ischemic acut confirmat, s-a estimat o valoare de 1,47% cazuri care au beneficiat de tratament trombolitic în cadrul unității STROKE a Institutului de Medicină de Urgență în decurs de aproximativ 10 ani - un indice mic pe multiple motive intricate: adresabilitatea tardivă cu depășirea timpului ferestrei terapeutice, prezența criteriilor de excludere, scorul NIHSS ce sugera o afectare severă și prezența dereglărilor de conștiință. Valoarea maximă a numărului de trombolize efectuate s-a înregistrat în anul 2009 - din 700 pacienți internați cu AVC ischemic, eligibili pentru tratament au fost 2,85%. În anul următor, însă, lipsa preparatului a limitat considerabil efectuarea procedurii [7].

Ratele reduse de tratament trombolitic intravenos au rămas o problemă în toate țările în care este disponibil, spre exemplu, doar aproximativ de la 3% până la 4% din totalul AVC ischemic admis în clinicile din Statele Unite timp de un an [11].

Un studiu retrospectiv asupra 288 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic potențial eligibili pentru tromboliza intravenoasă admiși la nouă spitale din Cleveland, a arătat că nu au existat diferențe pe sexe în utilizarea rt-PA intravenoasă, înregistrându-se 42% femei și 45% bărbați [2].

Unul din patru studii ce au inclus peste 53.000 observații în cadrul registrului de accident vascular cerebral din Germania nu a găsit nici o dovadă de o diferență de sex în administrarea rt-PA asupra grupului eligibil de pacienți. Conform datelor din registrul - Riscurile accidentului vascular cerebral din Suedia 2006 s-a constatat că printre cazurile de accident vascular cerebral ischemic ≤ 80 ani ratele de tromboliză au fost similare la bărbați și femei - 3,4% versus 3,3% [12].

Motive pentru disparitatea pe sexe observate în tratamentul AVC cu rt-PA i/v sunt necunoscute. Pentru a fi eligibil pentru tratament i/v cu rt-PA pacienții trebuie să prezinte un deficit neurologic măsurabil și un timp de la debutul simptomelor de 180 minute de la sosirea în spital [11].

În studiul nostru din totalul de pacienți 50,9% au fost femei și 49,1% bărbați cu vârsta medie constituind la femei $66 \pm 5,2$ ani și $61,8 \pm 6,4$ ani la bărbați.

Vârsta a avut un impact important: în comparație cu pacienții cu vârsta de 60 ani, șansa de a primi tromboliză a fost redusă cu 16% pentru cei în vârstă

de la 60 la 69 ani și cu 34% pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 70-80 de ani [3].

Însă, în lotul nostru de pacienți se atestă o diferențiere în predominanța pe categorii de vârstă - pe prim plan situându-se cei cu intervalul între 71- 83 de ani (37 cazuri), locul doi reprezentat de cei cu 61-70 de ani (31 cazuri). O evoluție pozitivă ar fi influențată nu doar de vârstă, însă și de o multitudine de condiții precum comorbidități, factori de risc, NIHSS la debut.

Au fost propuse numeroase explicații pentru o mai mare eficacitate în rezultatul administrării rt-PA i/v la femei, inclusiv faptul că ocluziile rezultate din surse cardioembolice (care sunt mai frecvent la femei), sunt mai bogate în fibrină și sunt mai ușor de dizolvat în comparație cu ocluziile - bogate în trombocite, care caracterizează accidentele vasculare cerebrale tromboembolice [12].

Unele studii au arătat o prevalență crescută a fibrilației atriale și al accidentului vascular cerebral cardioembolic la femei [11].

Femei cu fibrilație atrială (FA) incluse în lotul nostru au constituit 28,3% versus 19,8% bărbați.

Severitatea de bază a accidentului vascular cerebral evaluată prin NIHSS și frecvența sursei certe de embolie cardiacă au fost semnificativ mai mare la femei. Numai unul din cele mai mari studii (SITS-MOST) raportează o incidență mai mică a unui rezultat favorabil la femei în comparație cu bărbații. Această diferență a dispărut însă după ajustarea factorilor de eroare; astfel, nici unul dintre studiile identificate nu au raportat o diferență semnificativă între sexe [10].

Un alt studiu raportează o îmbunătățire neurologică precoce a scorului NIHSS > 4 p la 72 de ore depistat în 70% din cele 17 femei, comparativ cu 36% dintre 22 bărbați. Prognostic funcțional bun (SRm < 2) a fost observat între 65% dintre femei față de 36% dintre bărbați [2].

Evoluție pozitivă a statutului neurologic în egală măsură s-a observat deja la 24 ore de la administrarea tratamentului la 38 femei și 35 bărbați.

Rezultate asemănătoare au fost raportate de către centrele de sănătate din Londra, Ontario, cu o îmbunătățire neurologică majoră la 24 de ore după administrarea rt-PA observată în 28% din cazuri. Acesta a fost un predictor puternic și independent pentru un rezultat bun la 3 luni după ajustarea pe vârstă, sex, severitatea accidentului vascular cerebral inițial măsurată prin NIHSS [13].

Sapostnik și coautorii au constatat că îmbunătățirea neurologică majoră precoce (scăderea cu 8 puncte în scorul NIHSS sau un punctaj NIHSS de 0 sau 1 la 24 ore) a fost mai frecventă la femei [10]. Acest fapt nu a fost replicat în seria noastră.

O altă analiză a arătat că proporția de bărbați și femei care au avut rezultat pozitiv conform scalei de clasament Rankin ($SRm \leq 1$) după 3 luni de la administrarea tratamentului cu rt-PA a fost similară (38,5% la bărbați față de 40,5% femei). Studii de investigație a diferențelor de sex după un eveniment cerebrovascular au arătat că femeile au vârsta mai înaintată decât bărbații, au accidente vasculare cerebrale cardioembolice mai frecvente și rămân cu handicap mai mare decât bărbații. S-a observat că femeile au rata de mortalitate mai mare la 28 de zile de la accident vascular cerebral decât bărbații (32% față de 21%) [5, 13]. Acest fapt nu a fost înregistrat și în studiul nostru, rata decesului fiind cu 5% mai mare în rândul bărbaților.

Concluzii

Timpul înseamnă creier - acesta este criteriul esențial definit de o tromboliză intravenoasă evoluată cu succes.

Terapia trombolitică este un beneficiu dovedit și esențial pentru pacienții selecti cu ischemie cerebrală acută. Deși, există o experiență de aproximativ 10 ani în tratamentul prin tromboliză în RM, rata pacienților care au profitat de acesta este mică din multiple cauze: lipsa preparatului într-o perioadă de timp, adreabilitatea scăzută în fereastra terapeutică, prezența contraindicațiilor.

Răspunsul la tratamentul trombolitic în dependență de sexe rămâne neschimbat, acesta fiind influențat de alte criterii decât apartenența la sex. Rata supraviețuirii e mare în rândul pacienților cu AVC cardioembolic, vârstă tânără, număr mic al comorbidităților și deficit neurologic mai puțin sever.

Îmbunătățirea statutului funcțional în baza indicelui Barthel la 3 luni cu o valoare de peste 95% s-a estimat la 1/3 din pacienți, iar conform Scorului Rankin modificat s-a înregistrat valoarea medie de 1,7 p la femei și de 2,1 p la bărbați, ceea ce indică că femeile au dat dovadă de o restabilire în timp un pic mai bună decât lotul de bărbați.

Bibliografie

1. Chih-Hao Chen, Sung-Chun Tang, Li-Kai Tsai, Ming-Ju Hsieh, Shin-Joe Yeh, Kuang-Yu Huang, Jiann-Shing Jeng Stroke Code Improves Intravenous Thrombolysis Administration in Acute Ischemic, August 2014.
2. De Silva D. A., Ebinger M., Davis S.M Gender issues in acute stroke thrombolysis, Review, Journal of Clinical Neuroscience nr.16, p. 501-504, 2009.
3. Eriksson M., Jonsson F., Appelros P., Kerstin Hultner A., et al., Dissemination of Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Across a Nation, American Heart Association Journal, 2010; 41: 1115-1122.
4. Forster A., Gass A., Kern R., Wolf E. M., Ottomeyer C., Zohsel K., et al., Gender differences in acute ischemic stroke, American Heart Association Journal, march 2009.
5. Gall S., L., Donnan G., Dewey H. M., et al. Sex differences in presentation, severity and management of stroke in a population-based study, Journal Neurology 2010; 74: 975-981.
6. Gavrila V., Babeti A., Kronbauer K., Tandara L. Managementul etapizat al pacientului cu accident vascular cerebral, Recomandări și Protocoale în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență, Timișoara 2009.
7. Groppa S., Zota E., Cernobrov D., Reperfusion strategies in acute ischemic stroke, 2013.
8. Groppa S., Zota E. Managementul factorilor de risc modificabili pentru accidente vasculare cerebrale, Akademos nr 3 (10) iunie 2008.
9. <http://www.strokecenter.org/patients/about-stroke/stroke-statistics/>
10. Meseguer E., Mazighi M., Labreuche J., Carlos Arnaiz, Cabrejo L., Tarik Slaoui, Guidoux C., et al., Outcomes of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy According to Gender, a clinical registry study and systematic review, American Heart Association Journal, February 2009.
11. Reeves J. M., Archit Batt, Jajou P., Brown M., Lisabeth L., et al, Sex differences in the use of intravenous rt-PA thrombolysis treatment for acute ischemic stroke, Journal Neurology 2010; 74: 975- 981.
12. Reeves J. M., Wilkins Th., Lynda D., Lisabeth, Lee H. Schwamm Thrombolysis treatment for acute stroke: issues of efficacy and utilization in women, Women's Health, 2011, nr. 7(3)p. 383-390.
13. Saposnik G., Silvia di Legge, Webster F., Hachinski V., Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke, Journal Neurology 2005; 65: 1169-1174.

STATUSUL EPILEPTIC ÎN UNITATEA DE TERAPIE INTENSIVĂ: FRECVENȚA, MANAGEMENT ȘI IMPACTUL ASUPRA OUTCOME-ULUI – STUDIU RETROSPECTIV

Stanislav Groppa¹, Cristina Munteanu²,

¹Academician al AȘM, dr. hab. în med., profesor universitar, Catedra de Neurologie și FECMF, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

² Medic neurolog TI Stroke,

^{1,2}Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

GSM: +373 60737403 E-mail: best_doktor@yahoo.com

Rezumat

Statusul epileptic (SE) este o urgență neurologică cu o rată de mortalitate și morbiditate ridicată. Acest studiu are ca scop determinarea celor mai comune cauze și rezultatele SE la pacienți adulți internați în cadrul Institutului de Medicină Urgentă (IMU). **Materiale și metode:** 134 de pacienți cu SE (fie convulsiv sau non-convulsiv), admiși în cadrul IMU, au fost înrolați din ianuarie 2010 până în ianuarie 2013. Am proiectat un chestionar pentru a colecta datele demografice ale pacienților și caracteristicile bolii, cât și rezultatele acestora în conformitate cu Glasgow Outcome Scale (GOS). Analizele statistice au fost realizate folosind versiunea SPSS. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic. **Rezultate:** 70 de pacienți au fost de sex feminin și 64 de sex masculin cu vârsta medie de $42,9 \pm 19,6$ ani și $39,4 \pm 18,8$ ani, respectiv. Șaizeci și doi de pacienți (46,26%) au avut antecedente de epilepsie și, 72 pacienți (53,73%) nu au prezentat antecedente. Anularea medicamentelor antiepileptice (AED) și infarctul cerebral au fost cele mai comune cauze ale SE la pacienții epileptici și non-epileptici, respectiv. 123 pacienți (91,8%) au dezvoltat SE generalizat tonico-clonic. 42,4% dintre pacienți au revenit la locul de muncă și 33 (24,6%) au murit în cursul spitalizării. Nu a existat o relație semnificativă între mortalitate și vârsta peste 60 de ani ($P < 0,001$) și, a mortalității și infarctului cerebral sau anoxiei ($P = 0,022$). **Concluzie:** Anularea AED la pacienții epileptici a fost cauza principală a SE (28,40% din totalul populației și 62% dintre pacienți epileptici), care pot fi prevenite prin instruirea pacientului și educația în familie.

Cuvinte-cheie: status epileptic, EEG, management, prognostic, glasgow outcome scale

Summary. Status epilepticus in intensive care unit: frequency, management and outcome impact - retrospective study

Status epilepticus (SE) is a neurological emergency with a high mortality and morbidity rate. This study aims to determine the most common causes and outcomes in adults hospitalized with SE at the Institute of Emergency Medicine (IMU). **Materials and Methods:** 134 patients with SE (convulsive or non-convulsive), admitted to IMU, were enrolled from January 2010 to January 2013. We designed a questionnaire to collect patient demographics and disease characteristics as well their results under Glasgow Outcome Scale (GOS). Statistical analysis were performed using SPSS version. The value of $p < 0,05$ was considered statistically significant. **Results:** 70 patients were female and 64 male with a mean age of $42,9 \pm 19,6$ years and $39,4 \pm 18,8$ years, respectively. Sixty-two patients (46,26%) had a history of epilepsy, and 72 patients (53,73%) had no history. Noncompliance of antiepileptic drugs (AED) and cerebral infarction were the most common causes of SE in epileptic patients and non-epileptic, respectively. 123 patients (91,8%) developed generalized tonic-clonic SE. 42,4% of patients had returned to work and 33 (24,6%) died during hospitalization. There was no significant relationship between mortality and age over 60 years ($P < 0,001$), and mortality and infarct or anoxia ($P = 0,022$). **Conclusion:** Noncompliance AED in epileptic patients was the main cause of SE (28,40% of the total population and 62% of epileptic patients), which may be prevented by training the patient and family education.

Key words: status epilepticus, EEG, management, prognosis, glasgow outcome scale

Резюме. Эпилептический статус в интенсивной терапии: частота, менеджмент и результаты воздействия- ретроспективное исследование

Эпилептический статус (ЭС) является неотложной состоянием с высокой смертностью и заболеваемостью. Это исследование направлено на определение наиболее распространенных причин и результаты у взрослых, госпитализированных с ЭС в Институте неотложной медицинской помощи. **Материалы и методы:** 134 пациентов с ЭС (судорожного или бессудорожного), госпитализированы были зачислены с января 2010 года по январь 2013 года. Мы разработали анкету для сбора демографические характеристики и болезни пациентов, а их результаты по Глазго шкала исходов. Статистический анализ проводили с использованием SPSS версии. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимыми. **Результаты:** 70 пациентов были женщины и 64 мужчины, средний возраст $42,9 \pm 19,6$ лет и $39,4 \pm 18,8$ лет, соответственно. Шестьдесят два пациентов (46,26%) имели в анамнезе эпилепсию, и 72 пациентов (53,73%) не было никакой истории. Несоблюдение противоэпилептических препаратов (AED) и инфаркт головного мозга были наиболее распространенные причин ЭС у больных эпилепсией и неэпилептических,

соответственно. 123 пациентов (91,8%), имели генерализованный тонико-клонический ЭС. 42,4% пациентов вернулись к работе и 33 (24,6%) умерли во время госпитализации. Не было никакого существенного отношения между смертностью и возраст старше 60 лет ($P < 0,001$), а смертность и инфаркт или анохия ($P = 0,022$). **Вывод:** Несоблюдение AED у больных эпилепсией была основной причиной ЭС (28.40% от общей численности и 62% больных эпилепсией), которые могут быть предотвращены путем подготовки пациента и образование его семьи.

Ключевые слова: эпилептический статус, ЭЭГ, менеджмент, прогноз, Глазго шкала исходов

Introducere

SE este una dintre cele mai comune urgențe neurologice cu mortalitate și morbiditate ridicată [1, 2]. Acesta este definit prin crize convulsive continue > 30 min sau ≥ 2 crize secvențiale în această perioadă fără recuperare integrală a conștiinței [1-10]. Deși, cele mai multe studii au raportat că convulsiile durează 20-30 de minute, majoritatea specialiștilor susțin începerea tratamentului timpuriu după 5 minute de activitate ictală. SE constituie o urgență medicală cu potențial fatal, ce apare ca rezultat al unei afecțiuni primar neurologice sau secundar unei maladii severe [2,3,4,6]. SE este împărțit în două tipuri: convulsiv și non-convulsiv [11,19,20]. Fiecare dintre aceste tipuri are un impact semnificativ asupra mortalității și morbidității [14,16-18,21,26].

SE reprezintă 3,5% din totalul internărilor în departamentele de urgență în țările dezvoltate și 11% în cele din curs de dezvoltare [7,9,13,21]. Media incidenței SE este de 20/100.000 în țările industrializate [7,9]. Cauzele majore a SE la adulți sunt: patologia cerebro-vasculară (23-25%), TCC (4,6%), abuz alcool/droguri (12,2%), tumori (4,3%), infecții a SNC (1,8%) [1,8,9,12,18,21,25]. Aproximativ 25% din SE apar la pacienții cu epilepsie în anamneză și mai mult de 15% din pacienții epileptici dezvoltă cel puțin un episod de SE [1,8,9]. Complicațiile SE includ: epilepsia (20-40%), encefalopatia/epileptică (6-15%) și deficiturile neurologice focale (9-11%) [1,4,5]. Rata mortalității prin SE este de 15-20% [5,27,28] și este mai mare la pacienții vârstnici, precum și formele idiopatice și criptogenice ale SE [1,9]. Decesul de regulă survine ca consecință a leziunilor cerebrale ce stau la baza producerii SE și doar 2% din pacienți decedază direct de SE [14,16-21].

Din fericire, SE răspunde la tratament relativ simplu, dar când intervențiile simple decad, SE refractar necesită tratament mult mai agresiv pentru prevenirea complicațiilor [2,3,6,10,15,22,24]. În ciuda riscului ridicat de mortalitate și handicap neurologic legat de tratamentul agresiv, recuperarea semnificativă este posibilă după SE prelungit [11,16].

Scopul studiului: acest studiu retrospectiv are drept scop de a stabili cauzele majore a SE, managementul cât și rata mortalității și rezultatele SE la pacienții adulți într-un interval de 3 ani.

Material și Metode

Design-ul studiului a fost unul reprezentativ, retrospectiv, pe un număr de 134 pacienți cu diagnosticul de SE (codurile G41.0-G41.9, clasificarea ICD 10) internați în secția ICU al IMSP IMU în perioada de 3 ani (01.01.2010-01.01.2013). Criteriile de includere au fost (1) vârsta peste 18 ani, (2) durata de cel puțin 30 de minute a crizelor convulsive, sau (3) cel puțin 2 crize, fără revenirea la nivelul normal de conștiință între ele pentru SE convulsiv, și (4) crize nerecunoscute clinic/subtile [11,19,20], cu activitate epileptiformă electrografică pe EEG pentru SE non-convulsiv. Pacienții au fost repartizați în 3 grupe de vârstă: 19-40 ani, 41-60 ani, și ≥ 61 de ani. Am proiectat un chestionar pentru a colecta datele pacienților - date demografice, antecedente de epilepsie la pacienții sau în familiile lor, AED utilizate, afecțiuni ale SNC sau alte maladii în anamneză, durata spitalizării, datele imagistice și neurofiziologice, cât și rezultatele pacienților în funcție de Scala Glasgow Outcome. Scala GOS este formată din 5 scoruri ca rezultat la momentul externării: scor 1 deces, scor 2 stare vegetativă (neresponzivi și mutism), scor 3 invaliditate severă (dependent), scor 4 invaliditate moderată (viață independentă, dar cu imposibilitatea de a reveni la locul de muncă) și, scorul 5 se referă la recuperare bună (capabil să lucreze). Toți pacienții au fost evaluați de către un neurolog la momentul admiterii, în cursul spitalizării și imediat înainte de externare.

Analiză statistică: Versiunea SPSS software for Windows 10.0.5 (SPSS Inc., Chicago, IL) a fost utilizat pentru analiza statistică a datelor. Frecvența pe bază de gender și de vârstă a pacienților au fost descrise în procente și medie \pm deviația standard, respectiv. Chi-pătrat și testul t-Student au fost utilizate pentru a analiza relația dintre sex, vârstă și etiologia SE cu scorurile GOS a pacienților și testul de corelație a rangurilor Spearman a fost folosit pentru a compara rezultatele și durata spitalizării în dependență de grupuri de vârstă și sex. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Rezultate

Dintr-un total de 134 de pacienți cu SE în perioada de 3 ani, 70 de pacienți (52,2%) au fost de sex feminin, cu o vârstă medie de 42.9 ± 19.6 ani și 64 (47,8%) au fost de sex masculin, cu o vârstă medie

de 39.4 ± 18.8 ani. Cel mai tânăr pacient a fost de 20 de ani și cel mai în vârstă pacient a fost de 92 ani. Frecvența SE a fost de 72 (53,7%), 32 (24,9%), iar 30 (22,4%) pacienți în grupele de vârstă de 19-40 de ani, 41-60 de ani și, ≥ 61 de ani, respectiv (tabelul 1). Durata medie de spitalizare a fost de 12.9 ± 14.3 zile cu un minim de 2 zile și un maxim de 100 de zile.

Tabelul 1

Structura pacienților în funcție de vârstă (%)

	Vârsta (ani)		
	19-40	41-60	> 61
Total	72	32	30
%	53,7	24,9	22,4

Șaizeci și doi de pacienți (46.26%) au prezentat în antecedente epilepsie. Cinci pacienți (3,7%) au avut un istoric familial de convulsii, dar istoricul eredocolateral a fost neclar la 17 pacienți (12,6%). 39.35% dintre pacienți administrau la momentul internării un medicament antiepileptic (monoterapie) și ratele de pacienți, care se tratau cu două, trei și patru medicamente antiepileptice, au fost 31,15%, 22,95%, și 6,55%, respectiv. Etiologiile SE în cadrul acestui studiu sunt demonstrate în figura 1. O sută douăzeci și trei (91,8%) de pacienți au prezentat crize generalizate tonico-clonice. Patru (3%) din pacienți s-au prezentat cu caracteristici de SE non-convulsiv și 3 pacienți (2,2%) au prezentat SE mioclonic. Au fost, de asemenea, 4 pacienți (3%), care au prezentat atât crize tonico-clonice generalizate, cât și parțiale.

În cadrul acestui studiu, SE a fost stopat prin administrarea de diazepam intravenos, urmat de fenitoină intravenos la 104 de pacienți (77,6%), iar la pacienții cu SE continuu cu efect minim de la medicamentele de linia a doua (ca răspuns la fenobarbital la 5 (3,7%) și 3 (2,2%) dintre pacienți, respectiv), astfel încât a fost utilizată a treia linie de medicamente la acești pacienți refractari. Anestezicele (thiopental,

propofol) au fost agenți medicamentoși eficienți la 8 de pacienți (5,9%) pentru încetarea SE refractar.

Scorul GOS al pacienților este demonstrat în figura 2. Treizeci și trei de pacienți (24,6%) au murit (scor GOS 1) și scorul GOS fost semnificativ mai mare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani ($p < 0,001$). În plus, rezultatele au arătat că scorurile GOS au fost corelate cu etiologia SE. Pacienții care au prezentat SE ca urmare a anulării de medicamente antiepileptice au avut scorul GOS de 4 și 5, ca rezultat viață independentă și recuperarea integrală ($P = 0,003$), dar pacienții cu leziune cerebrală acută secundar anoxiei cerebrale și accidentului vascular cerebral au avut scoruri GOS de 2 și 3 ($P = 0,022$). Cu toate acestea, nu a existat nici o corelație între durata spitalizării, vârstă și scorul GOS la pacienți ($P = 0,848$ și $P = 0,24$, respectiv).

Discuții

În acest studiu, constatările noastre au demonstrat că anularea/noncompliance medicamentelor antiepileptice a constituit cauza cea mai frecventă a SE din toți pacienții (28.40%) și la pacienții cu epilepsie (60%) în anamneză. Aceste date reproduc și rezultatele altor studii [8,12,18,21,25]. În timp ce accidentul vascular cerebral acut a fost una din cauzele principale de SE la pacienții vârstnici [8,17,21], decompensarea cardiorespiratorie și dezechilibru electrolitic au fost alți factori predispozanți comuni ai SE în acest grup [17, 19,27]. Infecțiile SNC sunt cauza cea mai răspândită de SE, în special în țările în curs de dezvoltare [8,9,12]. Deși, accidentul vascular cerebral a fost principala cauză a SE la pacienții non-epileptici din studiul nostru (35%) și infecția sistemului nervos central (12%) a fost a doua cauză comună a SE la toți pacienții, respectiv (fig. 1). Abuzul de substanțe (1,5%) și leziunile cerebrale ischemico-hipoxice (2,2%) au fost cauze mai puțin comune a SE în studiul de față.

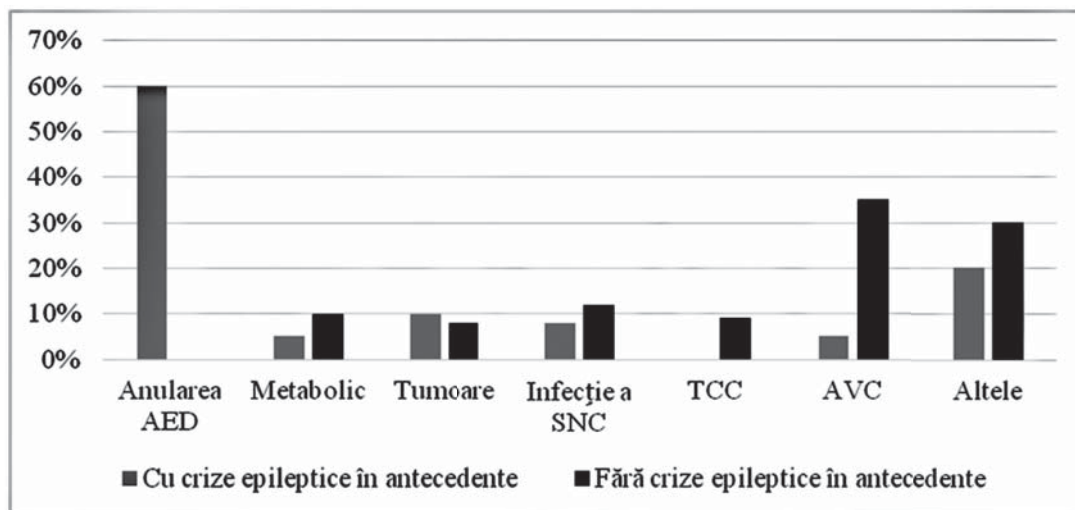


Figura 1. Cauzele majore a SE la 134 de pacienți.

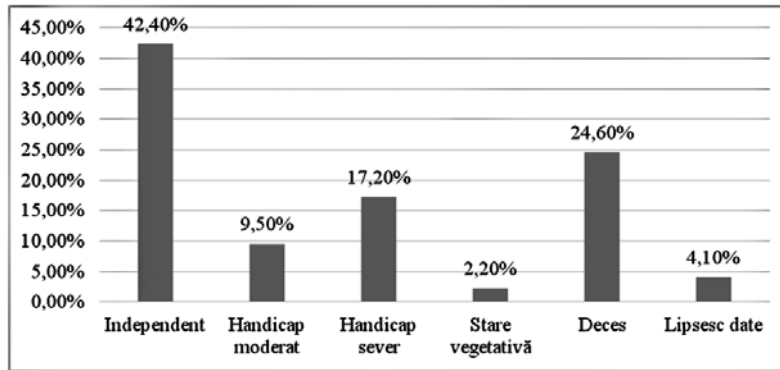


Figura 2. Scorul GOS la momentul externării pacienților cu SE.

SE generalizat tonico-clonic (91,8%) a fost cea mai comună formă de SE în studiul nostru și frecvența SE non-convulsiv a fost de doar 3%. Frecvența SE non-convulsiv este de aproximativ 25-50% din toți pacienții cu SE [11,19,20] și apare de obicei la pacienții în stare critică care se prezintă cu componente foarte subtile sau chiar fără componente motorii [20]. Incidența mică a SE non-convulsiv în studiul nostru se datorează dificultății în monitorizarea pacienților pe termen lung prin EEG continuu, care este necesară și esențială pentru confirmarea SE non-convulsiv, deoarece nu este disponibilă în departamentul nostru de urgență și a dus în final la subdiagnosticarea cu ușurință a pacienților cu caracteristici de SE non-convulsiv.

Managementul SE s-a efectuat conform prevederilor protocoalelor de tratament internaționale și instituțional aprobate. Astfel tratamentul fiind continuat simultan în mai multe direcții și focusat pe finisarea cât mai rapidă a crizei, prevenirea crizelor recurente, identificarea și tratamentul etiologiei de bază, cât și a complicațiilor secundare. În centrul nostru, diazepamul intravenos urmat de fenitoină intravenos (Phenydan) reprezintă tratamentul de primă linie pentru pacienții cu SE, iar cea de-a doua opțiune pentru tratament este administrarea de fenobarbital (Luminal). Cu toate acestea, rezultatele noastre au demonstrat că efectul fenobarbitalului este în aproximativ 6% din cazurile de SE refractar la terapia de prima linie și, anesteziicele cu controlul SE la 5,9% dintre pacienți. Unele studii au raportat aceleași rezultate și au arătat că la pacienții la care utilizarea lorazepamului și fenitoinii nu au stopat SE, doar 2,1% dintre pacienți au avut un răspuns favorabil la fenobarbital [16,22,23]. Se poate concluziona că tratamentul agresiv (de exemplu, medicamentele anesteziice) trebuie luate în considerare cât mai timpuriu în SE refractar [22,25,26].

Rata de mortalitate înaltă la pacienți (24,6%) a fost în concordanță cu rezultatele altor studii care au arătat că aproximativ 10-30% din rata de mortalitate

depinde de vârsta pacientului la momentul diagnosticului, etiologia SE, severitatea patologiilor concomitente și durata SE, fiind indici predictivi importanți în creșterea mortalității pe termen scurt [14,18,26,27]. Studii privind cazurile de SE la persoanele în etate indică o rată ridicată a mortalității de circa 60% [24,28]. Natura retrospectivă a studiului nostru împreună cu datele inadecvate sau lipsă din fișele medicale nu ne-au permis de a evalua relația dintre durata crizelor epileptice și rata mortalității. Cu toate acestea, rezultatele noastre au arătat o rată semnificativ mai mare de mortalitate la pacienții vârstnici ($p < 0,001$) și la pacienții la care SE era secundar unei leziuni cerebrale acute, cum ar fi accidentul vascular cerebral și anoxia cerebrală ($P = 0,022$). Scorurile GOS și etiologia SE au demonstrat un rezultat mai bun la pacienții cu anularea/noncompliance medicamentelor antiepileptice ($P = 0,003$) și rezultate mai sărace la pacienții vârstnici, precum și cei cu leziuni cerebrale acute ($p < 0,001$).

Multe studii subliniază faptul că SE este de obicei asociat cu o rată de mortalitate și morbiditate ridicată la pacienții vârstnici și rezultate mai bune la pacienții tineri, posibil datorită etiologiei ce stă la bază și severității sale (de exemplu, accident vascular cerebral) în aceste grupuri de pacienți [25,28]. În schimb, SE, care este datorat consumului abuziv de alcool și de anularea medicamentelor antiepileptice însoțește o rată mică a mortalității [24].

Limitări: Acesta este un studiu retrospectiv de revizuire și datele incomplete au fost unele din limitările acestui studiu. O altă limitare a fost lipsa disponibilității pe termen lung a monitoringului continuu EEG care a dus la lipsa datelor neurofiziologice și cazurilor de SE non-convulsiv.

Concluzii:

1. SE este o urgență majoră, potențial fatală ce impune recunoaștere promptă conform schemelor de diagnostic și utilizarea protocoalelor de tratament adoptate în ICU pentru prevenirea complicațiilor grave neurologice.

2. Vârsta peste 60 de ani și etiologia gravă, cum ar fi accident vascular cerebral și anoxia cerebrală, au fost factori de prognostic nefavorabili în studiul nostru.

3. Peste jumătate dintre pacienții din studiul au fost adulți tineri (20-39 de ani) și anularea/noncompliancea de medicație antiepileptică a fost cauza principală a SE.

Listă abrevieri:

SE- Status epilepticus

AED- medicamente antiepileptice

SNC- sistemul nervos central

ICU- Unitatea de Terapie Intensivă Neurologică

GOS- Glasgow Outcome Scale

Bibliografie

- DeLorenzo R.J., Pellock J., Towne A.R., Boggs J. *Epidemiology of status epilepticus*. J Clin Neurophysiol. 1995; 12(3):16-25.
- Edward M. Manno. *New Management Strategies in the Treatment of Status Epilepticus*. MayoClinProc. 2003;78:508-518
- Groppa St. *Antiepileptice și tratamentul Epilepsiei*. Chișinău, 2006; 176.
- David M. Treiman, Hussam Seif-Eddeine. *Problems and controversies in status epilepticus: a review and recommendations*. Expert Review of Neurotherapeutics. 2011; 11(12):1747-58.
- Nathan B. Fountain. *Status Epilepticus: Risk Factors and Complications*. Epilepsia, 2000; 41(2):S23-S30.
- Shorvon S D. *The management of status epilepticus*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 70:II22-II27.
- Susanne Knake, Felix Rosenow, Mathias Vescovi. *Incidence of Status Epilepticus in Adults in Germany: A Prospective, Population-Based Study*. Epilepsia, 2001; 42: 714-718.
- Logroscino G., Hesdorffer D., Cascino G., Hauser W. *Status epilepticus without an underlying cause and risk of death: a population-based study*. Arch Neurol. 2008;65(2):221-4
- Nair P., Kalita J., Misra U. *Status epilepticus: why, what, and how*. J Postgrad Med. 2011;57(3):242-52.
- Watson C. *Status epilepticus. Clinical features, pathophysiology, and treatment*. West J Med. 1991; 155(6):626-31.
- Shah A.M., Vashi A., Jagoda A. *Review article: Convulsive and non-convulsive status epilepticus: an emergency medicine perspective*. Emerg Med Australas. 2009;21(5):352-66.
- Bleck T.P. *Less common etiologies of status epilepticus*. Epilepsy Curr. 2010; 10(2):31-3.
- Neligan A., Shorvon S. *Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review*. Arch Neurol. 2010; 67(8):931-40.
- Boggs J.G. *Mortality associated with status epilepticus*. Epilepsy Curr. 2004;4(1):25-27.
- Behrouz R., Chen S., Tatum W. 4th. *Evaluation and management of status epilepticus in the neurological intensive care unit*. J Am Osteopath Assoc. 2009;109(4):237-45.
- Chin R.F., Neville B.G., Scott R.C. *A systematic review of the epidemiology of status epilepticus*. Eur J Neurol. 2004;11(12):800-10.
- Cooper A.D., Britton J.W., Rabinstein A.A. *Functional and cognitive outcome in prolonged refractory status epilepticus*. Arch Neurol. 2009;66(12):1505-9.
- Poitrine F., Bastuji S., Alonso E., Darcel G., Verstichel P., Caillet P., et al. *Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study*. Epilepsia. 2011;52(10):1849-56.
- Maganti R., Gerber P., Drees C., Chung S. *Nonconvulsive status epilepticus*. Epilepsy Behav. 2008;12(4):572-86.
- Meierkord H., Holtkamp M. *Nonconvulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment*. Lancet Neurol. 2007;6(4):329-39.
- Bassin S., Smith T.L., Bleck T.P. *Clinical review: status epilepticus*. Crit Care. 2002;6(2):137-42.
- Chen J.W.Y., Wasterlain C.G. *Status epilepticus: pathophysiology and management in adults*. Lancet Neurol. 2006;5(3):246-56.
- Brophy G.M., Bell R., Claassen J., Alldredge B., Bleck T.P., Glauser T., et al. *Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus*. Neurocrit Care. 2012;17(1):3-23.
- Meierkord H., Boon P., Engelsen B., Göcke K., Shorvon S., Tinuper P., et al. *EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults*. Eur J Neurol. 2010;17(3):348-55.
- Tatum Iv. W.O., French J.A., Benbadis S.R., Kaplan P.W. *The etiology and diagnosis of status epilepticus*. Epilepsy Behav. 2001;2(4):311-7.
- Towne A.R. *Epidemiology and outcomes of status epilepticus in the elderly*. Int Rev Neurobiol. 2007;81:111-27.
- Rossetti A.O., Hurwitz S., Logroscino G., Bromfield E.B. *Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(5):611-5.
- DeLorenzo R.J., Kirmani B., Deshpande L.S., Jakkampudi V., Towne A.R., Waterhouse E., et al. *Comparisons of the mortality and clinical presentations of status epilepticus in private practice community and university hospital settings in Richmond, Virginia*. Seizure. 2009;18(6):405-11.

APECTAREA SISTEMULUI NERVOS ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL HIV

Nina Boghean¹ – medic neurolog,

Elena Salinschi^{1,2} - medic rezident,

Natalia Crețu-Babanuță^{1,2} - medic rezident,

**Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă¹,
Clinica Neurologie Facultatea Educație Continuă Medicină și Farmacie (FECMF),
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”²**

E-mail: salinschilena@yahoo.com, tel. +373 69538262

Rezumat

În articol sunt prezentate rezultatele unui studiu retrospectiv a unor aspecte clinicoparaclinice la pacienții cu manifestări neurologice infectați cu virusul HIV. Scopul studiului este de a analiza polimorfismul manifestărilor clinice și paraclinice la pacienții cu afectarea sistemului nervos infectați cu virusul HIV. În majoritatea cazurilor pacienții se adresează în stadiul tardiv al bolii HIV-SIDA, cea mai frecventă manifestare fiind meningoencefalita acută.

Cuvinte-cheie: virusul HIV, manifestări neurologice, SIDA

Summary: Damage to the nervous system in infection with the HIV virus

This article presents the results of a retrospective study of clinical and paraclinical aspects in patients HIV-positive with neurological manifestations. The aim of the study is to analyze the polymorphism of clinical and paraclinical manifestations in patients with disorders of the nervous system of the infected HIV. The most often manifestation is acute meningoencephalitis.

Key words: HIV virus, neurological manifestations, AIDS

Резюме: Повреждения нервной системы у ВИЧ-инфицированных

В статье представлены результаты ретроспективного исследования пациентов с неврологическими проявлениями у ВИЧ-инфицированных. Целью исследования является анализ полиморфизма клинических и параклинических проявлений у больных с нарушениями нервной системы у ВИЧ-инфицированных. В большинстве случаев пациенты поздно обращаются за медицинской помощью, наиболее частым проявлением является острый менингоэнцефалит.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, неврологические проявления, СПИД

Introducere

În lume sunt aproximativ 35 mln de persoane infectate cu virusul HIV (virusul uman imunodeficient) în anul 2013 (World Health Organization), dintre care 3,2 mln sunt copii, cu vârsta mai mică de 15 ani. Cele mai multe cazuri se depistează în Africa. Conform raportului UNAIDS (Programul comun Națiunilor Unite privind HIV/SIDA) 19 mln din 35 mln nu cunosc faptul că sunt infectați cu virusul HIV. Aproximativ 1,5 mln persoane au decedat. În Republica Moldova, infecția cu HIV continuă să fie o problemă majoră de sănătate publică, cu un mare impact medical, social și economic. La 1 ianuarie 2014 deținem următoarele cifre: numărul cumulativ de persoane infectate cu HIV înregistrate- 8557 – dintre care femei - 3543 și bărbați - 5014, numărul persoanelor depistate cu infecția HIV în anul 2013 - 706, numărul persoanelor HIV pozitive decedate - 1752, numărul persoanelor HIV pozitive în stadiul SIDA (Sindromul Imunodeficienței Dobândite) - 2464, numărul pacienților infectați cu HIV aflați la evidență activă -5249, numărul pacienților aflați în terapie antiretrovirală (TARV) - 2493, afectarea preponderentă a grupului de vârstă 15-30 ani - 74,24% [6].

Importanța suferințelor neuropsihice asociate infecției HIV/SIDA rezidă din incidența acestora, dificultățile de diagnostic, gravitatea unora dintre acestea, posibilităților terapeutice insuficiente (în Republica Moldova), necesitatea unei profilaxii secundare pe termen lung.

Conform literaturii de specialitate manifestările neurologice la pacienții infectați cu HIV alcătuiesc aproximativ 1/3 [7].

Material și metode

În total în perioada anilor 2012-2015 în IMSP IMU mun. Chișinău au fost internați 53 pacienți HIV-pozitivi, dintre care 10 (18,86%) au prezentat manifestări neurologice.

Materialul acestui studiu a fost reprezentat de foile de observație ale 10 pacienți HIV pozitivi care s-au aflat la tratament în Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă (IMSP IMU) mun. Chișinău, clinica Neurologie și Neurochirurgie în perioada anilor 2012-2015, respectiv am obținut repartizarea conform anilor - 2012 - 2(20%) pacienți, 2013 - 2(20%) pacienți, 2014 - 6(60%) pacienți, 2015 - 0 pacienți. Din lotul studiat bărbați au fost 9(90%) și femei - 1(10%) cu vârsta medie 34,3 ani. În inter-

valul de 25-30 ani sunt 3(30%) pacienți, 31-40 ani-4(40%), 41-50 ani - 3(30%).

La toți pacienții s-au studiat atent anamnesticul bolii și al vieții, patologii concomitente, semnele, simptomele și sindroamele clinice cu evoluția lor, datele paraclinice de laborator, imagistice, funcționale și diagnosticile stabilite. La toți pacienții s-a apreciat analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, analiza de urină, radiografia pulmonară, tomografia computerizată a creierului (TC), electroencefalograma (EEG), analiza lichidului cefalorahidian (LCR).

Rezultate și discuții

Din cei 10 pacienți incluși în studiu 7(70%) pacienți au fost externați cu ameliorare iar 3(30%) pacienți au decedat.

Pacienții incluși în lotul studiat au avut următoarea structură a diagnosticilor clinice prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Structura și frecvența diagnosticilor clinice

Diagnosticile clinice	Frecvența
Meningoencefalită acută	5(50%)
Status epileptic convulsiv	2(20%)
Criză convulsivă tonico-clonică generalizată	2(20%)
Vezișca neurogenă cu dereglări sfincteriene tip retenție	2(20%)
Encefalomieloradiculopatie toracală cu parapareză flască	2(20%)
Abces intracerebral	2(20%)
Encefalopatia HIV	2(20%)
Limfoame sistemice cu implicarea SNC-limfom non Hodgskin	1(10%)
Hemoragie epidurală	1(10%)

Conform datelor de specialitate encefalopatia HIV clinic semnificativă se dezvoltă la aproximativ ¼ din pacienții cu infecție HIV[3], mielopatia este prezentă la aproximativ 20% din pacienți [1], neuropatiile periferice la aproximativ 20-30%, 2/3 din pacienții cu SIDA pot avea semne de boală a nervilor periferici demonstrată electrofiziologic [5] și crizele comițiale la 15-35% cazuri [2].

Cele mai frecvente infecții oportuniste prezente la pacienții din lotul studiat au fost: tuberculoza pulmonară - 2(20%), criptococoza - 1(10%), candidoza esofagiană - 1(10%), infecția cu enterovirus - 1(10%).

Comorbidități s-au determinat: hepatită cronică virală B - 2(20%), pneumonii 7(70%), pancreatită 1(10%), hipertensiune arterială - 2(20%), sinuzită acută - 2(20%), ulcer gastric - 1(10%), artrită - 1(10%), diabet zaharat tip II 1(10%).

La pacienții diagnosticați cu meningoencefalită acută, conform etiologiei au fost: 1(20%) - virală

(enterovirus), 1(20%) - fungică (criptococ), 3(60%) - bacteriene purulente. Cele mai frecvente sindroame clinice depistate la lotul studiat sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Sindroamele clinice prezente la pacienții HIV-pozitivi cu manifestări neurologice

Sindroame clinice	Frecvența
Sindrom cefalalgic	6(60%)
Sindrom meningian	5(50%)
Sindrom convulsiv	4(40%)
Sindrom de hipertensiune intracraniană	3(30%)
Sindrom confuzional	3(30%)
Sindrom cognitiv-mnestic	3(30%)
Sindrom delirios	1(10%)
Sindrom algic lombar	1(10%)
Sindrom articular	1(10%)

La pacienții incluși în studiu au fost identificate următoarele categorii ale infecției HIV: B - 2(20%) pacienți, C - 8(80%) (Clasificarea conform protocolului clinic național - Infecția cu HIV la adult și adolescent).

În urma examinării TC a creierului la pacienții din lot am determinat următoarele modificări patologice care sunt afișate în tabelul 3.

Tabelul 3

Modificări patologice la tomografia computerizată a creierului

Modificări patologice la TC a creierului	Frecvența
Edem cerebral	4(40%)
Focare hipodense sugestive pentru encefalită	3(30%)
Formațiuni chistice	2(20%)
Tumoare cerebrală	1(10%)
Abces cerebral multicameral	1(10%)
Tuberculom	1(10%)
Embol Majandi	1(10%)

EEG s-a efectuat la 4(40%) pacienți din lotul de studiu, dintre care la 3(75%) s-a depistat lentoare delta-teta bilateral iar la 1(25%) norma traseului EEG.

Puncția lombară cu colectarea LCR s-a efectuat la 8(80%) pacienți din lotul de studiu. Rezultatele analizei LCR sunt expuse în tabelul 4.

Tabelul 4

Structura modificărilor lichidului cefalorahidian la pacienții HIV- pozitivi cu manifestări neurologice

Proprietățile LCR	Frecvența	
Transparența	Transparent	5(62,5%)
	Turbure	3(37,5%)
Culoarea	Încolor	5(62,5%)
	Galben roșietic	3(37,5%)

Reacția Pandi	+	1(12,5%)
	++	2(25%)
	+++	2(25%)
	++++	1(12,5%)
	Negativă	2(25%)
Proteina	Norma	1(12,5%)
	Crescută	7(87,5%)
Glucoza	Norma	0
	Crescută	8 (100%)
Cloruri	Norma	6(75%)
	Crescută	2(25%)
Citoza	Crescută	8(100%)
Neutrofile	Crescute	3(37,5%)
Limfocite	Norma	5(62,5%)
	Crescute	3(37,5%)
Eritrocite nemodificate prezente		6(75%)
Eritrocite modificate prezente		3(37,5%)
Leucocite prezente		5(62,5%)
Bacterii prezente		1(12,5%)

La analiza LCR au fost depistate în 100% cazuri modificări patologice ale parametrilor. Conform altor surse, teoretic toți pacienții cu infecția HIV au un anumit grad de afectare a sistemului nervos, aceasta fiind evidențiată prin analiza LCR anormal la 90% pacienți chiar și în stadiul asimptomatic al infecției HIV [4].

Din lotul studiat 2(20%) pacienți primeau TARV și 8(80%) - tratament simptomatic.

Concluzii:

1. La 1/5 din pacienții HIV-pozitivi internați în IMSP IMU în perioada anilor 2012-2015 s-au întâlnit manifestări neurologice.

2. Cea mai frecventă manifestare neurologică la pacienții infectați cu virusul HIV în lotul studiat a fost meningoencefalita acută în 50% din cazuri.

3. Cele mai frecvente sindroame clinice au fost sindromul cefalalgic în 60% cazuri, sindromul meningian în 50% cazuri și sindromul convulsiv în 40% cazuri.

4. 80% cazuri dintre pacienții studiați au fost incluși în categoria C - SIDA, ceea ce denotă o apariție tardivă a manifestărilor neurologice în cadrul acestei boli.

5. Atât la tomografia computerizată a creierului, cât și la analiza LCR au fost depistate în 100% cazuri modificări patologice, ceea ce ne demonstrează încă o dată importanța deosebită a acestor două investigații în stabilirea diagnosticului corect al manifestărilor neurologice la pacienții infectați cu virusul HIV.

Bibliografie

1. Abgrall S., Rabaud C., Costagliola D., et al. *Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era*. Clin. Infect. Dis., 2001; 33:1747-1755.

2. Bottiglieri T., Ozelins L., Godbold J., et al. *Frequency of the MTHFR (C677F) and Met Syn (A 27566) functional polymorphisms in patients with AIDS myelopathy*. Neurology. 2002; 56 (suppl 3) : A475.

3. Cysique L.A., Perdius M., Maruff P. *Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in HIV/AIDS infection across pre-HAART and HAART eras: a combined study of 2 cohorts*. J. Neuroviral., 2004; 10: 350-357.

4. Cysique L.A., Bain MP., Wright E. *Changes to the neuropsychological profile of AIDS dementia complex across pre-HAART and HAART eras and its relation to plasma and cerebrospinal fluid markers of virological and immunological activity*. J. Neurol., 2007; 9: 258-268.

5. Lichtenstein K.A., Armon C., Baron A., et al. *Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort*. Clin. Infect. Dis., 2005; 40(1): 148-157.

6. Lucia Pirtina, Sv. Popovici. *Infecția cu HIV la adult și adolescent*. Protocol clinic național. 2014.

7. Portegies P., J.R. Berger et al. *Neuroepidemiology of HIV/AIDS Handbook of Clinical Neurology*, 2007; Vol. 85.

IMPORTANȚA EEG DE DENSITATE ÎNALTĂ ÎN DETECTAREA MODIFICĂRILOR EPILEPTIFORME INTERICTALE ȘI LOCALIZAREA FOCARELOR EPILEPTOGENE

Stanislav Groppa – academician AȘM, dr. hab. în med., prof. univ.¹, Vitalie Chiosa – cerc. șt., Cristina Munteanu – cerc. șt.¹, Liudmila Mișina – cerc. șt.¹, Anatolie Vataman – cerc. șt.¹, Dumitru Ciolac – cerc. șt.¹, Nadejda Gorincioi – medic neurofiziolog²,
¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală,
²IMSP Institutul de Medicină Urgentă
vachiosa@gmail.com

Rezumat

EEG de densitate înaltă reprezintă o metodă de înregistrare a electroencefalografiei cu numărul de electrozi până la 256, care acoperă uniform întreaga suprafață de cap, contribuind la vizualizarea mai precisă a sursei electrice datorită rezoluției spațiale și temporale mai mari. Când rezoluția spațială superioară este combinată cu metode sofisticate de analiză a sursei, cu caracteristicile neuroanatomice a rezonanței magnetice cerebrale, informații mai exacte privind patologia electrografică epileptiformă pot fi obținute de la EEG de scalp. Mai multe studii au demonstrat utilitatea clinică a EEG de densitate înaltă în evaluarea prechirurgicală a epilepsiei farmacorezistente. Localizarea spike-urilor utilizând EEG de densitate înaltă s-a dovedit a fi mai eficientă în estimarea zonei de debut a crizei decât alte metode, inclusiv PET, RMN și SPECT ictal.

Cuvinte-cheie: EEG de densitate înaltă, epilepsie farmacorezistentă, epilepsie nonlezională, rezonanță magnetică nucleară

Summary. The importance of high-density EEG in detection of interictal epileptiform changes and localization of epileptogenic foci

High-density EEG is a method of electroencephalography recorded by 256 scalp electrodes that cover the whole surface of the head, contributing to more accurate view of electrical source due to a higher spatial and temporal resolution. When high spatial resolution is combined with advanced methods of source imaging, magnetic resonance characteristics of the brain, more accurate information regarding electrographic epileptiform pathology can be obtained by scalp EEG. Several studies have demonstrated the clinical utility of high density EEG in the pre-surgical clinical evaluation of pharmacoresistant epilepsy. Localizing the spike by using high-density EEG has proven to be more effective in predicting the seizure onset zone than other methods, including PET, MRI and ictal SPECT.

Key words: high-density EEG, pharmacoresistant epilepsy, nonlesional epilepsy, magnetic resonance imaging.

Резюме. Важность ЭЭГ высокой плотности в обнаружении интериктальных эпилептиформных изменений и локализации эпилептогенных очагов

ЭЭГ высокой плотности является методом регистрации электроэнцефалографии с использованием до 256 электродов, равномерно покрывающих всю поверхность головы, что способствует более точной визуализации электрического источника за счет более высокой пространственной и временной разрешающей способности. Когда высокое пространственное разрешение сочетается со сложными методами анализа источника, с нейроанатомическими характеристиками ядерного магнитного резонанса, более точная информация о электрографической эпилептиформной патологии мозга может быть получена используя поверхностную ЭЭГ. Многие исследования продемонстрировали клиническую полезность ЭЭГ высокой плотности в предоперационной оценке фармакорезистентной эпилепсии. Локализация спайков, используя ЭЭГ высокой плотности, оказалась более эффективной в идентификации зоны дебюта приступа, чем другие методы, в том числе ПЭТ, МРТ и иктальная ОЭКТ.

Ключевые слова: ЭЭГ высокой плотности, фармакорезистентная эпилепсия, нелезональная эпилепсия, ядерно-магнитный резонанс

Introducere

Eficacitatea tratamentului epilepsiei și a crizeilor epileptice cu droguri antiepileptice este limitată. În cazul stabilirii unui diagnostic corect, 25-30% de pacienți devin farmacorezistenți [1, 2]. Tratamentul neurochirurgical rămâne o opțiune superioară pentru acești pacienți, dar din toți pacienții cu diagnosticul

confirmat de epilepsie farmacorezistentă numai 10-15% devin candidați pentru un astfel de tratament [3]. Evaluarea prechirurgicală a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă este complexă și este delimitată în faza I (neinvazivă), faza II (invazivă) [4, 5] și include componentele obligatorii (datele clinice, video-EEG monitoring și rezonanța magnetică nucleară (RMN

de rezoluție înaltă) și opționale (tomografia cu emisie de pozitroni - PET, tomografia cu emisie de foton unic - SPECT, imagieria sursei electrice - ESI, rezonanța magnetică nucleară funcțională - fMRI, testul WADA, EEG intracranian) [6]. ESI este o metodă relativ nouă de determinare a focarului epileptogen prin înregistrarea EEG interictale de densitate înaltă și integrarea datelor EEG cu datele RMN ale pacientului sau a modelelor elipsoidale craniene standardizate [7]. ESI permite localizarea focarului epileptogen cu rate de precizie comparabile sau superioare metodelor de diagnostic cum ar fi PET sau SPECT [8, 9].

Scopul lucrării a fost de a evidenția particularitățile de electrogeneză în epilepsiile focale, identificarea sursei electrice și corelarea focarului epileptogen cu semiologia clinică și imagieria prin RMN.

Material și metode

Caracteristica pacienților: Dintr-un grup de 1300 pacienți, aflați sub evidență la Centrul Național de Epileptologie, cu diagnosticul de epilepsie pentru efectuarea EEG de înaltă densitate au fost selectați 15 pacienți care au satisfăcut următoarele criterii: (1) diagnosticul clinic și neurofiziologic cert de epilepsie focală conform clasificării ILAE; (2) vârsta 14 – 40 ani; (3) modificări epileptiforme focale pe EEG interictală de rutină; (4) examinarea prin RMN 3T (Protocol standard sau Protocol Epilepsie cu introducerea substanței de contrast). Din numărul total de pacienți investigați prin EEG de înaltă densitate, 8 au corespuns criteriilor de epilepsie farmacorezistentă conform definiției ILAE [20].

Metodologia examinării pacienților: Inițial pacienții au fost examinați clinic, apreciată semiologia crizelor epileptice – crize focale, evaluați prin EEG computerizată (cu deprivarea somnului, video-EEG telemetria) cu evidențierea grafoelementelor epileptiforme focale – unde vârf, complexe spike-undă și unde ascuțite. Electroencefalografia standard și video-EEG-monitoring s-au efectuat cu ajutorul echipamentului Deltamed și Nicolet, cu amplasarea electrozilor conform sistemului internațional 10-20. Pacienții au fost examinați prin IRM cerebrală 3T și 3T Protocolul Epilepsiei (cu introducerea substanței de contrast) în regimuri T1W, T2W, FLAIR, angulația temporală și spectroscopia cu ajutorul echipamentului Siemens Skyra.

Metodologia examenului prin EEG densitate înaltă: Examinarea activității electrice a creierului s-a efectuat în baza EEG de densitate înaltă 256 canale cu ajutorul echipamentului Geodesic EEG System EGI, cu electrozi interconectați (HydroCel Geodesic Sensor Net), cu plasamentul electrozilor conform sistemului internațional 10/10 [10]. Structura net-ului asigură distribuția uniformă a electrozilor activi în

corelație cu punctele craniene de reper (nasion,inion și apofizele mastoide). Anterior amplasării pe scalp, în dependență de perimetrul cranian, net-ul a fost imersionat în soluție de KCl pe o durată de 5 minute sau a fost aplicată pasta ELEFIX direct pe electrod. Înregistrările au fost efectuate în montajul HydroCel 256 pentru a facilita reconstrucția ulterioară a montajelor. Impedanța electrozilor a constituit maximum 5 kOm. Parametrii standardizați utilizați au fost: frecvență 70 Hz, 0,3 Hz, rata de eșantionare 1000 Hz. Durata de monitorizare a constituit 2 ore în poziție orizontală într-o cameră slab luminată. Fotostimularea s-a efectuat la 20 minute de la începutul înregistrării și proba cu hiperventilare la 30 minute. Toți pacienții s-au aflat sub observație permanentă pe tot parcursul înregistrării. Fiecare înregistrare a fost analizată independent de către echipa de specialiști neurologi-epileptologi și neurofiziologi.

Analiza EEG înregistrate a fost efectuată prin selecția manuală a modificărilor epileptiforme interictale lipsite de artefacte cu o durată de înregistrare \pm 500 ms. Unda vârf sau complexul spike-undă lentă au fost marcate în momentul atingerii maximumului de negativitate la nivelul electrodului unde a arătat cea mai mare amplitudine și ales atunci când a arătat voltaj similar pe harta de distribuție.

Au fost utilizate metode independente de apreciere a focarului epileptogen prin utilizarea algoritmului invers și, anume tehnicile liniare LAURA (metoda inversă liniară a mediei autoregresive locale) [11] și LORETA (distribuția tridimensională corticală a densității sursei electrice prin tomografia electromagnetică cu rezoluție joasă) [12]. Soluțiile inverse a metodei LAURA sunt implementate în cadrul pachetului de software a Geodesic Electrical Source Imaging (GESI) și a fost utilizat de echipa noastră (<http://www.egi.com>), utilizând modelul de conductivitate craniană și locațiile probabile a substanței corticale cenușii din atlasul Institutului Neurologic din Montreal. Metoda LORETA este înregistrată în Atlasul Creierului Talairach [13] și calculează la fiecare voxel a locației corticale, densitatea curentă ca o sumă liniară a potențialelor electrice pe scalp. Atât algoritmul LAURA, cât și LORETA au fost utilizați cu modelele craniene elipsoidale.

Rezultate

Vârsta pacienților examinați prin EEG de densitate înaltă a fost cuprinsă între 14 - 38 ani, media fiind $25 \pm 1,8$ ani. Durata medie a maladiei a constituit 13,73 ani. Cauzele epilepsiei focale au fost: traumatism cranio-cerebral (n=5), heterotopia substanței cenușii (n=1), ablația abcesului intracerebral otogen (n=1), meningită bacteriană suportată (n=2), consecințele patologiei perinatale (n=1) și etiologie nei-

dentificată (n=5). La 2 pacienți în anamneză au fost convulsii febrile (Tabelul 1).

Semiologia crizelor epileptice: 9 pacienți au prezentat clinică de crize focale complexe pure, caracterizate prin fixarea privirii, automatisme orale (de masticăție și sucție), automatism ambulator, automatisme manuale (de apucare și de căutare), 3 pacienți

au prezentat crize focale simple autonome cu trecere în focale complexe și 3 pacienți cu crize parțiale simple motorii (conform clasificării crizelor epileptice, ILAE, 2011) [19]. La 14 pacienți crizele focale treceau în crize generalizate tonico-clonice secundare.

Medicația antiepileptică heterogenă (CBZ, LTG, LVT, L) în monoterapie (n=7) și politerapie (n=8).

Tabelul 1

Caracteristica pacienților

Nr.	Vârsta (ani)	Durata maladiei (ani)	Semiologia crizelor	Cauzele epilepsiei focale simptomatice	Modificări RMN	Medicația curentă	EEG interictal de rutină	Focus interictal EEG densitate înaltă
1	22	7	CPC	TCC	N	CBZ+L	F-T bilateral, acc. stânga	AB 38
2	24	7	CPC	--	HSC	LTG	F-C-T dreapta	AB 38
3	14	8	CPC	--	SMT pe stânga	CBZ	F-T stânga	AB 20
4	18	6	CPC	TCC	SMT stânga	CBZ	F-T stânga	AB 20
5	15	13	CPS motorii	Ablația abcesului T-P stânga	Arie de encefalomalacie P-O stânga.	LTG	F-C-T stânga	AB 37
6	26	14	CPS veg. → CPC	TCC, contuzie F-T stânga	Focare de glioză T stânga	CBZ+LTG	F-T stânga	AB 20
7	32	22	CPS motorii	Meningită bacteriană	SMT pe stânga	CBZ+LTG	F-T dreapta, stânga separate	AB – amigdala
8	29	17	CPS veg. → CPC	--	SMT pe stânga	CBZ+LTG	F-T stânga, dreapta separate	AB 20
9	32	21	CPC	INCh – reg. T stânga	SMT pe stânga	CBZ+LVT	F-T stânga	AB 20
10	22	9	CPC	Patologie perinatală	HSC ? NAA diminuat hipocamp stâng	CBZ+LVT	P-O bilateral, acc.dreapta, F-T dreapta.	Spike 1 AB 38 Spike 2 AB – amigdala Spike 3 AB 18
11	27	18	CPC		Focar gliotic cortical T bazal dreapta	CBZ	F-T bilateral	Spike 1 AB 38 Spike 2 AB – amigdala
12	26	25	CPS motorii	Meningită bacteriană	SMT pe stânga	CBZ	F-T dreapta, rar F-T stânga	AB – hipocamp
13	31	24	CPS veg. → CPC	Convulsii febrile TCC	Chist arahnoidian T dreapta	CBZ+LTG	F-T dreapta, rar F-T stânga	AB 20
14	38	3	CPC	-	Arii gliotice F bilateral, T anterior, P O dreapta	CBZ	F-C-T dreapta	AB 38
15	36	12	CPC		SMT pe stânga	CBZ+LTG	F-T stânga	AB 38

Notă: N – fără modificări structurale; SMT – scleroză mezială temporală; HSC – heterotopia substanței cenușii; TCC – traumatism crano-cerebral, INCh – intervenție neurochirurgicală, NAA - N acetil-aspartat; CBZ – Carbamazepină; LTG – Lamotrigină; LVT – Levetiracetam; L – Lacosamidă, CPC- crize parțiale complexe; CPS - crize parțiale simple, F – frontal, C – central, T – temporal, P – parietal, O – occipital, AB – Aria Brodmann, AB 18 - lobul occipital, girus occipital inferior, AB 20 - lobul temporal, AB 37 - girusul fusiform, lobul temporal, AB 38 - girus temporal superior

Din 7 pacienți tratați cu un singur drog antiepileptic – 2 pacienți urmează Lamotrigină și 5 pacienți Carbamazepină retard. Pacienții tratați cu politerapie anti-convulsivantă – urmează asocieri DAE: CBZ + LTG, n=5; CBZ + LVT, n=2, CBZ + L, n=1. Pacienții care urmează politerapie anti-convulsivantă, ajustată la kg/corp și tolerată nu s-a reușit controlul efectiv al crizelor epileptice.

Analiza traseelor electroencefalografice a relevat următoarele modificări specifice: 7 (46.6%) pacienți au prezentat unde vârf (spike) și 8 (53.4%) pacienți au avut complexe spike-undă lentă. Localizarea predominantă a descărcărilor epileptiforme a constituit regiunea fronto-temporală stângă (n=9) și în 5 cazuri modificări specifice fronto-temporal bilateral.

Modificările structurale vizualizate prin RMN cerebrală: în 6 cazuri (40%) de cazuri a fost identificată scleroza mezială temporală, bine vizualizată în regimul T2 și FLAIR coronal, cu diminuarea volumului hipocampului, ștergerea diferențierii cortico-medulare la nivel de hipocamp, asimetria corpilor mamilari și asimetria fornixului în calitate de semn indirect (suplimentar confirmată spectroscopic prin diminuarea NAA – N acetil-aspartatului), ceea ce a corelat cu semiologia crizelor epileptice focale complexe.

Într-un caz s-a confirmat - heterotopia substanței cenușii cu localizare temporo – parietală dreapta, forma mixtă difuz-nodulară și subependimală (Figura 1, B) și într-un caz s-a suspectat heterotopie de substanță cenușie caracterizată prin prezența unei formațiuni nodulare solitare, cu dimensiunile 6x6 mm, fără semne de contrastare, cu caracteristici imagistice similare semnalului cortexului cerebral, adițional prin spectroscopie s-a determinat diminuarea NAA la nivelul arii hipocampale pe stânga. Într-un caz a fost vizualizat

un defect structural cortical, cu dimensiunile 9x13 mm la nivelul lobului temporal bazal pe dreapta cu component gliotic, fără semne de contrastare. În 7 cazuri au fost identificate alte modificări structurale (precum sunt arii de encefalomalacie postintervențională, focare gliotice localizate preponderent în regiunile temporală și frontală, modificări chistice-gliotice preponderent în regiunea frontală). 1 caz – fără leziuni intracerebrale (Figura 1, A).

În urma examenului prin EEG de înaltă densitate au fost vizualizate descărcări epileptiforme sub formă de complexe spike-undă lentă, unde vârf și unde ascuțite. Dintre modificările epileptiforme au fost selectate undele vârf (spike), ce au variat la fiecare pacient. Numărul vârfurilor înregistrate s-a apreciat între 3 și 100 de vârfuri, corespunzând criteriilor neurofiziologice de ”good spike”. Focarul epileptogen s-a constituit din totalitatea vârfurilor, localizate în aceeași zonă constantă cu o frecvență variată.

La 13 pacienți a fost identificat un singur focar epileptogen, pentru cazul 10 au fost identificate 2 focare separate iar pentru cazul 11 – trei focare epileptogene. Analiza statistică a demonstrat o asociere între semiologia clinică a crizelor epileptice și sursa modificărilor epileptiforme la EEGdî. În 6 cazuri sursa descărcărilor epileptiforme a fost lobul temporal, girusul temporal superior, AB 38; în semiologia clinică la acești pacienți s-au apreciat crize epileptice parțiale complexe. În alte șase cazuri – EEGdî a determinat modificări epileptiforme în lobul temporal, AB 20. Clinic s-au evidențiat la 3 pacienți – crize parțiale simple vegetative cu trecere în crize parțiale complexe, iar la 3 pacienți – crize epileptice parțiale complexe. Pentru cazul 7 și 11 – focarul epileptiform a fost localizat în AB – amigdala, lobul limbic, giru-

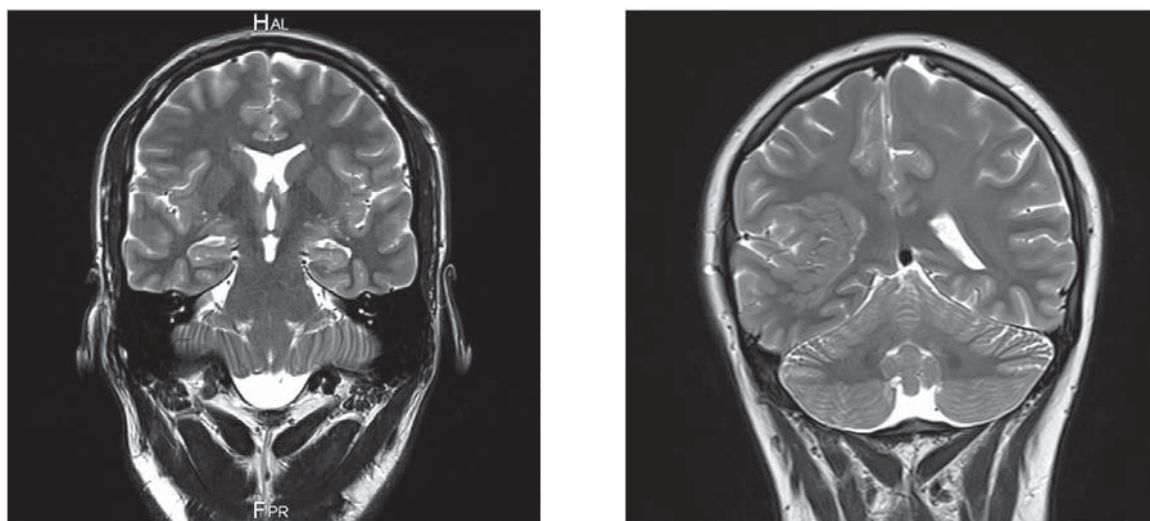


Figura 1. A. Pacient N 1 – RMN 3T Protocol Epilepsie, fără modificări lezionale. B. Pacient N 2 – RMN 3T - heterotopia substanței cenușii cu localizare temporo – parietală dreapta, forma mixtă difuz-nodulară și subependimală.

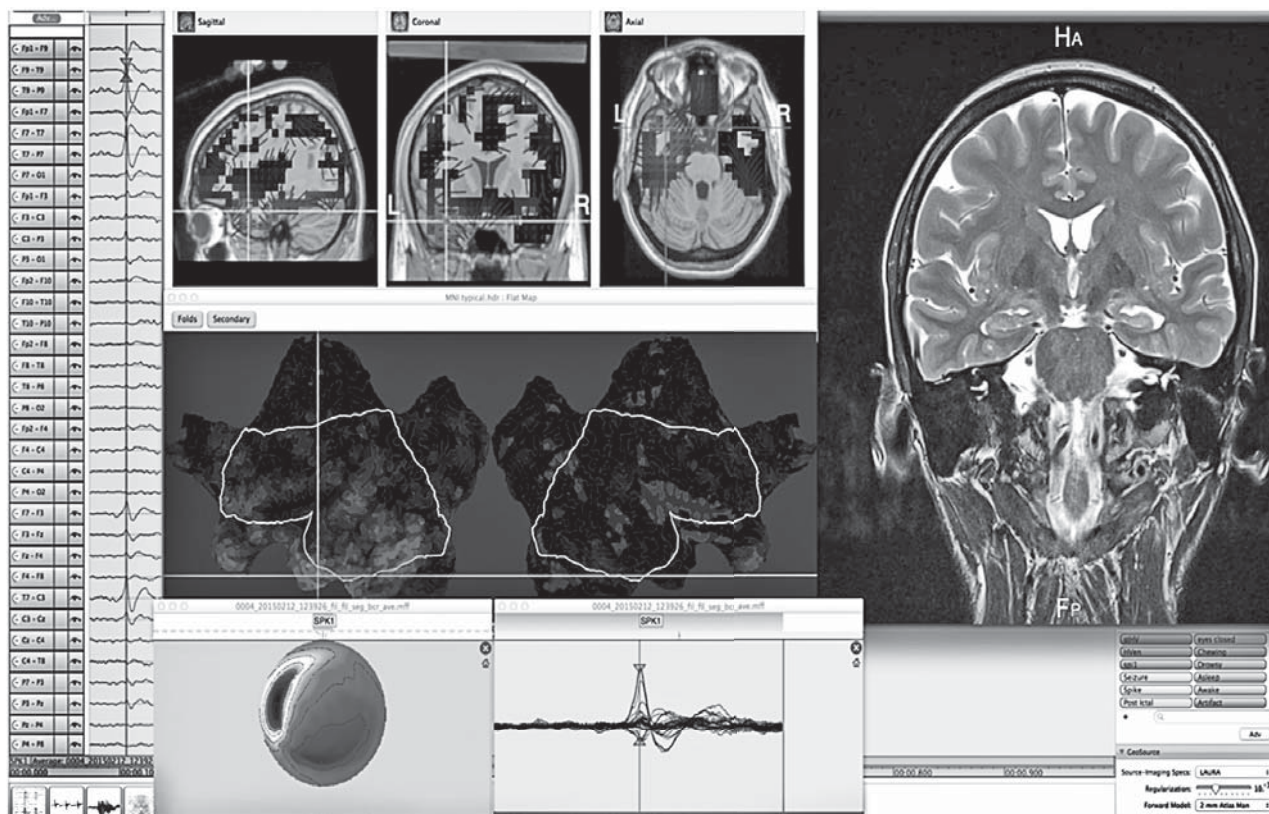


Figura 2. Pacient N 7 – Corelația între modificările structurale la RMN cerebrală (scleroză mezială temporală) și localizarea sursei electrice prin EEG densitate înaltă (aria amigdala, lobul limbic).

sul uncal, iar pentru cazul 12 – AB – hipocamp, lobul limbic, girusul parahipocampal. Modificările determinate la EEGd corelează cu semiologia crizelor epileptice.

Discuții

EEG de densitate înaltă și-a dovedit utilitatea în mai multe studii privind, în principal, pacienții cu epilepsie lezională. Lantz în 1997 [14] a demonstrat posibilitatea extragerii corecte a sursei de spike-uri de lob temporal prin intermediul vizualizării electrice a sursei. Reanalizarea aceluiași date cu modele de sursă și cap mai avansate au relevat o separare clară a diferitor locații a spike-urilor în lobul temporal, regiunile meziale și laterale. Similar, în studiul nostru a fost posibilă localizarea diferențiată a sursei, identificând la 3 pacienți sursa spike-urilor în lobul temporal, regiunea mezială (amigdala, hipocamp) și la 12 pacienți – lobul temporal, regiunea laterală (girusul temporal superior - AB 20, 38).

Însă, în ciuda unui volum mare de literatură ce demonstrează capacitatea EEG de densitate înaltă în localizarea focarului epileptogen, integrarea în domeniul clinic a acestei tehnici a fost relativ lentă. Deși, analiza sursei electrice într-adevăr necesită un anumit nivel de experiență în manipularea software-ului și cunoașterea “capcanelor” sale (cum și în cazul PET sau RMN funcțional), punctele cele mai importante

rămân înregistrarea calitativă din punct de vedere tehnic a EEG și selectarea corectă a spike-urilor epileptice supuși analizei.

A fost demonstrat că faza crescendo a spike-ului mediat mai fiabil reprezintă sursa reală a activității epileptice, pe când vârful spike-ului reflectă zonele de propagare [15]. Pe de o parte, la 40% din pacienții analizați s-a evidențiat prezența sclerozei meziale temporale, pe de alta parte, numai la 20% (3 pacienți) sursa spike-urilor a constituit regiunea temporală mezială, probabil această discrepantă s-ar explica prin detectarea în restantele 20% de cazuri nu a focusului debutului crizei, ci a zonei de propagare a descărcărilor – regiunile laterale ale lobului temporal.

Cea mai importantă sarcină în analiza datelor înregistrate prin EEG de densitate înaltă este determinarea momentului de debut a crizei. După identificarea artefactelor și “canalelor rele”, se necesită comutarea între metodele de vizualizare a EEG, prezentând datele cu ajutorul graficului „topografic” de referință medie, hărții de voltaj și schemei reprezentative a spike-urilor. Fiecare tehnică deține punctele forte și limitări, dar ansamblul tuturor metodelor, în cele mai multe cazuri, permite de a aprecia momentul debutului crizei și de a iniția procesul de analiză a sursei electrice. Însă, frecvent debutul ictal este mascat de oscilațiile în înregistrarea de scalp, care sunt în mod

clar diferite de fundalul electrografic interictal; căutarea acestor paterne este critica [16].

Pacienții care au suportat intervenții cerebrale anterioare sau defecte de craniu de orice genă nu vor fi candidați buni pentru înregistrarea prin EEG de densitate înaltă până ce nu vor fi construite modele individuale de craniu pentru caracterizarea de rutină a anomaliilor de conductivitate a defectelor de craniu. Într-adevăr, acest aspect constituie o limită a studiului

nostru, 3 pacienți fiind intervenți neurochirurgical pe extremitatea cefalică, prezentând defecte de țesut cerebral și a oaselor neurocraniului.

Analiza pattern-elor ictale atât în accesele generalizate cât și în cele focale prin EEG de densitate înaltă sugerează că toate crizele, implică rețele corticale specifice [17]. Evidențele privind regiunile extratemporale și ambii lobi temporali pot contribui la site-ul de surse a populației de spike-uri a unui singur

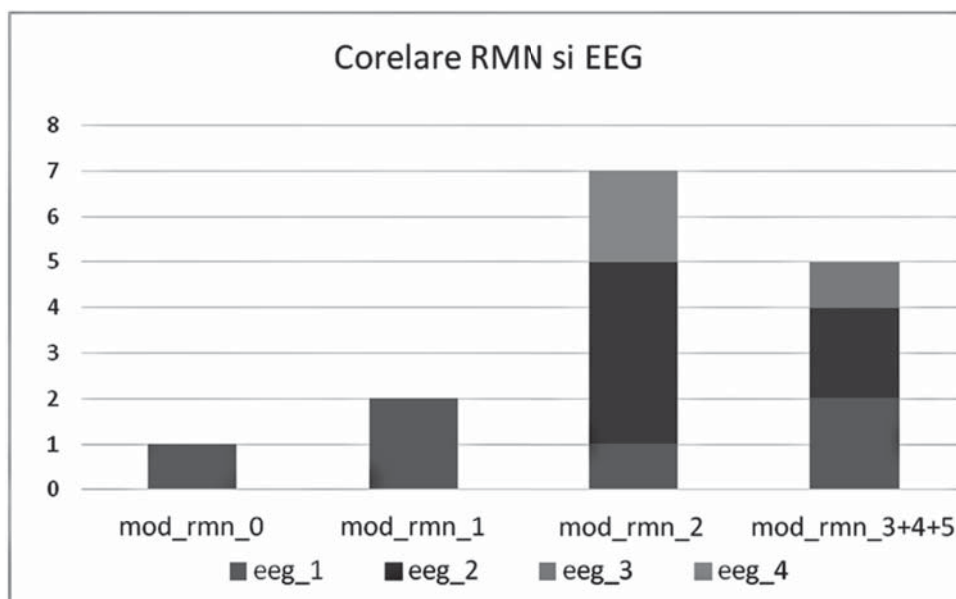


Figura 3. Analiza corelativă între RMN cerebral (rmn 0 – fără leziuni, rmn 1 – heterotopia substanței cenușii, rmn 2 – scleroză mezială temporală, rmn 3, 4, 5 – alte modificări ca focare de glioză, arii de encefalomalacie) și EEG standard (eeg 1 – activitate epileptiformă bilaterală, eeg 2 – activitate epileptiformă dreapta, eeg 3 – activitate epileptiformă stânga, eeg 4 – focare multiple de activitate epileptiformă).

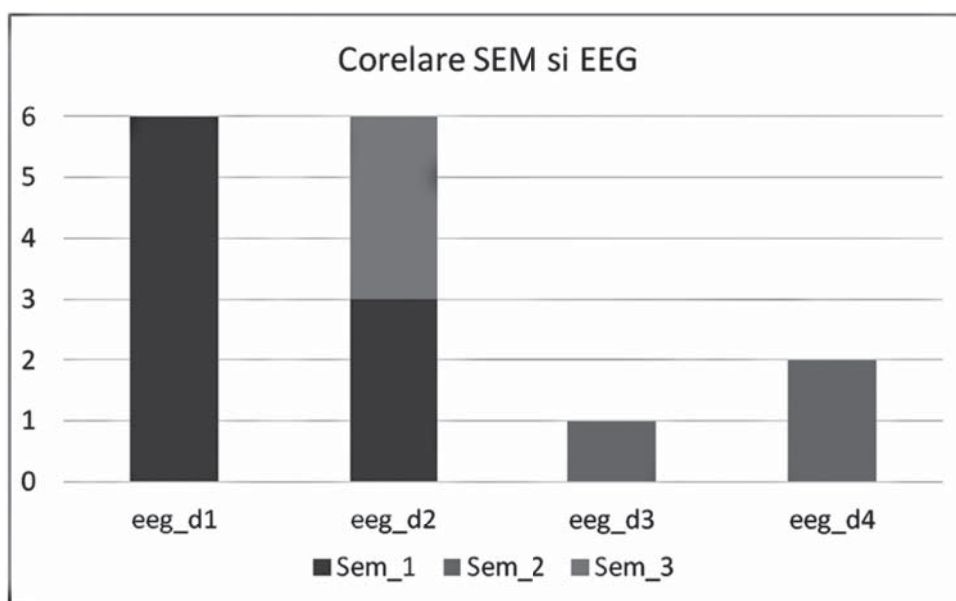


Figura 4. Analiza corelativă între semiologia crizelor (sem 1 – crize parțial complexe, sem 2 – crize parțiale simple vegetative cu trecere în crize parțial complexe, sem 3 – crize parțiale simple motorii) și EEG standard (eeg 1 – activitate epileptiformă bilaterală, eeg 2 – activitate epileptiformă dreapta, eeg 3 – activitate epileptiformă stânga, eeg 4 – focare multiple de activitate epileptiformă).

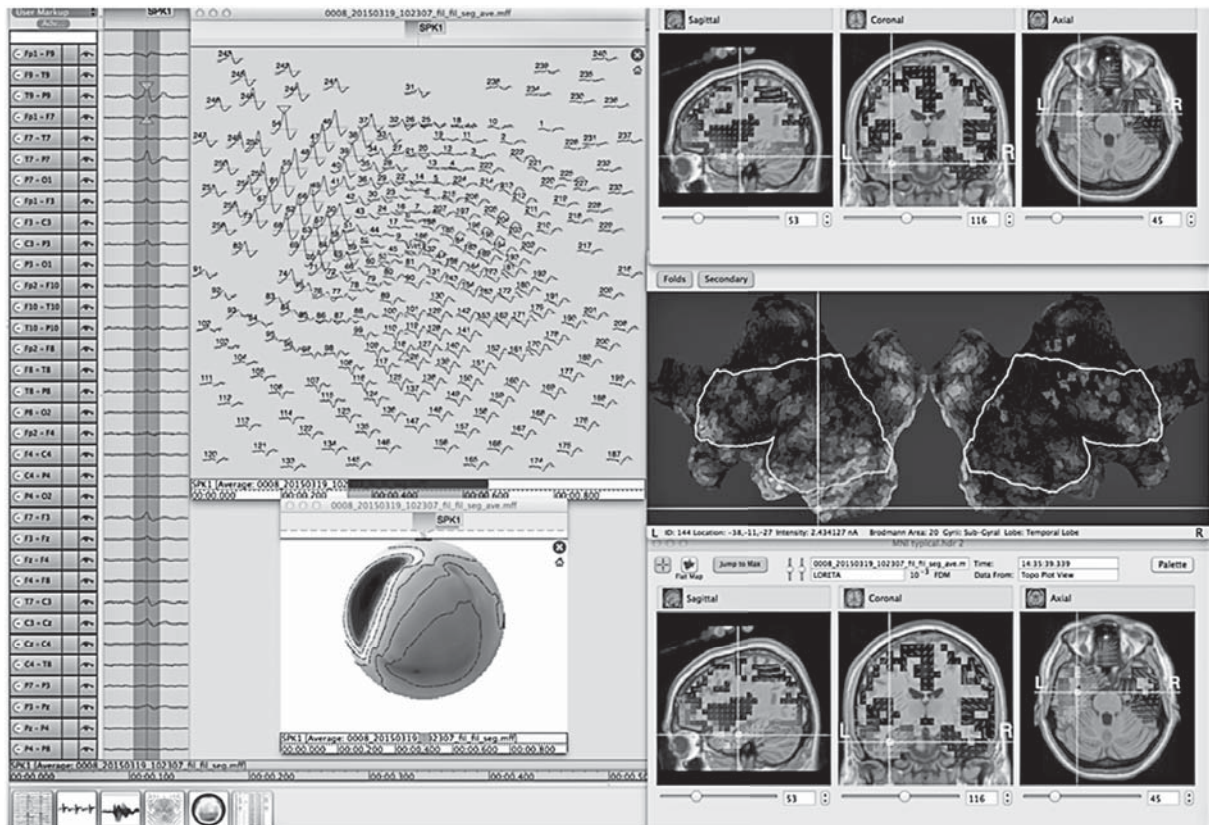


Figura 5. Localizarea sursei electrice folosind LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography), afișată pe modelul de rezonanță magnetică standard și harta plată (flatmap) corticală.

„lob temporal”, sugerând conceptul că epilepsia de lob temporal este o tulburare complexă, de multe ori bilaterală, a rețelelor cortico-limbice. La pacientul Nr 11, s-a relevat prezența a 2 focare (unul în regiunea mezială și unul în cea laterală a lobului temporal), la pacientul Nr 10 s-au evidențiat 3 focare (1 – girusul uncal, 2 – girusul temporal superior, 3 – girusul occipital inferior) – aceste descărcări prezintă surse independente sau ariile de propagare ? – această întrebare ar putea fi rezolvată în cazul înregistrării simultane a EEG cu aplicarea electrozilor intracranieni.

Un alt aspect limitativ al EEG de densitate înaltă și a altor studii de Vizualizare Electrică a Sursei este faptul, că ele se bazează pe activitatea interictală. Deoarece zona iritativă nu este în toate cazurile în concordanță cu zona de debut a crizei [18], compararea activității interictale și celei ictale este obligatorie în work-up-ul prechirurgical.

Concluzii

EEG de densitate înaltă este net superioară EEG-urilor tradiționale în detecția focarului epileptogen la pacienții cu epilepsie lezională. Fiind o metodă neinvazivă, ea permite o înregistrare calitativă din punct de vedere tehnic și o selecție corectă a spike-urilor, determinând cu o exactitate marcată zona leziunii și propagarea ei. Față de contribuția în generarea conceptelor noi privind mecanismele anatomice

a epilepsiei, EEG de densitate înaltă este utilă în localizarea zonei de debut a crizei. În așa mod, această investigație poate deține promisiunea în facilitarea localizării ictale, atunci când metodele EEG standard eșuează și în reducerea necesității de aplicare a metodelor invazive, inclusiv și în cazurile dificile de epilepsie extratemporală.

Bibliografie

1. Brodie, M.J. and P. Kwan, *Staged approach to epilepsy management*. Neurology, 2002; **58** (8 suppl 5): p. S2-S8.
2. Brodie, M., et al., *Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy*. Neurology, 2012; **78**(20): p. 1548-1554.
3. Engel Jr, J. and D. Shewmon, *Overview: who should be considered a surgical candidate*. Surgical treatment of the epilepsies, 1993; **2**: p. 23-34.
4. Bartolomei, F., et al., *[The presurgical evaluation of epilepsies]*. Revue neurologique, 2002; **158**(5 Pt 2): p. 4S55-64.
5. Gelziniene, G., et al., *Presurgical evaluation of epilepsy patients*. Medicina, 2008; **44**(8): p. 585-592.
6. Ryvlin, P. and S. Rheims, *Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation*. Dialogues in clinical neuroscience, 2008; **10**(1): p. 91.
7. Michel, C.M., et al., *EEG source imaging*. Clinical neurophysiology, 2004; **115**(10): p. 2195-2222.
8. Michel, C.M., et al., *128-channel EEG source*

imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. Journal of Clinical Neurophysiology, 2004; **21**(2): p. 71-83.

9. Plummer, C., A.S. Harvey, and M. Cook, *EEG source localization in focal epilepsy: where are we now?* Epilepsia, 2008; **49**(2): p. 201-218.

10. Jurcak, V., D. Tsuzuki, and I. Dan, *10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems.* Neuroimage, 2007; **34**(4): p. 1600-1611.

11. de Peralta Menendez, R.G., et al., *Electrical neuroimaging based on biophysical constraints.* Neuroimage, 2004; **21**(2): p. 527-539.

12. Pascual-Marqui, R.D., *Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details.* Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2002; **24**(Suppl D): p. 5-12.

13. Talairach, J. and P. Tournoux, *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.* 1988.

14. Lantz, G., et al., *Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography).* Electroen-

cephalography and clinical neurophysiology, 1997; **102**(5): p. 414-422.

15. Lantz, G., et al., *Propagation of interictal epileptiform activity can lead to erroneous source localizations: a 128-channel EEG mapping study.* Journal of clinical neurophysiology, 2003; **20**(5): p. 311-319.

16. Brodbeck, V., et al., *Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI.* Epilepsia, 2010; **51**(4): p. 583-591.

17. Holmes, M.D. *Dense array EEG: methodology and new hypothesis on epilepsy syndromes.* Epilepsia, 2008; **49**(s3): p. 3-14.

18. Alarcon, G., et al., *Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1994; **57**(4): p. 435-449.

19. Anne T. Berg, Ingrid E. Scheffer. *New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century.* Epilepsia, 2011; **52**(6):1058-1062.

20. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. *Definition of drug resistant epilepsy. Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.* Epilepsia, 2010; **51**(6):1069-77.

STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ ÎN EPILEPSIA NOU DIAGNOSTICATĂ

Ciolac Dumitru – cercetător științific; Stanislav Groppa – academician AŞM, dr. hab. în med., prof. univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală
dimaciolac@gmail.com

Rezumat

Stimularea magnetică transcraniană (SMT) este o metodă ușor aplicabilă, relativ ieftină, ce poate oferi date clinice neinvazive asupra excitabilității neuronale. Rezultatele SMT sugerează că la pacienții cu sindroame de epilepsie generalizată au excitabilitate corticală crescută. La pacienții cu epilepsie primar generalizată (EPG) pragul motor și inhibiția intracorticală sunt reduse. PCS prelungită în epilepsia primar generalizată sugerează creșterea inhibiției intracorticală. Până în prezent, datele SMT nu par să fie în măsură de a identifica epileptogenicitatea focală în regiunile din afara cortexului motor primar.

Cuvinte-cheie: stimularea magnetică transcraniană, potențialul evocat motor, perioada corticală silențioasă, epilepsie nou diagnosticată

Summary. Transcranial magnetic stimulation in newly diagnosed epilepsy

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is an easily applicable, relatively cheap method, which can provide noninvasive clinical data on neuronal excitability. TMS results suggest that in patients with generalized epilepsy syndromes have increased cortical excitability. Patients with primary generalized epilepsy (PGE) show reduced motor threshold and intracortical inhibition. A prolonged CSP in primary generalized epilepsy suggest increased intracortical inhibition. So far, TMS data do not seem to be able to identify focal epileptogenicity in regions outside the primary motor cortex.

Key words: transcranial magnetic stimulation, motor evoked potential, cortical silent period, newly diagnosed epilepsy

Резюме. Транскраниальная магнитная стимуляция при вновь диагностированной эпилепсии

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) является легко используемым, относительно дешевым методом, который может предоставить неинвазивные клинические данные о возбудимости нейронов. Результаты ТМС

показывают, что у больных с синдромами генерализованной эпилепсии корковая возбудимость повышена. У пациентов с первичной генерализованной эпилепсией (ПГЭ) двигательный порог и внутрикорткальное торможение снижены. Увеличенный ЛКП при генерализованной эпилепсии предполагает увеличение внутрикорткального торможения. По видимому, на данный момент ТМС не в состоянии идентифицировать фокальную эпилептогенность в областях за пределами первичной моторной коры.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, вызванный двигательный потенциал, латентный корковый период, вновь диагностированная эпилепсия

Introducere

Stimularea magnetică transcraniană (SMT) este o metodă ușor aplicabilă, relativ ieftină, ce poate oferi date clinice neinvazive asupra excitabilității neuronale. Utilizarea la pacienții cu epilepsie include investigarea excitabilității corticale și determinarea efectelor medicamentelor antiepileptice; localizarea preoperatorie a focarelor epileptice și mapping-ul funcțional. Parametrii măsuțați cu ajutorul SMT include: Pragul Motor (PM), Potențialul Evocat Motor (PEM), Perioada Corticală Silențioasă (PCS), Inhibiția Intracorticală (IIC), Facilitarea Intracorticală (FIC) [1,3].

Pragul Motor reprezintă intensitatea minimă a stimulului necesară obținerii unui răspuns motor mic în mușchiul țintă, în cel puțin jumătate din 10 încercări consecutive. PM poate fi determinat în repaus (PMR) sau în timpul activării musculare izometrice ușoare (PMA). PMR este determinat de excitabilitatea axonilor cortico-corticali și excitabilitatea sinapselor între acești axoni și neuronii cortico-spinali și între neuronii cortico-spinali și motoneuronii lor țintă în măduva spinării. PMA este determinat în principal de excitabilitatea axonilor cortico-corticali și, deaceea, reflectă excitabilitatea membranei și corelează cu canalele ionice [2,4]. Potentialul Evocat Motor reflectă excitabilitatea întregului sistem cortico-spinal. Dimensiunea PEM crește odată cu contracția mușchiului țintă și cu intensitatea stimulului într-o manieră sigmoidă. PEM este un instrument de încredere pentru a monitoriza excitabilitatea corticală focală [3]. Perioada Corticală Silențioasă se referă la o perioadă de liniște în patternul electromiografic a unui mușchi țintă contractat voluntar. Dimensiunile sale reflectă durata inhibării intracorticale. Porțiunea precoce a PCS reflectă efectul inhibitor la nivelul spinal, iar porțiunea tardivă reflectă inhibarea la nivelul cortexului motor. Inhibiția Intracorticală și Facilitarea sunt doi parametri furnizați prin SMT cu puls-pereche, care reflectă inhibarea și excitabilitatea neuronală, respectiv. Se consideră că măsurările achiziționate prin SMT cu puls-pereche reflectă în principal excitabilitatea sinaptică a diferitor circuite neuronale inhibitorii și excitatorii la nivelul cortexului motor. Această excitabilitate sinaptică este controlată în principal de neurotransmisia prin GABA și N-metil-D-aspartat [2].

Rezultatele SMT sugerează ca la pacienții cu sin-

droame de epilepsie generalizată au excitabilitate corticală crescută. La pacienții cu epilepsie primar generalizată (EPG) pragul motor și inhibiția intracorticală sunt reduse [3,4]. Facilitarea majorată la intervale între stimuli de la 200 până la 300 milisekunde, dar nu de la 100 până la 150 milisekunde, corespunde intervalului mediu între descărcările activității spike-undă pe electroencefalogramă [5,6]. PCS prelungită în epilepsia primar generalizată poate sugera creșterea inhibiției intracorticale [7].

Interesant, la pacienții fără medicație antiepileptică testați în primele 48 de ore de la prima criză tonico-clonică generalizată, pragurile motorii erau crescute semnificativ cu amplitudini normale a PEM, sugerând scăderea excitabilității corticale [8]. Perioadele Corticale Silențioase nu au fost semnificativ diferite de cele ale subiecților sănătoși. Perioada ulterioară a facilitării PEM la subiecții normali a fost semnificativ redusă la pacienți. Acest lucru sugerează existența unei inhibiții intracorticale anormale prelungite sau excitației intracorticale deficitare, posibil reprezentând un "efect protector" postictal.

Modificările PM și PCS ipsilateral de focar posedă o mai mare probabilitate de a apărea la pacienții cu leziuni în cortexul motor decat la cei cu focare meziale temporale [9,10]. Pacienții cu displazie corticală focală, accese parțiale foarte frecvente sau descărcări secundar generalizate demonstrează o reducere a inhibiției [11]. Studiarea IIC și FIC au condus la concluzii inconsistente care pot fi din cauza heterogenității subiecților și fluctuațiilor medicamentelor antiepileptice. Pacienții cu epilepsie benignă a copilăriei și spike-uri centrotemporale au avut o excitabilitate normală [9]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a vedea dacă diferențele în patternele excitabilității corticale pot avea implicații de diagnostic pentru pacienții cu sindroame de epilepsie parțială de origine necunoscută. Până în prezent, datele SMT nu par să fie în măsură de a identifica epileptogenicitatea focală în regiunile din afara cortexului motor primar.

Material și metode de cercetare

Au fost înrolați în studiu 6 pacienți cu epilepsie nou diagnosticată. Diagnosticul a fost stabilit conform recomandărilor ILAE. Pacienții au fost examinați neurologic, electroencefalografic și prin rezonanța magnetică nucleară 3T. Criteriile de includere a pacien-

ților: vârsta 18 – 65 de ani, pacienți cu diagnosticul de epilepsie primar depistată (focală și generalizată), acord informat scris al pacientului. Criterii de excludere: vârsta <18 ani și >65 ani, prezența implanturilor metalice în corp, prezența aparatelor auditive de amplificare, refuzul pacientului, patologie concomitentă somatică gravă. Parametrii excitabilității corticale au fost apreciați cu ajutorul dispozitivului de Stimulare Magnetică Transcraniană MagPro R30 + Option (MagVenture A/S, Danemarca). Au fost investigate Pragul Motor, Potențialul Evocat Motor, Perioada Corticală Silențioasă conform ghidului practic pentru stimularea magnetică transcraniană diagnostică (raportul comitetului IFCN).

Rezultate

În studiu au fost incluși 6 pacienți, unul fiind neeligibil din cauza prezenței cancerului gastric cu metastaze cerebrale. Din 5 pacienți repartizarea pe sexe: 3 bărbați și 2 femei. Vârsta pacienților varia între 20 și 38 ani. 1 pacient prezenta crize parțial complexe cu generalizare secundară, 1 pacient - crize generalizate tonice, 1 pacient - crize generalizate tonico-clonice, 1 pacient - crize adverse cu generalizare tonico-clonică secundară. La 1 pacient investigat prin RMN cerebral s-a evidențiat chist subarahnoidian temporal stânga, 1 pacient - chist porencefalic rezidual fronto-parietal dreapta, 1 pacient – granulom eozinofilic a osului parietal drept, 2 pacienți – fără modificări. La 2 pacienți prin electroencefalografie s-au vizualizat unde ascuțite, la 3 pacienți – complexe spike-undă lentă. 2 pacienți administrau Carbamazepină Retard și 2 pacienți administrau Lamotrigina. Numai 1 pacient supus stimulării magnetice transcraniene cu scop diagnostic nu administra tratament antiepileptic. Stimularea magnetică transcraniană a fost efectuată într-o ședință unică cu aprecierea pragului motor, potențialului evocat motor și perioadei corticale silențioase.

Discuții

Perioada corticală silențioasă în urma stimulării magnetice transcraniene se datorează în principal mecanismelor inhibitorii corticale și periferice [16]. Într-un studiu efectuat de Cincotta et al., s-a constatat că valorile PCS la 8 pacienți cu convulsii clonice erau mai lungi decât în grupul normal și, de asemenea, mai lungi decât la 10 pacienți cu epilepsie parțială criptogenă fără accese clonice. Autorii au afirmat că mecanismele de inhibare interictală au fost probabil hiperactive la pacienții epileptici cu crize parțiale motorii originare din cortexul motor primar. În plus, pentru a echilibra emisfera afectată de către un mecanism de compensare, acest efect inhibitor ar putea fi mai puternic în emisfera sănătoasă decât în cea epileptică [16]. În plus, PCS a fost diferită între subgrupurile

de pacienți. Cu toate acestea, probabil din cauza numărului mic de pacienți incluși în subgrupuri, această diferență nu a fost statistic semnificativă. Diferența între PCS din subgrupurile de pacienți din studiul nostru pot fi interpretate din același punct de vedere ca și în studiul de Cincotta et al. [16]. PCS la pacienții care administrează medicamente cu crize controlate a fost mai lungă decât la cei din grupul control, dar mai scurtă decât la pacienții fără tratament cu crize necontrolate. De aceea, se poate propune că mecanismele inhibitorii corticale la pacienții netratați ar putea fi hiperactive pentru a suprima activitatea epileptogenă, iar starea care forțează mecanismele inhibitorii nu mai este prezentă la pacienții tratați cu crize controlate. La pacienții tratați cu crize necontrolate, PCS a fost cea mai lungă, probabil din cauza mecanismelor inhibitorii corticale hiperactive.

Concluzii

Rolul clinic al stimulării magnetice transcraniene în epilepsie rămâne incert. Unele rezultate valoroase au fost raportate din studiile privind excitabilitatea corticală în epilepsia generalizată și focală. SMT poate furniza date relevante, dar limitate cu privire la efectele medicamentelor antiepileptice.

Bibliografie

1. Groppa S., Muthuraman M., Otto B., Deuschl G., Siebner H.R., Raethjen J. *Subcortical substrates of TMS induced modulation of the cortico-cortical connectivity*. Brain stimul. 2013; 6(2):138-46.
2. Hanganu A., Groppa S.A., Groppa S. *Noțiuni de conectivitate și rezultatele studiilor de conectivitate în epilepsie*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2011; 1(29): 86-90.
3. Theodore W.H. *Transcranial magnetic stimulation in epilepsy*. Epilepsy Curr. 2003; 3: 191-197.
4. Hallett M. *Transcranial magnetic stimulation: a primer*. Neuron, 2007; 187- 199, ISSN 0896-6273.
5. Devanne H., Cohen L.G., Kouchtir-Devanne N., Capaday C. *Integrated motor cortical control of task-related muscles during pointing in humans*. J Neurophysiol. 2002; 3006-3017, ISSN 0022-3077.
6. Sundaresan K., Ziemann U., Stanley J., Boutros N. *Cortical inhibition and excitation in abstinent cocaine-dependent patients: a transcranial magnetic stimulation study*. Neuroreport, 2007; 289-292, ISSN 0959-4965.
7. Reutens D.C., Berkovic S.F., Macdonell R.A., Bladin P.F. *Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anti-convulsants*. Ann. Neurol. 1993; 34: 351-355.
8. Margari L., Perniola T., Illiceto G., Ferrannini E., De Iaco M.G., Presicci A., Santostasi R., Ventura P. *Familial paroxysmal exercise-induced dyskinesia and benign epilepsy: a clinical and neurophysiological study of an uncommon disorder*. Neurol. Sci. 2000; 21: 165-172.
9. Brodtmann A., Macdonell R.A., Gilligan A.K., Curatolo J., Berkovic S.F. *Cortical excitability and re-*

covery curve analysis in generalized epilepsy. *Neurology*, 1999; 53: 1347–1349.

10. Manganotti P., Bongiovanni LG., Zanette G., Fiaschi A. *Early and late intracortical inhibition in juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsia*, 2000; 41: 1129–1138.

11. Macdonell R.A., King M.A., Newton M.R., Curatolo J.M., Reutens D.C., Berkovic S.F. *Prolonged cortical silent period after transcranial magnetic stimulation in generalized epilepsy*. *Neurology*, 2001; 57: 706–708.

12. Delvaux V., Alagona G., Gerard P., De Pasqua V., Delwaide P.J., Maertens de Noordhout A. *Reduced excitability of the motor cortex in untreated patients with de novo idiopathic “grand mal” seizures*. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001; 71: 772–776.

13. Nezu A., Kimura S., Ohtsuki N., Tanaka M. *Transcranial magnetic stimulation in benign childhood epilepsy*

with centro-temporal spikes. *Brain Dev.* 1997; 19: 134–137.

14. Inghilleri M., Mattia D., Berardelli A., Manfredi M. *Asymmetry of cortical excitability revealed by transcranial stimulation in a patient with focal motor epilepsy and cortical myoclonus*. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 109: 70–72.

15. Werhahn KJ., Lieber J., Classen J., Noachtar S. *Motor cortex excitability in patients with focal epilepsy*. *Epilepsy Res.* 2000; 41: 179–189.

16. Cincotta M., Borgheresi A., Lori S., Fabbri M., Zaccara G. *Interictal inhibitory mechanisms in patients with cryptogenic motor cortex epilepsy: a study of the silent period following transcranial magnetic stimulation*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1998; 107: 1–7.

ASPECTE ALE INTERVENȚIEI PSIHOLOGOPEDICE ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU AFAZII INSTALATE ÎN URMA TRAUMELOR CRANIO-CEREBRALE IN CLINICA DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE A IMSP INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ

**Aurelia Glavan – neuropsiholog¹,
IMSP Institutul de Medicină Urgentă,
Ecaterina Barbu – logoped²,
IMSP Institutul de Medicină Urgentă,
Pîrțac Ludmila – medic-rezident neurolog³,
IMSP Institutul de Medicină Urgentă**

Rezumat

Traumatismele crano-cerebrale sunt cauza majoră a deceselor și dizabilităților în întreaga lume în special în rândul persoanelor tinere. Actualitatea problemei reiese din numărul mare de victime înregistrate în fiecare minut, semnificația problemei, fiind nu doar medicală, ci și una de ordin social. Scopul general al reabilitării pacienților cu TCC este atingerea unui nivel de funcționare cât mai apropiat celui anterior traumei și utilizarea posibilităților restante. Afazia – este o dereglare complexă a vorbirii, care apare în urma leziunilor traumatice ale creierului, ce cuprinde diverse niveluri ale vorbirii, toată sfera psihică a omului. Sunt afectate funcțiile memoriei, atenției, gândirii și al echilibrului personalității. Recuperarea pacientului afazic trebuie să cuprindă toate compartimentele funcției lingvistice și anume: recepția auditivă, verbală, expresia verbală, alegerea cuvintelor, recepția lexicală prin decodificarea mesajelor, expresia grafică, codificarea mesajelor scrise.

Summary. Aspects of psychological and speech therapy intervention in patients with aphasia installed after crano-cerebral trauma in Department of Neurology and Neurosurgery of the PMSI Institute of Emergency Medicine

Cranio-cerebral injuries are the main cause of death and disabilities worldwide, especially among youth. The topicality of the issue results from the large number of victims recorded each minute. The significance of the problem is not just medical, but also a social one. The general purpose of rehabilitating the patients with crano-cerebral injuries is achieving a level of functioning preceding the trauma and using residual capacities. Aphasia is a complex disorder of speech which occurs as a result of traumatic injuries of the brain and which comprises different levels of speech, the entire psyche of human being. The functions of memory, attention, thinking and personality balance are affected. The recovery of an aphasic patient must include all the compartments of the linguistic function and namely: auditory and verbal reception, verbal expression, the choice of words, lexical reception through message decoding, graphic expression, codification of written messages.

Introducere

Traumatismele cranio-cerebrale sunt cauza majoră a deceselor și dizabilităților în întreaga lume în special în rândul persoanelor tinere. Cauzele includ căderi de la înălțime, accidente rutiere sau acte de violență. În ultimii ani numărul traumatismelor a crescut brusc. Accidentele, în special cele de circulație, tind să devină o maladie socială. Actualitatea problemei reiese din numărul mare de victime înregistrate în fiecare minut, semnificația problemei, fiind nu doar medicală, ci și una de ordin social. Traumatismele cranio-cerebrale trebuie tratate cu maximă seriozitate și atenție, deoarece au de nenumărate ori implicații dintre cele mai grave. În literatura de specialitate peste jumătate din numărul deceselor sunt înregistrate ca urmare a traumatismelor cranio-cerebrale. Rata incidentelor este de 1,5 ori mai mare printre bărbați față de femei. Statisticile arată că leziunile cranio-cerebrale reprezintă între 30-50% din toate traumatismele, iar în structura evoluției letale, ca urmare a traumatismului, ele ocupa primul loc. Sunt disponibile specialiștilor mai multe clasificări ale traumatismelor craniene realizate după: severitate, nivel de conștiință, status mental, localizarea traumatismului. Între sechelele neuromotorii, după nivelul lezional, în traumatismele cranio-cerebrale cel mai frecvent se întâlnesc sindromul piramidal, extrapiramidal și cerebelos. Tabloul clinic generat de acestea diferă în funcție de gravitatea leziunilor și particularitatea cazului. Funcționalitatea normală din punct de vedere fizic, cognitiv, comportamental, social poate fi grav afectată. Scopul general al reabilitării pacienților cu TCC este atingerea unui nivel de funcționare cât mai apropiat celui anterior traumei și utilizarea posibilităților restante, astfel încât funcționarea în noile circumstanțe să fie cât mai adecvată.

În clinica noastră recuperarea se desfășoară în cadrul unei echipe multidisciplinare în strânsă legătură cu pacientul și familia lui. Echipa terapeutică este una complexă, alcătuită din medici de diverse specialități (recuperator, neurolog, chirurg), kinetoterapeuți, psihologi, asistenți medicali specializați în ergoterapie, fizioterapie, nursing, logopezi. Ritmul și gradul de recuperare după traumatism poate varia considerabil, chiar și între pacienții cu leziuni similare. Cea mai mare parte din recuperarea sechelelor după traumatisme apare în primele șase luni, până la un an după traumatism, dar studiile indică faptul că îmbunătățirea funcționalității pacientului după un traumatism sever poate să apară la o perioadă de până la 10 ani după traumă. Ritmul de recuperare, chiar și gradul de recuperare pot fi îmbunătățite prin exerciții kinetice și prin terapie psihologopedică și ocupațională adecvată.

Afazia – este o dereglare complexă a vorbirii, care apare în urma leziunilor traumatice ale creierului, ce cuprinde diverse niveluri ale vorbirii, toată sfera psihică a omului. Sunt afectate funcțiile memoriei, atenției, gândirii și al echilibrului personalității. Se dereglează funcția comunicativă, dezvoltarea autocontrolului propriei vorbiri. Recuperarea pacientului afazic trebuie să cuprindă toate compartimentele funcției lingvistice și anume: recepția auditivă, verbal, expresia verbală, alegerea cuvintelor, recepția lexicală prin decodificarea mesajelor, expresia grafică, codificarea mesajelor scrise. În general recuperarea bolnavului cu afazie generată de traumatism este mai rapidă și mai completă, decât cea din afazie determinată de stroke. Recuperarea bolnavului afazic depinde de tipul afaziei. Ca exemplu: afazia totală se remite foarte puțin în comparație cu afazia Brock sau Wernike, dar totuși recuperarea afazicilor este vizibil mai bună în cazul pacienților stângaci.

Intervenția psihologopedică presupune:

1. Evaluarea inițială realizată prin interviu cu pacientul, observație, testarea funcțiilor cognitive;
2. Stabilirea unui plan terapeutic;
3. Intervenția propriu-zisă;
4. Reevaluare.

Recuperarea limbajului începe cu examinarea posibilităților verbale ale bolnavului. Logopedul utilizează informații de la neurolog/neurochirurg privitor la caracterul și gravitatea deficienței. În mod special, determină elementele păstrate ale vorbirii. În baza investigațiilor clinice și în urma evaluării vorbirii se apreciază diagnoza ce determină forma dereglării de limbaj. Practica terapiei afaziei arată necesitatea de a începe activitatea de recuperare cât mai timpuriu. Mai des este inițiat tratamentul în condiții de staționar, care ulterior urmează în condiții de ambulator. Noi utilizăm două forme de activități recuperatorii ale vorbirii - activitate individuală și activitate în grup. Ne vom referi la descrierea aspectului conținutului individual al acestor activități, efectuate în condiții de staționar.

Activitatea individuală este considerată drept forma de bază, deoarece anume ea asigură evidențierea particularităților bolnavului, stabilirea unui contact, contribuie la realizarea psihoterapiei. În procesul de organizare și realizare a recuperării ne folosim de metodologia elaborată în neuropsihologie și logopedie (A.Luria, V.Cogan, A.Bein, L.Tvetcova). Activitatea individuală cu bolnavii este realizată în mai multe direcții: dezvoltarea vocabularului, aprecierea semnificației cuvântului, formarea propozițiilor simple și compuse, corectarea pronunției. Am început cu educația perceperii vorbirii, folosirea cuvintelor cu caracter uzual, bolnavului îi sunt prezentate imagi-

nile obiectelor uzuale și acțiunilor simple (transport, mobilier, haina s.a.). Pentru dezvoltarea și corectarea vorbirii cu fraze s-a efectuat: alcătuirea frazei după imagini de la modele simple S+P (subiect + predicat), la cele complicate cu prepoziții, articole etc.; alcătuirea frazelor cu ajutorul cuvintelor de reper, răspunsuri la întrebări propuse, alcătuirea unei mici povestiri după tablou, mici improvizații la temele date.

Deblocarea componentului articular se efectuează prin următoarele activități: corectarea dificultăților de pronunție, automatizarea sunetelor în cuvinte de diferită structură silabică, comutări articulatorii în silabe și cuvinte, precizarea pronunției sunetelor, defrențierea acustică și kinestezică a sunetelor apropiate după modul de pronunție, restabilirea percepției de analiză sonoră și silabică a cuvântului, alcătuirea cuvintelor identice după structura sonoră și silabică, conștientizarea mișcărilor articulatorii. Bolnavul urmărește în fața oglinzii modul și consecutivitatea mișcărilor articulatorii, pronunță asociat, reflectat și independent.

Activitatea individuală cu bolnavul afazic este destul de eficientă, dar nu rezolvă problema restabilirii funcției comunicative. Organizarea mediului de comunicare mai efektiv are loc în activitatea în grup. În practică folosim pe larg și metodele activității în grup. Mai frecvent sunt utilizate: dramatizarea, metoda filmului, desenul, terapia prin muncă, organizarea odihnei etc. La alegerea metodelor pentru ședințe în grup luăm în considerație nivelul de manifestare a dereglărilor de vorbire la bolnavii incluși în grup. Am constatat, că la bolnavii cu dereglări majore ale vorbirii mai accesibile au fost desenul, recunoașterea și denumirea imaginii. Bolnavii cu dereglări mai puțin pronunțate participă destul de activ la conversații, dramatizări și jocuri verbale, cum sunt: "Prinde ritmul", "Continuă acțiunea", "Alege-ți rolul". Activitatea recuperatorie în grup contribuie la restabilirea capacităților comunicative ale bolnavilor, proceselor de cunoaștere, a formării fonului emoțional favorabil, în latură particularitățile negative ale bolnavilor (neîncrederea, logofobia).

Discuții

Calitatea vieții pacientului cu TCC și a familiei acestuia se schimbă, fiind determinate de modificări ale controlului psihic, autopercepției, suportului social, acceptării sociale. În îmbunătățirea calității vieții pacientului cu TCC și a familiei acestuia rolul se împarte între sistemul de sănătate, care asigură programe de reabilitare, servicii de consiliere. Informarea, accesul la diferite mijloace care pot să îmbunătățească condiția pacientului, reînserarea socială, sunt aspecte care contribuie la creșterea calității vieții. Reluarea pe cât posibil a activităților obișnuite ale pacientului reprezintă triumful unei echipe, care s-a dăruit încrezătoare în reușita sa și a unei familii care nu s-a lăsat învinsă.

Bibliografie

1. Anca, M. (2007), Logopedie, Editura Presa Universitara Clujeana, Cluj-Napoca.
2. Azouvi, P., Joseph, P. A (2007). Prises en charge des traumatismes craniocerveaux, Elsevier Masson, Paris.
3. Cucer A. Psihocorecția tulburărilor de limbaj prin acțiuni de terapie complexă. Coord. șt.: Bucun, N. Ch.: Print-Caro, SRL, 2010, 110 p.
4. Denckla M. B. A theory and model of executive function: A neuropsychological perspective. In G. R. Lyon & N. A. Krasnegor (Eds.), Attention, memory and executive function. 1996.p. 263–277.
5. Dollard J., Miller N.E. Personality and psychotherapy. New York: McGraw-Hill. 1950.
6. Verza E. Conduita verbală a școlărilor mici. București: Editura Didactică și Pedagogică, 2004. 156 p.
7. Verza E., Verza F.E. Tratat de psihopedagogie specială, București: Ed. Universității din București, 2011.
8. Vrasmas E, Stanica, C. (1997), Terapia tulburărilor de limbaj. E.D.P, București.
9. Анохин П К. Функциональная система как основа физиологической архитектуры поведенческого акта /Избранные труды. - М.: Наука, 1979,- с. 13-99.
10. Волкова Г.А. Логопедическая ритмика.-М.: Просвещение, 1985. с. 23-182.
11. Леонтьев А. А. Психология общения. Москва, 1999.
12. Эльконин, Д.Б. Избранные психологические труды/Д.Б. Эльконин. - М.: Педагогика, 1989. 560 с.

CAZURI CLINICE

DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL DISECŢIILOR ARTERIALE CERVICO-CEREBRALE. CAZ CLINIC ŞI REVISTA LITERATURII

Diana Concescu^{1,3,4} – doctorand, Ion Moldovanu^{1,2} – d.h.ş.m., prof. univ.,
Stela Odobescu¹ – d.h.ş.m., conf. cercet., Lilia Rotaru¹ – d.ş.m., conf. cercet.,
Ruben Tamazyan⁴ – asis.univ., Caroline Roos³ – praticien hospitalier, şef centru cefalei,

¹Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie,

²Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemiţanu”,

³Centrul de Urgenţe Cefalei, Spitalul Lariboisière², Paris, Franţa,

⁴Serviciul de Neurologie generală şi USINV, Spitalul Saint Joseph³, Paris

e-mail: dconcescu@gmail.com, tel: 079394009 (mob.)

Abrevieri:

ACA- artera cerebrală anterioară; ACI- artera carotidă internă; ACM- artera cerebrală medie; ACP- artera cerebrală posterioară; ACPI- artera cerebrală posterioară inferioară; AIT- accident ischemic tranzitor; AT+VSAI- angiografie tomografică ale vaselor supraaortice şi intracraniene; AV- artera vertebrală; AVC- accident vascular cerebral; CBH- sindromul Claude Bernard-Horner; DACC- disecţia arterelor cervico-cerebrale; DACIE- disecţia arterei carotide interne extracraniene; DACI şi RS- disecţiile arterei carotide intracraniene şi ramurilor sale; DAVE- disecţiile arterelor vertebrale extracraniene; DAVE- disecţiile arterelor vertebrale intracraniene; DFM- displazie fibromusculară; ED- echotomografia- Doppler; HSA- hemoragie subarahnoidiană; MTHFR- metilen tetrahidrofolat reductaza; PCR- proteina C reactivă; SAC- scannerul şi angioscannerul cervical

Rezumat

Disecţiile arterelor cervico-cerebrale reprezintă cauza a aproximativ 20% din accidentele ischemice cerebrale la adultul tânăr. Prezentarea lor clinică este caracterizată prin succesiunea semnelor locale, printre care cefaleea, cervicalgiile şi semnele sindromul Claude Bernard-Horner sunt cele mai frecvente, iar semnele ischemiei cerebrale şi/sau retiniene, care pot fi fatale, duc la un accident ischemic constituit. La suspectarea unei disecţii a arterei carotidiene sau vertebrale este justificat de a realiza de urgenţă examene complementare pentru confirmarea diagnosticului şi instituirea rapidă a tratamentului adecvat.

Cuvinte-cheie: Disecţie arterială, accident ischemic cerebral, sindromul Claude Bernard-Horner, cefalee

Summary. Diagnosis and treatment of cervico-cerebral arterial dissections. Case report and literature review

Dissections of cervico-cerebral arteries are responsible for approximately 20% of ischemic brain injury in adulthood. Their clinical presentation is characterized by the succession of local signs, among which the most common are headache, cervicgia and Claude Bernard-Horner syndrome, and signs of cerebral and / or retinal ischaemia, which can be fatal, leading to an ischemic stroke. If you suspect a carotid or vertebral artery dissection it is urgent necessary to carry out additional investigations to confirm the diagnosis for a rapid onset of an appropriate treatment.

Key words: arterial dissection, cerebral ischemic syndrome Claude Bernard-Horner (CBH), headache

Резюме. Диагностика и лечение артериальных цервико-церебральных диссекций. Клинический случай и обзор литературы

Диссекции цервико-церебральных артерий являются причиной примерно 20% случаев ишемического нарушения кровообращения головного мозга у пациентов зрелого возраста. Их клиническая картина характеризуется рядом местных симптомов, в их числе самыми частыми являются головная боль, цервикалгии и синдром Клода Бернара-Горнера, а также могут наблюдаться признаки ишемии головного мозга и / или сетчатки, иногда фатальные, приводя к ишемическому инсульту. При подозрении на диссекцию сонной или позвоночной артерий чрезвычайной оправдано срочное проведение дополнительных методов исследования с целью подтверждения диагноза и быстрого начала соответствующего лечения.

Ключевые слова: артериальная диссекция, церебральный ишемический инсульт, синдром Клода Бернара-Горнера, головная боль

I. Introducere

Disecțiile arterelor cervico-cerebrale (DACC) sunt responsabile aproximativ în 2% cazuri din numărul total de AVC și în 25% cazuri de infarct cerebral la pacienții tineri (<45 ani), atât la bărbați, cât și la femei [1, 2], mai frecvent la nivel extracranian (90%) decât intracranian și, mult mai frecvent întâlnite în teritoriul carotidian în comparație cu cel vertebro-bazilar. Disecțiile se manifestă prin semne focale sau prin cefalei și/sau cervicalgii, înainte de a se complica cu manifestări ischemice cerebrale sau retiniene [3, 4]. În acest caz este crucial de a diagnostica disecțiile la stadiul de semn local pentru a putea preveni survenirea infarctului cerebral. Disecțiile arteriale pot fi multiple în 15-20% din cazuri. Disecția carotidei comune este rară, de obicei fiind asociată disecției aortice. Cea mai mare serie de DACC include disecția arterei carotide interne (ACI) în segmentul sau extracranian și arterelor vertebrale în porțiunile lor extra- și intracraniane [5].

II. Epidemiologie

Pe baza a două studii efectuate în Rochester [6] și Dijon [7] incidența disecției ACI este estimată la 2-3/100 000/an. Astfel, incidența DACC rămâne mult mai înaltă, deoarece în aceste 2 studii nu au fost incluse disecțiile arterelor vertebrale (AV) care constituie 25% din disecții, nici disecțiile fără complicații ischemice, care de asemenea reprezintă 25%, nici disecțiile asimptomatice de frecvență necunoscută. DACC se întâlnesc la ambele sexe, dar totuși cu o frecvență mai mare la bărbați, în toate categoriile de vârstă, atât la copii, cât și la pacienți >70 ani, cu o predilecție aparte pentru adulții tineri [5].

III. Anatomie patologică

La fel ca și disecțiile aortice, renale sau coronariene, disecțiile cervico-cerebrale rezultă în urma unei zone de *clivaj* a pereților arteriali de către un hematom, cu extensie longitudinală și circumferențiară variabilă. Conform localizării hematomului la nivelul vasului, schematic se disting disecții sub-intimale sau interne (cel mai des între stratul elastic intern și tunica medie) și disecțiile sub-advențiale sau externe. Originea hematomului disecant poate avea câteva teorii explicative. O breșă a intimii este destul de des observată la examenul microscopic [3-8], permițând sângelui circulant de a forma o zonă de clivaj în peretele vasului. Și invers, hemoragia poate fi intraparietală, probabil începând de la *vasa vasorum*. La nivelul ACI disecția debutează cu 2 cm în aval de bulbul carotidian și se poate întinde până la penetrarea intracraniană a arterei. Disecțiile arterelor vertebrale sunt extrem de rare la nivelul segmentelor V1, fiind cel mai frecvent întâlnite la nivelul segmentelor V2 sau V3 [4].

A. Factori precipitanți:

1. Traumatisme, mișcări neordinare și circumstanțe particulare

Rolul traumatismelor este decisiv în cazul disecțiilor care apar în timpul accidentelor rutiere sau în cazul strangulației. Traumatismul arterial poate fi direct, penetrant, sau indirect, efectuat în vecinătatea ACI sau AV. Un traumatism al ACI poate surveni în urma unor mișcări forțate de rotație și hiperextensie ale gâtului (compresia apofizelor transverse ale primelor vertebre cervicale) sau în flexie (compresie între maxila inferioară și coloană la nivel cervical). Disecțiile sunt calificate ca „spontane” în cazul unor circumstanțe precipitante sau ale unor mini-traumatisme.

Activități diverse, mișcări și circumstanțe raportate ca posibili factori precipitanți în cazul disecției cervicale (fără traumatisme majore) (listă non exhaustivă) [5].

- activități sportive: judo, ski, fotbal, rugby, yoga, jogging, sărituri, hokei, înot, hipism, golf, tenis, ciclism, basket, dans, velo, scufundări etc.

- parcuri de atracții („montagnes russes”) și alte tipuri de atracții violente de acest tip

- sarcină, naștere, post-partum

- gesturi medicale: bronhoscopie, intubare, angiografie, cateter jugular, hiperextensia gâtului (în fotoliul medicului stomatolog)

- activități sexuale

- bărbierit, coafură, spălarea pe dinți

- comunicarea îndelungată la telefon, vopsirea plafonului, repararea automobilului, ținerea în brațe a unui copil, cântarea la instrumente muzicale (nai, corn, fluier etc.)

- tuse, strănut, vomă

- manipulări cervicale.

O situație particulară este perioada de post-partum. Disecțiile sunt rare în această perioadă, fiind raportate 6 cazuri, fără complicații [9]. De asemenea, deseori în anumite condiții, când disecția este asociată cu angiopatia post-partum sau cu leucoencefalopatia posterioară reversibilă sau cu hemoragia subarahnoidiană (HSA) se presupune o vulnerabilitate vasculară tranzitorie în perioada de post-partum, cauza rămânând obscură [9]. Recent a fost raportat un studiu efectuat cu includerea a 20 de pacienți cu disecții arteriale asociate unui sindrom de vasconstricție cerebrală reversibilă [10].

2. Inflamația și infecțiile

Două studii au demonstrat o asociere dintre infecția recentă și DACC [11, 12]. Riscul disecției nu este prezent numai în cazul factorului mecanic (strănut, tuse, vomă), ci și în cazul inflamațiilor, când apare o leziune a peretelui arterial din cauza

agenţilor microbieni sau din cauza factorilor umorali cu implicarea citokinelor și proteazelor. În cazul DACC se menţionează deseori proteina C reactivă (PCR) mărită și o prevalență importantă a polimorfismului E 469K, fiind în favoarea unui factor precipitant [13].

B. Factori de risc sistemici, cronici

Diverse studii au pus în evidență o asociere statistică dintre unele afecţiuni, parametri biologici și DACC.

1. Migrena

Trei studii caz-control [14, 15] au determinat o frecvență a migrenii (40-54%) de 2 ori mai ridicată la pacienţii cu DACC, în raport cu grupul persoanelor sănătoase, sau în raport cu pacienţii care au suportat un infarct cerebral, de altă origine (21-24%). Pacienţii cu migrenă cu aura au riscul de DACC de 4 ori mai mare decât cei fără migrenă [15]. Aceste observații au demonstrat o creștere a elastazei serice la pacienţii migrenoși [16].

2. Hiperhomocisteinemia

Mai multe cercetări au fost consacrate relației dintre homocisteină, polimorfismului metilen tetrahidrofolat reductazei (MTHFR) și DACC [17, 18]. De asemenea, o asociere semnificativă a fost observată între acidul folic scăzut și DACC [19].

3. Alți factori

Mai multe studii au prezentat o relație dintre DACC și deficitul fermentului alfa-1 antitripsină [20], presiunea arterială [21], contracepția orală, hipo- sau hipercolesterolemia.

C. Anomaliile preexistente ale peretelui arterial

Mai multe argumente indirecte sugerează existența unor anomalii preexistente ale vasului arterial, implicând matricea extracelulară la pacienţii care au o DACC, permițând explicarea factorilor precipitanți minori sau absența acestora în provocarea unei disecții. Aceste argumente pot fi grupate schematic în 3 categorii: maladii asociate ale peretelui arterial, anomalii cardiace și vasculare, forme familiale [22, 23].

Argumente în favoarea arteriopatiei asociate cu implicarea matricei extracelulare [5]:

Asocierea maladiilor peretelui arterial

1. displazia fibromusculară

2. maladiile ereditare ale țesutului conjunctiv, osteogeneza imperfectă, maladia Turner etc.

3. anomalii de reglare enzimatică a proteinelor pereților arteriali:

- creșterea metaloproteinazei
- polimorfism genetic
- deficit în alfa1-antitripsină

Anomaliile cardiace și vasculare asociate

1. anomalii ale țesutului conjunctiv și microhemoragii la nivelul arterei temporale superficiale

2. diminuarea în diametru a arterei carotide comune

3. anomalii de flexibilitate vasculară la nivelul carotidelor comune

4. alterarea vasodilatației endoteliale independente a arterei brahiale

5. creșterea în diametru a aortei inițiale

6. asocierea prolapsului valvular mitral, a unei distrofii valvulare aortice sau mitrale

7. asocierea anevrismelor intracraniene

Formele familiale

1. disecțiile familiale (<3%) [24]

2. disecții + anevrisme, lentiginoză [25], bicuspidie aortică [26] etc.

VI. Tabloul clinic și pronosticul

Prezentarea clinică a DACC variază în dependență de artera implicată și de gravitatea diverselor semne locale – consecințe directe ale leziunii peretelui și semnele ischemice care sunt cele mai importante în cazul acestei afecțiuni. În disecțiile traumatice extracraniene, există o secvență destul de evocatoare: traumatismul cranio-cervical, urmat imediat în câteva zile de cefalee și/sau cervicalgii, complicat sau nu de semne ischemice cerebrale. În absența traumatismelor, singura succesiune sau asociere de semne locale și ischemice este foarte sugestivă disecțiilor.

Simptomatologia clinică și pronosticul depind de artera implicată, ținând cont de faptul, însă, că în 20% de cazuri disecțiile sunt multiple [5].

În tab.1 sunt prezentate simptomele caracteristice disecțiilor de ACI:

Tabelul 1

Simptome și semne locale ale disecțiilor ale ACI în porțiunea sa extracraniană

Simptome și semne locale	Frecvența	
	Globale	Priemele semne
Semne locale:		
Cefalee și/sau cervicalgie	85%	65%
Sindromul Claude Bernard-Horner	75%	60%
Acufene unilaterale pulsatile	50%	50%
Implicarea nervilor cranieni:	5%	2%
Trigemen: V (disistezie facială)		
Hipoglos: XII (pareză linguală)		
Nervi micști: IX, X, XI (tulburări de deglutiție)		
Nervi oculomotori: II, IV, VI (diplopie)		
Facial: VII (paralizie facială periferică)		
Semne ischemice:	84%	34%
Accidente ischemice retiniene/cerebrale		

După: Biousse V., Guillon B., d'Anglejan-Chatillon J. et Boussier M.G. Dissection des artères cervicoencéphaliques extracraniales. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Neurologie, 17-046-B-10, 1999, 10 p.

Pronosticul disecțiilor ACI extracraniene depinde de severitatea infarctului cerebral. Cefaleele rămân severe timp de 10 zile și încep a diminua progresiv, de regulă, timp de o lună.

A. Disecțiile arterei carotide intracraniene (DACI) și ramurilor sale

DACI și ale ramurilor sale sunt considerate destul de rare, dar și foarte grave, cel mai des fiind diagnosticate la autopsie, prin instalarea unui infarct silvian total sau carotidian, sau printr-o hemoragie cerebrală sau subarahnoidiană [3, 27, 8]. Prezentarea clinică tipică include o cefalee retro-orbitală sau temporală, asociată unei hemipareze contralaterale. Diagnosticul se stabilește prin angiografie convențională, care poate evidenția o stenoză sau o ocluzie nesemnificativă, sau mai rar un anevrism, care poate masca o disecție [28, 29]. Pronosticul în cazul acestor disecții rămâne rezervat.

B. Disecțiile arterelor vertebrale extracraniene (DAVE)

DAVE reprezintă ¼ din ansamblul disecțiilor, fiind bilaterale în 20% cazuri. Ele pot fi asimptomatice, descoperite în 8% cazuri cu ocazia disecțiilor carotidiene simptomatice [4]. Pronosticul disecțiilor AV este mai benefic decât cel al disecțiilor carotidiene, cu un indice de mortalitate în faza acută inferior de 10% și cu o recuperare satisfăcătoare în 80% cazuri (din seriile mai vechi) [30, 31].

C. Disecțiile arterei vertebrale intracraniene (DAVI) și trunchiului bazilar

DAVI includ segmentul V4 sau constituie o extensie a unei disecții extracraniene în V3, acest fapt a fost confirmat în 1/3 cazuri dintr-un lot de 42 de pacienți cu disecții extracraniene [32]. Disecțiile intracraniene au o prezentare polimorfă, care antrenează simptome ischemice, hemoragice sau de compresie [32, 8, 33, 31, 34, 35, 36]. Disecțiile limitate la trunchiul bazilar sunt rare și grave, manifestându-se prin infarct al trunchiului cerebral sau o HSA cu consecințe letale [32,37]. Disecțiile ramurilor trunchiului bazilar, ale ACP sau ACPI, cât și a ramurilor arterelor carotidiene sunt mult mai rare, probabil frecvența lor fiind subestimată din cauza dificultăților în stabilirea diagnosticului [5].

D. Disecțiile multiple

Simptomele ischemice, de obicei, sunt unilaterale, iar disecțiile pot interesa mai multe artere cerebrale simultan sau la intervalul de câteva zile: o ACI și două AV, sau chiar toate 4 artere [3, 30, 24, 38, 39, 40]. Frecvența disecțiilor multiple este destul de variabilă, conform cercetărilor diverse - de la 6% [40], la 28% [30]. Disecțiile multiple sunt mai des întâlnite la femei. La survenirea unei disecții cervicale, la un pacient cu dureri violente abdominale, trebuie să fie

suspectată de urgență și o disecție a arterelor renale [41]. Foarte rar, infarctul cerebral poate fi relevat de către o disecție a aortei, care se poate întinde până la nivelul arterelor cervicale, sau numai la nivelul carotidelor comune, până la nivel intracranian [42].

VII. Diagnosticul și imageria cerebrală

Este esențial ca disecția arterelor cervicale să fie detectată cât mai rapid posibil, pentru a preveni infarctul cerebral și de a instaura un tratament adecvat. Un suspiciu de disecție necesită o confirmare în urgență printr-un ansamblu de investigații neurovasculare. Asocierea IRM T1 FAT/SAT și angio-IRM, precum și angiografia sunt examenele-cheie în detectarea DACC [43, 44]. IRM permite de a vizualiza hematumul, iar angio-IRM - stenoza, ocluzia sau anevrismul. Hematomul, de asemenea, poate fi detectat prin AT+VSAI, cât și prin Doppler+VSAI. Imageria cerebrală (TC, IRM) este evident esențială în toate varietățile de disecții. În disecțiile extracraniene, ele permit de a diagnostica infarctul cerebral, precum și extensia, caracterul uneori hemoragic, sau topografia sugestivă a unui mecanism hemodinamic. În cazul disecțiilor intracraniane, este și mai crucial de a detecta un infarct cerebral, o hemoragie cerebrală sau o HSA. În particular, în DAVI, cercetarea prin IRM sau TC cerebrale a unei discrete HSA este indispensabilă înainte de a instaura un tratament cu anticoagulante. Angiografia convențională rămâne de rezervă în caz de suspiciu clinic, dar cu rezultate negative la nivelul explorărilor non-invazive.

VII. Tratamentul

DACC fiind cunoscute mai mult de 50 de ani, un tratament pe larg utilizat este aspirina, de multe ori evitându-se heparina și cea mai recentă tehnică terapeutică fiind tromboliza sau angioplastia-stenting. Acești pacienți sunt spitalizați de urgență în unități neurovasculare de urgență „stroke unit.”

A. Tratamentul antitrombotic

Tratamentul anticoagulant se utilizează în DACC extracraniene.

Argumente pro sau contra stabilirii unui tratament anticoagulant imediat în cazul disecțiilor [5]

Pro:

Prezența trombului flotant (rar)

Prezența unui embol în aval de disecție

AIT sau infarct distale multiple sugestive embolilor

Ocluzia sau pseudo-ocluzia cu risc embolic și recanalizare

Înregistrarea HTIC (DTC) în pofida tratamentului antiplachetar (foart rar)

Contra:

Infarct sever (NIHSS >15)

HSA non eliminată

Extensie intracraniană

Contraindicații generale

Contraindicații dacă nu există o imagerie cerebrală

Mecanisme hemodinamice

1. Tratamentul antiplachetar

Apirina este propusă de rutină în toate DACE, chiar și în cele intracraniene cu ischemie cerebrală pentru a reduce în raport cu heparina riscul hemoragic [27].

2. Tromboliza

DACC nu sunt o contraindicație de a utiliza tromboliza intravenoasă; rt-PA în studiul NINDS a demonstrat un beneficiu al acestui tratament în primele 3 ore ale infarctului cerebral [45-46].

3. Tratamentul intervențional

Locul tratamentului chirurgical în cazul DACC este foarte redus. Chirurgia reparatorie precoce a ACI disecată are loc numai în cazul unei chirurgii dificile distale, la un pacient care a avut un infarct cerebral recent. Chirurgia are mai multe avantaje în cazul AV intracraniene cu HSA pentru a evita recidivele care pot fi letale. Angioplastia-stenting a fost obiectivul mai multor studii mici recente în cazul disecțiilor extracraniene cu 2 tipuri diferite de indicații:

- „preventive” la pacienții cu stenoză sau ocluzie de ACI, fără ocluzie la nivel intracranian, care se agravează în pofida tratamentului medicamentos [47].

- „curative” la pacienții care au o ocluzie recentă de ACM înainte de a efectua *in situ* o dezobstrucție mecanică sau trombolitică [46].

IX. Recidivele

Recidivele sunt definite prin survenirea unei noi disecții la nivelul aceleiași artere (foarte rar în același loc) sau pe artere diferite. Riscul de recidivă în prima lună este estimat la 0-25% [24]. Riscurile de recidivă tardivă foarte rar depășesc 3-4 ani [24, 48, 49].

Caz clinic:

Pacient R., 67 de ani, a fost consultat la data de 14/06/2014 în Centrul de Urgențe Cefalei, Spitalul Lariboisière, Paris pentru o cefalee persistentă de trei zile de instalare progresivă în hemisferul stâng cu cervicalgii, fără tulburări vizuale, fără greață, fără vomă, minime tulburări de deglutiție (s-a înecat de câteva ori cu solide și lichide în timpul meselor), fără alte tulburări neurologice. A nota că cefaleea nu ceda la paracetamol. Cu 5 zile în urmă, pacientul a participat activ la demenajarea apartamentului, purtând mai multe cutii pe umăr.

Pacientul este pensionar, ex-profesor la facultatea de științe, căsătorit, are 2 copii. Ca antecedente medicale prezintă o ptoză congenitală cu tulburări de presbiție și convergență a ochiului drept, dislipidemie tratată cu provastatină și o hernie inghinală operată

la vârsta de 20 de ani. Pacientul n-a acuzat și nu s-a adresat niciodată la medicul neurolog sau de familie pe motiv de cefalei. A efectuat sevrajul fumatului în 2011 (60 pachete/an).

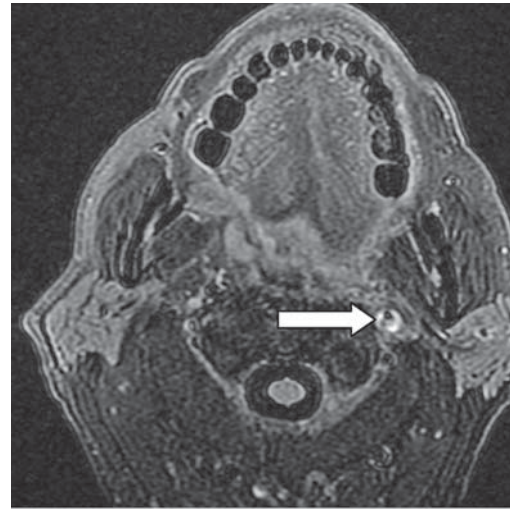
Examenul neurologic: Pacient conștient, orientat în timp și spațiu, cu un scor GSG 15. Cefalee în hemisferul stâng și cervicalgii, SVA 7/10, fără acufene. Nervi cranieni- ptoză congenitală dreaptă, fără alte semne patologice asociate. NIHSS 0. Pacientul a beneficiat de un bilanț sanguin general: normal, a nota LDL colesterol 0,5 g/l, glicemia 5,5 mmol/l și hemoglobina glicată 5,5%.

TC (scanner cerebral fără injectare): normal. *Scanner cerebral cu injectare cu implicarea vaselor gâtului (TSA- trunchiul supra-aortic):* disecție a ACI stângi nivel intrapetros. Aneurism sacciform la originea segmentului A2. *IRM cerebral și ARM cerebral Willis cu TSA FAT/SAT:* disecție a ACI stângi nivel intrapetros, aneurism al joncțiunii A1-A2 stângi, aneurism infundibular carotidian drept. *Doppler TSA și TC:* flux normal bilateral. *Doppler al arțelilor renale:* normal.

Pacientul de la începutul spitalizării a beneficiat de un tratament anticoagulant eficace, Lovenox curativ (heparină cu masă moleculară mică), apoi, Previscan (Fluindione- tratament antivitamina K) 20 mg, 1 cp/zi cu un INR între 2 și 3. În pofida faptului că pacientul era anticoagulat pe parcursul spitalizării, starea lui s-a agravat cu instalarea unei dizartrii, disfonii și tulburărilor de deglutiție, paralizia vălului palatin, cu degradare progresivă, implicarea compresivă a nervilor XII și IX.

În fața acestui tablou a fost efectuat în urgență un Scanner cerebral cu injectare TSA de control, care a confirmat majorarea disecției carotidiene stângi până la nivel infrapetros. Scor NIHSS 1, Scor Rankin 2, handicap minor. În cadrul tulburărilor de deglutiție importante pe cale endoscopică a fost efectuată gastrostomia, la data de 07/07/2014 cu un rezultat foarte bun, cu administrarea primului pachet de Nutrison (nutriment enteral) cu două zile mai târziu. Pe plan terapeutic pacientul a ramas sub tratament cu anticoagulante: Previscan 20 mg pe zi, Innoep 14 000/0,7 ml, s/c (tinzapirină sodică) 1 injectare pe zi (INR între 2-3). După câteva luni de lucru intens cu ortofonistul și adaptarea tratamentului anticoagulant, pacientul a recuperat întregul său deficit, cu ablația gastrostomei fără particularități la data de 11/09/2014.

Pacientul va rămâne la evidența medicului neurolog pentru o perioadă mai îndelungată, cu efectuarea examenelor de control și adaptarea tratamentului. Cercetările efectuate pentru eliminarea unei displazii fibromusculare au fost negative, astfel încât cauza acestei disecții a fost considerată, fiind mai probabil, secundară unui traumatism.



Imaginea 1: Scanner injectat TSA și Willis (secvență axială) cu vizualizarea disecției CI stângi, nivel intrapetros.
 Imaginea 2: IRM și ARM TSA FAT/SAT, Willis (secvență axială), cu confirmarea diagnosticului.

Concluzii

Diagnosticul de disecție a unei artere cervico-cerebrale poate fi evocat la un pacient care prezintă sau nu, sindromul Claude Bernard-Horner, acufene, implicarea nervilor cranieni, o cecitate monoculară tranzitorie, sau accidente ischemice cerebrale asociate de cefalei și cervicalgii, în urma unui traumatism, unor mișcări neobișnuite ale gâtului sau spontan. Realizarea examenelor complementare de urgență (IRM și angio-IRM cerebral, Doppler al arterelor cervicale și cerebrale transcraniene) permit confirmarea diagnosticului și debutarea tratamentului cât mai rapid posibil pentru a evita manifestarea unui accident ischemic cerebral sau ocular, care poate surveni până la o lună după apariția primelor simptome ale disecției.

Bibliografie

1. Bogousslavsky J., Despland P.A., Regli F. Spontaneous carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol* 1987; 44: 137-40.
2. Nedeltchev K., Auf der Maur T., Georgiadis D. *et al.* Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 191-5.
3. Hart R.G., Easton J.D. Dissections of cervical and cerebral arteries. *Neurol Clin* 1983; 1: 155-82.
4. Arnold M., Boussier M.G., Fahrni G. *et al.* Vertebral artery dissection. Presenting findings and predictors of outcome. *Stroke* 2006; 37: 2499-503.
5. Marcel Arnold, Urs Fischer, Marie-Germaine Boussier. Dissections des artères extra et intracrâniennes. *Traité de Neurologie. Accidents vasculaires cérébraux 03/2009*; 443-469.
6. Schievink W.I., Mokri B., Whisnant J.P. Internal carotid artery dissection in a community. Rochester, Minnesota, 1987-1992. *Stroke* 1993; 24: 1678-80.
7. Giroud M., Foyolle H., Andre N. *et al.* Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 57: 1443.
8. Farrell M.A., Gillbert J.J., Kaufmann J.C.F. Fatal intracranial arterial dissection: clinical pathological correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 111-21.
9. Arnold M., Camus-Jacqmin M., Stapf C. *et al.* Post-partum cervicocephalique dissection. *Stroke* 2008; in press.
10. J. Mawet, M. Boukobza, J. Franc, M. Sarov, M. Arnold, MG. Boussier, A. Ducros. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients. *Neurology* 2013;81:821-824.
11. Grau A.J., Brandt T., Buggle F. *et al.* Association of cervical artery dissection with recent infection. *Arch Neurol* 1999; 56: 851-6.
12. Guillon B, Berthet K, Benslamia L, Bertrand M, Boussier MG, Tzourio C. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *Stroke* 2003; 34: 79-81.
13. Longoni M., Grond-Ginsbach C., Grau A.J. *et al.* The ICAM-1 E 469 K gene polymorphism is a risk factor for spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2006; 66: 1273-5.
14. Tzourio C., Benslamia L., Guillon B. *et al.* Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology* 2002; 59: 435-7.
15. Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E. *et al.* Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke* 2007; 38: 3145-51.
16. Tzourio C., El. Amrani M., Robert L., Alperovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann Neurol* 2000; 47: 648-51.
17. Kloss M., Wiest T., Hyrenbach S. *et al.* MTHFR 677TT genotype increases the risk for cervical artery dissections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 951-2.
18. Pezzini A., Del Zotto E., Archetti S. *et al.* Plasma homocysteine concentration, C677T MTHFR genotype, and 844ins68bpCBS genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and arterothrombotic stroke. *Stroke* 2002; 33: 664-9.
19. Arauz A., Hoyost L., Cantu C. *et al.* Mild hyper-

homocysteinemia and low folate concentrations as risk factors for cervical arterial dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 210-4.

20. Vila N., Millan M., Ferrer X., Riutort N., Escudero D. Levels of alpha1-antitrypsin in plasma and risk of spontaneous cervical artery dissections: a case-control study. *Stroke* 2003; 34: E168-9.

21. Pezzini A., Caso V., Zanferrari C. *et al.* Arterial hypertension as risk factor for cervical artery dissection: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 95-7.

22. Schievink W.I., Michels V.V., Piepgras D.G. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders: a review. *Stroke* 1994; 25: 889-903.

23. Kuhlensämeier G., Friedrichs F., Kis B. *et al.* Association between single nucleotide polymorphisms in the lysyl oxidase-like 1 gene and spontaneous cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24:343-8.

24. Schievink W.I., Mokri B., Piepgras D.G., Kuiper J.D. Recurrent spontaneous arterial dissections: risk in familial versus nonfamilial disease. *Stroke* 1996; 27: 622-4.

25. Schievink W.I., Michels V.V., Mokri B., Piepgras D.G., Perry H.O. A familial syndrome of arterial dissection with lentiginosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 576-9.

26. Schievink W.I., Mokri B. Familial aorto-cervico-cephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve. *Stroke* 1995; 26: 1935-40.

27. Bassetti C., Bogousslavsky J., Eskenasy-Cottier A.C., Janzer R.C., Regli F. Spontaneous intracranial dissection in the anterior circulation. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 170-4.

28. Chaves C., Estol C., Esnaola M.M. *et al.* Spontaneous intracranial internal carotid artery dissection. *Arch Neurol* 2002; 59: 977-81.

29. Chaves C., Estol C., Esnaola M.M. *et al.* Spontaneous intracranial internal carotid artery dissection: report of 10 patients. *Arch Neurol* 2002; 59: 977-81.

30. Mokri B., Houser O.W., Sandok B.A., Piepgras D.G. Spontaneous dissections of the vertebral arteries. *Neurology* 1988; 38: 880-5.

31. Mas J.L., Bousser M.G., Hasboun D., Laplane D. Extracranial vertebral arteries dissections: a review of 13 cases. *Stroke* 1987; 18: 1037-47.

32. Garnier P., Demasles S., Januel A.C., Michel D. Intracranial extension of extracranial vertebral artery dissections. A review of cases. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 679-84.

33. Mas J.L., Henin D., Bousser M.G., Chain F., Hauw J.J. Dissecting aneurysm of the vertebral artery and cervical manipulation: a case report with autopsy. *Neurology* 1989; 39: 512-5.

34. Arnold M., Bousser M.G. Clinical Manifestations of vertebral artery dissection. *Handbook on cerebral artery dissection. Front Neurol Neurosci (Basel, Kerger)* 2005; 20: 77-86.

35. Yamaura A., Watanabe Y., Saeki N. Dissecting aneurysms of the intracranial vertebral artery. *J Neurosurg* 1990; 72: 183-8.

36. Hosoya T., Adachi M., Yamaguchi K., Haku T., Kayama T., Kato T. Clinical and neuroradiological features of intracranial vertebrobasilar artery dissection. *Stroke* 1999; 30: 1083-90.

37. Hosoda K., Fujita S., Kawaguchi T. *et al.* Spontaneous dissecting aneurysms of the basilar artery presenting with a subarachnoid hemorrhage. Report of two cases. *J Neurosurg* 1991; 75: 628-33.

38. Baumgartner R.W., Arnold M., Baumgartner I. *et al.* Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology* 2001; 57: 827-32.

39. Mas J.L., Goeau C., Bousser M.G., Chiras J., Verret J.M., Touboul P.J. Spontaneous dissecting aneurysm of the internal carotid and vertebral arteries. Two cases reports. *Stroke* 1985; 16: 125-9.

40. Dittrich R., Nassenstein J., Bachmann R. *et al.* Polyarterial clustered recurrence of cervical artery dissection seems to be the rule. *Neurology* 2007; 69: 180-6.

41. Amarenco P., Seux-Levieil M.L., Cohen A., Levy C., Touboul P.J., Bousser M.G. Carotid artery dissection with renal infarcts. Two cases. *Stroke* 1996; 25: 2488-91.

42. Stanley I., Sharma V.K., Tsvigoulis G., Lao A.Y., Alexandrov A.V. Painless aortic dissections with unusual extension into intracranial internal carotid arteries. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 314-5.

43. Shan G.V., Quint D.J., Trobe J.D. Magnetic resonance imaging of suspected cervicocranial arterial dissections. *J Neuro Ophthalmol* 2004; 24: 315-8.

44. Yang C.W., Carr J.C., Futterer S.F. *et al.* Contrast-enhanced MR angiography of the carotid and vertebral basilar circulations. *AJNR* 2005; 26:2095-101.

45. Arnold M., Nedeltchev K., Sturzenegger M. *et al.* Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery. *Arch Neurol* 2002; 59: 549-53.

46. Lavallée P.C., Mazighi M., Saint-Maurice J.P. *et al.* Stent-assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2007; 38: 2270-4.

47. Cohen J.E., Leker R.R., Gotkine M., Gomori M., Ben-Hur T. Emergent stenting to treat patients with carotid artery dissection: clinically and radiologically directed therapeutic decision making. *Stroke* 2003; 34: 254-7.

48. Kremer C., Mosso M., Georgiadis D. *et al.* Carotid dissection with permanent and transient occlusion or severe stenosis. Long-term outcome. *Neurology* 2003; 60: 271-5.

49. Touzé E., Gauvrit J.Y., Moulin T., Meder J.F., Bracard S., Mas J.L. Multicenter survey on natural history of cervical artery dissection. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology* 2003; 61: 1347-51.

DISREFLEXIA AUTONOMĂ LA PACIENT CU TRAUMATISM VERTEBRO-MEDULAR LA NIVELUL C4-C5 – CAZ CLINIC

Aliona Cucovici¹ – cercetător științific, Oleg Pascal^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ.,
Valeria Robu^{1,2} – medic rezident, Tatiana Musteață¹ – cercetător științific,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie¹,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Neurologie²

Rezumat

Disreflexia autonomă este o urgență medicală care se întâlnește la pacienții cu traumatism vertebro-medular cu leziunea mai sus de nivelul Th6. În articol este descris cazul clinic cu prezentarea manifestărilor clinice și factorului trigger care a condiționat dezvoltarea acestui fenomen.

Cuvinte-cheie: disreflexia autonomă, traumatism vertebro-medular

Summary. Autonomic dysreflexia in patient with spinal cord injury at C4-C5 level – Case report

Autonomic dysreflexia is a medical emergency in patients with spinal cord injury above the T6 level. In this article is presented the case report with clinical manifestations of autonomic dysreflexia and the trigger factor which led to the development of this phenomenon.

Key words: autonomic dysreflexia, spinal cord injury

Резюме. Автономная дисрефлексия у пациента с повреждением спинного мозга на уровне C4-C5 - клинический случай

Автономная дисрефлексия является неотложным состоянием, которое встречается у пациентов с повреждением спинного мозга выше уровня Т6. В статье представлен клинический случай с описанием клинических проявлений и триггерного фактора, который привел к развитию данного феномена.

Ключевые слова: автономная дисрефлексия, травма спинного мозга

Actualitatea temei. Disreflexia autonomă (DA) este un fenomen determinat de răspunsul reflex exagerat al sistemului vegetativ simpatic care se întâlnește la persoanele cu leziuni ale măduvei spinării la nivelul vertebral Th6 sau mai sus, manifestându-se prin majorarea tensiunii arteriale ce induce complicații severe ca infarct miocardic, edem pulmonar, convulsii, accident vascular cerebral și deces [2,5,8]. Prevalența DA în SUA variază aproximativ de la 48% - la 90% dintre pacienții cu traumatism vertebro-medular (TVM) mai sus de nivelul Th6 [6]. În funcție de severitate DA poate fi divizată în forma ușoară, când tensiunea arterială sistolică crește cu până la 40 mm Hg față de valorile normale, DA moderată - tensiunea arterială sistolică crește cu 40 mm Hg mai sus de valorile normale, dar nu depășește 180 mm Hg și DA severă - tensiunea arterială sistolică crește peste 180 mm Hg [6, 9, 10]. Conform datelor din literatura de specialitate personalul medical antrenat în asistența medicală și de reabilitare a pacienților cu TVM este insuficient informat despre fenomenul DA, ceea ce poate pune în pericol viața acestor pacienți [1,3]. Situație similară se atestă și în Republica Moldova ceea ce justifică actualitatea prezentării acestui caz clinic.

Caz clinic

Pacientul I., 33 ani, spitalizat în secția Neurochirurgie Spinală a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie la data de 08.06.2014 cu acuze la limitarea

severă a mișcărilor în membrele superioare și lipsa mișcărilor active în membrele inferioare, dureri în regiunea cervicală, greață, vomă, lipsa controlului asupra micțiunii și a defecației în urma suportării unui traumatism vertebro-medular prin plonjare în apă. Examenul neurologic a constatat următoarele: Starea de conștiență clară. Glasgow Coma Scale - 15 puncte. Motilitatea: dipareză severă, paraplegie flasacă. Sensibilitatea: hipoestezie tip conductiv la nivelul C5 - Th1, anestezie tip conductiv de la nivelul Th 2. Tulburări sfincteriene de tip retenție de urină și materii fecale. La data de 08.06.2014 pacientul a fost examinat prin tomografia computerizată (CT) a coloanei vertebrale cervicale (fig. 1).

La data de 09.06.2014 s-a efectuat intervenția chirurgicală de reducere a luxației și fixarea anterioară la nivelul C4 – C5. Datele CT efectuate în perioada postoperatorie sunt reprezentate în figura 2.

Examenul neurologic efectuat la un interval de 7 luni de la TVM a constatat o dinamică pozitivă a statusului neurologic. Paraplegia a regresat în parapareză spastică moderată, iar dipareza severă s-a redus până la dipareză moderată. Se mențin dereglările sfincteriene. Pacientul prezenta un sindrom algic violent, cu caracter arzător în regiunea bazinului și a membrilor inferioare, interpretat ca durere neuropată centrală. Pe parcursul tratamentului de reabilitare în secția Neurorecuperare la pacient au fost documentate salturi

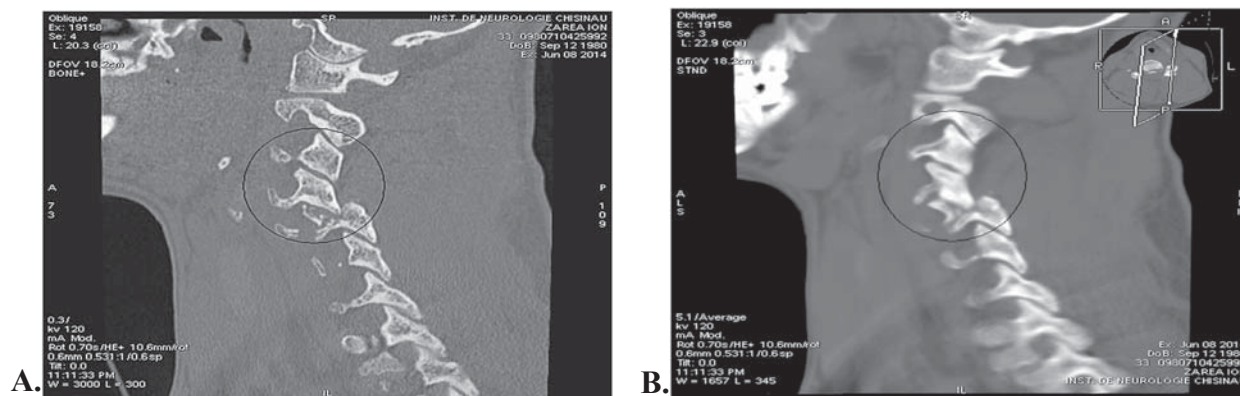


Fig. 1. **A, B.** Tomografie computerizată a coloanei vertebrale cervicale până la intervenția chirurgicală. Fractura porțiunii posterioare a corpului vertebral C4, a pedicolului vertebral stâng și a țesuturilor ipsilaterale de la acest nivel. Anterospondilolisteza C4 ~5mm.

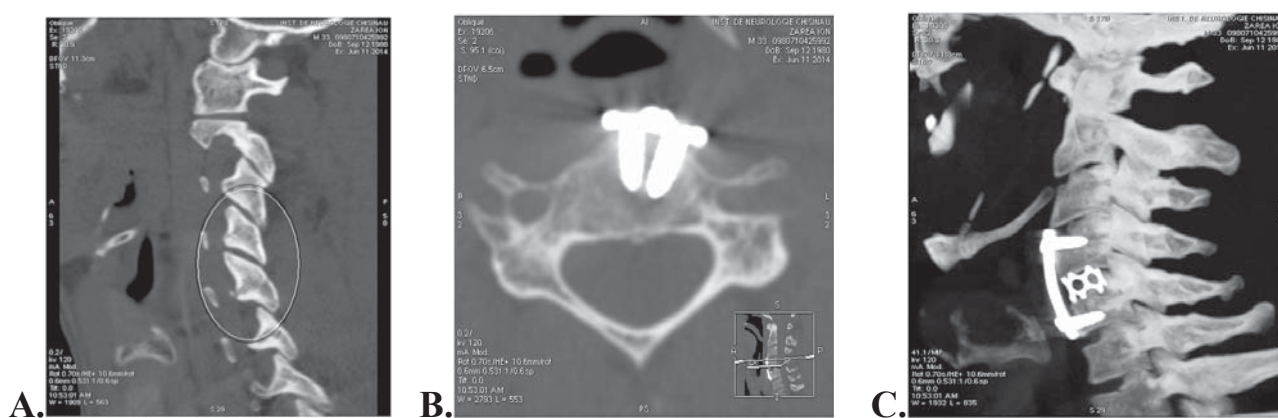


Fig. 2. **A, B, C.** Tomografie computerizată a coloanei vertebrale, regiunea cervicală după intervenția chirurgicală de reducere a luxației și fixarea anterioară la nivelul C4 – C5. Stare postoperatorie după anterospondilodeză cu plăci și șuruburi metalice C4-C5, plus aplicarea „cage”-ului intersomatic la acest nivel.

ale tensiunii arteriale până la 160/100 mmHg, însoțite de creșterea frecvenței contracțiilor cardiace – 95 bătăi/min, eritem și transpirații abundente la nivelul feței, gâtului și a porțiunii superioare a toracelui până la linia intermamelonară, paloarea tegumentelor mai jos de acest nivel. În cadrul examinării obiective a pacientului s-a constatat blocarea cateterului Foley. S-a efectuat cateterizarea repetată a vezicii urinare cu evacuarea a 900 ml de urină. Peste 10 minute starea generală a pacientului s-a ameliorat prin scăderea tensiunii arteriale (TA) până la valorile 125/75 mm Hg. Au dispărut eritemul și transpirațiile.

Discuții

Conform literaturii de specialitate, cazul clinic descris poate fi considerat drept manifestare a fenomenului DA indusă de distensia vezicii urinare la pacient cu TVM [4,9]. Creșterea TA constatată la pacient este cea mai frecventă și periculoasă manifestare clinică a DA. Potrivit datelor din literatură, HTA la acești pacienți necesită un management medical precoce în vederea prevenirii eventualelor complicații severe, precum infarct miocardic, edem pulmonar, convulsii, accident vascular cerebral și chiar deces

[3,8]. Deși bradicardia este considerată o manifestare frecventă a DA, tahicardia poate fi înregistrată, ca și în cazul descris, în funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient. Managementul medical al pacienților cu DA presupune eliminarea factorului trigger și reducerea promptă a HTA [3, 6]. În cazul prezentat deblocarea cateterului Foley cu reducerea distensiei vezicii urinare au fost suficiente pentru combaterea DA. Este important de menționat că TA la pacienții cu TVM este de obicei scăzută, în jur de 90-100/60 mmHg în decubit dorsal cu tendință de micșorare la verticalizarea lor, fapt care trebuie luat în considerație la diagnosticarea fenomenului DA [5, 8]. Studiul efectuat de către C. Jackson și R. Acland în 2011a scos în evidență faptul, că 29 din 70 de reprezentanți ai personalului medical nu dețin nici o informație referitoare la DA [4]. McGillivray și colaboratorii săi consideră că promovarea cunoștințelor privind diagnosticarea precoce și managementul medical adecvat al DA sunt de o importanță majoră în prevenirea dezvoltării complicațiilor severe la pacienții cu TVM la nivelul Th6 și mai sus [4, 7].

Concluzii

Cazul clinic descris ilustrează fenomenul DA la pacientul cu traumatism vertebro-medular cu leziunea mai sus de nivelul Th6. Dezvoltarea DA a fost cauzată de distensia vezicii urinare în urma blocării cateterului Foley și manifestată prin: elevarea tensiunii arteriale, tahicardie, eritem și transpirații abundente mai sus de nivelul leziunii, paloarea tegumentelor mai jos de acest nivel. Astfel, a fost diagnosticată forma ușoară a DA. Diagnosticul precoce și managementul adecvat al acestui fenomen este foarte important în practica medicală în vederea prevenirii complicațiilor severe, inclusiv decesul acestor pacienți. Este extrem de importantă cunoașterea fenomenului DA de către pacienți, îngrijitorii și rudele acestora cu instruirea lor respectivă.

Bibliografie

1. Brown R., Burton A., Macefield V.G. Input-output relationships of a somatosympathetic reflex in human spinal injury. *Clin Auton Res*. Apr 18 2009.
2. Cormier C.M., Mukhida K., Walker G., Marsh D.R. Development of autonomic dysreflexia after spinal cord injury is associated with a lack of serotonergic axons in the intermediolateral cell column. *J Neurotrauma*. Oct 2010;27(10):1805-18.
3. Curt A., Nitsche B., Rodic B., Schurch B., Dietz V. Assessment of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. May 1997;62(5):473-477.
4. Jackson C.R., Acland R. Knowledge of autonomic dysreflexia in the emergency department. *Emerg Med J* 2011, 28(10):866-869.
5. Huang Y.H., Bih L.I., Liao J.M., Chen S.L., Chou L.W., Lin P.H. Blood pressure and age associated with silent autonomic dysreflexia during urodynamic examinations in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. Dec 11 2012.
6. Krassioukov A., et al. A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(4):682-695.
7. McGillivray C.F., Hitzig S.L., Craven B.C., Tonack M.I., Krassioukov A.V. Evaluating knowledge of autonomic dysreflexia among individuals with spinal cord injury and their families. *J Spinal Cord Med* 2009, 32(1):54-62.
8. Milligan J., Lee J., McMillan C., Klassen H. Autonomic dysreflexia: recognizing a common serious condition in patients with spinal cord injury. *Can Fam Physician*. Aug 2012;58(8):831-5.
9. Schottler J., Vogel L., et al. Patient and caregiver knowledge of autonomic dysreflexia among youth with spinal cord injury. *Spinal Cord*. Mar 10 2009.
10. Teasell R.W., et al. Cardiovascular consequences of loss of supraspinal control of the sympathetic nervous system after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(4):506-516.

OSIFICAREA HETEROTOPICĂ ÎN TRAUMATISMUL VERTEBRO-MEDULAR (Caz clinic)

**Tatiana Musteață¹ – cercetător științific stagiar, Oleg Pascal^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ.,
Olga Golubev² – medic rezident, Aliona Cucovici¹ – cercetător științific stagiar,
Ala Ababii¹ – medic neuroreabilitolog,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie¹,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Neurologie²**

Rezumat

Osificarea heterotopica neurogena este formarea anormală a osului în țesuturile moi, ca urmare a leziunii măduvei spinării sau traumatismului cerebral. Descrierea cazului clinic a inclus prezentarea manifestărilor clinice, datelor investigațiilor imagistice și evaluarea factorilor predispozanți în dezvoltarea OHN.

Summary. Neurogenic heterotopic ossification in vertebro-medullar trauma (Clinical case)

Neurogenic heterotopic ossification is an abnormal formation of bone in soft tissues due to spinal cord injury or brain trauma. The clinical case presentation includes clinical manifestations, imagistic investigations as well as predisposing factors of OHN development.

Резюме. Нейрогенное гетеротопическое окостенение у пациента с позвоночно-спинно-мозговой травмой (Клинический случай)

Нейрогенное гетеротопическое окостенение (НГО) является аномальным образованием кости в мягких тканях в отдаленном периоде спинно-мозговой или черепно-мозговой травмы. В описании клинического случая представлены клинические проявления, данные дополнительных методов обследования, а также предрасполагающие факторы развития НГО.

Introducere. Osificarea heterotopică neurogenă (OHN) este o formare anormală a osului în țesuturile moi în jurul articulațiilor extremităților paralizate, ca urmare a leziunii măduvei spinării sau traumatismului cerebral [1]. OHN se întâlnește în 20-29% la pacienții cu leziuni ale măduvei spinării și 5-20% la cei cu leziuni traumatice cerebrale [4]. Această patologie provoacă durere, anchiloză, tulburări vasculare, compresii nervoase și a vaselor, cu creșterea în continuare a morbidității pacientului [5]. Problema osificării heterotopice este puțin elucidată în literatura de specialitate [3] și insuficient cunoscută de către personalul medical, ceea ce justifică prezentarea cazului clinic descris.

Caz clinic. Pacientul R., 20 de ani, a fost spitalizat în secția Neurorecuperare a INN în perioada 26.01.2015 - 07.02.2015 cu dipareză moderată, paraplegie spastică, dereglări sfincteriene de tip incontinență parțială de urină și chemări imperioase la micțiune. La data de 08.06.2014 pacientul a suportat un traumatism vertebro-medular (TVM) cervical prin plonjare în apă, în urma căruia s-a instalat o tetraplegie, dereglări sfincteriene de tip retenție de urină. În mod urgent pacientul a fost spitalizat în secția Neurochirurgie spinală a INN, unde s-a efectuat intervenția neurochirurgicală: Disectomie C5-C6, corpectomie C5, corporodeză anterioară cu cage metalic de titan și fixare cu plastină anterioară de titan. În perioada postoperatorie s-a constatat o evoluție pozitivă prin regresia tetraplegiei în dipareză moderată cu paraplegie inferioară. Ulterior s-a dezvoltat spasticitate severă în membrele inferioare, s-au redus parțial dereglările sfincteriene. Examenul obiectiv efectuat la spitalizarea în secția Neurorecuperare a scos în evidență limitarea severă a mișcări-

lor pasive în articulația coxo-femurală stângă. Concomitent s-a observat edem, roșeață și hipertermie a tegumentelor coapsei stângi. Luând în considerație imobilizarea prelungită a pacientului la pat, cu scopul excluderii trombozei venelor profunde, a fost efectuat examenul Doppler Duplex a vaselor membrelor inferioare, care a determinat edem interstițial la nivelul ambelor membre inferioare, proximal, mai exprimat pe stânga, tromboză în sistemul venos profund în segmentul femuro-popliteu bilateral. Examenul radiologic a diagnosticat o luxație-rotatie a capului osului femural pe stânga cu formarea unei hiperostoze în conglomerat, adiacent articulației (Fig. 1).

Tomografia computerizată a pelvisului a pus în evidență un conglomerat masiv de calciu depus în țesuturile moi în regiunea osului iliac anterior cu extinderea anterioară spre osul femural.

Luând în considerație prezența sindromului neurologic de afectare medulară, evoluția progresivă a spasticității în membrele inferioare, dezvoltarea edemului interstițial, indurația și eritemul în regiunea coapselor, limitarea progresivă a mișcărilor pasive în articulația coxo-femurală cu modificări imagistice sugestive pentru osificarea heterotopică neurogenă, a fost efectuat diagnosticul diferențial dintre următoarele maladii: formațiune de volum ce formează țesutul osos, osteodisplazie osoasă, osteoma spongi-oasă, hemangiom intraosos, condrom, condrosarcom, tromboză venoasă profundă, fractură și hematom. Cu scop de diagnostic diferențial pacientul a fost investigat prin tomoangiografia computerizată a bazinului mic cu administrarea substanței de contrast Iopomiro, care a determinat în fosa iliacă stângă o formațiune de volum masiv osificată cu răspândirea de la osul iliac

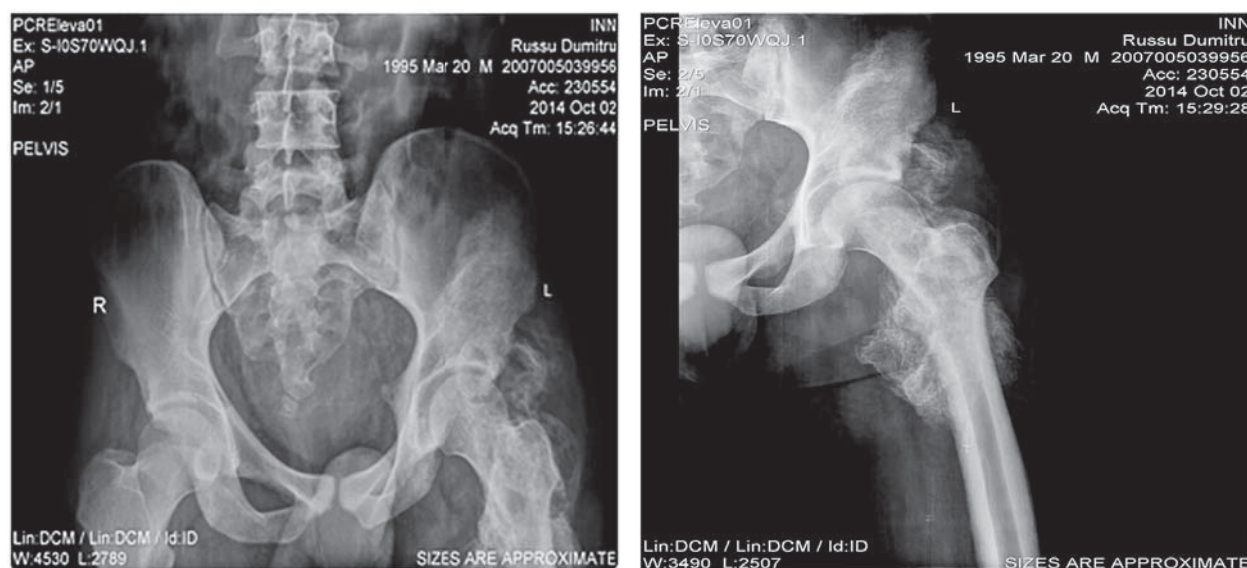


Fig. 1. Radiografia oaselor bazinului și osului femoral stâng.

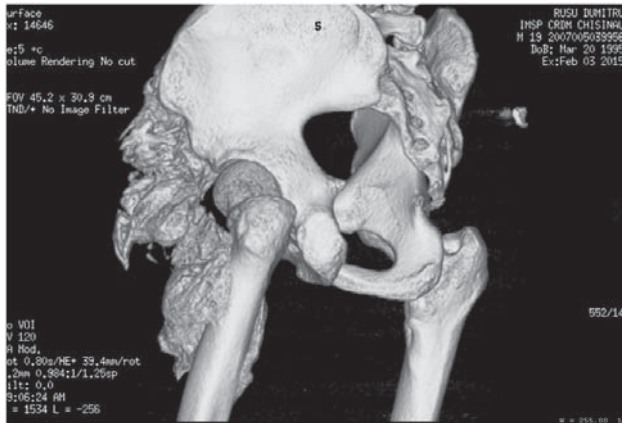


Fig. 2. CT a bazinului, incidență frontală.

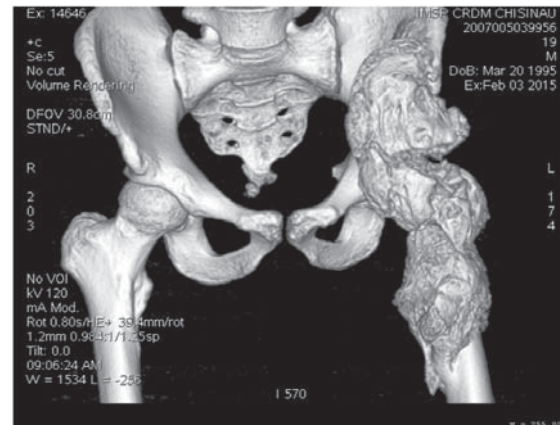


Fig. 3. CT a bazinului, incidență axială.

stâng până la 1/3 superioară a osului femoral (Fig. 2,3).

Formațiunea este bine vascularizată, are dimensiuni de 80x102x236 mm cu densitatea 54 UH și 500 UH și, este localizată în țesuturile moi, aderând intim la osul iliac stâng și 1/3 superioară a osului femoral (Fig. 4).

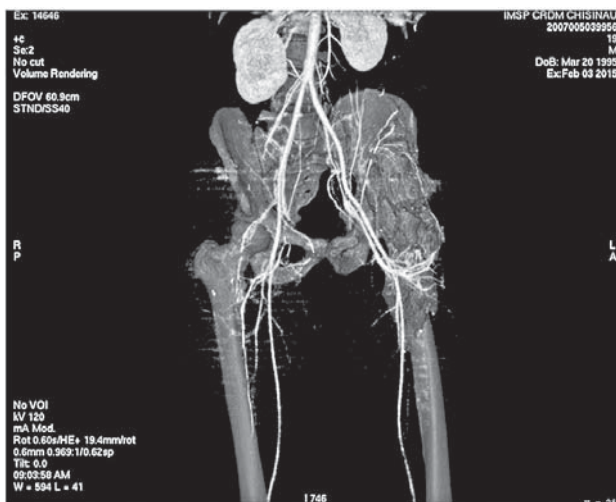


Fig. 4. CT-angio a bazinului.

În rezultatul examenului clinic, evoluției maladiei și investigațiilor complementare s-a stabilit diagnosticul de OHN. În procesul de diagnostic diferențial s-a luat în considerație faptul că, formațiunile de volum enumerate mai sus, ce formează țesut osos, implică nemijlocit elementele osteoarticulare, pe când în cazul osificării heterotopice neurogene formarea țesutului osos ectopic are loc în țesuturile moi.

Discuții. OHN reprezintă o stare patologică care a fost identificată pentru prima dată la soldații răniți, cu leziuni ale coloanei vertebrale în timpul primului război mondial [2]. Literatura de specialitate indică incidența mai mare a acestui fenomen în cazul leziunilor complete ale măduvei spinării, imobilizare prelungită, la pacienții în comă de lungă durată, pre-

cum și la cei cu spasticitate severă, tromboză venoasă profundă, hipercalcemie și hematoame, care conduc la activarea osteoclastelor [3]. Cea mai frecventă localizare a OHN este articulația șoldului (70-97%) în regiunea anterioară (m.m. flexorii) sau medială (m.m. adductorii) [4].

Concluzii. Descrierea cazului clinic a inclus prezentarea investigațiilor imagistice și evaluarea factorilor predispozanți în dezvoltarea OHN descriși în literatura de specialitate, precum: imobilizare prelungită (mai mult de 10 săptămâni), spasticitate severă în membrele inferioare, edem interstițial la nivelul membrelor inferioare, tromboză venoasă profundă în segmentul femuro-popliteu bilateral. Cunoașterea acestui fenomen și diagnosticarea lui precoce este foarte importantă în managementul recuperator al pacienților cu TVM în vederea obținerii funcționalității lor optime.

Bibliografie

1. Brooker A.F., Bowerman J.W., Robinson R.A., Riley L.H., Jr Ectopic ossification following total hip replacement: incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am.* 1973;55:1629–1632.
2. Schurch B., Dollfus P. The ‘Dejerines’: an historical review and homage to two pioneers in the field of neurology and their contribution to the understanding of spinal cord pathology. *Spinal Cord* 1998; **36**: 78-86.
3. Forsberg J.A., Pepek J.M., Wagner S., et al. Heterotopic Ossification in High-Energy Wartime Extremity Injuries: Prevalence and Risk Factors. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2009; **91**: 1084-1091.
4. Aubut J.A., Mehta S., Cullen N., et al. A comparison of heterotopic ossification treatment within the traumatic brain and spinal cord injured population: An evidence based systematic review. *NeuroRehabilitation* 2011; **28**: 151-160.
5. Genet F., Chehensse C., Jourdan C., et al. Impact of the operative delay and the degree of neurologic sequelae on recurrence of excised heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2012; **27**: 443-448.

CAZ CLINIC: SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ CU DEBUT PRECOCE

Mihail Gavriiliuc¹ – dr. hab. în medicină, profesor universitar, Catedra Neurologie,
Natalia Şalari² – asistent universitar, catedra Neurologie,
Elena Manole¹ – dr. în medicină, conferenţiar universitar, Catedra Neurologie,
Andrei Filioglo³ – medic-rezident neurolog, Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie,
Olga Gavriiliuc³ – medic-rezident neurolog, Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie
e-mail: olgagavriiliuc@yahoo.com, tel. +37369043182(mob.)

Rezumat

În formele sporadice de scleroză laterală amiotrofică bărbaţii sunt mai des afectaţi decât femeile şi debutul maladiei este în mediu la vârsta de 50 de ani în formele familiale şi, peste 60 de ani în formele sporadice. Totuşi, observaţiile clinice şi studiile genetice demonstrează că există o variabilitate considerabilă în expresia fenotipică a acestei maladii. În acest articol prezentăm cazul unei paciente de 43 de ani cu scleroză laterală amiotrofică posibilă, evoluţie progresivă.

Cuvinte-cheie: scleroză laterală amiotrofică, SLA, debut precoce

Summary: Amyotrophic lateral sclerosis with early onset (Case report).

In sporadic forms of amyotrophic lateral sclerosis men are more often affected than women and the average disease onset is at the age of 50 years in family forms and over 60 years in sporadic forms. However, clinical observations and genetic studies show that variability in phenotypic expression of the disease is large. In this article we present the case of a 43-year-old woman with possible amyotrophic lateral sclerosis, progressive evolution.

Key-words: amyotrophic lateral sclerosis, ALS, early onset

Резюме: Боковой амиотрофический склероз с ранним началом (Клинический случай)

Спорадические формы бокового амиотрофического склероза поражают чаще мужчин чем женщин, возраст начала заболевания в среднем составляет 50 лет при наследственных и 60 лет при спорадических формах болезни. Однако, клинические наблюдения и генетические исследования указывают на значительную вариабельность фенотипических проявлений данного заболевания. В данной статье представлен клинический случай женщины 43 лет с возможным боковым амиотрофическим склерозом, медленно прогрессирующим течением.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, БАС, раннее начало

Introducere

Scleroza laterală amiotrofică (SLA), cunoscută şi ca boala neuronului motor, este o maladie fatală la 3-4 ani de la debut, caracterizată prin degenerare progresivă a neuronilor motori centrali (NMC) şi periferici (NMP). Incidenţa anuală a bolii este de aproximativ 2/100.000 locuitori în timp ce prevalenţa se apropie de 5/100.000 locuitori. În Republica Moldova se estimează 10 – 20 cazuri noi pe an.

Regiunile preferenţiale de afectare neuronală în SLA sunt NMC din cortexul motor primar şi, NMP bulbospinali. Neuronii din cortexul frontotemporal sunt totuşi deseori afectaţi, fenotipul rezultat va fi în spectrul SLA – demenţă frontotemporală. Implicarea neuronilor motori oculari şi vezico-rectali este rară şi se întâmplă, mai ales, în cazurile de boală cu durată lungă.

La majoritatea pacienţilor debutul bolii este spinal, în jurul vârstei de 60 de ani, cu o slăbiciune asimetrică, nedureroasă într-un membru. Examenul clinic, de obicei, relevă atrofia şi slăbiciunea muşchilor, fasciculaţii, hiper reflexie (sau reflexe înviorate) şi adesea o hipertonie uşoară până la severă [1]. În aproximativ 20% cazuri boala debutează cu slăbiciune în

muşchii bulbari, cu dizartrie, disfagie şi fasciculaţii pe limbă [2].

SLA poate fi sporadică (SLAS) sau familială (SLAF). În prezent sunt descrise peste 40 de gene responsabile de apariţia sindromului de neuron motor, totuşi mai mult de 50% din formele familiale se datorază mutaţiei în genele SOD1 (12 – 23% SLAF) şi C9orf72 (23 - 46% SLAF).

Tabelul 1

Formele SLA şi caracteristicile generale

	Familială	Sporadică
B:F	1:1	1.7:1
Durata medie a bolii (ani)	Bimodală, <2 sau >5	Unimodală, 3-4
% cazuri SLA	10%	90%
Debutul: -vârsta medie	47-52	58-63
-juvenil (<25 ani)	ALS2, SETX, FUS	rară
-bulbar	25%	15%
-membre inferioare	deseori	ocazional

La 60% dintre pacienţii cu debutul bolii între 20 şi 40 de ani simptomatologia este dominată de afectarea NMC şi, relativ puţini dintre aceşti pacienţi (15%) au

debutul bulbar [3]. Chiar și în familiile în care membrii sunt purtători de aceeași mutație, vârsta la debut și variabilitatea progresiei bolii este foarte mare [12].

Diagnosticarea SLA este de obicei simplă dacă pacientul are simptome progresive și generalizate de afectare a NMC și NMP în membrele superioare, membrele inferioare și afectare bulbară, totuși intervalul de timp mediu de la debutul simptomatologiei și până la diagnosticul SLA este de 13-18 luni [4].

Criteriile revizuite El Escorial sunt criteriile de diagnostic folosite în cercetare, în studiile clinice [5].

Criteriile El Escorial au fost considerate prea restrictive pentru a fi utilizate în practica clinică și sunt necorespunzătoare în cazul în care obiectivul este un diagnostic precoce [6]. 25% dintre pacienții cu SLA au fost clasificați ca având SLA suspectă sau posibilă la momentul decesului [7]. Pentru a îmbunătăți sensibilitatea diagnosticului, au fost introduse criteriile Awaji [8], au fost propuse 2 noi recomandări:

1. Datele de afectare clinică și dovezile electrofiziologice au semnificație diagnostică egală.

2. În prezența modificărilor neurogenice cronice la EMG cu ac-electrod, potențialele de fasciculații sunt echivalente cu fibrilațiile și undele pozitive ascuțite în context clinic.

Introducerea criteriilor Awaji au dus la o creștere cu 23% în rândul populației de pacienți clasificați ca având SLA probabilă/definită [9].

Efectuarea testelor de laborator, neuroimagistice și viteza de conducere pe nervi sunt necesare pentru excluderea altor diagnostice. În practica clinică, 2-8% din cazurile aparente de SLA au un alt diagnostic, boală care poate fi tratată în 50% din cazuri [10].

Rezultate

Pacienta A., 43 de ani, a fost internată în Secția Neurourgente în perioada 13.03- 26.03.15 cu acuze la scăderea forței musculare și limitarea volumului mișcărilor active în toate membrele, mai accentuată pe dreapta, fasciculațiile musculare patologice în mușchii brațelor, dereglări de mers și autodeservire, cervicalgie moderat exprimată.

Maladia a debutat în luna februarie 2014 cu episoade de amorțire și slăbiciunea musculară în membrele drepte de scurtă durată, care apărea la schimbări rapide ale temperaturii mediului înconjurător, preponderent la trecerea de la cald la frig. Pe parcurs de 8 luni ulterioare slăbiciunea musculară progresează lent, își capătă caracterul permanent fără perioade de remisie, se accentuează, apar crampe musculare dureroase în mușchii gastrocnemieni. În luna noiembrie 2014 s-a instalat deficitul muscular în membrele din stânga. A fost efectuată investigația prin rezonanța magnetică (IRM) cerebrală (04.11.2014), care a evidențiat hipoplazie a arterei comunicante posteri-

oare pe stânga, lipsa focarelor patologice și IRM a coloanei cervicale (10.11.2014), care a depistat modificări degenerativ- distrofice, instabilitatea segmentelor C3-C4, C4-C5, hernie paramediană de disc pe stânga la nivel C4-C5 (2,2 mm), protruzie posterioară de disc la nivel C5-C6, protruzie laterală de disc la nivel C6-C7.

Pacientei i-a fost indicat tratamentul cu sol. Dexametazon, sol. Pentilin, sol. Cerebrolyzin, sol. Milgamma, tab. Mydocalm, gimnastica curativă, kinetoterapie, care, însă, n-au contribuit la ameliorarea stării. În pofida tratamentului evoluția maladiei a fost progredientă cu accentuarea slăbiciunii musculare și spasticității în toate extremitățile, apariția fasciculațiilor musculare patologice în mușchii brațelor, ceea ce a cauzat internare în Secția Neurourgentă.

Examenul neurologic a evidențiat devierea limbei la protruzie spre dreapta, vălului palatin la contracție spre stânga, prezența semnului palmo- mentonier Marinescu- Radovici bilateral. Atrofie a mușchilor interosoși palmari, deltoizi bilateral. Fasciculații musculare patologice în mușchii brațelor și centurii scapulare. Hipertonus piramidal în toate membrele. Tetrapareza spastică amiotrofică ușoară. Reflexele bicipitale, tricipitale, stilo- radiale, rotuliene, achiliene exagerate, D>S. Semnele Babinski, Hoffman pozitive bilateral. Examinarea altor sisteme a pus în evidență pielonefrită bilaterală cronică, pancreatită cronică recidivantă.

Rezultatele testelor de laborator au fost caracteristice maladiei somatice, probele reumatice negative, hormoni tiroidieni în limitele normei. La examenul ultrasonografic al organelor interne și glandei tiroide se constată schimbări difuze în parenchimul pancreasului, deformarea patologică a sistemelor de calice bilateral, subțierea parenchimului renal bilateral, structura omogenă a glandei tiroide, noduli n-au fost depistate.

Electromiografia a pus în evidență scăderea amplitudinii răspunsului motor pe fibrele n. medianus și n. ulnaris bilateral, scăderea vitezei de conducere pe fibrele n. ulnaris bilateral, scăderea latenței unde F pe fibrele n. medianus bilateral.

Examinarea cu ac- electrod a relevat date pentru proces generalizat de denervare cu potențiale de reinerzare, datele sugestive pentru boala neuronului motor.

Cercetarea neuroimagistică prin IRM-3T Tractografia (DTI) Spinală a pus în evidență herniere discală C4-C5 paramediană pe stânga (4 mm), cu stenoza recesului lateral stâng, herniere discală C6-C7 paramediană pe dreapta (4 mm), în contact cu sacul dural, stenoza recesului lateral pe dreapta, configurarea anatomică în volum deplin, simetric a tracturilor spinale la nivelul medular (Fig. 1).



Fig. 1. IRM-3T Tractografia (DTI) Spinală. Configurarea anatomică în volum deplin, simetric a tracturilor spinale la nivelul medular.

Tabelul 2

Principalele maladii care imită SLA în baza experienței pe aprox 1000 pacienți

Semne predominante	Maladie	Indici - cheie
NMP	Fasciculații benigne	<i>Nu este slăbiciune</i>
	Neuropatie notorie multifocală cu bloc de conducere	<i>Predomină slăbiciunea asupra atrofiei, predilecție pentru extensorii degetelor, încet progresivă</i>
	Amiotrofia neuralgică	<i>Durere severă la debut și stoparea progresării</i>
	Sindrom Kennedy (atrofie musculară spinobulbară)	<i>Progresie foarte încetinită, ginecomastie, fasciculații pe bărbie</i>
	Polineuropatie inflamatorie demelinizantă cronică motor-dominantă	<i>Simetrică, fluctuantă, afectarea sensibilității (moderat), conducerea pe nervi încetinită</i>
	Miozita cu corpi de incluziune	<i>Încet progresivă, predilecție pentru quadricepsi și antebrate mediale, în special cu creatin kinaza serică > 1000 UI/L</i>
NMC	Parapareză spastică ereditară	<i>Debut la vârstă tânără, încet progresivă, implicarea minimă a membrilor superioare, istoric familial</i>
	SM primar progresivă	<i>Încet progresivă, afectarea sensibilității, IRM sugestiv, LCR – benzi oligoclonale</i>
Mixte	Mieloradiculopatie cervicală	<i>Dureri cervicale remarcabile, dereglări sfincteriene</i>

În cadrul internării pacienta a beneficiat de un tratament cu sol. Dexametazon, sol. Pentilina, sol. Vit. B1, sol. Vit. B6, sol. Vit. B12, sol. Prozerina, tab. Rotalud, evoluția maladiei fiind staționară. Pacienta a fost externată cu un deficit neurologic ușor. I s-a recomandat tratament cu tab. Riluzol, tab. Rotalud.

Discuții

Diagnosticul diferențial necesită a fi efectuat cu alte forme ale neuronului motor (scleroza laterală primară, atrofia musculară primară, paralizia bulbară progresivă, amiotrofiile focale), bolile ce “mimează” SLA - Tabelul 2 [11].

Concluzii:

1. În contextul unei maladii fatale cum este SLA, un diagnostic fals pozitiv are consecințe teribile psihologice, economice, terapeutice și științifice. Prin urmare, este esențială excluderea altor diagnostice, mai ales, la pacienții cu debut atipic.

2. Vârsta precoce la debut, prezența semnelor

clinice sau electromiografice de implicare a neuronului motor periferic și central într-o singură regiune (bulbar, cervical, toracic, lumbo-sacral) nu exclude scleroza laterală amiotrofică.

Bibliografie

- Sabatelli, M. et al. Natural history of young-adult amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 2008, 71, p. 876–881.
- Chiò, A., Calvo, A., Moglia, C., Mazzini, L. & Mora, G. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2011, 82, p. 740–746.
- Amato, A. & Russell, J. *Neuromuscular Disorders*, 2008, p.97–113.
- Chio A. Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 1999, 246:III p. 1–5.
- Andersen P. M. et al. Directivele EFNS pentru managementul sclerozei laterale amiotrofice, 2011.

6. Ross M.A., Miller R.G., Berchert L. et al., Towards earlier diagnosis of ALS. Revised criteria. *Neurology*, 1998, 50, p. 768–772.
7. Forbes R.B. et al. Are the El Escorial and Revised El Escorial criteria for ALS reproducible? A study of inter-observer agreement. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2001 Sep, 2(3), p. 135-8.
8. Carvalho M. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *ClinNeurophysiol*, 2008 Mar, 119(3), p. 497-503.
9. Costa J. et al. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*, 2012 Nov, 69(11), p. 1410-6.
10. Belsh J.M., Schiffman P.L., Misdiagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Intern Med*, 1990, 150, p. 2301–2305.
11. Turner M.R., et al. *PractNeurol*, 2013, 13, p. 153–164.
12. Régal, L. et al. The G93C mutation in superoxide dismutase 1: clinicopathologic phenotype and prognosis. *Arch. Neurol.* 63, 262–267 (2006).

MANIFESTĂRILE CLINICE ȘI MANAGEMENTUL FARMACOLOGIC AL TULBURĂRILOR DE MIȘCARE DUPĂ ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL. (Caz clinic)

Cristina Barbarii – medic-rezident,

Daniela Aftene – medic-rezident,

Alexandru Gasnaș – asistent universitar, cercetător științific,

Stanislav Groppa – academician AȘM, dr. hab. în med., prof. univ.,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală

E-mail: Danutza_1988@mail.ru, tel. +373 060966889

Rezumat

Această lucrare a fost efectuată cu scopul elucidării manifestărilor clinice și managementului farmacologic al tulburărilor de mișcare, în special hemichorea, după accident vascular cerebral ischemic la pacienta internată în secția Neurologie Boli Cerebro - Vasculare, din cadrul IMSP Institutul de Medicină Urgentă (IMU). S-a observat clinica neurologică caracteristică hemichoreei ipsilaterale, cu mișcări involuntare, rapide, scurte, necontrolate. S-a apreciat eficacitatea tratamentului medical în cazul hemichoreei post-AVC.

Cuvinte-cheie: AVC, Hemichorea, dereglări de mișcare

Summary. Clinical manifestations and pharmacological management in movement disorders after stroke (Case report).

This study was performed in order to elucidate the clinical manifestations and pharmacological management of movement disorders, especially hemichorea, after ischemic stroke. We observed characteristic neurological clinic of ipsilateral hemichorea with involuntare movements, fast, short and uncontrolled movements. It was considered efficiency of medical treatment in post-stroke hemichorea.

Key words: stroke, Hemichorea, movement disorders

Резюме. Клинические проявления и фармакологическое лечение двигательных расстройств после инсульта. (Клинический случай).

Это исследование было проведено с целью оценки клинических проявлений и фармакологического управления двигательными нарушениями, особенно гемихорея, после ишемического инсульта. Мы наблюдали клиническую характеристику ипсилатеральной гемихорей. Было сочтено эффективность лечения в постинсультной гемихорей.

Ключевые слова: инсульт, гемихорея, двигательные расстройства

Introducere

Tulburările de mișcare hipokinetice și hiperkinetice, reprezintă o complicație documentată a accidentului vascular cerebral (AVC), ambele fiind depistate după suportarea AVC-ului hemoragic și ischemic

[8, 10, 15]. Un studiu care a inclus 1.500 de pacienți cu AVC a constatat că 3.7% dintre ei au dezvoltat tulburări de mișcare post-AVC [1], în timp ce Ghika-Schmid și autorii au descris o prevalență de 1% a tulburărilor de mișcare post-AVC și o incidență de

0.08%. În ambele studii hemicoreea a fost cea mai frecventă tulburare de mișcare [1, 8]. Alt studiu de 2500 de pacienți cu AVC a constatat că 1% au dezvoltat o tulburare de mișcare acută sau tardivă. În cele mai multe cazuri, leziunile s-au datorat patologiilor vaselor cerebrale mici din teritoriul ACM sau ACP, vase care alimentează ganglionii bazali, locul care cauzează tulburările de mișcare în urma AVC-ului [9]. În ciuda frecvenței joasă și tendinței de a se rezolva, recunoașterea unei tulburări de mișcare în perioada acută a AVC poate fi importantă în localizarea leziunii. Tulburările de mișcare post-AVC se pot rezolva spontan în timp, însă, în unele cazuri, pot avea nevoie de terapie, și pot contribui semnificativ la invaliditate pe un termen lung [9]. Această revizuire sintetizează cunoștințele actuale despre tulburările de mișcare, în special hemicoreea, după AVC și managementul farmacologic al acestora.

Obiectivele studiului

Evaluarea manifestărilor clinice și tacticii de tratament al tulburărilor de mișcare, care apar după suportarea unui accident vascular cerebral în baza revizuirii literare și a prezentării unui caz clinic.

Material și metode

Pacienta M., în vârstă de 87 ani, a fost internată în secția Neurologie BCV din cadrul Institutului de Medicină Urgentă (IMU) pe 21.04.2015 cu diagnosticul: Boala Cerebro - Vasculară Acută. Accident vascular cerebral ischemic în teritoriul arterei cerebrale medii sinistră cu hemicoreea ipsilaterală. Din diagnostice secundare figurează: Hipertensiune esențială gr. III, risc adițional foarte înalt. Cord hipertensiv subcompensat. Cardiopatie ischemică. Angină pectorală de efort CF II. Fibrilație atrială, permanentă tahisistolă. Insuficiență cardiacă IV NYHA. Encefalopatie hipertensivă. Diabet zaharat tip 2 subcompensat, insulinono- necesitant. Angiopatie diabetică. Bronhopneumonie de stază și bacteriană bilaterală. Congesție venoasă pulmonară IR II.

Metode de examinare. Starea pacientei a fost evaluată clinic prin culegerea datelor anamnestice, examenului neurologic și paraclinic, prin investigații de laborator: Electrocardiografie, Electroencefalografie, CT cerebrală, Ultrasonografia Doppler-duplex a vaselor magistrale extra- și intra-craniene, Ultrasonografie abdominală, Radiografie pulmonară.

Prezentarea cazului clinic

Pacienta M., în vârstă de 87 ani, a fost spitalizată în mod urgent în secția Neurologie Boli Cerebro-Vasculare a Institutului de Medicină Urgentă (IMU) pe 21.04.2015 cu următoarele acuze: mișcări involuntare, necontrolate, scurte, rapide în hemicorpul stâng, asimetrie facială, dereglări de memorie și comportament, cefalee moderat exprimată cu caracter difuz, fatigabilitate generală.

Din spusele rudelor debutul maladiei s-a produs brusc în condiții de domiciliu pe 19.04.2015 când au apărut mișcări involuntare în hemicorpul stâng asociate cu acuzele sus-numite. A fost solicitat medicul de familie care a prescris tratament ambulator cu Luce-tam, Eufilina, Cavinton, Furosemid, Angioflux. De-oarece, starea nu s-a ameliorat, a fost solicitată echipa AMU și pacienta a fost internată în mod urgent în secția Neurologie Boli Cerebro-Vasculare pentru diagnostic și tratament.

Din anamneză: suferă de Hipertensiune arterială de mai mulți ani, administrează tratament cu comprimate Nifedipină, Cardiomagnil, Digoxină, Enalapril.

Obiectiv: Starea generală a pacientei - gravitate medie. Poziția activă. Hiperemia tegumentelor feții. Mișcări involuntare, rapide, necontrolate, scurte în hemicorpul stâng. Temperatura corporală – 36,8°C. Constituția normostenică: indicele masei corporale (IMC) – 24,3 kg/m². În pulmoni respirație veziculară, FR=17 respirații pe minut. Zgomotele cardiace aritmice, atenuate, FCC=98 bătăi pe minut, TA = 150/90 mmHg.

Examenul neurologic: Fantele palpebrale O=S. Pupilele rotunde, D=S, reacția vie. Convergența păstrată. Nistagmus absent. Fața asimetrică pe stânga. Fonția și deglutiția păstrate. Limba la protruție pe linie medie. Sensibilitatea păstrată. Forța 5p pe dreapta și 5p pe stânga, tonusul muscular păstrat, D=S. Mișcări coreiforme în hemicorpul stâng. În poziție Romberg instabilă. Probele de coordonare îndeplinește incorect pe stânga. ROT superioare și inferioare D S. Reflexele patologice- semnul Babinski schițează pe dreapta. Reflexele automatismului oral Marinescu-Radovici pozitiv. Semnele meningiene și de elongare nu se provoacă.

Examene complementare:

1. Analize de laborator: Hemoleucograma: hemoglobina 158 g/l - (norma F 120.0 - 140.0 g/l); Eritrocite 5.1 (norma F 3.7-4.7), hematocrit 49% (norma F 36,0- 42,0), leucocite 9.8 (norma F 4,0-9,0).

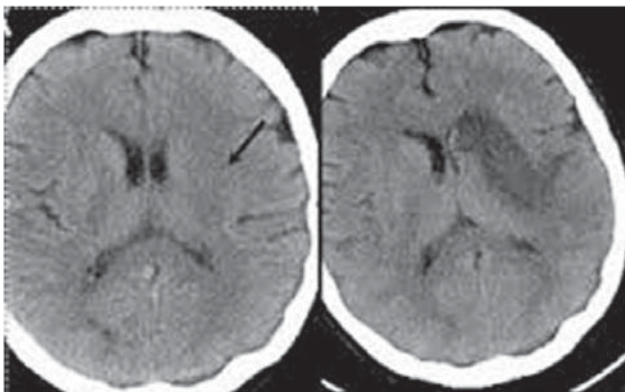
Examenul biochimic al sângelui: ALAT 58 U/e (norma 0-40), glucoza- 20.1- 17.7- 16.4- 15.2- 14.3- 12.8- 10.0-8.8- 7.2-5.0 mmol/l. **Examenul sistemului de hemostază:** Raportul International Normalizat (INR) – 1,31 (norma 2,00-3,50); **Examenul sumar al urinei:** epiteliu plat 10-13 în c/v, leucocite 20-25 în c/v, mucozități +, urați +, bacterii +, celule levurice +, **Determinarea troponinei T în ser-** negativ.

2. CT-cerebrală:

Comentariu: Pe seria de secțiuni tomografice efectuate nativ, cu reconstrucții MPR și 3D se evidențiază: Sceletul cranian cu aspect normal. Parietal pe stânga focar hipodens minor 26UH dim. 1,2x1,8cm Formațiuni heterodense intracerebrale nu se eviden-

țiază. Emisferele cerebrale, corpul calos, ganglionii bazali, mezencefalul, trunchiul cerebral nu pun în evidență anormalități. Substanța albă și cenușie au o dezvoltare normală, cu valori densitometrice normale. Fosa posterioară fără formațiuni. Ventriculii cerebrali sunt lărgiți atrofici și sunt dispuși simetric. Nu se constată semne de creștere a presiunii intracraniene. Emisferele cerebrale și cerebelul au șanțurile corticale lărgite atrofice. Cisternele bazale sunt simetrice. Fisura interemisferică centrată în linia mediană. Șiuva turcică și hipofiza sunt normale la fel ca și structurile parasetelare. Sinusurile paranazale și celulele pneumatice mastoideene sunt normal dezvoltate, clare, pneumatizate. Conținutul orbitelor este normal.

Concluzie: Aspect CT ictus ischemic pe stânga bazinul ACM. Atrofie cerebrală.



3. Ultrasonografia Doppler-duplex a vaselor magistrale extra- și intra-craniene:

Ectazia ACC bilateral. Schimbări aterosclerotice cu afectarea ACC cu stenozare până la 40-50 procente (după arie). Incurbarea ACI bilateral hemodinamic flux turbulent poststenotic la nivelul incurbării. Asimetria vitezelor și diametrelor în AV. Ectazia AV pe stânga. Scăderea vitezei în AV bilateral la nivelul segmentelor V2 și V4. Semne indirecte de osteocondroză de zona gr. II-III cu instabilitatea discurilor intervertebrale C3-C4, C4-C5. Accelerarea vitezei în sinusurile venoase și venele intracraniene, semne de encefalopatie discirculatorie pronunțată.

4. Electroencefalografie

Modificările bioelectricității generale ale creierului moderat exprimate. Traseul EEG dezorganizat. Ritmul de bază alfa subdominant, cu frecvența 8Hz, amplitudinea 5-40 mcV, voltaj mediu fragmentat, fusiform simetric interemisferial D>S, predomină posterior, frecvent intricat cu unde lente polimorfe. Reacția de activare atenuată. Se înregistrează unde lente polimorfe intricate cu unde ascuțite localizate fronto-temporal stânga rar F dreapta Proba cu hiper-ventilare nu s-a obținut Proba cu fotostimulare menține modificările din traseu.

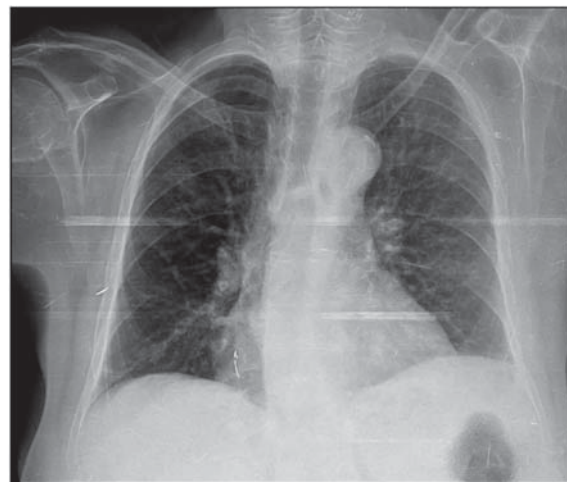
Concluzie: Activitate condiționat epileptiformă FT stânga rar F dreapta.

5. Electrocardiografie:

Fibrilația atrială. f.c.c.90 AEC deviere axială stânga, Hemibloc anterior stâng, Hipertrofia miocardului ventriculului stâng, cu suprasolicitarea miocardului,

6. Radiografia toracică

Congestie venoasă pulmonară; în câmpurile pulmonare bazale bilateral se determină infiltrație peribronho-vasculară. Sinusurile pleurale bilateral libere. Modificări difuze ale miocardului.



7. Ultrasonografia organelor abdominale:

Colecistita cronică neseveră, fără acutizare, posibil cu dischinezie. Pancreatită cronică fără semne evidente de acutizare, cu dereglare de pasaj prin ductul Wirsung, fără modificări parapancreatice. Semne indoielince de prezența de cistită cronică. Formațiuni de volum, colecții patologice libere, la moment - nu se vizualizează.

8. Consulturi

Internist - HTA gr II-III risc c/v înalt. Cord hipertensiv s/compensat. CI.AP de efort CF.II.IC.II. NYHA. FA permanentă tahisistolică. D/zaharat tip 2 s/compensat. Angiopatie diabetică.

Cardiolog - Ateroscleroză generalizată. HTA gr. III esențială. Cord hipertensiv decompensat. Risc adițional f/înalt. CPI. FA permanentă tahieusistolică. IM vechi a. SCA cu subdilatarea seg. ST în reg. antero-septală laterală a Vs.IC IV NYHA. Pneumoscleroză difuză. Congestie venoasă pulmonară Bronhopneumonie de stază și bacteriană bilaterală. IR II-III. Ficat cardiac. Nefroscleroză. MODS.

Diagnosticul: Boala Cerebro-Vasculară Acută. Accident vascular cerebral ischemic în teritoriul arterei cerebrale medii sinistră cu hemicoree ipsilaterală. Din diagnosticele secundare figurează: Hipertensiune esențială gr. III cu risc adițional foarte înalt. Cord hipertensiv subcompensat. Cardiopatie ischemică. Angină pectorală de efort CF II. Insuficiență cardiacă IV

NYHA. Fibrilație atrială, permanentă tahisistolică. Diabet zaharat tip 2 subcompensat, insulino- necesitant. Angiopatie diabetică. Encefalopatie hipertensivă. Bronhopneumonie de stază și bacteriană bilaterala. Congestie venoasă pulmonară.

Tratamentul administrat: Tab. Rispne 1 mg, sol. acid ascorbic 500 mg/5 ml; comp. Rispen 1 mg; sol. analgin 50%-2ml; comp. captopril 50 mg, comp. Cardipirin 325 mg, sol. Inj. cefatoxim 1g; sol. dime-drol 1%-1 ml; comp. enalapril 20 mg; sol. magneziu sulfat 25%-10 ml; comp. paracetamol 500 mg; caps. spironolactona 50 m; sol. vazonat 10%-5 ml; sol. Vinpocetină 10 mg/2 ml; sol. Furosemid 1% - 2 ml; comp. Kardiket retard 40 mg; sol. Diazepex 0.5%- 2 ml; comp. Digoxini 25 mg; comp. Concor 5 mg; Insulinoterapie, Magnetoterapie, Fizioterapie.

Recomandări: comp. Siofor 850 mg 1 p x 2 ori/zi sub controlul glicemiei; comp. Concor 5 mg 1/2 p dimineața la 7:00; comp. Digoxini 25 mg 1 p la 12:00; comp. Tritace plus 10 mg 1 p la 8:00 sub controlul TA; comp. Clopidogrel 75 mg 1p/zi la 14:00; comp. Aspirini 75 mg 1p/zi; comp. Rovamicini 3 mil. UI x 2 ori/zi- 5 zile.

Discuții

Hemicoreea este cea mai frecventă tulburare de mișcare raportată după AVC, prezentă în 40% din cazuri dintr-o serie de cazuri clinice [9]. Coreea constă în mișcări neregulate, unilaterale, fără scop, parțiale, rapide, scurte, sacadate, nesuținute, aritmice, non-repetitive, care pot implica toate părțile corpului, dar predominant interesează părțile distale și cel mai des numai o jumătate de corp (hemicoreea) [16, 17].

După AVC, hemicoreea corelează cu slăbiciune motorie și simptome senzoriale ușoare și este adesea însoțită de atetoză [1,4]. Persoanele cu coree post-AVC tind să fie mai în vârstă decât cele cu alte tulburări de mișcări post-AVC [1].

Un studiu a arătat că pacienții cu hemicoreea post-accident vascular cerebral tind să aibă imagistică prin rezonanța magnetică (IRM) hiperdensă în ganglionii bazali, în special în putamen [11]. Un studiu de corelare clinico-radiologic a arătat că leziunile în nucleul subtalamic, caudatul, putamenul și leziunile corticale contralaterale părții afectate au fost regiunile cele mai frecvent asociate cu hemicoreea [3].

Tratamentul farmacologic include preparate anti-dopaminergice inclusiv neuroleptice tipice și atipice și, agenți care inhibă catecolaminele. Neurolepticele tipice (haloperidol, pimozina, ferfenazina și flufenazina) blochează D1 și D2 receptorii dopaminergici [14] și reprezintă prima linie de tratament a hemicoreei [10].

Neurolepticele atipice (de ex. Olanzapina, Quetapina și Sulpirida) sunt antagoniști D3 și D4 recep-

torilor [14] și utilizarea lor este asociată cu un risc scăzut de apariție a parkinsonismului și diskineziei tardive [10]. În plus, în timpul tratamentului cu neuroleptice atipice (risperidonă sau olanzapină), nu a fost documentat creșterea riscului accidentelor cerebro-vasculare [13]. În experimente cu modelarea ischemiei cerebrale pe animale de laborator olanzapină, risperidonă și quetepină au arătat dovezi pentru neuroprotecție după ischemie cerebrală focală permanentă [18, 19].

Clonazepina a avut succes în cazurile refractare [10].

Levetiracetamul și topiramatul au fost raportate ca fiind utile în tratamentul pacienților cu hemicoreea/hemibalism vascular [5,6].

D. Amelio și al. [4] au raportat o îmbunătățire remarcabilă a stării la bărbați de 78 de ani cu hemicoreea după tratamentul cu levetiracetam (doza finală fiind de 500 mg/zi), totuși, autorii au documentat efectele de lungă durată a levetiracetamului, deoarece medicamentul a fost respins datorită prezenței erupțiilor cutanate.

Alte opțiuni de tratament raportate, în cazurile severe și persistente, sunt injecții intramusculare locale de toxină botulinică sau talamotomie ventrolaterală [2, 12].

Concluzii:

Tulburările de mișcare reprezintă o complicație documentată a accidentului vascular cerebral.

Hemicoreea reprezintă cea mai frecventă tulburare de mișcare care apare după AVC.

Tulburările de mișcare post-AVC au tendință de a se rezolva în timp.

Eficiența maximă în tratamentul hemicoreei post-AVC au dovedit-o neurolepticele tipice și atipice.

Bibliografie

1. Alarcon, F.; Zijlmans, J.C.; Duenas, G.; Cevallons, N. *Post-stroke movement disorders, report of 56 patients*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2004, 75, 1568-1574.
2. Cardoso F., Janovic J., Grossman R.G., et al. *Outcome following stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballism*. Neurosurgery 1995;36: 501-508.
3. Chung S.J., Im J-H, Lee M.C., et al. *Hemichorea after stroke: Clinical-radiological correlation*. J Neurol 2004;251:725-729.
4. D. Amelio, M.; Callari, G.; Gammino, M.; Saia, V.; Lupi, I.; Salami, G.; Ragonese, P.; Savettieri, G. *Levetiracetam in the treatment of vascular chorea, a case report*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 2005, 60, 835-836.
5. Dever-Dunckley, E.; Evidente, V.G. *Hemichorea-hemiballismus may respond to topiramate*. Clin. Neuropharmacol., 2005, 28, 142-144.
6. Dewey, R.R.; Jankovic, J. *Hemiballism-hemichorea. Clinical and pharmacological findings in 21 patients*. Arch. Neurol., 1989, 46, 862-867.

7. Gatto, E.M.; Uribe, R.C.; Raina, G.; Gorja, M.; Folgar, S.; Micheli, F.E. *Vascular hemochorea/hemiballism and topiramate*. *Mov. Disord.*, 2004, 19, 836-838.
8. Ghika, J. Bogousslavsky, J. Abnormal movements. In, Bogousslavsky, J; Caplan, L; eds. *Stroke Syndromes; 2nd edition*. Cambridge, Cambridge University Press; 2001; pp. 161-181.
9. Ghika-Schmid, F.; Ghika, J.; Regli, F.; Bogousslavsky, J. *Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke, the Lousanne stroke registry*. *J. Neuro. Sci.*, 1997, 146, 109-116.
10. Handly, A. Medcalf, P.; Hellier, K; Dutta, D. *Movement disorders after stroke*. *Age Ageing*, 2009, 38, 260-266.
11. Kandiah N, Tan K, Tchoyoson L, et al. *Hyperglycemic choreoathetosis: Role of the putamen in pathogenesis*. *Mov Disord* 2009;24: 915-919.
12. Krauss JK, Munding F. *Surgical treatment of hemiballism and hemichorea*. In Krauss JK, Jankovic J, Grossman RG (eds) *Surgery for Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000, pp. 397-403.
13. Liperoti, R.; Gambassi, G.; Lapane, K.L.; Chiang, C.; Pedone, C.; Mor, V.; Bernabei, R. *Cerebrovascular events among elderly nursing home patients treated with conventional or atypical antipsychotics*. *J. Clin. Psychiatry*, 2005, 66,1090-1096.
14. Neil, W.; Curran, S.; Wattis, J. *Antipsychotic prescribing in order people*. *Age Ageing*, 2003, 32, 475-83.
15. Pares, I.; Hernandez-Vara, J.; Alvarez-Sabin, J. *Post-stroke hemochorea, observation-based study of 15 cases*. *Rev. Neurol.*, 2010, 51, 460-464.
16. Poston, K.L.; Frucht, S.J.; *Movement disorders emergencies*. *J. Neurol.*, 2008, 255, 2-13. Bhidayasiri, R.; Truong, D.D.; *Chorea and related disorders*. *Postgrad. Med. J.*, 2004, 80, 527-534.
17. Siniscalchi, A.; Gallelli, L.; De Sarro, G. B. *Use of antiepileptic drugs for hyperkinetic movements disorders*. *Curr. /neuropharmacol.*, 2010, 8, 359-366.
18. Yulug, B.; Yildiz, A.; Hudaoglu, O.; Kilic, E.; Cam, E.; Schabitz, W.R. *Olanzapine attenuates brain damage after focal cerebral ischemia in vivo*. *Brain Res. Bull.*, 2006, 71, 296-300.
19. Yulug, B.; Yildiz, A.; Guzel, O.; Kilic, E.; Schabitz, W.R.; Kilic, E. *Risperidone attenuates brain damage after focal cerebral ischemia in vivo*. *Brain Res. Bull.*, 2006, 69, 656-659.

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL REPETAT LA ADULT DUPĂ ÎNLĂTURAREA MALFORMAȚIEI ANGIOCAVERNOASE LA NIVEL PONTIN. (Caz clinic)

**Pavel Leahu² – medic-rezident, Vera Ciobanu¹ – medic-neurolog,
Institutul de Medicină Urgentă¹,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”²**

Rezumat

Această lucrare a fost efectuată cu scopul elucidării factorilor etiologici, patogenetici și a manifestărilor clinice ale accidentului vascular cerebral hemoragic dat de malformația cavernoasă la nivel pontin. S-a observat clinica neurologică caracteristică leziunii porțiunii laterale a punții Varolio, manifestată prin afectarea nervului oculomotor, nervului abducens, nervului facial, tractului piramidal și căilor spino-talamice. S-a confirmat superioritatea rezultatelor Imagisticii prin Rezonanță Magnetică comparativ cu alte metode de investigație.

Summary. Repeated hemorrhagic stroke in a patient which underwent surgical removal of pontine cavernous malformation. Case report

This article has ought to elucidate the etiological and pathogenetic factors, as well as the clinical manifestations of hemorrhagic stroke caused by pontine cavernous malformation. Neurological symptoms of lateral pontine deficits such as lesions of oculomotor, facial nerves, pyramidal tract and spino-thalamic pathways have been assessed. It has also confirmed the superiority of IRM findings compared to other imagistic investigations.

Резюме. Повторный геморрагический инсульт, после перенесенного хирургического удаления кавернозной ангиомы ствола головного мозга. Клинический случай

Данная статья была выполнена с целью анализа этиологических и патогенетических факторов, а также клинических проявлений геморрагического инсульта вызванным кавернозной мальформацией ствола головного мозга. Были отмечены неврологические симптомы поражения преимущественно правой половины моста мозга в виде симптомов со стороны медиального продольного пучка, VII нерва, спиноталамического и пирамидного

пути. А также было подтверждено превосходство МРТ в получении результатов необходимых диагностики данного заболевания.

Introducere

Malformațiile cavernoase (MC) reprezintă zone de angiocapilare cu lumen dilatat și peretele vascular foarte subțire. Aceste zone nu conțin țesut cerebral și deseori sunt asimptomatice. Rata afectării populației variază între 0,4%-0,9% și reprezintă 8-15% din toate malformațiile vasculare. La nivelul trunchiului cerebral (bulbul rahidian, punte, mezencefal) incidența angiocavernoamelor este cuprinsă între 9% și 35%, cu predilecție afectând puntea [4]. MC sunt depistate la aproximativ 0,5% din autopsiile de rutină, în jumătate de cazuri se localizează în substanța albă sau cortex, în 1/3 cazuri în fosa posterioară și 1/6 la nivelul ganglionilor bazali sau talamus. În cazul în care MC devine simptomatică, raportul manifestării clinice primare sub formă de crize epileptice convulsive sau hemoragie este practic egal. Riscul anual de hemoragie la pacienții cu manifestare primară sub formă de criză convulsivă sau deficit neurologic de focar este cuprins între 0,25% și 0,6%. Iar în cazul manifestării primare sub formă de hemoragie, riscul anual de resângere reprezintă 4,5% per an [3].

Obiectivele studiului:

Evaluarea teoretică a aspectelor etiologice, patogenice și clinice ale accidentelor vasculare cerebrale hemoragice la nivelul trunchiului cerebral în caz de malformație cavernoasă în baza analizei literaturii și prezentării unui caz clinic.

Material și metode

Pacienta S., în vârstă de 37 ani, cu AVC repetat, hemoragic, punctiform la nivelul punții lui Varolio. Sechele ale AVC hemoragic în trunchiul cerebral cu evacuarea hematomului la nivel pontin. Sdr. altern Foville inferior. Metode de examinare: examenul neurologic, investigații de laborator, Electrocardiografie, Electroencefalografie și imagistice (MRI-cerebrală, CT cerebrală, Ultrasonografia Doppler-duplex a vaselor magistrale extra- și intra-craniene, Ultrasonografie abdominală, Radiografie pulmonară) în cadrul Institutului de Medicină Urgentă (IMU).

Prezentarea cazului clinic:

Pacienta S., în vârstă de 37 ani, a fost spitalizată în mod urgent în secția Neurologie Boli Cerebro-Vasculare a Institutului de Medicină Urgentă (IMU) cu următoarele acuze: dereglări de vorbire, mișcări involuntare a hemifetei stângi, limitarea mișcărilor în hemicorpul stâng (mai pronunțat în membrul superior), asimetrie facială pe dreapta. Debutul maladiei acut, când, din spusele rudei, a fost găsită în pat, cu dereglări de vorbire. A fost solicitat serviciul AMU,

internată la IMSP IMU, unde s-a efectuat CT-cerebrală care a pus în evidență: Hemoragie punctiformă la nivelul punții Varolio. Chist porencefalic al trunchiului cerebral comunicant cu ventriculul IV. Hidrocefalie internă nepronunțată.

Din anamneza: În anul 2012 a suportat un AVC hemoragic în porțiunea laterală dreaptă a punții cerebrale. Pe 20.12.2012, la Institutul de Neurochirurgie N.N.Burdenco (or. Moscova, Federația Rusă) – a fost efectuată intervenția neurochirurgicală de înlăturare a hematomului porțiunii laterale drepte a punții cerebrale. Suferă de pielonefrită cronică. Anamneza erodocolaterală agravată – AVC (mama).

Obiectiv: Starea generală a pacientei - gravitate medie. Poziția pasivă. Hiperemia tegumentelor feții. Mișcări involuntare a musculaturii hemifetei stângi. Temperatura corporală – 37,3°C. Edeme moderate gambiene, reci, nu lasă godeu. Constituția hiperstenică: indicele masei corporale (IMC) – 38,7 kg/m². În pulmoni respirație veziculară, FR=18 respirații pe minut. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate, FCC=90 bătăi pe minut, TA = 160/100 mmHg.

Examenul neurologic: Asimetria fantelor palpebrale, D < S. Motilitatea ochiului drept (OD) limitată spre exterior - pareza n.abducens. Pareza privirii spre dreapta, limitată pronunțat spre stânga. Nistagmus spontan rotator pe stânga, mai exprimat vertical. Convergența OS - păstrată, OD - absentă. Diplopie la privire cu ochiul drept. Reflexul cornean la OS diminuat, la OD - absent. Fața asimetrică pe dreapta - pareza n.facial de tip periferic, scorul House-Brackmann III. Semnul Bell pozitiv pe dreapta. Disfonie. Dizartrie. Sensibilitatea - hemihipoestezie pe stânga. Forța musculară – 3 puncte în m.superior stâng, 3-4 puncte în m.inferior stâng, 5 puncte pe dreapta. Tonusul muscular - hipertonus de tip piramidal pe stânga. Proba Barre/ Mingazzini pozitivă pe stânga. În p.Romberg – instabila. Mersul spastic. Probele de coordonare incorect pe stânga. Reflexele osteotendinoase superioare și inferioare înviorate, D < S. Clonus plantar pe stânga. Reflexele patologice - Babinski spontan pe stânga. Reflexele automatismului oral – Marinescu-Radovici pozitiv bilateral. Semnele meningiene, semnele de elongare nu se provoacă.

Examenul complementare:

1. Analize de laborator: Hemoleucograma: trombocite - 150*10⁹/l (norma 180.00 - 320.00*10⁹/l); **Examenul biochimic al sângelui:** colesterol total - 6,80 mmol/l (norma 3,50-6,80 mmol/l), trigliceride - 1,80 mmol/l (norma 0,45-1,80 mmol/l); **Examenul**

sistemului de hemostază: Raportul Internațional Normalizat (INR) – 1,06 (norma 2,00-3,50); **Examenul sumar al urinei:** epiteliu plat 10-13 în c/v, leucocite 20-25 în c/v, mucozități +, urați +, bacterii +, celule levurice +;

2. CT-cerebrală: Focare hiperdense punctiforme (0,3 - 0,4 cm) la nivelul punții lui Varolio. Chist porencefalic al trunchiului cerebral (1,2x 0,7cm) ce comunică cu ventriculul IV (Fig. 1).

3. Ultrasonografia Doppler-duplex a vaselor magistrale extra- și intra-craniene: Arterele vertebrale (AV), segmentul V2 - cu traiect vascular moderat neregulat. Hipoplazie de AV dreaptă, segmentul V2 (diametrul 2,5 mm).

4. MRI cerebral: Modificări postoperatorii chistico-gliotice în regiunea punții cerebrale. Focare în regiunea punții Varolio – caracteristice mai mult pentru angioame cavernoase (tip1 Zabramski – hemoragii punctiforme subacute și tip2 Zabramski – ”popcorn ball” lesion). Modificări RM caracteristice pentru encefalopatie discirculatorie. Focare multiple de glioză nespecifică în substanța albă bilateral (semne de angiopatie cerebrală). Semne RM caracteristice pentru

formațiune chistică a glandei pineale. Chist al cavității septului pelucid și cavității vergae (Fig. 2).

5. Electroencefalografie: Modificările bioelectricității generale ale creierului moderat exprimate. Traseul EEG cu caracter iritativ. Ritmul de bază alfa subdominant, cu frecvența 10 Hz, amplitudinea 5-40 mcV, voltaj mediu fragmentat, fusiform, simetric interemisferial D=S, predominant posterior. Unde iritative localizate temporo-occipital stânga, periodic temporo-occipital dreapta. Proba cu fotostimulare menține unde iritative T-O stânga, periodic T-O dreapta.

6. Electrocardiografie: Ritm sinusal, fcc = 95/min, AEC cu deviere axială stângă, hipertrofia miocardului ventriculului stâng, cu suprasolicitarea miocardului. Sindrom Wolff-Parkinson-White tip B.

7. Radiografia toracică: Congestie venoasă pulmonară. Cord hipertensiv.

8. Ultrasonografia organelor abdominale: Hepatomegalie, steatoză hepatică considerabilă. Colesteroloză moderat pronunțată a pereților colecistului. Modificări infiltrative lipidice considerabile în parenchimul pancreasului, fără dereglare de pasaj prin ductul Wirsung, fără modificări parapancreatice.

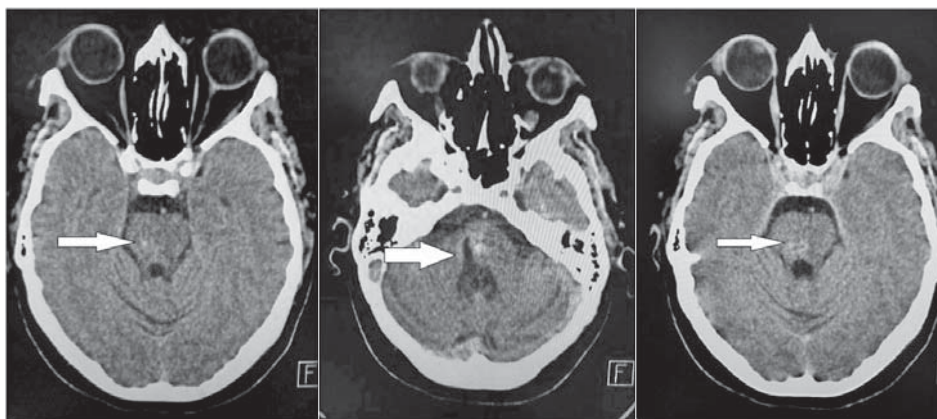


Fig. 1. Imagine CT spiralat multisețional SOMATOM Emotion 16-slice în secțiune axială.

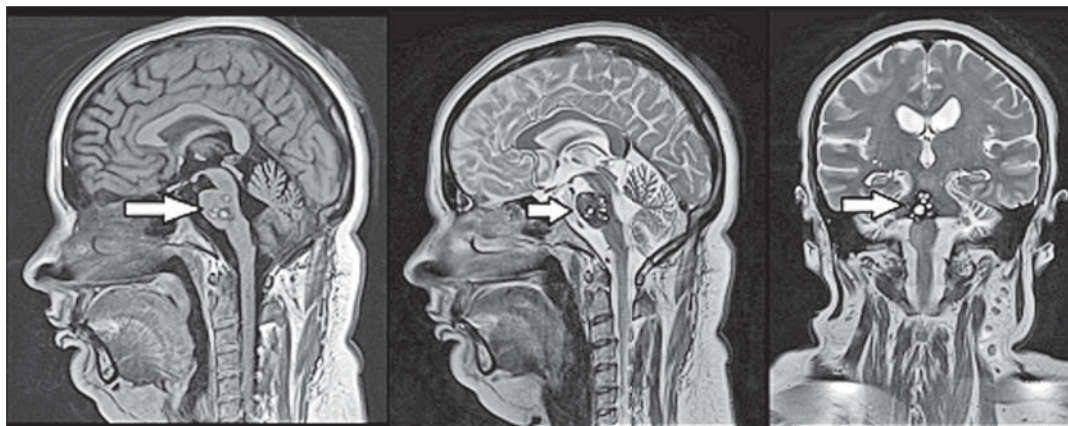


Fig. 2. Imagini MRI Magnetom Skyra 3T fără contrast, în secțiune sagitală și axială pe care se observă în regiunea punții Varolio focare (cantitativ minim 4) de intensitate RM semnalului modificată – neomogen hiper-hipointensă cu halou hipointens în T2 și T1 cu incluziuni hiperintense în T1 (”popcorn ball” lesion și hemoragii punctiforme subacute) de formă neregulată cu dimensiunile până la 0,82 x 0,54 cm, fără edem perifocal și efect de masă.

Diagnosticul

Boală cerebrovasculară acută. AVC repetat, hemoragic, punctiform la nivelul punții lui Varolio. Sechelele AVC hemoragic în trunchiul cerebral cu evacuarea hematomului la nivel pontin. Sindrom altern Foville inferior. Crize convulsive, parțiale, motorii simple la nivelul hemifeții drepte.

Tratamentul administrat

Sol. phenydan 5ml; comp. timonil retard 150 mg; sol. vazonat 10%-5ml; comp. comp. enalapril 20 mg; sol. magneziu sulfat 25%-10 ml; caps. spironolactona 50 mg; comp. alprazolam 0,25 mg; sol. cefuroxim 750 mg; paracetamol 500 mg; sol. acid ascorbic 10%-2 ml; Magnetoterapie, Fizioterapie.

Discuții

Malformațiile cavernoase sunt considerate unele din cele mai periculoase malformații vasculare ce afectează sistemul nervos [4]. Rata afectării pe vârste reprezintă 25-30% pentru vârsta ≤ 20 ani; 60% pentru vârsta 20-40 ani și 10-15% pentru vârsta ≥ 40 ani. Aproximativ 40% din MC pot asocia și malformații venoase [1]. Manifestările clinice neurologice depind de localizare și/ sau prezența hemoragiei. Cele mai des întâlnite semne neurologice sunt date de afectările nervilor oculomotori și faciali [7]. Pacienții asimptomatici cu angiocavernoame situate la nivelul trunchiului cerebral prezintă un risc scăzut de dezvoltarea deficitului neurologic – în mediu riscul fiind estimat la 4%, iar la efectuarea intervenției chirurgicale același risc crește la $>10\%$. Motiv din care unii autori consideră intervenția chirurgicală la acești pacienți ca una cu beneficiu scăzut sau chiar absent [1]. Însă, riscul de hemoragie este de aproximativ 30 de ori mai înalt comparativ cu alte localizări, iar specificul neuro-anatomic al acestor structuri cerebrale induce un grad înalt de severitate al afecțiunii în cauză. În diagnosticul imagistic locul preferențial este acordat MRI cu/ fără contrast. Modificările determinate la MRI sunt reprezentate de o zonă cu heterointensitate (crescută și scăzută) înconjurată de un halou hipointens de hemosiderină. Diagnosticul diferențial include un șir de afecțiuni precum: hemoragie în neoplasm, leziuni inflamatorii, teleangectazii capilare și alte malformații venoase [5]. Tactica tratamentului MC se stabilește în dependență de prezența sau absența manifestărilor clinice și a complicațiilor. Astfel, în cazul pacienților asimptomatici se recomandă tactica conservativă cu efectuarea MRI anual pentru 2 ani, iar ulterior la fiecare 5 ani. La pacienții cu simptomă de focar (crize epileptice) tratamentul chirurgical trebuie considerat în următoarele situații: 1. Lipsa răspunsului pozitiv la tratament medicamentos anticonvulsivant; 2. MC este localizată într-un loc ușor accesibil; 3. A fost determinată cert sursa crizelor convulsive (fiind

reprezentată de MC). La pacienții cu deficit neurologic progresiv intervenția chirurgicală poate agrava simptomatologia neurologică, iar decizia trebuie luată în fiecare caz individual, evaluând riscul afectării țesutului cerebral adiacent în timpul intervenției neurochirurgicale și/ sau a unei resângerări [4].

Analizând datele din literatură și recomandările protocoalelor internaționale de management al Accidentului Vascular Hemoragic am confirmat prezența factorilor de risc care au dus la resângerare la pacienta în cauză, precum: nerespectarea tratamentului antihipertensiv, cu pusee tensionale periodice (TA=160/100 mmHg) - recomandare clasa IIa, nivel B, confirmată prin datele studiului PROGRESS (SUA) în care valorile recomandate ale TA sunt $<140/90$ mmHg [2]; lipsa controlului nivelului de colesterol (valorile colesterolului și trigliceridelor – la limita de sus a normalului); lipsa unui tratament adecvat de reabilitare în secția specializată (după AVC-ul hemoragic suportat în 2012) – recomandare clasa IIa, nivel B [6].

Pe parcursul aflării pacientei în staționar, am monitorizat și menținut valorile tensionale $<140/90$ mmHg; nivelul glicemiei - normoglicemie (bazându-ne pe recomandările internaționale clasa I, nivel C; care califică fluctuațiile profilului glicemic hypo/hyper ca factori de risc de resângerare la pacienții cu AVC hemoragic); a fost administrată medicație antiepileptică (activitate confirmată prin EEG) conform recomandărilor AHA/ASA – clasa I, nivel A [2].

La momentul externării la pacientă au diminuat semnificativ mișcările involuntare la nivelul hemifeții stângi, s-a ameliorat vorbirea (dizartrie la momentul internării), s-a ameliorat mersul și mișcările în membre pe stânga, însă se mențineau sechelele AVC-ului suportat în 2012. Pacienta a fost invitată pentru control în dinamică peste 30 de zile.

Concluzii:

1. Incidența malformațiilor cavernoase la nivelul trunchiului cerebral este cuprinsă între 9% - 35%, cu afectarea preferențială a punții.
2. În cazul pacienților la care manifestarea primară este dată de hemoragie, riscul anual de resângerare reprezintă 4,5% /an.
3. Malformațiile cavernoase se întâlnesc mai des la persoanele cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani.
4. Prezența unei HTA necontrolate duce inevitabil la creșterea riscului de resângerare la pacienții cu AVC hemoragic în anamneză, iar nivelul TA la acești pacienți trebuie menținut $<140/90$ mmHg.
5. Standardul de diagnostic este reprezentat de MRI cu/ fără contrast (recomandare clasa I, nivel A [2]).

Bibliografie

1. Hauck E.F., Barnett S.L., White J.A., Samson D. *Symptomatic brainstem cavernomas*, Neurosurgery. 2009;64(1):61-70.
2. Lewis B. Morgenstern, MD, FAHA, FAAN, Chair et al. *Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke. 2010;41:2108-2129.
3. M.J. Ariesen, MSc; S.P. Claus, MD; G.J.E. Rinkel, MD, FAHA; A. Algra, MD, FAHA. *Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population*. Stroke. 2003;34:2060-2065.
4. Paulo Henrique Pires de Aguiar¹, Carlos Alexandre Martins Zicarelli², Gustavo Isolan³, et al. *Brainstem cavernomas: a surgical challenge*. Einstein. 2012;10(1):67-73.
5. Rustam Al-Shahi Salman, Michel J. Berg, Leslie Morrison and Issam A. Awad *Hemorrhage From Cavernous Malformations of the Brain: Definition and Reporting Standards*. Stroke. 2008;39:3222-3230.
6. Thorsten Steiner, Rustam Al-Shahi Salman, Ronnie Beer et al. *European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage*. 2014 World Stroke Organization.
7. Yasui T.1, Komiyama M., Iwai Y., Yamanaka K., Matsusaka Y., Morikawa T., Ishiguro T. *A brainstem cavernoma demonstrating a dramatic, spontaneous decrease in size during follow-up: case report and review of the literature*. Neurol. 2005 Feb;63(2):170-3.

NEUROCHIRURGIE

REVISTE ALE LITERATURII

VERTEBROPLASTIA PERCUTANĂ ÎN TUMORILE PRIMARE ȘI SECUNDARE A COLOANEI VERTEBRALE. REVISTA LITERATURII

**Tatiana Rusu – doctorand neurochirurg¹,
¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie**

Rezumat

Vertebroplastia percutană se utilizează pentru a calma durerea și a preveni colapsul corpului vertebral la pacienții cu o fractură compresivă osteoporotică sau patologică pe fondal de tumori primare și metastatice. Reducerea durerii după vertebroplastie se datorează creșterii stabilității coloanei vertebrale, necrozei tumorale și, distrucției terminațiilor nervoase. Distrugerea tisulară se produce prin reacții puternic exoterme și efectele locale citotoxice ale polimerizării PMMA. Mai mult decât atât, PMMA acționează nu numai ca analgezic, dar are, de asemenea, efecte antitumorale. PMMA aplicat unui corp vertebral malign poate provoca necroză tumorală prin activitatea sa citotoxică, efect termic, și efectul ischemic. Spațiul ocupat de ciment împiedică creșterea celulelor tumorale. Structurile vasculare tumorale sunt distruse de căldură, citotoxicitate și efecte chimice în timpul polimerizării PMMA. Acest mecanism provoacă ischemie și necroză tumorală. Această lucrare reprezintă o revizuire a studiilor disponibile pe vertebroplastie în tumorile primare și metastatice ale coloanei vertebrale.

Cuvinte-cheie: vertebroplastie, tumoră spinală, polimetilmetacrilat (PMMA), tumoră primară vertebrală, tumoră metastatică vertebrală

Summary. Percutaneous vertebroplasty for primary and secondary tumors of the spine. (Review)

Percutaneous vertebroplasty is used to relieve pain and to prevent further collapse of the vertebral body in patients with an osteoporotic compression fracture or primary and metastatic tumors. Pain reduction after PVP is due to increased spine stability, tumor necrosis, and sensory nerve ending destruction. Tissue destruction occurs through highly exothermic reactions and local cytotoxic effects of polymethyl methacrylate (PMMA) polymerization. Furthermore, PMMA not only acts as an analgesic but also has antitumor effects. PMMA applied to a malignant vertebral body can cause tumor necrosis through its cytotoxic activity, thermal effect, and ischemia effect. Space-occupying cement blocks tumor cell growth. Tumor feeding vascular structures are destroyed by heat, cytotoxic and chemical effects during PMMA polymerization. This leads to tumor ischemia and necrosis. This paper represents a review of the available studies on vertebroplasty in primary and metastatic tumors of spine.

Key words: vertebroplasty, spinal tumor, polymethylmethacrylate (PMMA), primary spinal tumor, metastatic spinal tumor.

Резюме. Чрескожная вертебропластика для первичных и вторичных опухолей позвоночника. (Обзор литературы)

Чрескожная вертебропластика используется для облегчения боли и предотвращения последующей компрессии тела позвонка у пациентов с компрессионным переломом на фоне остеопороза или первичных и метастатических опухолей. Уменьшение боли после вертебропластики связано с повышением стабильности позвоночника, некрозом опухоли и деструкцией чувствительных нервных окончаний. Разрушение ткани происходит вследствие сильной экзотермической реакции и локального цитотоксического эффекта полимеризации PMMA. Кроме того, PMMA действует не только в качестве анальгетика, но и обладает также противоопухолевым действием. PMMA введенный в тело позвонка со злокачественной опухоли может вызвать некроз опухоли благодаря цитотоксической активности, термическому эффекту и эффекту ишемии. Цемент замещающий пространство, предотвращает рост опухолевых клеток. Опухолевые сосудистые структуры разрушаются под воздействием высокой температурой, химических цитотоксических эффектов в процессе полимеризации PMMA. Этот механизм вызывает некроз и ишемии опухоли. Данная статья представляет обзор доступных исследований, в области вертебропластике первичных и метастатических опухолей позвоночника.

Ключевые слова: вертебропластика, спинальные опухоли, полиметилметакрилат (PMMA), первичная спинальная опухоль, метастатическая спинальная опухоль

Actualitatea temei: Din toate tumorile vertebrale circa 96% sunt metastatice și, numai 1-4% sunt tumori primare benigne sau maligne. Metastazele spinale pot fi tratate chirurgical sau nonchirurgical, în funcție de starea generală a pacientului și numărul focarelor metastatice [12]. Date precise despre frecvența tumorii la nivelul coloanei vertebrale până în prezent nu sunt, aceasta se datorează faptului că această patologie se află la granița dintre mai multe specialități: ortopedie, neurochirurgie, oncologia generală [26, 65, 72, 18, 91], ca rezultat datele statistice nu se suprapun, dar este posibil atunci când sunt registre naționale [2, 52, 22].

Conform datelor oferite American Cancer Society persoanele cu metastaze sunt 0,5-15% din cei care au solicitat asistență oncologică pentru prima dată [2, 52, 22], alți autori redau o incidență 3-5% din totalul neoplaziilor maligne. În linii generale 1,4-1,5 milioane de oameni din lume au metastaze osoase [22, 71]. Din scheletul osos coloana vertebrală este cea mai comună localizare [22, 16].

Studiile pe autopsie la pacienții cu metastaze osoase redau o incidență de 27% din pacienți cu carcinom, 47-85% din pacienți care mor de cancer de glanda mamară, 33-85% pacienți cu cancer de prostată și 32-60% cancer pulmonar. Coloana vertebrală este una din cele mai comune localizări pentru metastaze în aproape 20.000 cazuri, circa 15% din pacienții oncologici dau metastaze spinale. Cele mai frecvente metastaze la nivelul coloanei vertebrale sunt de la glanda mamară, pulmonii, prostată, rinichi. După cancerul pulmonar, pe al doilea rând metastazează cancerul mamar la femei și de prostată la bărbați. Incidența globală a metastazelor osoase la pacienții cu cancer de toate tipurile este de circa 70%. După plămân și ficat, sistemul osos este al III-lea loc de metastazare. Din metastazele coloanei vertebrale 3% sunt primar necunoscute și 75% din tumorile secundare. Circa 30% pacienți cu cancer prezintă metastaze la momentul diagnosticului [5].

Localizarea metastazelor: 60-80% la nivel toracic; 15-30% la nivel lombar; < 10% la nivel cervical [29, 42], 30% cazuri din metastazele spinale, sunt multiple [6].

Tipul cancerului după frecvența metastazării spinale:

- Glanda mamară - 21%
- Pulmoni - 14%
- Prostată - 8%
- Intestine - 5%
- Renale - 5%
- Tiroidă - 3% [32].

Metastazele sunt responsabile de circa 90% din decesurile pacienților cu cancer. Circa 5-30% din me-

tastaze la nivelul coloanei vertebrale prezintă simptome neurologice. Metastazele reprezintă procesul fundamental care diferențiază tumorile benigne de cele maligne care transformă un cancer de organ într-o boală a întregului organism, boală sistemică [28], și acești pacienți devin o ramură multimodală [26, 65, 72, 18, 91].

Majoritatea pacienților cu metastaze la nivelul coloanei vertebrale necesită medicație specializată, deseori în staționar și 5-10% din ei serviciu chirurgical [74, 73]. Metastazele osoase pot fi primele manifestări clinice în circa 20% din pacienți cu cancer sistemic [71], cauzând durere și alte simptome asociate: dureri progresive și nocturne legate de etiologia malignă [69, 80], durerea este una dintre cele mai frecvente și ca prima manifestare la pacienții cu tumori a coloanei vertebrale.

Alegerea unei tactici corecte de tratament pentru metastazele spinale este dificil și depinde de mulți factori printre care pe prim-plan este speranța la viață și echilibrul riscului de chirurgie împotriva riscului de îmbunătățire a calității vieții. În general se admite că o intervenție chirurgicală este indicată atunci când un pacient are o speranță de viață mai mult de 3 luni [63].

Prognosticul este conceput pentru a ajuta clinicianul să decidă cursul cel mai adecvat de acțiune, dar până la moment sunt contraversiuni asupra modului de a alege cea mai bună opțiune, care nu în ultimul rând este bazată și pe experiența subiectivă a chirurgului. Dintre pacienții oncologici fără metastaze aparente clinic, numai 50% pot fi vindecați prin tratamente locoregionale (chirurgie, radiochirurgie), iar conform datelor actuale rezultă că circa 60% din bolnavi prezintă micrometastaze la momentul diagnosticării. Prognosticul pacienților cu metastaze la nivelul coloanei vertebrale este cel mai important pentru deciderea unei tactici corecte de tratament [28, 31]. Progresele în radio-chimioterapie, terapia hormonală, îmbunătățirea tehnicii chirurgicale duc la mărirea ratei de supraviețuire al acestor pacienți (tabelul 1) [82].

Din toate clasificările și scorurile pentru tumorile spinale, prognosticul cel mai apropiat pentru un clinician poate fi determinat prin scorurile Tokuhashi, Tomita, Burger, WBB [13, 85, 81, 68, 90, 44]. Nu există o părere unică referitoare la stabilirea celor mai favorabili factori de prognozare a bolii pentru acești pacienți gravi [45]. Chirurgia în metastazele coloanei vertebrale este indicată doar dacă ameliorarea calității vieții depășește riscurile intervenției chirurgicale. Studiile asupra metodei de corpectomie, fixării transpediculare nu sunt certe în tratamentul paliativ a pacienților cu metastaze spinale [11, 76].

Decizia pentru chirurgie în metastazele spinale depinde de:

Tabelul 1

Supraviețuirea pacienților cu metastaze la nivelul coloanei vertebrale

Tipul de Cr	Supraviețuirea medie	5 ani %	Mențiuni
Cr mamar	1-2 ani	13%	
Cr prostată	1-2 ani	17%	
Cr pulmonar	3 luni	2%	
Mielom multiplu	2-3 ani		
Cr colorectal	13 luni		
Cr col uterin			Majoritatea decedează în 18 luni
Cr renal	1 an	30% dacă tumora osoasă este solitară	

1. Prevenirea sau ameliorarea disfuncției neurologice și controlul durerii

2. Procesele metastatice sunt osteolitice, osteocondensare, mixte

3. Procedurile chirurgicale inclusiv metodele paliative duc la o stabilitate suficientă a coloanei vertebrale

4. Utilizarea tuturor sistemelor de evaluare a metastazelor

5. Riscurile pentru chirurgie trebuie să fie evaluate în raport cu rata de supraviețuire a pacienților.

Vertebroplastia (VP): Vertebroplastia este o metodă de terapie minimal invazivă, în care corpul vertebral afectat este întărit prin injectarea de ciment acrilic. Cimentul acrilic (polimetil metacrilat- PMMA) pentru prima dată a fost folosit în 1960 pentru fixarea protezei de șold de către J.Charley. Începând din 1992 J.Chiras a perfecționat tehnica și a lărgit foarte mult sfera aplicabilității. Vertebroplastia a fost efectuată primar în Europa în 1984, dar ca metodă a fost publicată în 1987. În America de Nord metoda se întrebuițează din 1993, și publicată în 1997 [54, 58]. În SUA vertebroplastia este acceptată pentru fracturile osteoporotice, hemangioame, metastazele coloanei vertebrale, cu o tendință de creștere, numărul de proceduri s-a dublat 4,3-8,9 la 1000 pacienți în ultimii 6 ani [88]. De aproximativ 20 ani, vertebroplastia a fost utilizată pentru ameliorarea durerii și îmbunătățirea funcției ortostatice la pacienții eligibili afectați de fractura vertebrală. Procedura este indicată și la pacienții cu tumori a corpului vertebral [15, 86].

Înainte de apariția vertebroplastiei, opțiuni de tratament pentru pacienții cu metastaze spinale, fracturile patologice dureroase a fost radioterapia sau intervențiile chirurgicale largi. Opțiunile chirurgicale sunt limitate la pacienții cu prognostic mai puțin de 3 luni. Radioterapia rămâne principalul tratament pentru pacienții cu metastaze la nivelul coloanei vertebrale, dar ameliorarea durerii este adeseori întârziată. Ameliorarea durerii paliative este sub formă de administrarea opioidelor orale, intravenoase, și/sau repaus la pat, de multe ori în incinta spitalelor. Sunt multe contraversiuni între radioterapie sau chirurgie a pacienților cu

tumori metastatice spinale, prima de obicei are eficacitate mult mai târziu, ceea ce nu ne permitem atât de des la această categorie de pacienți [66].

Mulți autori consideră că biopsia cu scop de diagnostic cu deciderea tacticii de radio- chimioterapie (conform rezultatelor de histologie, citologie sau imunohistologie), poate fi efectuată unimomentan cu vertebroplastia, cu durata medie de spitalizare la 2-3 zile [27].

Procedurile minimal invazive sunt de elecție la pacienții cu cancer care necesită eventual radio- sau chimioterapie, aceasta în mare măsură este legată de faptul că pacienții după chirurgie largă necesită o perioadă de reabilitare postoperatorie de circa 3-4 săptămâni. Vertebroplastia ca prim-plan se efectuează cu scop de analgezie, stabilizarea coloanei vertebrale, cu accent major la calitatea vieții pacienților cu supraviețuirea la viață limitată [8, 46, 79, 75, 17, 81, 83, 5, 40, 23, 61, 67, 60, 35, 36, 77]. Această procedură a câștigat popularitate ca un tratament adjuvant pre-radioterapie în tratamentul multimodal a metastazelor coloanei vertebrale, prin prevenirea colapsului vertebral și progresarea simptomatice neurologice adesea ireversibile [22, 1].

Vertebroplastia nu trebuie întârziată înaintea unui tratament sistematic [46, 19]. Mecanismul de acțiune asupra durerii în vertebroplastie nu este încă pe deplin elucidat ca ipoteze sunt: o ipoteză ar fi mărirea rezistenței mecanice a vertebrei afectate, altă ipoteză fiind distrugerea terminațiilor nervoase, necroza și toxicitatea ca rezultat al temperaturii înalte de polimerizare a PMMA [20]. Scopul vertebroplastiei este oferirea stabilității și profilaxia fracturii prin întărirea corpului vertebral [26, 10, 47, 22, 54, 20], cu posibilitatea efectuării radioterapiei ulterioare. Ameliorarea durerii se găsește în 50-97% din pacienți supuși vertebroplastiei pentru metastazele coloanei vertebrale și 90% pentru mielomul multiplu [8, 9, 59]. Unii autori au demonstrat că 70-90% dintre pacienți au avut îmbunătățirea secundară a controlului durerii prin vertebroplastie, ameliorarea imediată prezintă 90% din pacienți și timp îndelungat la 67% [9, 59].

Vertebroplastia se întrebuițează în metastazele

coloanei vertebrale cu efect benefic analgetic până la 90% [35], are prioritate de stabilizare imediată a coloanei și micșorarea durerii imediate cu risc minor de complicații comparativ cu radioterapia, cu prioritate pentru pacienții decompensați cu focare metastatice multiple și, hemodinamic instabili [87]. Pacienții după vertebroplastie nu necesită reabilitare [55, 41]. Mai mult decât atât, PMMA acționează nu numai ca analgezic, dar are, de asemenea, efecte antitumorale. Unii autori susțin că PMMA aplicat unui corp vertebral malign poate provoca necroză tumorală prin activitatea sa citotoxică, efect termic, și efectul ischemiei asupra celulelor tumorale, la fel spațiul ocupat de ciment duce la imposibilitatea progresării tumorii. Structurile vasculare tumorale sunt distruse de temperatură, citotoxicitate și efecte chimice în timpul polimerizării PMMA, distrugerea fibrelor nervoase și obstrucția vasculară din cauza compresiei după solidificarea PMMA. Acest lucru conduce la ischemie și necroză tumorală [8, 48, 79, 75, 89, 92]. Rolul vertebroplastiei în metastazele coloanei continue să evolueze [22]. Tratamentul conservativ (anagetic, corticosteroizi, bifosfonați) este o opțiune pentru fracturile stabile, fără simptome de compresie, dar decizia de a efectua vertebroplastie trebuie să fie efectuată cât mai curând posibilă pentru a evita efectele secundare [8, 53].

Indicații:

- Pacienți cu durere vertebrală severă secundară unei fracturi de corp vertebral pe os osteoporotic, imobilizați la pat mai mult de 4 zile; metoda este indicată în primele 2 luni după fractură, înainte ca procesele naturale de reparare osoasă vicioasă, care fac imposibilă introducerea cimentului.
- Pacienții care nu au răspuns la tratamentul conservator (fizioterapie, repaus la pat și medicație) timp de 2-8 săptămâni.
- Fracturi compresive progresive la unul sau mai multe nivele cu creșterea cifozei.
- Pacienți cu instabilitate persistentă a coloanei vertebrale secundare unei fracturi (boala Kummel-Verneuil).
- Pacienți cu fracturi de corp vertebral determinată de invazia tumorală directă sau metastatică.
- Osteoliza vertebrală în cadrul mielomului multiplu.
- Tipuri agresive de hemangioame vertebrale.

Candidații ideali pentru vertebroplastie sunt pacienții cu fracturi osteoporotice cu dureri fără cedare la tratament medicamentos mai mult de 6 săptămâni [26, 10, 47, 4, 60, 70], fracturi osteolitice cu implicarea 50-60% din corpul vertebral, chiar dacă nu sunt dureroase, pot beneficia de vertebroplastie profilactică pentru prevenirea colapsului și deficitului neurologic [46, 38, 40].

În hemangioame vertebropalstia este o metodă radicală, comparativ cu metastazele în care este paliativă [93]. Date certe despre eficacitatea în timp nu sunt, la fel corelația între gradul de reducere a durerii și volumul de ciment introdus [22].

Contraindicații pentru prima dată au fost descrise de Rose and Buchowski [69]:

- „vertebra plană”
- deformitatea corpului vertebral cu scăderea înălțimii corpului vertebral la 90%
- compresia canalului medular mai mult de 20%
- extinderea tumorii în spațiul epidural [26, 10, 47, 4, 70]
- tumorile cu consistență osoasă mare, chordom, sarcom, chondrosarcom, după datele literaturii, cimentul extravazează în spațiul epi- sau paravertebral, chiar dacă rămâne în corp, ca rezultat se mărește presiunea intratumorală cu mărirea sindromului algic și simptomatice neurologice [93, 33, 84].
- Durere vertebrală de altă cauză.
- Stenoza de canal vertebrală asociată.
- Infecția.
- Vizualizarea fluoroscopică dificilă (leziuni toracale înalte, pacienți obezi).
- Distrugerea severă a pediculilor vertebrali.
- Insuficiența severă cardiacă sau pulmonară.
- Alergie la componentele cimentului.
- Fracturi instabile prin lezarea coloanei posterioare.

Procedura pentru vertebroplastie: pacientul este pregătit pentru intervenție chirurgicală, prin colectarea analizelor paraclinice de laborator standard (hemograma, analiza biochimică cu coagulograma), ECG, radiografia pulmonară, Doppler cardiac la necesitate. Dacă pacientul ia anticoagulante orale acestea se întrerup înaintea intervenției, fiind necesar un INR < 1,5. Procedura se efectuează în sala de operație cu respectarea regulilor aseptice, sau într-un laborator de angiografie cu masa de operație specializată, care permite rotirea C-armului pentru imagini de față și profil rapid. Poziționarea pacientului în decubit ventral cu alinierea coastelor pentru o bună imagine radiologică din profil cu marcarea nivelului necesar, prelucrarea triplă cu delimitarea câmpului operator. Procedurile se efectuează sub ghidare fluoroscopică sau CT, fiecare având avantajele și dezavantajele sale. Fluoroscopia oferă multiple planuri și imagistică rapidă, imagini directe în timpul injectării cimentului cu posibilitatea de prevenire inițială a extravazării lui, cu dezavantajele contrast slab a țesuturilor moi, și o expunere semnificativă la radiații atât pentru pacient, cât și pentru operator. CT este foarte potrivită pentru precizia vectorului acului, mai ales, în cazul deformării structurilor anatomice de către tumoră și

oferă o bună vizibilitate a osului și, țesuturilor moi învecinate cu prevenirea lezării vasculare adiacente, structurilor radiculodurale, precum și structurile viscerale. Dezavantajele acestei metode sunt: imagistica întârziată, cu mărirea timpului intervenției chirurgicale. Un alt dezavantaj este că venografia este dificilă de a fi vizualizată prin CT [34]. CT nu permite monitorizarea ușoară în timp real a injectiei cimentului, dar prin utilizarea „slowest” ciment, se poate injecta porții mici de ciment (0,1-0,2 ml) urmată de imagistică pentru a observa efectul. Chiar și cu o extravazare de ciment, aceste cantități mici va permite recunoașterea timpurie fără risc de complicații clinice [49]. După marcarea nivelului, puncția vertebrei poate fi uni- sau bipediculară. În tehnica unipediculară se reperează pediculul sub imagine radiologică, se introduce acul transpedicular sau intercostovertebral până în treimea medie ori în cea anterioară a corpului vertebral, care este zona de sprijin a greutateii corpului. În tehnica bipediculară se introduce câte un ac prin cei doi pediculi, prin centrul lor, până în treimea anterioară a corpului vertebral; tehnica este folosită în tasările vertebrale mari, când cantitatea de ciment ce se poate introduce unipedicular nu este suficientă, sau dacă acul introdus nu ajunge în apropierea centrului vertebrei. După reper și introducerea acului în corpul vertebral, se pregătește cimentul (PMMA – polimetilmetacrilat). Este important de ales corect consistența amestecului deoarece, dacă este prea subțire, există riscul extravazării în plexurile venoase, iar dacă este prea vâscos, devine dificil de injectat. Cantitatea de ciment folosită variază: dacă este mică are un efect analgezic, iar când este ceva mai mare asigură și rigiditatea corpului vertebral. În cazul injectării unei cantități prea mari, duritatea vertebrei va deveni mai mare decât cea a vertebrelor vecine, acționând asupra acestora ca un „ciocan”, favorizându-le tasarea, ceea ce nu este de dorit. Injectarea se face sub control radiosopic permanent (față și profil), pentru a evalua umplerea corectă a leziunii și depistarea eventualelor extravazări extravertebrale, mai ales, la nivelul peretelui posterior, spre canalul medular. Procedura este de obicei bine tolerată sub protecția anesteziei locale, infiltrative sol Lidocain 1%, dar se admite după avansarea prin pedicul sedare prin utilizarea unei combinații de fentanil și midazolam titrat la fiecare pacient individual [56, 57]. După terminarea procedurii, pacientul este menținut în aceeași poziție încă 15 minute, până la întărirea completă a cimentului. Postoperator se pot administra analgezice și decontracturante, iar după câteva ore, pacientul poate fi mobilizat. Este recomandată utilizarea antibioterapiei profilactice, deși nici un studiu nu a dovedit că ar fi obligator. Tratamentul recomandabil ambulator: analgetice, dez-

intoxicante (antioxidante), bifosfonați. Bifosfonații sunt medicamentele care sunt eficiente în prevenirea fracturilor în cazul metastazelor osoase. În mod normal, această clasă de medicamente este prescrisă în tratarea osteoporozei. Prin inhibarea resorbției osoase, bifosfonații mențin masa osoasă, reduc hipercalemia și scad riscul fracturilor. Bifosfonații sunt mai eficienți în cazul leziunilor osoase litice, decât în cazul metastazelor blastice. Studiile au fost efectuate în multe tipuri de cancer, inclusiv: cancer de sân, cancer la prostată și cancer pulmonar [43].

Complicațiile vertebroplastiei pot fi divizate în 3 grupuri:

1. Complicații ușoare: o creștere temporară a durerii după procedură; hipotensiune arterială tranzitorie; scurgere de ciment în spațiul intervertebral, cu sau fără consecință clinică, sau în țesuturile moi paravertebrale; risc crescut de fracturi noi.

2. Complicații moderate: infecție, scurgeri de ciment în spațiul epidural, spațiul foraminal [30], hemoragia este rar întâlnită din cauza abordului minimal invaziv, dar sunt cazuri de hematom în spațiul epidural, sau pe traiectul acului de vertebroplastie [56].

3. Complicații severe: extravazarea cimentului în venele paravertebrale duc la embolia pulmonară, perforație cardiacă, embolie cerebrală și chiar moarte.

Tehnici pentru a minimiza complicațiile:

- alegerea unui traseu transpedicular corect la nivelul coloanei vertebrale lombare și alegerea joncțiunii costovertebrale la nivelul coloanei vertebrale toracice

- evitarea unei invadări corticale ori de câte ori este posibil

- optimizarea opacifierii cimentului urmând recomandările producătorului la proporții de polimer pulbere și polimer lichid

- precizarea vâscozității optime a cimentului înainte de injectare. În cazul în care apar scurgeri de ciment este recomandată încetarea procedurii [64].

Concluzie: Vertebroplastia este o procedură intuitiv preferabilă pentru pacienții cu speranța la viață limitată, cu accent la calitatea vieții pacientului și posibilitatea acordării unui tratament adjuvant multimodal corespunzător fiecărui caz individual.

Bibliografie

1. A. G. Hadjipavlou, M.D., M. N. Tzermiadianos, MD, P.G. Katonis, MD et al., Review article. Percutaneous vertebroplasty and ballon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures and osteolytic tumours. Vol 87-B, N 12, December 2005.
2. Abbruzzese J.L. et al., The biology of unknown primary tumors. In: semin. Oncolog. 1993;20:238.

3. Abrahm J.L., Banfly M.B., Harris M.B. Spinal cord compression in patients with advanced metastatic cancer: „all I care about is walking and living my life„. *JAMA*, 2008;299:937-946.
4. Afshin Gangi M.D., Ph D Stephane Guth M.D. Percutaneous vertebroplasty: Indications, technique and results. 2002.
5. Ahmed Aoude, M.D., MEng and Louis-Philippe Amiot, MD A comparison of the modified Tokuhashi and Tomita scores in determining prognosis for patients afflicted with spinal metastasis. *J. Surg Vol* 57, 2014.
6. Ali A., Baaj et al., *Handbook of spine surgery*. 2012.
7. American Cancer Society: cancer facts and figures 2010.
8. Ana Paula Narata, Olivier Brina, Denis Herbretau, et al., Percutaneous vertebroplasty for tumoral fractures. 15 years experience of a multidisciplinary support and review of the literature. *J Bras Neurosurg*. 2013;24(4):293-299.
9. Anselmetti G.C., Bonaldi G., Carpeggiani P., Masala S. Vertebral augmentation: 7 years experience. *Acta Neurosurg. Suppl*. 2011;108:147-161.
10. Baar J.D., Barr M.S., McCann RM. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine* 2000; 25:923-928.
11. Bartels R.H., Van Der Linclm YM, Van dr Groaf WT. Spinal extradural metastasis: review of current treatment options. *CA Cancer J Clin* 2008;58:245-59.
12. Berenson J., Pflugmacher R., Jarzem P., et al., ballon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:225-235.
13. Boriani S., Weinstein J.N., Biagini R. Primary bone tumors of the spine: terminology and surgical staging. *Spine* 1997;22:1036-1044.
14. Bradley W., Jacobs M.D. and Richard G, MD. Evaluation and treatment of spinal metastasis: an overview. *Neurosurg. Focus*. 2001, 10:11(6).
15. Burton A.W., Mendoza T., Gelbhardt R., et al., vertebral compression fracture treatment with vertebroplasty and kyphoplasty: experience in 407 patients with 1156 fractures in a tertiary cancer center. *Pain Med* 2011;12(12):1750-1757.
16. Carbone M., Barbanti M, Brodano G. Viral carcinogenesis. In Chang AE et al eds) *Oncology- an evidence-based approach*: Sprnge, New York 2006:214/232.
17. Chew C, Craig L, Edwards R, Moss J, O'Dwyer PJ. Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty in malignancy: a systematic review. *Clin. Radiolog*. 2011;66(1):63-72.
18. Chew C., Craig L., Edwards R., Mass J., O'Dwyer p.J. Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty in malignancy: a systematic review. *Clin. Radiolog*. 2001;66(1):63-72.
19. Chew C., Ritchie M., O' Dwyer P.J., Edwards R. A prospective study of percutaneous vertebroplasty in patients with myeloma and spinal metastasis. *Clin.Radiolog*. 2011;66(12):1193-1196.
20. Chew C., Ritchie M., O'Dwyer P.J., Edwards R., A prospective study of percutaneous vertebroplasty in patients with myeloma and spinal metastasis. *Clin Radiolog* 2011, Dec;66(12):1193-6.
21. Chong-Suh Lee and Chul-Hee Jung. Metastatic Spinal Tumor. *Asian Spine J* 2012, Mar; 6(1):71-87.
22. Cindy Chew et al., The role of percutaneous vertebroplasty in spinal metastasis. 2013.
23. Clemens Reisinger, Paul I., et al., Interventional radiologic techniques in management of bone tumors. *Bone cancer*, 2015;519-536.
24. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical feature, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*.2001;27:165-76.
25. Coleman R.E., Brown J.E., *Textbook of bone metastasis* 2005:105.
26. Daniel K., Steven Resnick, Garfin R., *Vertebroplasty and Kyphoplasty*, 2005.
27. Daniel M., Sciubbe MD., Rory J. Diagnosis and management of metastatic spine disease. *J neurosurg Spine* 2010;13:94-108.
28. David Choi, A. Crockard, C. Bunker, K.Tomita. Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. *Eur Spine J*, 2010;19:215-222.
29. Dennis A., Casciato D.A., Barry B. *Manual of clinical Oncology*. Spiral-bound January 15, 1995, 3th edition.
30. Deramond H., dion J.E., Chiras J. Complications in vertebroplasty. *Percutaneous vertebroplasty*. New York springer-Verlag, 2002;165-173.
31. Derek G Ju, Alp Yurter, Ziya L., Gokaslan, Daniel M Sciubba. Diagnosis and surgical management of breast cancer metastatic to the spine. *WJCO* 5th 2014; august 10;5(3):263-271.
32. Frederick L. Greene, David L. *Cancer Staging handbook*, 6th edition. Springer-Verlag, New York, 2002:1-26.
33. Gangi A., Buy X. Percutaneous bone tumor management *Semin Intervent Radiolog* 2010;27:124-136.
34. Gangi A., Kastler B.A., Dietemann J.L. Percutaneous vertebroplasty by a combination of CT and Fluoroscopy. *AJNR AM J neuroradiology* 1994;15:83-86.
35. Gangi A., Sabharwal T. Irani F.G. Quality assurance guidelines for percutaneous vertebroplasty. *Cardio-vasc. Intervent. Radiolog*. 2006;29:173-8.
36. Ganluigi orgera, Miltiadis Krokidis, Marco Mat-
tedi, et al., Percutaneous Vertebroplasty for Pain. Management in Patients with Multiple Myeloma: Is Radiofrequency Ablation Necessary. *Cardiovasc. Intervent. Tadiolog*. 2013. Doi 10.1007/900270-013-0624-0.
37. Gasbarrini A., Beisse R., Fisher C., Rhines L. Spine metastasis. *Int J Surg Oncol*. 2011;375097.
38. Georgy B.A. Metastatic spinal lesions: state of the art treatment options and future trends. *Am J Neuroradiolog*. 2008;29:1605-1611.
39. Gerszten P.C., Welch W.C. Current surgical management of metastatic spinal disease. *Oncology (Williston park)*. 2000; 14:1013-1024. *JSM Neurosurg Spine* 2(2):1020(2014).

40. Giovanni C. Anselmetti, Sean M. Tutton, Francis R. Facchini, Larry E. Miller, and Jon E. Block. Percutaneous vertebral augmentation for painful osteolytic vertebral metastasis: a case report. *J MC J* 2012;5, 13-17.
41. Harvey R.E., Kallmes D.E. Discharge disposition following vertebroplasty. *AJNR Neuroradiolog.* 2011;32:1614-1616.
42. Hatrick N.C., Lucus D.J., Timothy A.R., Smith M.A. The surgical treatment of metastatic disease of spine. *Radiother Oncolog* 2000;56(3):335-9.
43. Henry D.H., Costa L., Goldwasser F. et al. randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastasis in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncolog.* 2011; 29(9):1125-32.
44. Hrabálek L., Bacovský J., Scudla V., et al., Multiple spinal myeloma and its surgical management *Rozhl. Chir.* 2011 May;90(5):270-6.
45. Ion Mereuță. Tumorile maligne secundare cu focare primare necunoscute, 2012.
46. Jakobs T.F., Trumm C., Reiser M., Hoffmann R.T. Percutaneous vertebroplasty in tumoral osteolysis. *EUR Radiolog* 2007;17(8):2166-2175.
47. Jensen M.E., Evans A.J., Mathis J.M., et al., Percutaneous (polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures technical aspects. *AJNR AM J Neuroradiol* 1997; 18:1897-1904.
48. Jensen M.E., Kallmes D.E. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer J* 2002;8:194-206.
49. John M. Mathis. *AJNR AM J Neuroradiolog* Sept. 2003; 24:1697-1706.
50. Kim et al. Analysis of the predictive role and new proposal for surgical stages based on the modified Tomita and Tokuhashi scoring system for spinal metastasis. *World journal of Surgical Oncology*, 2014; 12:245.(127).
51. Klimo P. Jr., Schmidt MH. Surgical management of spinal metastasis. *Oncologist*, 2004;9:188-196.
52. Kollmann D., Hoetzenecker K., Prosch H., et al., removal of a large cement embolus from the right pulmonary artery 4 years after kyphoplasty: consideration of thrombogenicity. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012;143:122-124.
53. Lee K.A., Hong S.J., Lee S., et al., Analysis of adjacent fracture after percutaneous vertebroplasty: does intradiscal cement leakage really increase the risk of adjacent vertebral fracture? *Skeletal radiolog.* 2011;40(12):1537-1542.
54. Mark S. Greenberg *Handbook of Neurosurgery* 7th edition. 2010; p 728-747.
55. Massimiliano Polastri and Alessandro Gasbarrini. Vertebroplasty in patients with Tumour-Related Vertebral Fractures: is rehabilitation. *Asian Spine J.* 2013;7(3):248-252.
56. Mathis J.M. Percutaneous vertebroplasty: techniques and materials: tumors and materials: tumors and osteoporotic fractures. New York: Springer- Verlay, 2002; 81-107.
57. Mathis J.M., Barr J.B., Belkoff S.M., et al. Percutaneous vertebroplasty a developing standard of care for vertebral compression fractures. *AJNR AM J Neuroradiolog* 2001;22:373-381.
58. Mircea Radu Gorgan. *Neurochirurgie a-2-a ediție*, 2012.
59. Montagu A., Speirs A., Baldock J., Corbett J., Gosney M. A review of vertebroplasty for osteoporotic and malignant vertebral compression fractures. *Age Ageing* 2012;41(4):450-455.
60. Mr Farrokhi, H. Nouraei, and A. Kiani. The efficacy of percutaneous vertebroplasty in pain relief in patients with pathological vertebral fractures due to metastatic spine tumors. *J Med.* 2012;14(9):523-530.
61. N. Rasulova, V. Lyubshin, F. Djalalov, K. H. Kim, L. Nazirova, N. Ormanov, and D. Arybzhanov. Strategy for Bone Metastasis Treatment in patients with Impeding Cord Compression or Vertebral Fractures: A Pilot study; *J Nuclear Med.* 2011.
62. Nagy V. *Principii de oncologie generală. Cluj-Napoca* 2007:37-47.
63. National collaborating Centre for Cancer 2008. Metastatic spinal cord compression. Diagnosis and management of adults at risk of and with metastatic spinal cord compression. *Nice Guidelines CG 75*, TJ International Ltd, Cardiff, UK.
64. Nizar A., Al-Nakshabandi. Percutaneous Vertebroplasty Complications. *Am Saudi Med.* 2011 May-Jun; 31(3):294-297.
65. Norbert Boos. *Spinal disorders* 2008;p. 951-974; 977-995.
66. Olga Zaikova, Sophie D. Fossa et al., Radiotherapy or surgery for spine metastases? A population based study of 903 patients in the south eastern region of Norway *acta Orthop.* 2011;82(2):365-371.
67. Orgera G., Mettedi M., Krokidis M. Percutaneous vertebroplasty for pain management in patients with multiple myeloma: shall we still ablate first? *ECR* 2013, C-0409.
68. Pravin Padalkar and Benjamin Tow. Predictors of survival in surgically treated patients of spinal metastasis. *Indian j. Orthop* 2011;45(4):307-313.
69. Rose P.S., Buchowski J.M. Metastatic disease in the thoracic and lumbar spine: evaluation and management. *J AM Acad Orthop Surg.* 2011;19:37-48.
70. Ryan J., Holpin B.S., Bernard R., Bendok M.D. and John C.Liu, MD. Minimally Invasive treatment for spinal metastasis: vertebroplasty, kyphoplasty and radiofrequency ablation. *The Journal of Supportive Oncology* 2004:352-353.
71. Schiff D., O'Neill B.P., Suman V.J. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnosis approach. *Neuroradiology* 1997;(49):452-56.
72. Schroeder J.E., Ecker E., Skelly A.C., Kaplan L. Cement augmentation in spinal tumors: a systematic review comparing vertebroplasty and kyphoplasty. *Evid. Based spine care J.* 2011;2(4):35-43.
73. Sciubba D.M., Gakaslan Z.L. Diagnosis and

- management of metastatic spine disease. *Surg. Oncolog.* 2006;15:141-151.
74. Sciubba D.M., Petteys R.J., Dekutoski M.B., et al. Diagnosis and management of metastatic spine disease. A review. *J Neurosurgery Spine.* 2010;13:94-108.
75. Sedat Dalbayrak, Mehmet Resid Önen, Mesut Yılmaz, Sait Naderi. Clinical and radiographic results of ballon kyphoplasty for treatment of vertebral body metastasis and multiple myelomas; *Journal of Clinical Neuroscience*, 17 (2010):219-224.
76. Seo S.S., Lee D.H., Kim H.J., et al. Percutaneous vertebroplasty at C7 for treatment of painful metastasis. *Korean J Anesthesiol* 2013; 64: 276-9.
77. Sorin Buga, MD, and Jose E. Sarria, MD. The management of pain in Metastatic Bone Disease *J Neuro-radiolog* vol.19;2012.
78. Styliani Stylianidou, Ioannis Tzitzikas, Anastasia Chatzigiannaki, Kyriaki Pistevou-Gompaki. The current role of radiotherapy in vertebral hemangiomas without neurological signs. A case report and a review of literature. 2013.
79. Tancioni F., Lorenzetti M.A., Navarria P., et al., Percutaneous vertebral augmentation in metastatic disease: state of the art *J.Support Oncol.*2011;9(1):4-10.
80. Theriault R.L., Theriault R.L. Biology of bone metastasis. *Cancer Control.* 2012;19:92-101.
81. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Toriyama S., Kawano H. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 1990;15:1110-3.
82. Tokuhashi Y., Matzusaki H., Oda H., Oshima M., Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*, 30, (19) (2005):2186-2191.
83. Tomita K., Kawahara N., Yoshida A., Murakami H., Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastasis, *Spine* 2001;3:298-305.
84. Tourtierre J.P., Cottez S. Images in clinical medicine. Pulmonary cement embolism after vertebroplasty. *J.Med* 2012;366:258.
85. Ulmar B., Huch K., Noumann U., Catalkaya S., Cakir B., Gerstner S., Reichel H. Evolution of the Tokuhashi prognosis score and its modifications in 217 patients with vertebral metastasis. *EJSO* January 2007.
86. Vissers K.C., Besse K., Wagemans M., et al., Pain in patient with cancer. *Pain. Pract.* 2011;11:453-457.
87. Weill A., Chiras J., Simon J.M., Rosse M., Sola-Martinez T., Enkaoua E. Spinal metastasis indications for and results of percutaneous injection of acrylic cement. *Radiology* 1996; 199:241-247.
88. Weinstein J.N. Balancing Science and Informed choice in Decisions about vertebroplasty. *NEJM* 2009; 362(6):619.
89. Yang H.L., sun Z.Y., Wu G.Z., Chen K.W., Gu Y., Qian Z.L., Do vertebroplasty and Kyphoplasty have an antitumoral effect? *Med Hypotheses*, 2011; 76:145-146.
90. Yasuaki Tokuhashi, Hiroshi Uei, Masashi Oshima. Scoring System for Prediction of Metastatic spine Tumor Prognosis. *World J Orthop.*2014 Jul 18;5(3):262-271.
91. Yeom J.S., Kim W.J., Choy W.S., Lee C.K., Chang B.S., kang J.W. Leakage of cement in percutaneous transpedicular vertebroplasty for painful osteoporotic compression fractures *J.Bone joint surg.* 2003;85-B:83-9.
92. Young-Kwon Ko and Yoon-Hee Kim. Percutaneous vertebroplasty for painful Spinal Metastasis: a good option for better quality of life. *Korean J Anesthesiol* 2013 Mar;64(3):201-201.
93. У. З. Зозуля. Опухоли спинного мозга и позвоника. 2012.

EPILEPSIA LA PACIENȚII CU TUMORI CEREBRALE

Mihail Andronic¹, Sergiu Toma², Iulian Glavan³, Stanislav Groppa⁴,

¹ Medic rezident neurochirurg, Institutul de Medicină Urgentă,

² Cercetător științific, Institutul de Medicină Urgentă,

³ Conf univ. dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”,

⁴ Academician al AȘM, dr.h. în medicină, prof. univ. USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: andr_mih@yahoo.com, tel. 06997622

Rezumat

Tumorile cerebrale provoacă frecvent crize epileptice. Tratamentul antiepileptic medical are adesea un succes limitat. Farmacorezistența, interacțiunile medicamentoase și reacțiile adverse sunt probleme comune în timpul tratamentului cu medicația antiepileptică. Articolul se axează pe ambele aspecte clinice și de posibile mecanisme în epileptogeneză la pacienții cu tumori cerebrale. La moment mecanismele care stau la baza epileptogenezei la pacienții cu o tumoare cerebrală sunt insuficient cunoscute. O înțelegere mai bună a modificărilor focale care sunt implicate în epileptogeneză poate oferi noi instrumente în tratamentul optim a convulsiilor. Conform datelor din literatură tratamentul pentru fiecare pacient cu o tumoră cerebrală asociată cu epilepsie ar trebui să urmărească în primul rând înlăturarea tumorii, precum și a focarului epileptic prin rezecție, combinată cu tratamentul antiepileptic postoperator.

Cuvinte-cheie: tumoră cerebrală, epilepsie, mecanismul fiziopatologic.

Summary. Epilepsy in patients with a brain tumour

Brain tumours frequently cause epileptic seizures. Medical antiepileptic treatment is often met with limited success. Pharmacoresistance, drug interactions and adverse events are common problems during treatment with antiepileptic drugs. In this review, we focus on both clinical and basic aspects of possible mechanisms in epileptogenesis in patients with a brain tumour. The currently available antiepileptic drugs have little to no influence on the known epileptogenic mechanisms that could contribute to the poor efficacy. Better understanding of focal changes that are involved in epileptogenesis may provide new tools for optimal treatment of both the seizures and the underlying tumour. In our opinion, therapy for every patient with a brain tumour suffering from epilepsy should first and foremost aim at eliminating the tumour as well as the epileptic focus through resection combined with postoperative treatment, and only if this strategy does not result in adequate seizure control should medical antiepileptic treatment be intensified.

Key words: epilepsy, brain tumor, physio-pathological mechanism

Резюме. Эпилепсия у пациентов с опухолями головного мозга

Опухоли головного мозга часто сопровождаются эпилептическими приступами. Противозэпилептическое медикаментозное лечение часто имеет ограниченный успех. Фармакорезистентность, лекарственные взаимодействия и побочные эффекты являются частыми проблемами во время лечения противозэпилептическими лекарствами. Статья фокусируется на клинических аспектах и возможных механизмах эпилептогенеза у пациентов с опухолями головного мозга. В настоящее время механизмы, лежащие в основе эпилептогенеза у больных с опухолями головного мозга мало известны. Более глубокое понимание фокальных изменений, которые вовлечены в процесс эпилептогенеза может предоставить новые инструменты в оптимальном лечении припадков. По данным литературы лечение каждого пациента с опухолью головного мозга, сопровождающейся эпилепсией должно преследовать в первую очередь удаление опухоли и эпилептического очага при помощи резекции в сочетании с послеоперационным противозэпилептическим лечением.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, эпилепсия, физико-патологических механизмов

Introducere

Tumorile cerebrale pot apărea din țesutul cerebral (tumori cerebrale primare, ca de exemplu astrocitomul, oligodendrogliomul, tumoriglio-neuronale) sau tumori maligne din altă parte a corpului, ca de exemplu cancerul pulmonar, melanomul (tumori cerebrale secundare). Convulsiile sunt un simptom frecvent la pacienții cu o tumoră cerebrală. Incidența variază între 30 și 100% și depinde de tipul histologic a tumorii, creșterea tumorii, tumorile cu creștere lentă fiind mai epileptogene [2]. Atât epilepsia, cât și utilizarea medicamentelor antiepileptice predispon la deteriorarea funcției cognitive [7], o problemă majoră la pacienții cu tumori cerebrale.

Mecanismele specifice care apar într-o leziune tumorală și duc la convulsii sunt necunoscute. Multe studii au evaluat eficacitatea medicamentelor antiepileptice, dar relative puține au investigat mecanismele care stau la baza epileptogenezei. În total, puține progrese au fost realizate în ultimii ani și mulți pacienți cu o tumoră cerebrală cu epilepsie suferă de crize convulsive în curs de desfășurare din cauza farmacorezistenței. Într-un studiu de cohortă, controlul complet a convulsiilor a fost realizat în doar 20 din 158 (12,6%) pacienți cu o tumoră cerebrală [4]. În 15-58% din pacienți cu "low grade glioma", epilepsia pare a fi greu de rezolvat [8].

Înțelegerea mecanismelor care stau la baza epileptogenezei în tumorile cerebrale sunt esențiale pentru a identifica noi obiective de tratament și pentru a dezvolta un tratament eficient.

Tratamentul. Eficacitatea antiepilepticilor la pacienții cu tumori cerebrale

În prezent, managementul epilepsiei la pacienții cu o tumoră cerebrală se bazează în principal pe terapia cu antiepileptice. Medicamentele antiepileptice pot fi împărțite în două grupe: medicamente de primă generație (ca de exemplu fenitoină, carbamazepină, acid valproic, etosuximidă, benzodiazepine, barbiturice) și medicamente de a doua generație (ca de exemplu levetiracetam, felbamat, gabapentin, lamotrigină, pregabalin, tiagabin, zonisamida, oxcarbazepină, topiramat). Marea majoritate a medicamentelor antiepileptice sunt considerate ca modul la inhibarea neurotransmisiei, în cele mai multe cazuri prin intermediul canalelor de ioni voltaj-dependente. Aceste canale includ canalele de sodiu, calciu și potasiu. Unele medicamente antiepileptice permit acidului γ-aminobutiric (GABA-ergice) neurotransmisia (ca de exemplu benzodiazepine, barbiturice, felbamatul, topiramatul) și astfel sporesc inhibarea neuronală. Alte medicamente antiepileptice sporesc inhibarea neuronală prin scăderea metabolismului GABA (acid valproic), prevenin drecaptarea GABA (tiagabin) sau creșterea sintezei de GABA (acid valproic, gabapentina) [5]. Doar două medicamente antiepileptice (felbamat și topiramat) modulează neurotransmisia excitatory prin modularea receptorilor glutamat cum ar fi AMPA [(2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il) propanoic)], N-metil-d-aspartat și receptorii "kainate".

Eficacitatea medicamentelor antiepileptice a fost investigată în populația generală cu epilepsie și există "guidline"-uri extinse privind tratamentul în această populație. Din păcate, studii mari randomizate de eficacitate a medicamentelor antiepileptice, la pacienții cu tumoare cerebrală sunt limitate, deși o dată cu dezvoltarea de medicamente antiepileptice mai noi, mai multe studii privind eficacitatea acestor medicamente au fost efectuate. Majoritatea cercetărilor s-au concentrat pe levetiracetam, atât ca tratament adjuvant, cât și ca monoterapie. Într-un studiu prospectiv, de pe 26 pacienți cu tumori cerebrale, s-a constatat că o reducere a crizelor de > 50% este realizată cu levetiracetam la 65% dintre pacienți, în timp ce dispariția convulsiilor a fost observată la 20%. În alte studii, cu levetiracetam, de exemplu, prin [9] și, în 19 și 41 de pacienți cu tumori cerebrale, o reducere a frecvenței crizelor de > 50% a fost găsită în 72% și 90% respectiv. Studiile mai recente au arătat procente (rezultate) similare [8].

Alte medicamente folosite la pacienții cu o tumoare cerebrală sunt topiramat, pregabalin, gabapentin, zonisamidă și lacosamid. Topiramat, ca terapie adjuvantă și ca monoterapie, a fost studiată prospectiv într-un grup de 47 de pacienți cu tumori cerebrale [3]; 55,6% din ei au nu au mai repetat convulsiile și 20% dintre pacienți au prezentat o reducere a crizelor de > 50% au studiat efectele terapiei adjuvante și a monoterapiei cu pregabalin la 9 pacienți cu tumori cerebrale. 50% la sută dintre pacienți nu au mai prezentat crize convulsive, iar ceilalți 50% au avut o reducere a frecvenței crizelor de > 50%. Gabapentina a fost examinată într-o serie de 14 de pacienți, iar autorii au raportat ca toți pacienții au avut o reducere de > 50% în timp ce 8 din 14 pacienți au atins libertate față de crize. Rata de răspuns pentru zonisamidă ca tratament adjuvant a fost de 83,3% [3]. Lacosamida a fost studiată la 14 pacienți cu o medie de urmărire de 5,4 luni. Rata de răspuns a fost de 78,6% la lacosamidă. Pentru medicamente antiepileptice ca: acetatul de eslicarbazepină, perampanel și retigabină, nu au fost efectuate studii la pacienți cu tumori cerebrale.

Câteva studii au comparat eficacitatea medicației antiepileptice noi versus generației vechi la pacienții cu tumori cerebrale. În cele trei studii, levetiracetamul a fost comparat cu fenitoina. Două dintre cele trei studii, au fost studii retrospective [7], care au demonstrat o eficacitate similară în ambele grupuri. În al treilea, un studiu prospectiv, [10] au constatat că 75% din cei 8 pacienți tratați cu fenitoină nu au mai prezentat crize, comparativ 87% din 15 ce au fost tratați cu levetiracetam. Într-un alt studiu a fost comparat, eficacitatea oxcarbazepinei față de medicamentele tradiționale antiepileptice [1]. Autorii au constatat

o eficiență similară, dar de asemenea, au demonstrat că medicamentele tradiționale antiepileptice cauzează mai multe efecte secundare. În cele din urmă, acidul valproic și levetiracetamul au fost comparate în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antiepileptice într-un grup de 140 de pacienți [6]. Libertatea față de crize a fost realizată în: 52% dintre pacienții care au utilizat acidul valproic, cu sau fără alte medicamente antiepileptice; 59% dintre pacienții care au folosit acidul valproic și levetiracetamul cu sau fără alte medicamente antiepileptice; 31% pacienți care au utilizat levetiracetamul cu sau fără alte medicamente antiepileptice; și 29% pacienți tratați cu alte combinații de medicamente antiepileptice. În general, în aceste studii, nici unul dintre medicamente antiepileptice nu asigură libertatea față de crizele epileptice la toți pacienții cu tumori cerebrale.

Tratamentul. Impedimentele asociate cu medicația antiepileptică la pacienții cu tumori cerebrale.

Medicamentele antiepileptice pot provoca o gamă largă de efecte adverse, cum ar fi disfuncția hepatică, somnolență, supresia funcției de sinteză a maduvei osoase, erupțiile cutanate etc. [2]. Pacienții cu tumori cerebrale sunt mai susceptibili la efectele secundare ale medicamentelor antiepileptice decât alți pacienți cu epilepsie [9]. De exemplu, erupția cutanată cauzate de către medicamentele antiepileptice (carbamazepină, fenobarbital și fenitoină) pare să apară mai frecvent la pacienții cu tumori cerebrale [8]. Pacienții care au primit radioterapie și oxcarbazepină concomitent au avut un risc mai mare de dezvoltare a erupției cutanate grave, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică [3].

Frecvență (Incidența) reacțiilor adverse diferă considerabil între medicamentele antiepileptice. Particular, medicamentele antiepileptice din generațiile anterioare demonstrează mai multe reacții adverse. Medicamentele antiepileptice afectează frecvent funcția cognitivă. Disfuncțiile cognitive ca urmare a procesului tumoral și asocierea tratamentului anti-tumoral sunt o preocupare majoră la pacienții cu tumori cerebrale, precum și prescrierea de medicamente antiepileptice, la acești pacienți vor crește riscul de disfuncții cognitive. În populația generală cu epilepsie, multe cercetări cu privire la disfuncțiile cognitive ale medicamentelor antiepileptice au fost efectuate. Studiile la populația cu epilepsie au arătat că prima generație de medicamente antiepileptice provoacă mai multe disfuncții cognitive decât a doua generație de medicamente antiepileptice [8]. S-a constatat că pacienții cu "low grade glioma" ce au utilizat medicamentele antiepileptice, au efectuat mai rău testele cognitive decât pacienții care nu au utilizat medicamen-

tele antiepileptice. Este necesară să fie subliniat faptul că majoritatea pacienților din acest studiu au folosit prima generație de medicamente antiepileptice. Cu toate acestea, într-un alt studiu a fost demonstrat un declin semnificativ asupra statului Mini-Mental examen la pacienții cu gliome folosind levetiracetamul [6], dar acest lucru ar putea fi, de asemenea, atribuit la progresia tumorii.

Tratamentul. Interacțiuni medicamentoase

În general, a doua generație de medicamente antiepileptice sunt mai puțin predispușe la interacțiuni farmacocinetice, o caracteristică importantă a medicamentelor antiepileptice ce sunt prescrise pacienților cu gliome, care sunt de multe ori supuși altor regimuri de tratament medicamentos. Din acest motiv, este descurajată utilizarea antiepilepticilor cu inducere enzimatică sau supresie enzimatică la pacienții cu tumori cerebrale. Levetiracetamul este alegerea optimă în ceea ce privește caracteristicile farmacocinetice, comparativ cu alte noi medicamente antiepileptice (topiramate, zonisamide, clonazepam, lamotrigină și etosuximidă) [1].

Recent, mai multe studii au folosit prima generație de medicamente antiepileptice pentru a spori efectul chimioterapic datorită proprietăților lor de inducție sau supresie enzimatică. Într-un studiu retrospectiv, [2] a constatat că pacienții cu glioblastom pe chimioterapie ce au folosit medicamentele antiepileptice cu supresie enzimatică (acid valproic) au avut o supraviețuire mai mare decât pacienții care au utilizat medicamentele antiepileptice cu efect inductor enzimatic: 13,8 versus 10,8 luni, respectiv. Această constatare a fost explicată prin inhibarea enzimelor P450 a acidului valproic ca rezultat a creșterii nivelurilor serice și astfel îmbunătățind efectul chimioterapic. Spre deosebire de aceste constatări, [8] pe un studiu prospectiv a arătat ca pacienții cu glioblastom ce au primit preparate cu efect inductor enzimatic au avut o rată medie de supraviețuire mai mare (12,3 față de 10,7 luni) și supraviețuirea fără progresia bolii (5,6 față de 4,8 luni) față de pacienții care nu au primit medicamente antiepileptice inductoare de enzime. Totuși, rezultatele acestui studiu ar fi fost părtinitoare deoarece numai 2% dintre pacienți au utilizat medicamente antiepileptice inductoare de enzime. Mecanismul din spatele acestor observații rămâne neclar și este nevoie de investigații suplimentare înainte de concluzii definitive ce pot fi trase.

Tratamentul. Farmacorezistența

Farmacorezistența sau epilepsia medicală refractară este frecventă la pacienții cu tumori cerebrale primare, în special tumorile "low grade glioma".

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical se concentrează pe rezec-

ția radicală a tumorii pentru a întârzia creșterea tumorii și a lungi rata de supraviețuire [5]. Amploarea rezecției tumorale este limitată de zonele elocvente ale creierului. Îndepărtarea tumorii poate duce, de asemenea la reducerea crizelor și, mulți pacienți sunt fără de crize după o intervenție chirurgicală.

Procentul de pacienți cu o reducere semnificativă a convulsiilor după intervenția chirurgicală este mai mare atunci când sunt aplicate tehnici chirurgicale mai sofisticate. Cu intervențiile chirurgicale convenționale zona epileptogenă nu este întotdeauna rezecată, deoarece ea de multe ori corespunde zonei tumorale. La o treime dintre pacienți, zona tumorală nu corespunde zonei epileptogene [5]. Cu ajutorul tehnicilor imagistice care sunt aplicate în mod curent în chirurgia epilepsiei, zona epileptogenă poate fi identificată și localizată exact. Aceste tehnici imagistice sunt RMN-ul funcțional, testul Wada, magnetoencefalografia, imagistica prin difuzie Tensor, electrocorticoografia interictală și electrostimularea în timpul craniotomiei pe pacientul treaz. Rezecția simultană atât a tumorii, cât și (dacă este posibil) a zonei de epilepsie oferă un control semnificativ mai bun al crizelor decât chirurgie de una singură. Procentul de pacienți cu doar intervenție chirurgicală realizează o libertate a crizelor variind de la 65% la 77% [7], spre deosebire de pacienții la care a fost înlăturată zona epileptogenă de la 82% la 92% [5].

Tratamentul radioterapeutic și chimioterapeutic

Tratamentul radioterapeutic și chimioterapeutic sunt aplicate frecvent în tratamentul pacienților cu tumori cerebrale, în scopul de a prelungi supraviețuirea sau îmbunătăți calitatea vieții. Deși, reducerea crizelor nu este prima prioritate a chimio- sau radioterapiei, aceste terapii influențează și ele asupra evoluției crizelor. Câteva studii au abordat această problemă. Într-un studiu mic la cinci pacienți cu tumoare cerebrală ce au efectuat terapia de iradiere, reducerea de 90% a frecvenței convulsiilor a fost găsită în trei dintre pacienți și reducerea de 75% a frecvenței crizelor la un singur pacient [9]. Într-un alt studiu mic de nouă pacienți cu tumoare cerebrală, cinci pacienți nu au mai repetat crizele convulsive și patru pacienți au raportat o reducere de > 75% a frecvenței convulsiilor [1]. Radiochirurgia stereotactică (cu raze gamma) a dus la 13 din 24 pacienți un control a convulsiilor [8].

În ceea ce privește chimioterapia, câteva studii sugerează că temozolomida și combinația de procarbazine, vincristină și CCNU (lomustină) (schema PCV) în reducerea frecvenței convulsiilor [5]. Recent, un studiu de cohortă a comparat frecvența convulsiilor la 39 de pacienți cu „low grade glioma” tratați cu temozolomidă. S-a evaluat o diferență semnificativă în

reducerea frecvenței crizelor între cele două grupuri: 59% dintre pacienții care au folosit temozolomidă și 13% dintre pacienții care nu au utilizat temozolomidă, au înregistrat o scădere cu > 50%. Aceste constatări sugerează faptul ca chimioterapia și radioterapia ar putea reduce frecvența crizelor epileptice. Cu toate acestea, sunt necesare studii prospective mai mari.

Mecanismele fizio-patologice epileptogene în tumorile cerebrale

Epilepsia de obicei se dezvoltă la pacienții cu o leziune (injurie) a creierului, dar nu toți pacienții cu o leziune cerebrală suferă de epilepsie. Leziunile cerebrale cum ar fi accidentul vascular cerebral, contuziile cerebrale, abcesele cerebrale, malformațiile vasculare cerebrale și anomalii ale dezvoltării corticale, pot demara o succesiune de evenimente care declanșează epilepsia. Cu toate acestea, mecanismele celulare care stau la baza acestor leziuni epileptogene nu sunt clare. Sunt implicate mai multe mecanisme, inclusiv factori legați de tumoră (tipul histologic, locul de amplasare), factori legați de mediu și modificările funcționale.

Deși, orice tip de tumoră poate provoca convulsii, „low grade glioma” sunt mai frecvent asociate cu epilepsie decât „high grade glioma” [3]. „Low grade glioma”, asociate cu epilepsie sunt tumori de obicei mai mari decât tumorile fără epilepsie [7]. Acest lucru sugerează că rata de creștere lentă permite în timp dezvoltarea modificărilor funcționale. Pacienții cu tumori de grad scăzut cu localizare în lobul temporal sau frontal, sunt mult mai susceptibile la convulsii față de pacienții cu tumori localizate în profunzime (ca de exemplu regiunea pericalosală). De asemenea, pacienții cu tumori în cortexul insular sunt mai susceptibili de a prezenta convulsii. În epilepsia de lob temporal, în regiunea insulară, convulsiile se răspândesc. Tumorile situate în apropierea sau în cortex sunt mult mai susceptibile de a afecta țesutul neuronal și astfel de a cauza convulsii. Compoziția celulară și „profilul neurochimic” a tumorilor pot fi relevante pentru epileptogeneză.

Ce se întâmplă în tumorile cerebrale?

Pentru tumorile gliale, mai multe studii au sugerat epileptogeneza intrinsecă, indicând prezența unei componente neuronale hiperexcitabile. Studiile electroencefalografice arată că activitatea epileptiformă este asociată cu o densitate ridicată neuronală în cadrul leziunii. Leziunile tisulare duc la formarea de necroză, acumularea de hemosiderină, la edemul cerebral fiind ca factori intrinseci în epileptogeneză. Această teorie este aplicată în principal pentru „high grade glioma”. „Low grade glioma” provoacă lent modificările funcționale. Ele sunt prezentate mai jos.

Joncțiunile “gap”

Una din ipoteze menționează: existența a dereglărilor interneuronale ce contribuie în epileptogeneză. Comunicarea intercelulară între celulele gliale are loc prin canale de joncțiune Gap. Low grade glioma demonstrează un exces de conexiuni tip 43 atât în tumoră cât și în cortexul peritumoral, oligodendrogliomele și tumorile glio-neuronal demonstrează supraexprimarea sintezei de conexină tip 32.

Canale și transportorii de ioni, voltaj dependente

Datele experimentale în vitro și în vivo au arătat o densitate ridicată a canalelor de sodiu voltaj-dependente din celulele tumorale care sugerează că celulele tumorale pot genera potențiale de acțiune. Creșterea expresiei de clorură de sodiu și potasiu ca cotransportor (NKCC1) și reducerea expresiei acestora (KCC2) a fost de asemenea raportate în tumorile glio-neuronale. Dereglarea acestor transportori pot contribui în epileptogeneză prin modularea receptorilor GABA.

Receptorii și veziculile sinaptice

Celulele gliale displazice din tumorile gliale sintetizează de asemenea compuși ce în mod normal nu sunt prezente în celulele gliale, cum ar fi proteinele din veziculile sinaptice. Funcția acestor proteine nu este înțeleasă, dar acestea ar putea juca un rol în epileptogeneză. Celulele tumorale gliale exprimă sinteza proteinei din vezicula sinaptică 2 A (SV2A). Disfuncția a SV2A conduce la acumularea de calciu în timpul potențialului de acțiune repetat ce poate de asemenea genera un focar epileptogen. Atât gliomele cât și ganglio-gliomele exprimă sinteza subtipurilor specifice de receptori glutamat ce includ atât receptori ionotropi, cât și metabotropici, un rol specific de neuro-transmisie glutamatergică în epileptogeneza acestor leziuni. În glioblastom, a fost raportat un „down-regulation” și localizarea defectuoasă a receptorilor AMPA față de creierul neafectat tumoral și de „low grade glioma”, sugerând că down-regulation receptorilor glutamat ionotropici într-un mediu bogat glutamat permite glioblastomului să prezinte focare epileptice mai frecvente decât tumorile cu grad scăzut de diferențiere.

De asemenea, o expresie scăzută de transportorilor glutamat s-a constatat că poate crește glutamatul extracelular rezultând o excitabilitate ridicată. „Down-regulation” cu mai multe subunități de receptori GABA ($\alpha 1$, $\alpha 5$, $\beta 1$, $\beta 3$ și δ) au fost detectați în ganglio-gliome sugerând o scădere în neurotransmisia inhibitorie [7].

Modificările genetice

Expresia redusă a genelor de canale de potasiu a fost găsită în ganglio-glioma indicând o dereglare homeostatică a ionilor care ar putea duce la epilepsie [4].

Zona peritumorală

Epileptogeneza zonei peritumorale este susținută de rezultatele studiilor funcționale și imunocitochimice. Aceste studii arată modificările de rețea, schimbările citoarhitectonice și neurochimice în cortexul perilezional la pacienții cu epilepsie asociată cu diferite tipuri de leziuni cerebrale focale, inclusiv tumorile gliale. Este posibil ca celulele peritumorale (atât neuronale, cât și gliale) au o funcție distorsionată. Tumorile rapid progresive infiltrază țesutul din vecinătate, ce modifică pragul excitabilității neuronale. Neuronii peritumorali arată down-regulation sinapselor inhibitorii și suprareglarea sinapselor excitatorii demonstrând proprietățile electrofiziologice anormale. Ischemia peritumorală (indusă în principal de tumorile de grad înalt de diferențiere), ar putea juca un rol în epileptogeneză, dar nu se explică de ce tumorile de grad mai mic de diferențiere se prezintă mai frecvent cu crize decât tumori de grad mai înalt. "Low grade glioma" determină modificări funcționale cronice în cortexul peritumoral mai des decât tumorile de grad înalt de diferențiere.

Concluzii

Tumorile cerebrale provoacă adesea epilepsia și terapia este departe de a fi perfectă. Epileptogeneza nu este bine înțeleasă, dar cuprinde probabil schimbări structurale și celulare / moleculare induse de tumora care duc la modificările țesutului înconjurător și la distanță. Terapia medicamentoasă ar trebui să vizeze scăderea activității epileptice din focar. Cercetarea este justificată atât pentru optimizarea tratamentului anti-tumoral, cât și a efectelor sale asupra epilepsiei pentru elucidarea fiziopatologiei epilepsiei pentru a oferi obiective pentru noi terapii.

Bibliografie

1. Hildebrand, J. *Management of epileptic seizures*. Curr. Opin. Oncol., 2004, 16, 314-317.
2. Duffau, H. *New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity—a review*. J. Neurooncol., 2006, 79, 77-115.
3. Kleihues, P.C., Burger, P.C., Scheithauer, B.W. *World Health Organization international histological classification of tumors. Histological typing*.
4. Ostrom, Q.T., Barnholtz-Sloan, J.S. *Current state of our knowledge on brain tumor epidemiology*. Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 2011, 11, 329-335.
5. Werner, M.H., Phuphanich, S., Lyman, G.H. *The increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly*. Cancer, 1995, 76, 1634-1642.
6. Nayak, L., Lee, E.Q., Wen, P.Y. *Epidemiology of Brain Metastases*. Curr. Oncol. Rep., 2011 Oct 20 Epub ahead of print.
7. Rossetti, A.O., Stupp, R. *Epilepsy in brain tumor patients*. Curr. Opin. Neurol., 2010, 23, 603-609.
8. DeAngelis, L.M. *Brain tumors*. N. Engl. J. Med., 2001, 344, 114-123.
9. Brandes, A.A., Monfardini, S. *The treatment of elderly patients with highgrade gliomas*. Semin. Oncol., 2003, 30(6 Suppl 19), 58-62.
10. Olson, J.D., Riedel, E., De Angelis, L.M. *Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma*. Neurology, 2000, 54, 1442-1448.
11. Luyken, C., Blümcke, I., Fimmers, R., Urbach, H., Elger, C.E., Wiestler, O.D., Schramm, J. *The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects*. Epilepsia, 2003, 44, 822-830.

STUDII CLINICE

ABLAȚIA CHIRURGICALĂ A GLIOAMELOR CEREBRALE CU UTILIZAREA TEHNOLOGIEI LAZER

Valerii Timirgaz¹, Eugeniu Condrea¹, Artur Cauia¹, Radu Safta¹,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
Chișinău, Republica Moldova
timirgaz@mail.ru

Rezumat

Intervențiile chirurgicale pe creier, în cadrul tumorilor cerebrale gliale, devin din ce în ce mai mult asistate tehnologic, iar utilajele chirurgicale performante din ultimii ani cum ar fi neuronavigația, neuroendoscopia, tehnologia laser, ne permit în mare măsură de a obține rezultate postoperatorii mai bune, sporind calitatea și durata vieții pacienților cu acest tip de patologii. Tehnologia ablației prin laser a tumorilor cerebrale, care a fost recent implementată în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie reprezintă un pas înainte în aspectul tratamentului chirurgical al tumorilor cerebrale, care corespunde cerințelor și rigorilor actuale, unanim acceptate în întreaga lume. Intervențiile neurochirurgicale cu utilizarea laserului, efectuate în perioada aprilie 2014 – februarie 2015 în cadrul clinicii de neurochirurgie INN au cuprins un lot de 15 pacienți diagnosticați cu tumori cerebrale gliale, care au fost selectați conform anumitor criterii de includere. În rezultatul examenului histologic au fost determinate 6 gliome cu grad mic de malignizare (grad I-II) și 9 gliome cu grad mare de malignizare (grad III-IV). Rezultatele examinărilor imagistice postoperatorii prin IRM și Ct cerebral indică un grad radical de rezecție tumorală la toți pacienții operați. În același timp nu au fost înregistrate careva complicații majore a acestui tip de intervenții, la fel nu au fost apreciate semne de agravare a deficitului neurologic postoperator.

Cuvinte-cheie: laser neurochirurgical, tumori cerebrale gliale, chirurgia tumorilor cerebrale, neurooncologie, tehnici neurochirurgicale

Summary. Resection of intracerebral tumor with the use of surgical laser

Surgical interventions on brain for intracerebral glial tumor, became more and more technologically assisted nowadays, and performant surgical tools from the last decade, such as neuronavigation, neuroendoscopy, surgical laser, allows us to obtain mainly better postoperative results, increasing the quality of life and life expectancy of the patients with this type of pathology. Laser ablation technology which was recently implemented in the neurosurgery department of Institute of Neurology and Neurosurgery, represents a step forward in the aspect of surgical treatment of glial brain tumor, that corresponds to all contemporary requirements worldwide accepted. Neurosurgical interventions with laser vaporisation, performed in a period from april 2014 to february 2015 in the clinic of neurosurgery of the Institute of Neurology and Neurosurgery have enrolled 15 patients with diagnosis of glial cerebral tumor, which were selected according to specific criteria. The histopathologic result showed 6 cases of low grade gliomas (grade I-II WHO) and 9 patients had high grade glioma (grade III-IV WHO). The results of postoperative MRI and Ct scans have indicated a high grade of radical surgical resection in all patients. In the same time there were no major complication in this type of interventions, as well as no signs of worsening of neurological deficits.

Key words: neurosurgical laser, glial cerebral tumor, surgical resection of cerebral tumor, neurooncology, surgical techniques

Резюме. Удаление глиальных опухолей головного мозга с использованием хирургического лазера

Хирургические вмешательства на головном мозге, в случае глиальных опухолей, становятся все более технологизированными, а продвинутые хирургические технологии последних десятилетий такие как нейронавигация, нейроэндоскопия и лазерные технологии, позволяют нам в большей степени достичь лучших послеоперационных результатов улучшая качество жизни и продлевая жизнь этим больным. Технология лазерного удаления внутримозговых опухолей, которая недавно была внедрена нейрохирургической клинике Института Неврологии и Нейрохирургии является еще одним шагом в аспекте хирургического лечения опухолей мозга, которая соответствует сегодняшним стандартам принятым во всем мире. Нейрохирургические операции выполненные с использованием лазера, проведенные с апреля 2014 по февраль 2015 в нейрохирургической клинике ИНН включили 15 пациентов диагностированных с глиальными опухолями головного мозга, которые были отобраны согласно строгим критериям. Результаты гистологических исследований выявили 6 глиом первой и второй степени злокачественности и 9 глиом третьей и четвертой степени. Результаты послеоперационных сканирований на МРТ и КТ указывают на радикальный уровень резекции у всех прооперированных больных. В тоже время не были замечены какие либо послеоперационные осложнения, так же не было отмечено ухудшений неврологического дефицита.

Ключевые слова: нейрохирургический лазер, глиальные мозговые опухоли, хирургическое удаление внутримозговых опухолей, нейроонкология, хирургическая техника

Introducere

Aplicarea tehnologiilor chirurgicale moderne, utilizate în neurooncologie pentru ablația tumorilor cerebrale, are drept scop asigurarea următoarelor principii fundamentale: manipularea de înaltă precizie a instrumentelor chirurgicale, minimalizarea traumei chirurgicale, păstrarea maximă a structurilor anatomice adiacente (structuri nervoase, nervi cranieni, artere și vene), siguranța operatorie, prevenirea dezvoltării sau aprofundării deficitului neurologic iar în final, îmbunătățirea calității vieții pacienților. Respectarea acestor cerințe, în mare măsură corespunde metoda de ablație a tumorilor intracerebrale, cu utilizarea tehnologiilor avansate laser [8,9,10,11,12].

Utilizarea tehnologiilor cu laser în neurooncologia clinică a fost precedată de numeroase studii experimentale, rezultatele cărora au stabilit anumite modificări patologice caracteristice, care apar în țesutul cerebral și țesutul tumoral sub influența radiațiilor laser de mare energie [1,2,3,5,6,7].

În 1969 S.Stellar a efectuat prima operație de rezecție a tumorii cerebrale gliale cu utilizarea radiațiilor de energie înaltă a laserului cu bioxid de carbon, care a confirmat perspectiva elaborării unei noi direcții în tratamentul chirurgical al tumorilor cerebrale [10].

În timpul înlăturării tumorilor cerebrale cu ajutorul laserului este utilizată acțiunea termică a acestuia asupra țesuturilor biologice ceea ce asigură efectul disecției cu laser, aspirării cu laser și coagulării cu laser [11,12].

Material și metode

În cadrul Clinicii de Neurochirurgie al INN au fost efectuate 15 intervenții chirurgicale de ablație a gliomelor cerebrale cu aplicarea tehnologiei laser. Rezultatele examenelor histologice au determinat 6 gliome cu grad de malignizare I-II, 4 gliome cu grad de malignizare III (gliome anaplastice) și 5 cazuri de gliome cu grad IV de malignizare (glioblastome). La etapa examinării preoperatorii toți pacienții au fost investigați prin computer tomografie cerebrală, rezonanță magnetică cerebrală, IRM cerebral funcțional. Evaluarea complexă a rezultatelor CT, IRM și IRMf, permite diagnosticarea procesului tumoral intracerebral cu un grad ridicat de certitudine, de a obține informații precise despre localizarea, dimensiunile și particularitățile de creștere a tumorii, la fel și despre implicarea structurilor cerebrale adiacente, gradul de vascularizare tumorală, reacțiile perifocale, prezența componentului chistic, a ariilor de schimbări necrotice și focare de hemoragie intratumorală. În baza informațiilor acumulate este planificată tactica chirurgicală: alegerea abordului chirurgical adecvat localizării tumorii, volumul optim al intervenției chi-

rurgicale, utilizarea intraoperatorie rațională a tehnologiilor laser, utilizarea diferitor tehnici de ablație sau distrucție tumorală laser-microchirurgicală.

Rezultate

După cum arată rezultatele cercetărilor efectuate anterior, sub influența radiațiilor laser cu energie înaltă în țesutul cerebral au loc modificări strict locale, cu un tablou microscopic caracteristic strict pentru acțiunea laserului [12,13,14]. Sub influența radiațiilor laser cu energie înaltă în țesutul cerebral se formează așa-numita "urmă de laser". În centrul de acțiune a laserului, structurile țesutului cerebral sunt coagulate și sub iradiere de densitate înaltă se evaporază, ce formează în cele din urmă un canal în plaga, care este ușor de identificat. Acest canal este învecinat de țesut amorf nestructurat, care nu conține celule cu morfologie păstrată. Această zonă este așa-numita zonă de necroză de coagulare. În această zonă se conțin incluziuni de particole carbonizate. După zona de necroză de coagulare se observă o arie, interpretată ca o zonă de necrobioză, care este compusă din celule neviabile, plisate, cu nucleu hiperromatice identice. După această zonă este observată o zonă cu densitate mai mică, slab colorată, de țesut cerebral "fragil" cu semne de edem perivascular și pericelular. După această arie de edem este depistat țesut cerebral nemodificat [14,16]. Un model similar al acestui tablou de iradiere cu laser este format și în țesutul tumoral. În timp ce, cu ajutorul fascicolului de laser focusat cu densitate mare, este posibilă disecția țesutului cerebral de țesutul tumoral, precum și rezecția formațiunilor tumorale, atunci când este folosit fascicolul de laser defocalizat cu densitate mai joasă, este asigurat efectul de vaporizare cu laser, adică evaporarea strat cu strat a tumorii, la fel și efectul de coagulare cu laser, ce plisează țesutul tumoral cu obținerea hemostazei [15].

Particularitățile operațiilor de înlăturare a gliomelor cerebrale cu ajutorul radiațiilor laser cu bioxid de carbon sunt următoarele: în primul rând tehnologiile laser sunt utilizate în cele mai critice etape a intervenției chirurgicale, când apare necesitatea de înlăturare a fragmentelor tumorale gliale, situate în zone importante ale creierului sau structuri mediane, adică în implicarea zonelor critice ale creierului. În al doilea rând, în timpul acestei etape importante a operației nu este necesitate în tracționare a creierului cu instrumente chirurgicale pentru ablația tumorii, deoarece aceasta este înlăturată prin metoda de vaporizare cu laser, care permite pe straturi, sub control vizual continuu, de a efectua evaporarea țesutului gliomatos, în limitele volumului planificat. În al treilea rând, în timpul evaporării, spre deosebire de utilizarea metodelor chirurgicale

tradiționale, ablația tumorii poate fi oprită la orice etapă fără risc de dezvoltare a hemoragiei abundente din vasele tumorale neformate, deoarece în timpul aplicării laserului hemostaza este asigurată continuu în timpul vaporizării [17,18]. La aplicarea fascicolului defocalizat asupra vaselor tumorale neformate, care după structură sunt simple, deosebindu-se prin fragilitate mărită și adesea constau doar dintr-un singur perete vascular, delimitat doar de endoteliu sau țesut tumoral, astfel devenind posibilă coagularea lor împreună cu țesutul tumoral.

În practica clinică sunt folosite 3 tipuri de distrucție termică a țesutului tumoral (DTT): DTT a infiltrației tumorale în limitele pereților lojei tumorii înlăturate, DTT a țesutului tumoral extins în zone funcționale critice (centre de vorbire și arii motorii) și zone de importanță vitală a creierului (structurile mediene), DTT selectivă a tumorilor hipervascularizate [16,17].

Având în vedere caracterul modificărilor ireversibile, cauzate de expunerea radiațiilor cu laser, în timpul ablației cu laser, nu este necesară ablația vizuală totală a țesutului tumoral din zonă, traumatizarea căruia poate duce la apariția deficitului neurologic postoperator persistent. În același timp folosind metoda DTT ne-am apropiat de scopul asigurării “radicalismului” tratamentului chirurgical al tumorilor gliale. Selectarea metodei de DTT este determinată de datele CT și RMN. Prin prima modalitate a DTT, după ablația tumorii, pereții lojei sunt iradiați cu fascicol de laser defocalizat, direcționat vizual în zonele de infiltrație tumorală. Următoarea metodă poate fi folosită în combinație cu tehnicile microchirurgicale pentru înlăturarea masei principale a tumorii, situate în zone “necritice” a structurilor cerebrale. În etapa finală a operației are loc iradierea fragmentelor de țesut tumoral ce infiltrază centrele funcționale sau vitale.

Discuții

Astfel, sub influența fascicolului de laser are loc distrugerea selectivă a țesutului tumoral cu asigura-

rea integrității morfologice și funcționale a structurilor cerebrale adiacente. Rezultatele studiilor CT efectuate postoperator în practica clinică au confirmat efectul tardiv, stabilit anterior experimental, a distrugerii tumorale cu laser, au permis obiectivizarea prezenței procesului de necroză distructivă în zone tumorale neimportante, supuse radiației [15,16,17]. La scanările CT de control (fără administrarea substanței de contrast) ariile iradiate de țesut tumoral au fost hiperdense, deasemenea această hiperdensitate apare la 1-2 zile postoperator, determinată prin studiul dinamic. Termodistrucția cu laser a țesutului tumoral este un proces controlat. În perspective DTT poate fi privită ca terapie fotodinamică adjuvantă, care utilizată clinic ar schimba semnificativ posibilitățile tratamentului bolnavilor cu gliome cerebrale.

Ablația tumorilor prin metoda vaporizării cu laser permite excluderea factorului traumatic mecanic asupra țesutului cerebral învecinat, ce are importanță mare în cazul localizării tumorale în regiunea centrelor funcționale vitale ale creierului (fig. 1).

Este necesar de a evidenția beneficiile și caracteristicile cheie ale intervențiilor chirurgicale în gliome cerebrale cu utilizarea tehnologiilor laser. În timpul operației radiația laser de energie înaltă este folosită ca un instrument microchirurgical de precizie, ce permite reducerea traumatizării operatorii în cazul localizării tumorale în regiunea structurilor cerebrale funcționale și vitale. Manipularea cu fascicolul de laser permite efectuarea operației fără contact, fără acțiune mecanică asupra țesutului cerebral, vase sanguine, nervi cranieni, care reduce foarte mult invazivitatea intervenției chirurgicale. Fascicolul laserului nu acoperă câmpul operator, oferă impact precis și strict local. Doza radiațiilor laser este controlată în timp real și poate fi modificată în limite mari, pentru a obține rezultate așteptate. Cu utilizarea radiațiilor de înaltă energie este posibilă ablația tumorii pe straturi. Efectul unic al vaporizării cu laser este superior altor metode de ablație a tumorilor gliale. Nu în ultimul

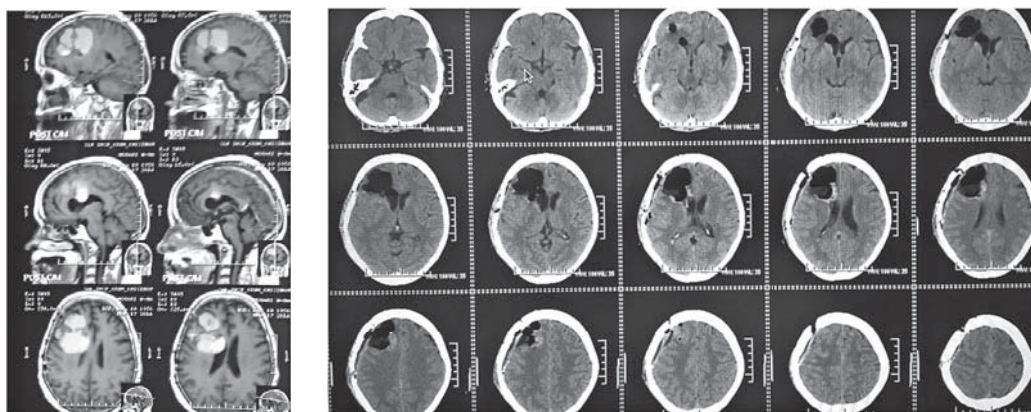


Fig. 1. Imagini pre și postoperatorii după ablația tumorii gliale de lob frontal pe dreapta.

rând trebuie remarcat efectul bactericid la expunerea radiatiilor laser în câmpul operator [17,18].

Concluzii

Arsenalul modern al tehnologiilor laser, folosit în neurochirurgie, permite asigurarea unui nou nivel de tratament chirurgical al gliomelor cerebrale. Ablația microchirurgicală cu laser și DTT a tumorilor reprezintă metoda chirurgicală progresivă în neurooncologie. Optimizarea metodelor laser pentru ablația gliomelor cerebrale este bazată pe aplicarea diferențiată atât a mijloacelor cu laser existente, cât și a metodelor cu laser noi, înalt eficiente, dezvoltate pentru iradierea țesutului tumoral. Necesitatea abordării diferențiate în utilizarea tehnologiilor laser este dictată de localizarea diferită, mărime, topografia extinderii tumorale, implicarea în procesul tumoral a centrelor funcționale și vitale, gradul de malignizare și gradul de vascularizare a gliomului cerebral. Tehnologiile laser permit efectuarea intervenției chirurgicale într-un volum adecvat cu asigurarea calității vieții pacienților.

Bibliografie

1. Brown T. E., True C., Mclaurin R. et al. Laser radiation. Acute effects on cerebral cortex // Neurology.–1966. – V.16. – P. 730 – 737.
2. Earle K. M., Carpenter S., Roessmann U. et al. Central nervous system effects of laser radiation // Ref. Proc. – 1965.– V. 24. – P. 129 – 142.
3. Fox J. L., Hayes J. R., Stein M. N., Green R. C. Effects of laser radiation on intracranial structures // Proc. 3rd Int. Congr. Neurol. Surg. – Amsterdam: Ezperta Med., 1966. – P. 552 – 554.
4. Fox J. L., Stein M. N., Hayes J. R. Laser and their neurosurgical applications // Military Med. – 1966. – V.131, '6. – P.493 – 498
5. Gamache F.W., Morgello S. The Histopatologi-
- cal effect of the CO2 versus the KTP laser on the brain and spinal cord: a canine model //Neurosurgery.–1993.– V.32.–P.100–104.
6. Hayes J. R., Fox J. L., Stein M. N. The effects of laser irradiation on central nervous system. 1. Preliminary studies // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1967. – V. 26. – P. 250.
7. Liss L., Roppel R. Histopathology of laser-produced lesions in cat brains // Neurology. – 1966. – V. 16. – P. 783 – 790.
8. Rossomoff H. L., Carroll F. Effect of laser on brain and neoplasm // Surg. Forum. – 1965. – V. 16. – P. 431 – 433.
9. Rossomoff H. L., Carroll F. Reaction of neoplasm and brain laser // Arch. Neurol. – 1966. – V. 14, '2. – P.143 – 148.
10. Stellar S. A study of the effects of laser light on nervous tissue // Proc. 3rd Int. Congr. Neurol. Surg. – Copenhagen, 1965.– P. 542 – 551.
11. Зозуля Ю.А., Ромоданов С.А., Розуменко В.Д. Лазерная нейрохирургия.–К.:Здоров'я, 1982. – 168 с.
12. Климов С.В. Применение лазеров в хирургии // Медицина Украины.–1996.–№1.–С.26–29.
13. Beck O.J., Frank F., Keiditsch E. et al. Clinical and experimental study on the extention of Nd–YAG laser applications in neurosurgery // Laser in Med.Chir.–1985.– V.1.–P.13–18.
14. Goebel K.R. Fundamentals of laser science//Acta Neurochirurgica.–1994.–V.61.–P.20–33.
15. Jain K.K. Handbook of laser neurosurgery.–Springfield:C.C.Thomas.–1983.–147 p.
16. Robertson J.H. Carbon dioxide laser in neurosurgery // Neurosurgery.–1982.–V.10.–P.780.
17. Saunders M.L.,Young H.F., Becker D.P. et al. The use of the laser in neurological surgery //Surg.Neurol.–1980.–V.14.–P.1–10.
18. Розуменко В.Д., Семенова В.М., Носов А.Т. и др. Технология метода лазерной термодеструкции внутримозговых опухолей // Укр. нейрохирург. журн. – 2001.– № 2. – С.38.

TRATAMENTUL MICRONEUROCHIRURGICAL AL ANEVRISELOR SACULARE DE CIRCULAȚIE ANTERIOARĂ A POLIGONULUI WILLIS

Victor Andronachi^{1,2} – asis.univ.,

Grigore Zapuhlîh^{1,2} – d.h.ș.m., prof.univ.,

Ion Pregeluză² – rezident neurochirurg,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

avictor73@gmail.com; +37369190537

Rezumat

Prezentăm studiul și implementarea în practica neurochirurgicală a tratamentului minim invaziv al anevrismelor saculare de circulație anterioară a poligonului Willis, prin abord „keyhole” supraorbital. Evaluarea posibilităților de expunere chirurgicală a vaselor circulației anterioare a poligonului Willis, prin abordul „keyhole”, supraorbital, comparativ cu cele clasice. Analiza rezultatelor tratamentului chirurgical al pacienților cu anevrisme saculare de circulație cerebrală

anterioară în funcție de abordul utilizat. Constatarea riscului apariției complicațiilor intra- și postoperatorii la pacienții operați cu aneurisme de circulație anterioară, în funcție de abordul cranian utilizat. Rezultatele obținute vin să completeze principiile teoretice de reperaj și planificare preoperatorie a abordului chirurgical, pentru cliparea aneurismului cerebral.

Cuvinte-cheie: aneurism cerebral, tehnică microneurochirurgicală, neurochirurgie minim-invazivă

Summary. Microneurosurgical treatment of saccular aneurysms of the anterior part of Willis circle

This work estimates supraorbital minimal invasive „keyhole” approach indications and contraindications and evaluation of efficiency of supraorbital „keyhole” approach in supraorbital cerebral aneurysm clipping in comparison with other classic approaches. Obtained results can be used for determination of the intra- and postoperative complication apparition risks of the operated patients with the cerebral aneurysms depends on performed surgical approach. Being commensurable with internationally accepted management of cerebral aneurysms, our results supplement the theoretical principles of preoperative planning of surgical approach for the cerebral aneurysm clipping.

Key words: cerebral aneurysm, microneurosurgical technique, minimal invasive neurosurgery

Резюме. Микронейрохирургическое лечение аневризм передней части Виллизиевого круга

Эта работа определяет показания и противопоказания применения минимально инвазивного супраорбитального, а также иллюстрирует эффективность супраорбитального «keyhole» доступа в сравнении с классическими хирургическими доступами при лечении супратенториальных аневризм головного мозга. Полученные данные могут быть использованы для снижения риска возникновения интра- и послеоперационных осложнений у пациентов оперированных по поводу аневризм сосудов головного мозга в зависимости от использованного хирургического доступа. Будучи сопоставимыми с международными нормами в лечении аневризм головного мозга, полученные результаты дополняют теоретические принципы планирования хирургического доступа при клипировании аневризм сосудов головного мозга.

Ключевые слова: аневризмы сосудов головного мозга, микронейрохирургическая техника, минимально инвазивная нейрохирургия

Introducere

Maladiile cerebrovasculare se plasează pe locul trei în structura mortalității a populației din țările industrializate. ¼ din această cotă îi revin hemoragiei subarahnoidiene nontraumatice. Subiectul aneurismelor cerebrale este considerat de permanentă actualitate.

Hemoragia subarahnoidiană aneurismală (HSA) este o maladie devastatoare, cu o mortalitate globală de 40 - 50% (van Gijn și colab., 2001) [6]. Incidența HSA aneurismale este în creștere, în mod constant, odată cu vârsta (de Rooij și colab., 2009) [3,4]. Concluzionând din studiile publicate până la moment la tema mortalității cauzate de maladiile cerebrovasculare, vârsta medie de deces cauzat de HSA este semnificativ mai mica, fiind de 59 de ani, comparativ cu vârsta de 73 de ani pentru hemoragia intracerebrală spontană și de 81 ani pentru accidentul vascular cerebral ischemic, deci, HSA afectează preponderent populația relativ tânără, aptă de muncă. (Johnston și colab., 1998) [2,5].

Pe lângă faptul că este o maladie cu o mortalitate destul de înaltă, erupția de aneurism cerebral este prea frecvent invalidizantă, aproximativ 66% din toți pacienții care au suportat o clipare aneurismală cu succes nu revin la calitatea vieții pe care au avut-o până la erupția de aneurism. Mai mult decât atât, majoritatea pacienților care au supraviețuit unei erupții de aneurism, au rămas cu deficite neurologice, cognitive și neuropsihice de diferit grad de severitate (Molyneux și colab., 2009) [7].

În pofida succeselor înregistrate în ultimii ani în domeniul chirurgiei aneurismelor cerebrale, astăzi putem determina lipsa unui consens în aprecierea momentelor esențiale de management al acestei maladii și anume alegerea unei tactici optime și suficient de rapide de diagnostic, de conduită și de stabilire a indicațiilor argumentate în favoarea tratamentului chirurgical.

Dezvoltarea și progresul chirurgiei aneurismelor este în strânsă legătură cu dezvoltarea abordurilor către vasele cerebrale magistrale. Abordul chirurgical este parte componentă și indispensabilă a tratamentului chirurgical al aneurismelor și, nu în ultimul rând, poate influența rezultatul final.

Progresul tehnic și implementarea acestuia în neurochirurgie prin introducerea microscopului, microinstrumentariului, metodelor moderne de imagistică, cât și dezvoltarea anesteziei și terapiei intensive, au stat la baza dezvoltării abordurilor minimal invazive și utilizarea lor în practica de zi cu zi.

Actualmente, literatura de specialitate prezintă puține referințe despre rezultatele unor studii comparative între abordarea minimal invazivă „keyhole” și microchirurgia clasică a aneurismelor cerebrale.

Aceste observații motivează necesitatea unui studiu comparativ între pacienții cu aneurism cerebral operați prin metoda minimal invazivă „keyhole” și prin metoda microneurochirurgicală clasică, adică prin abord pterional și metoda tradițională, prin abord frontotemporal Dandy.

Scopul cercetării a fost studiul particularităților clinice, imagistice și strategiilor curente de tratament chirurgical al anevrismelor saculare de circulație anterioară a poligonului Willis în contextul implementării tehnicii minim invazive „keyhole” supraorbital.

Material și metode

Studiul clinic a fost unul prospectiv și a avut drept scop de cercetare rezultatele tratamentului chirurgical minim invaziv al anevrismelor saculare de circulație cerebrală anterioară. Cercetarea a fost efectuată, în baza unui protocol standardizat de examinare și tratament microneurochirurgical, care au satisfăcut criteriile necesare de includere.

Lotul de cercetare a cuprins 110 pacienți consecutivi, cu 114 anevrisme saculare de circulație anterioară a poligonului Willis. Ei au întrunit criteriile de includere în studiu și au urmat tratamentul specializat în Clinica Neurochirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu”, afiliată Institutului de Neurologie și Neurochirurgie.

În funcție de tratamentul chirurgical aplicat, pacienții au fost repartizați în trei loturi a câte 35, 38 și 37 pacienți ($\chi^2=0$; $p>0,05$). Lotul I a fost format din 35 pacienți (20 bărbați și 15 femei) cu anevrisme de circulație anterioară a poligonului Willis, operați prin metoda minim invazivă, „keyhole” supraorbital. Lotul II a fost constituit din 38 de pacienți (18 bărbați și 20 femei), cu anevrisme de circulație anterioară a poligonului Willis, operați prin metoda microchirurgicală, prin abord pterional clasic. Lotul III omogen după structura nozologică, a fost alcătuit din 37 pacienți (13 bărbați și 24 femei), operați prin metoda tradițională, prin abord frontotemporal (Dandy).

Rezultate și discuții

Drept criterii de comparare a abordurilor utilizate sunt considerate: dimensiunile inciziei (cm), aria de os trepanat, restricțiile și inconveniențele coridorului chirurgical necesar pentru prepararea și cliparea coletului anevrismal, aria suprafeței chirurgicale expuse, unghiul de expunere chirurgicală, volumul hemoragiei intraoperatorii, aspectul cosmetic al cicatricei postoperatorii.

Dimensiunile inciziei țesuturilor epicraniene au fost de $3,8 \pm 0,5$ cm, în mediu pentru Keyhole, de $13,8 \pm 0,2$ cm pentru pterional, și de $16,2 \pm 0,5$ cm pentru abordul Dandy. Constatăm că abordul keyhole supraorbital necesită o incizie de 4 - 5 ori mai mică, respectiv și un traumatism chirurgical al țesuturilor moi mult mai redus. În plus, un aspect nu mai puțin important este localizarea inciziei față de reperele anatomice cosmetice. Incizia la abordul „keyhole” este localizată chiar în proiecția sprâncenei, ceea ce face ca cicatricea postoperatorie să rămână ascunsă.

Un alt aspect comparativ, de valoare esențială,

care ne demonstrează până la urmă unul dintre avantajele craniotomiei minim invazive a fost aria de craniu trepanat. Această arie a fost în mediu de $3,14 \pm 0,5$ cm² pentru Keyhole și de $19,64 \pm 1,2$ cm² pentru pterional, $50,27 \pm 0,2$ cm² pentru abordul Dandy.

Următorul aspect tehnic al intervenției pentru clipare anevrismală îl constituie caracteristicile coridorului chirurgical, suficient sau restricționat manoprelor de preparare și clipare a anevrismului. Studiul înregistrărilor video ale intervențiilor noastre ne-a demonstrat practic, că, în esență, chirurgul, de la momentul deschiderii cisternelor opticocarotide folosește același coridor chirurgical, indiferent de abordul cranian utilizat, indiferent de suprafața craniotomiei.

Dacă analizăm datele obținute în urma măsurărilor ce țin de aria de creier intact expusă de către abord și aria structurilor cerebrale accesibilă prin acest abord atunci constatăm că prin abordul keyhole printr-o expunere de 15 și respectiv de 6 ori mai mică a creierului intact obținem practic aceeași suprafață accesibilă de lucru la baza craniului ca și în cazul utilizării abordului pterional, cu modificările sale. Aria de expunere chirurgicală a structurilor cerebrale de la baza craniană este aria unui hexagon iregular, format din unirea punctelor ce corespund celor mai anterioare, laterale și posterioare puncte accesibile pentru toate trei aborduri. Aria acestui hexagon a fost măsurată prin sumarea ariilor triunghiurilor din care este constituit și, au fost calculate după formula lui Heron. Efectuând măsurările necesare, pentru stabilirea ariei acestui hexagon, am obținut suprafețe de expunere chirurgicală aproximativ egale pentru toate cele trei aborduri. Aria este egală cu aprox. 185 cm² în mediu ($p>0,05$).

Practic, nu există niciun abord cranian care poate produce 100% din expunerea absolută a anumitor structuri vasculonervoase, deoarece, la modul real, nu este posibil de a elimina toate obstacolele care umbresc ținta selectată.

Pentru a evalua posibilitatea expunerii chirurgicale a vaselor circulației anterioare a poligonului Willis și a structurilor nervoase importante pentru toate cele 3 aborduri utilizate în studiu, am folosit o metodă calitativă nouă de evaluare pentru fiecare vas magistral cerebral în parte, apreciind anumite caracteristici legate de vizualizare, accesibilitate chirurgicală, operabilitate pentru fiecare tip de abord în parte, folosind un scor numeric.

Evaluarea operabilității structurilor vasculonervoase pentru fiecare abord în parte a fost efectuată cu ajutorul unui sistem numeric de notare. Acest sistem numeric de evaluare se bazează pe o modificare a sistemului de clasificare, pentru a evalua eficiența abordurilor către baza craniană (Ammirati M., Ber-

nardo A. Analytical evaluation of complex anterior approaches to the cranial base: an anatomic study. *Neurosurgery* 1998; 43(6):1398-1407 [1].

Ca urmare a acestei evaluări, scorul general al abordării supraorbitale "keyhole" a fost de 53, ceea ce reprezintă 49,53% din punctajul maxim posibil. Comparativ cu scorul general al abordării pterionale care a fost de 56, ceea ce reprezintă 61,68% din scorul maxim și scorul general pentru abordul frontotemporal lărgit a fost identic celui pterional, adică tot 56 (61,68%).

Vasele magistrale de interes strategic pentru chirurgia anevrismelor de circulație anterioară a poligonului Willis, de asemenea, au fost evaluate în aspectul accesibilității chirurgicale și al posibilității manipulațiilor chirurgicale asupra lor, cum ar fi disecția, cliparea, reconstrucția. În acest aspect, am obținut punctaj maxim (5) pentru artera cerebrală anterioară (ACA) A1 pentru toate trei aborduri utilizate, pentru artera carotidă internă bifurcație 3 puncte pentru "keyhole" și câte 4 puncte pentru pterional și frontotemporal. ACI segment ACoP și AChA conform acestui sistem de gradare a obținut câte un punct pentru "keyhole" și câte 3 pentru pterional și frontotemporal. Expunerea chirurgicală pentru ACoA a fost aceeași și pentru ACM M1, inclusiv bifurcația, pentru toate trei tipuri de abord a primit câte 3 puncte, adică expoziție multiangulară a structurilor omolaterale, manevrele chirurgicale nu sunt limitate, în cazul structurilor pereche doar cele de partea abordului sunt vizualizate.

Operația de clipare a anevrismului cerebral, de fapt, ca și oricare operație de alt gen, presupune anumite pierderi controlate de sânge. Cantitatea estimativă de sânge pierdută în urma operației de clipare de anevrism a fost calculată conform regulilor chirurgicale generale și documentată în fișa evidenței anesteziologice. Acest volum a variat de la 150,0 până la 1500,0 ml. Pentru operațiile în timpul cărora a fost utilizat abordul supraorbital "keyhole", pierderile au fost minime, cantitatea de sânge pierdut în mediu a fost de $320,0 \pm 10$ ml și $510,0 \pm 10$ ml pentru abordul pterional, iar pentru abordul frontotemporoparietal lărgit (Dandy) pierderea de sânge a fost dublă, comparativ cu abordul keyhole supraorbital și a constituit $640,0 \pm 10$ ml. Acest moment a jucat un rol important în evoluția postoperatorie și anume sub aspectul capacității compensatorii și de recuperare postoperatorie, receptivitate la infecții, legate de regimul de pat al pacientului în stare gravă.

Durata operației a fost calculată din momentul inducerii în anesteziei până la aplicarea pansamentului aseptice pe plagă. Motivul, pentru care drept start al intervenției chirurgicale este considerat timpul de la inducere în anestezie a servit faptul că, imediat

cu această etapă încep o gamă întreagă de proceduri invazive chirurgicale, cum ar fi fixarea rigidă a capului în „Mayfeld”, instalarea drenajului spinal sau a drenajului ventricular extern, ca etapă componentă a operației. Cercetând datele ce țin de durata timpului scurs, din momentul inciziei până la suturarea plăgii am constatat o diferență netă în grupurile examinate. Durata operației, în cazul utilizării abordului keyhole, se micșorează aproape în jumătate, comparativ cu operațiile în care a fost utilizată craniotomia pterională, iar timpul în care operațiilor în care s-a utilizat abordul frontotemporal lărgit (Dandy) și mai mult. Durata operației se micșorează, în mare parte pe seama abordului cranian și din contul etapei de închidere a plăgii în etaje anatomice. Etapa accesului intracranian, de la os către anevrism, este importantă dar nu a influențat esențial durata operației, așa cum o face craniotomia, în toate cele trei grupuri. Dacă prin abordul pterional și frontotemporal lărgit calea către vasele poligonului Willis, ca regulă, a fost cea transsilviană, în cazul utilizării abordului „keyhole” supraorbital calea de acces favorită către cercul Willis a fost abordul subfrontal lateral. Aceasta a condus la scurtarea timpului operației, evitând procedura de deschidere a fisurii Silviene. Ca urmare, în cazul în care a fost utilizată craniotomia supraorbitală „keyhole”, pacientul a fost expus un timp mai scurt (3,1 ore) stresului traumatic chirurgical, comparativ cu 5,2 ore pentru operațiile prin abord pterional și 5,8 ore pentru operațiile prin abord frontotemporal lărgit. Respectiv în cazul operațiilor efectuate prin metoda minim invazivă "keyhole" plaga și creierul, mai puțin timp au fost expuse contactului cu mediul extern, de unde și riscul pentru complicații supurative legate de actul chirurgical s-a dovedit a fi mai mic.

Analiza datelor ce țin de numărul de zile/pat folosite de pacient, în legătură cu boala de bază ne-a demonstrat că pacienții care au fost operați prin abord supraorbital minim invaziv au petrecut mai puțin timp în staționar $8,2 \pm 0,9$ zile/pat în mediu, pe când pacienții operați prin craniotomii largi s-au aflat în staționar un termen aproape dublu - $15,3 \pm 0,6$ zile/pat ($p < 0,001$). Credem că acest moment este datorat într-o anumită măsură și faptului că pacienții operați, prin abordări craniene largite, au nevoie de un timp mai îndelungat de staționare pe motivul persistenței manifestărilor legate de abordul chirurgical și al complicațiilor apărute.

Un alt criteriu de comparație a loturilor examinate a fost aspectul cosmetic exterior al cicatricei postoperatorie. Este un aspect foarte important, atunci când tindem să îmbunătățim rezultatele tratamentului chirurgical al anevrismelor supratentoriale. Orice intervenție cerebrală presupune și o cicatrice externă

care deseori poate modifica esențial aspectul exterior al pacientului, atât prin localizarea ei, cât și prin deformările osoase postoperatorii în urma craniotomiei. O altă determinantă a aspectului cosmetic al plăgii este hipotrofia mușchiului temporal care a fost frecvent întâlnită, după utilizarea abordului pterional și frontotemporal lărgit. Acest lucru se întâmplă, după părerea noastră, din cauza sacrificării vascularizării osteomusculare în timpul scheletării mușchiului care ulterior aduce modificări trofice cu hipotrofia lui. Aspectul cosmetic a mai fost condiționat și de așa-numitele pareze periferice ale mușchilor mimici, cauzate de lezarea ramurilor subcutanee ale n. facial în timpul abordului.

Înfățișarea exterioară poate fi apreciată la 3 luni postoperator cu calificativele: a. excelent, b. bun; c. acceptabil; d. nesatisfăcător. Ca urmare a analizei rezultatelor aspectului cosmetic postoperator am atestat cel mai des un rezultat excelent 20 (57,14%) și bun -12 (34,28%), în 3 (8,57%) acceptabil pentru abordul "keyhole" iar pentru pterional și frontotemporal rezultatele nu au avut nicio diferență și s-au încadrat în bun 23 (65,71%) și 12 (34,28%) acceptabil preponderent cu excepția a câte trei cazuri (8,57%) pentru fiecare lot de rezultat nesatisfăcător. Aspectul cosmetic nesatisfăcător, inacceptabil, după părerea noastră este din cauza deformității, evident vizibile, pe seama craniotomiei pterionale și atrofiei severe de mușchi temporal, în abordul frontotemporal extins, altă cauză a fost pe seama cicatricei postoperatorii deformante.

Pentru o apreciere unitară a rezultatelor tratamentului unui pacient cu anevrism cerebral erupt și în scopul comparării diferitor studii, Jennett și Bond (1975) au propus scala rezultatelor "outcome" Glasgow (GOS) cu 5 grade cuantificare. Rezultatele postoperatorii ale pacienților, incluși în studiul nostru, au fost cuantificate după scala rezultatelor Glasgow (GOS). Primele două categorii reprezintă un prognostic bun, iar următoarele trei - unul nefavorabil. Am utilizat scala rezultatelor Glasgow, am evaluat rezultatele precoce (la externare) și rezultatele tardive (la 6 luni de la externarea pacienților). Pentru studiul rezultatelor tardive a fost aleas, ca limită minimă de timp, intervalul de 6 luni. Timpul de urmărire a fost cuprins între 6 și 58 luni, cu media de $25,7 \pm 1,81$ luni în studiu.

Pentru evaluarea rezultatelor tardive, am obținut informații de la 95 pacienți (93,1%), telefonic în 40 cazuri (42,6%) și 55 cazuri (57,4%) prin prezentare la control. La interogarea pacienților, am cules următoarele: prezența pierderii capacității de muncă, păstrarea postului de muncă ocupat anterior, prezența stărilor comițiale și deficitelor neurologice, rezultate-

le tomografiei computerizate cranio-cerebrale la distanță și datele electroencefalografiei. În caz de deces al pacientului, se clarifică și cauza decesului.

Pentru a analiza complicațiile ce țin de actul chirurgical au fost examinați pacienții la etapa intraoperatorie, postoperatorie imediată (până la externare) și la 6 luni postoperator.

Riscul de apariție a complicațiilor intra- și postoperatorii la pacienții cu HSA tratați prin metoda "keyhole" și "pterional" a fost constatat cu ajutorul Tabelului de contingență 2x2. S-a apreciat, că metoda "keyhole" este un puternic factor de protecție pentru apariția unor complicații cum sunt erupția prematură a anevrismului până la controlul proximal, problemele cosmetice inacceptabile, mucocel și atrofie musculară cu defect cosmetic (RR = 0,0).

Pentru asemenea complicații cum este anestezia în aria supraorbitală permanentă și colecție subaponeurotica de LCR metoda "keyhole" în comparație cu metoda "pterional" prezintă un factor de protecție moderat (RR = 0,54 95% i↑: 0,476 – 0,854 și RR = 0,36 95% i↑: 0,292 – 0,912, respectiv).

Deficiențe de evaluare tranzitorie a sprâncenei apar de 3,26 ori mai frecvent la metoda "keyhole" (RR = 3,26 95% i↑: 2,543 – 9,063).

Supurația endocraniană postoperatorie este un factor indiferent (RR = 1,1 95% i↑: 0,871 – 2,111).

Metoda "keyhole", în comparație cu metoda "pterional", reprezintă un factor de protecție moderat pentru apariția tuturor complicațiilor intra- și postoperatorii (RR = 0,55 95% i↑: 0,028 – 0,975).

Comparația metodei "keyhole" și a metodei "pterional lărgit" a evidențiat, că este un puternic factor de protecție pentru apariția colecției subaponeurotice a LCR (RR = 0,21 95% i↑: 0,091 – 0,451).

Pentru evitarea unor așa complicații cum este deschiderea neintenționată a sinusului frontal, anestezie în aria supraorbitală permanentă și supurația endocraniană postoperatorie, metoda "keyhole" este un factor de protecție moderat (RR = 0,53 95% i↑: 0,239 – 0,726).

Metoda "keyhole" în comparație cu metoda "pterional lărgit" este un mare risc pentru evaluarea tranzitorie a sprâncenei (RR = 3,17 95% i↑: 2,473 – 8,813).

Metoda "keyhole" este un factor de protecție moderat, în apariția complicațiilor intra- și postoperatorii, în comparație cu metoda "pterional lărgit" (RR = 0,48 95% i↑: 0,254 – 0,682).

Analiza complicațiilor tardive, în baza scalei Glasgow la pacienți cu HSA tratați prin metoda "keyhole" și metoda "pterional" a dovedit că prima "keyhole" este un factor de protecție puternic pentru stări vegetative persistente (RR = 0,0), un factor de

protecție redus pentru apariția disabilității moderate și severe (RR = 0,96 95% i↑ : 0,796 – 1,876 și RR = 0,72 95% i↑ : 0,594 – 0,924, respectiv). Pentru restabilire excelentă și deces metoda “keyhole” este un factor indiferent (RR = 1,1).

Abordul “keyhole” în comparație cu abordul “pterional lărgit” este un factor de risc redus pentru deces (RR = 1,59 95% i↑ : 1,01 – 2,951); un factor de protecție redus pentru disabilitate moderată și severă (RR = 0,77 95% i↑ : 0,593 – 0,989 și RR = 0,42 95% i↑ : 0,346 – 0,632, respectiv). Restabilirea excelentă apare de 22 de ori mai frecvent, în caz de utilizare a metodei “keyhole”, în comparație cu metoda “pterional lărgit”

Concluzii:

1. Datele confirmă faptul că eficiența minicraniotomiei supraorbitale „keyhole” depinde în mare măsură de planificarea riguroasă a operației, bazată pe datele obținute la CT cerebrală și la CT-Angio, cum ar fi: varianta de dezvoltare anatomică a craniului, dimensiunile sinusului frontal (hiperpneumatizare), varianta anatomică de vascularizare cerebrală, forma, dimensiunile și orientarea sacului aneurismal, precum și starea parenchimului cerebral și a spațiilor subarahnoidiene.

2. Studiul efectuat pe 110 pacienți împărțiți în trei loturi, care au fost tratați prin trei metode diferite (lotul I – metoda minim invazivă ”keyhole”, lotul II – metoda microchirurgicală, prin abord pterional și lotul III – metoda chirurgicală deschisă, prin abord frontotemporal lărgit) a demonstrat că metoda minim invazivă ”keyhole” este una sigură și eficientă în tratamentul chirurgical al aneurismelor saculare de circulație anterioară a poligonului Willis ($p < 0,001$) și oferă o expunere chirurgicală suficientă, pentru clipirea aneurismelor saculare de arteră carotidă internă segment supraclinoid, arteră cerebrală anterioară, segment A1, arteră comunicantă anterioară (ACoA) și arteră cerebrală medie segment M1, inclusiv bifurcația și reprezintă o alternativă eficientă și sigură a abordurilor clasice existente.

3. Rezultatele tratamentului chirurgical minim invaziv, prin ”keyhole” supraorbital al aneurismelor saculare de circulație anterioară a poligonului Willis, în studiul nostru au fost în funcție de mai mulți fac-

tori, eficiență maximă a fost determinată în cazurile cu aneurisme de dimensiuni mici și medii (< 15 mm) ($p < 0,001$), operate în perioada „rece” și în perioada hemoragică necomplicată ($p < 0,05$) la pacienții în stare relativ satisfăcătoare și gravitate medie ($p < 0,05$).

4. Cercetările au arătat că metoda minim invazivă “keyhole” a fost însoțită ($28,6 \pm 7,64\%$) de un număr mai mic de complicații ($p < 0,001$), comparativ cu metoda microchirurgicală prin abord pterional ($52,6 \pm 8,10\%$) și metoda chirurgicală deschisă, prin abord frontotemporal ($59,5 \pm 8,07\%$) și totodată este un factor de protecție puternic, pentru apariția unor asemenea complicații cum sunt: erupția prematură a aneurismului, până la obținerea controlului proximal, supurații postoperatorii, mucocel și atrofie musculară cu defect cosmetic (RR = 0,0).

Bibliografie

1. Ammirati M., Bernardo A. Analytical evaluation of complex anterior approaches to the cranial base: an anatomic study. *Neurosurgery* 1998; 43(6), p.1398-1407.
2. Johnston S.C., Selvin S., Gress D.R. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. In: *Neurology*, 1998, 50, p.1413-1418.
3. Molyneux A.J., Kerr R.S., Birks J., Ramzi N., Yarnold J., Sneade M., Rischmiller J.; ISAT Collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):427-33. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70080-8. Epub 2009 Mar 28.
4. Nieuwkamp D.J., Setz L.E., Algra A., Linn F.H., de Rooij N.K., Rinkel G.J. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009 Jul;8(7):635-42. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70126-7. Epub 2009 Jun 6.
5. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. In: *J Neurosurg.*, 1988, 68, p.985-986.
6. Van Gijn J., Rinkel G.J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. In *Brain*. 2001 Feb;124(Pt 2):249-78. Review.
7. Sandvei M.S., Mathiesen E.B., Vatten L.J., et al. Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984-2007. In: *Neurology*. 2011, 77(20):1833-1839.

VARIAȚIILE BIOXIDULUI DE CARBON LA BOLNAVII ÎN STARE DE COMĂ

Nicolae Vaculin^{1,2} – medic ATI,
Doctorand catedra ATI, USMF „Nicolae Testemițanu”¹,
Instituția Medico Sanitară Publică, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie²
e-mail: nvaculin.nv@gmail.com tel. +37369052510

Rezumat

Sistemul nervos central are o sensibilitate înaltă la devierile metabolismului gazos, iar perturbările acidobazice, în deosebi variațiile bioxidului de carbon (hipocapnia, hipercapnia) sunt factori care provoacă leziuni cerebrale cu afectarea conștiinței până la dezvoltarea stării de comă. Corijarea cât mai rapidă a modificărilor echilibrului acidobazic și gazos, tratamentul respirator pot micșora aprofundarea stării de comă și mări rata de supraviețuire a pacienților critici.

Cuvinte-cheie: variațiile bioxidului de carbon, hipocapnia, hipercapnia, tulburările de conștiință, coma neurologică

Summary. Variations of dioxid carbon in patients with coma state

The central nervous system has a high sensitivity to gaseous metabolic deviations and acid - base disturbances, especially variations in carbon dioxide (hypocapnia, hypercapnia) are factors that are causing brain damage by affecting consciousness to coma state development. Rapid correction of acido – basic and gaseous changes, respiratory treatment may decrease deepening coma state, and increase the survival rate in critical patients.

Key words: variations in carbon dioxide, hypocapnia, hypercapnia, disorders of consciousness, neurological coma

Резюме. Вариации двуокиси углерода у коматозных больных

Центральная нервная система очень чувствительна к отклонениям газообмена и к нарушению кислотно-основного состояния, особенно к вариациям двуокиси углерода (гипокапния, гиперкапния) которые являются факторами вызывающие повреждение головного мозга с нарушением сознания способствующие к развитию состояния комы. Быстрые корректирующие меры нарушений кислотно-основного состояния и газообмена при помощи респираторной терапии могут уменьшить углубление состояния комы, и увеличить выживание критических больных.

Ключевые слова: вариации двуокиси углерода, гипокапния, гиперкапния, нарушения сознания, неврологическая кома

Actualitatea temei

Echilibrul acidobazic prezintă unul din cele mai importante aspecte a homeostaziei, este alterat progresiv în stările critice din cauza tulburărilor metabolice tisulare determinate de scăderea irigației și de hipoxie. În respirația normală atât adâncimea, cât și frecvența respirației sunt reglate de sistemul nervos, în primul rând în scopul de a menține o cantitate normală de bioxid de carbon, dar și pentru a furniza un nivel adecvat de oxigen la țesuturile corpului. Acest lucru se realizează în principal prin măsurarea conținutului de bioxid de carbon din sânge, în mod normal, o concentrație mare de bioxid de carbon semnalează o concentrație scăzută de oxigen, așa cum se inspiră oxigen și se expiră bioxid de carbon, în același timp celulele organismului folosesc oxigen pentru a arde molecule de combustibil, ceea ce face bioxidul de carbon ca un produs secundar. În cazul afectării grave a sistemului nervos central în caz de traumatism craniocerebral, hemoragii subarahnoidiene, boala cerebrovasculară, accidente cerebrale ischemice și hemoragice, tumori cerebrale etc. des se soldează cu

apariția unui edem cerebral malign. În mod compensator acești pacienți prezintă o hiperventilație compensatorie ce duce la o hipocapnie severă cu afectarea nivelului de conștiință ca urmare a vasoconstricției arteriale cu apariția zonelor de leziuni cerebrale majore [1,3].

Material și metode

Studiul prospectiv a fost efectuat în clinicile de terapie intensivă a Institutului Neurologie și Neurochirurgie și Spitalul Clinic Republican pe un grup de 117 pacienți în stare de comă neurologică, repartizați în 3 loturi: În lotul I au fost incluși 44 pacienți în stare de comă gradul I, în lotul II – 35 bolnavi în comă gradul II și, în lotul III - 38 pacienți în comă gradul III.

Gradul de profunzime al stării de comă a fost stabilit în conformitate cu parametrii clasificăției A.N. Konovalov și coautorii [2]. Pacienții au fost supuși monitorizării cardiovasculare (ECG, T/a sistolică, T/a diastolică, T/a medie, Ps), respirator (SpO₂, capnografia, capnometria), biologic (analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, coagulograma, biochimia sângelui, echilibrul acidobazic și gazos

colectat din sângele arterial, venos periferic și venos din vena jugulară internă). Terapia intensivă a inclus măsuri generale și specifice de terapie intensivă [1]:

- terapia respiratorie (protezarea respirației, cu aplicarea corectă a regimurilor respiratorii);
- terapia infuzională;
- terapia sedativă analgetică neuroprotectivă;
- corecția deficitului ionic;
- terapia de protecție cerebrală (albumină umană, sedare);
- terapia anti-edem cerebral;
- antibioticoterapia;
- terapia nutritivă (enterală, parenterală);
- terapia eferentă: plasmafereză isooncotică isovolemică;
- recrutarea microcirculației (spasmolitice, cristaloide);
- contracararea hipertonusului muscular (clorură de calciu);
- terapia cu HMM (arixtra);
- terapia cu vitamine (B1, B6, C, E);
- terapia gastroprotectoare (contraloc);

Rezultate și discuții

Studiul a fost inițiat cu aprecierea valorilor PaCO₂ colectat la bolnavii în stare de comă de origine neurologică. Indicii PaCO₂ în sângele colectat din arteră la pacienții neurologici de divers grad al comei sunt relațiați în tabelul 1.

Din cei 44 de bolnavi aflați în stare de comă gradul I au prezentat dereglări ale PaCO₂ un număr de 33 (75%) de pacienți, din ei au manifestat hipocapnie 30 (68,2%) și hipercapnie 3 (6,8%) pacienți. Pacienții în coma II ce au prezentat dereglări ale PaCO₂ au fost 21 (60%) din ei au manifestat hipocapnie 16(45,7%) și hipercapnie 5 (14,3%). Pacienții în stare de comă gradul III manifestau dereglări ale PaCO₂ în număr de 23 (60,5%), prezentate prin hipocapnie la 13(14,3%) și hipercapnie la 10 (26,3%) pacienți.

La pacienții în comă hipocapnia în sângele arterial s-a înregistrat la un număr de 59 (50,4%) din

117 pacienți, din ei pacienți în coma I - 30(68,2%), pacienți în coma II - 16(45,7%), pacienți în coma III - 13(34,2%).

Hipocapnia severă a avut o incidență mai mare la pacienții în coma I. Cu avansarea gradului de severitate a comei frecvența bolnavilor ce manifestau hipocapnie a scăzut: menționăm că hipocapnia severă au manifestat pacienții până la internare în secțiile de terapie intensive cu corecția ulterioară a respirației, respectiv, anume acești pacienți în hipocapnie severă au prezentat o scădere majoră de peste 30% a fluxului sanguin cerebral, este cunoscut faptul că fluxul sanguin cerebral scade cu 3% la scăderea per 1mmHg a nivelului bioxidului de carbon în sânge de la normă.

Din cei 117 pacienți în stare de comă hipercapnia a avut o incidență mai mică și s-a înregistrat la 18 (15,4%) bolnavi, din care, la pacienții în comă I - 3(6,8%), în comă II – 5(14,3%) și în comă III la 10 (26,3%). Severitatea hipercapniei a fost în creștere direct dependentă de gradul comei pe fundalul terapiei respiratorii adecvate situației clinice.

Respectivele variații ale valorilor PaCO₂ indică creșterea numărului pacienților cu perturbări ale PaCO₂ odată cu avansarea gradului de severitate a comei. Valorile normale de PaCO₂ la 13(34,2%) pacienți aflați în comă gr. III nu corespunde cu gradul de severitate a stării generale, ceea ce ne permite să sugerăm că aceste valori ne justifică un fenomen de trecere a dereglărilor de la hipocapnie la hipercapnie.

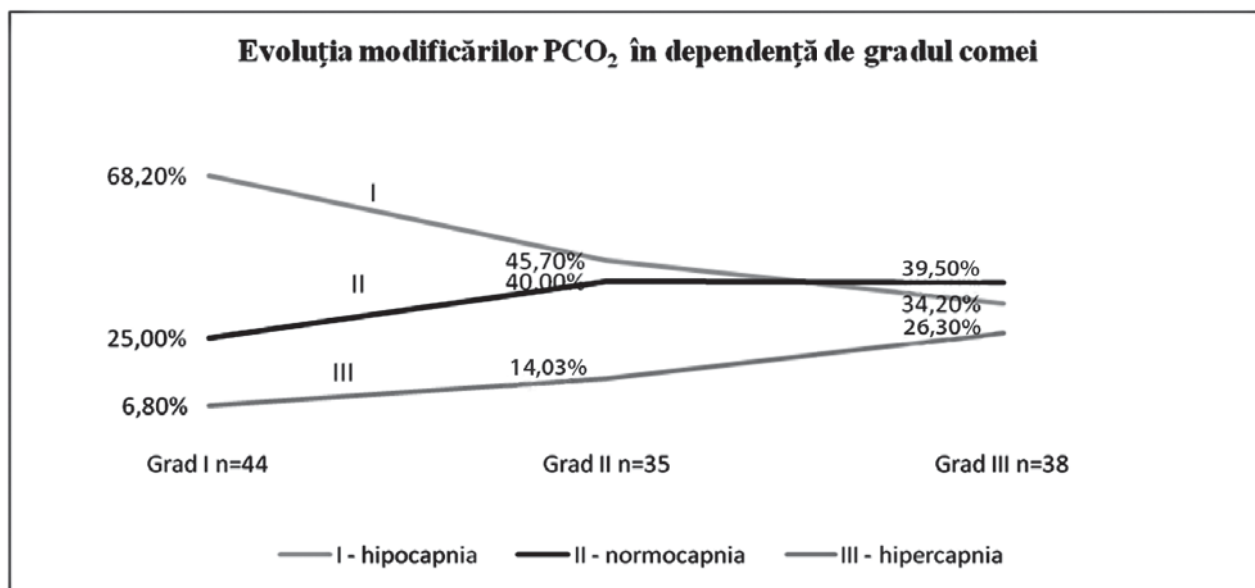
Hipocapnia a avut manifestări și urmări clasice clinice cât și de laborator. Manifestările clinice s-au prezentat prin tahipnee, agitație, anxietate, paloarea tegumentelor, tegumente marmurii. Manifestările de laborator s-au caracterizat prin indici care argumentează prezența șuntului arteriovenos periferic (vasoconstricție), micșorarea consumului de oxigen pO₂ (micșorarea diferenței arteriovenoase a SO₂ și PaO₂).

Hipocapnia este o diminuare anormală a nivelului dioxidului de carbon (CO₂) din sânge, norma fiind 35 - 45 mmHg, ea este cauzată de obicei de o

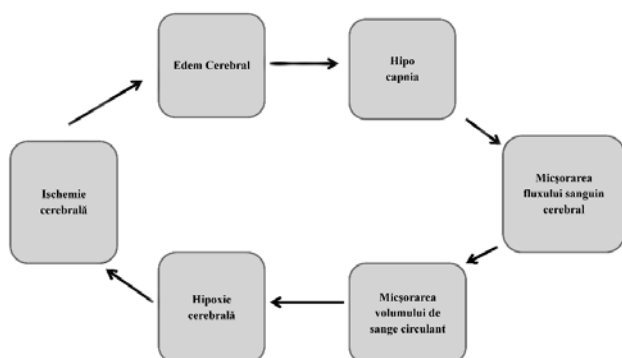
Tabelul 1

Indicii PaCO₂ în sângele colectat din arteră la pacienții neurologici de divers grad al comei

Parametru (mmHg)		Grad I n = 44		Grad II n = 35		Grad III n = 38	
		n	%	n	%	n	%
Hipocapnie	Moderată artera 36-24	17	56,7	13	81,2	11	84,6
	Severă artera < 24	13	43,3	3	18,8	2	15,4
	Total	30	68,2	16	45,7	13	34,2
Norma artera 36 -44		11	25,0	14	40,0	15	39,5
Hipercapnie	Moderată artera 44-55	2	66,7	4	80,0	7	70,0
	Severă artera > 55	1	33,3	1	20,0	3	30,0
	Total	3	6,8	5	14,3	10	26,3



hiperventilație pulmonară ce se poate complica cu o alcaloză gazoasă. Fiind un factor compensator ce induce scăderea presiunii intracerebrale și micșorează volumul de sânge cerebral circulant (doctrina Monro – Kellie) [3-4]. Hipocapnia primar afectează fluxul sanguin cerebral ca urmare a vasoconstricției cerebrale. Fluxul sanguin cerebral scade cu aproximativ 3% per mm Hg la fiecare scădere mai puțin de nivelul critic de jos 35 mmHg. Ca urmare a scăderii fluxului sanguin cerebral scade volumul sanguin cerebral. Efectul hipocapniei asupra fluxului sanguin cerebral este disproporțional mai mare decât asupra volumului de sânge cerebral circulant. Hipocapnia are efect vasoconstrictor asupra arterelor, având un impact nesemnificativ asupra venelor cerebrale. Micșorarea cu 30% a fluxului sanguin cerebral reduce cu 7% volumul de sânge circulant cerebral. Respectiv hipocapnia influențează mai mult fluxul sanguin cerebral decât volumul de sânge circulant. Hipocapnia cu alcaloză mută curba de disociere a oxihemoglobinei în stânga (legea lui Nilson Born) cu alterarea livrării de O₂ la țesuturi, ce scade perfuzia periferică și mărește necesitatea de O₂. La un PCO₂ de 20 mm/Hg necesitatea



de O₂ crește cu 30%. Perfuzia de lux în hipocapnie nu e posibilă deoarece fluxul sanguin cerebral scăzut

micșorează livrarea de O₂, ceea ce reduce perfuzia regională, duce la ischemia neuronală, mărește edemul cerebral, ca urmare scade rata de supraviețuire [4-5].

Altă ipoteza este a disfuncției mitocondriale ca urmare a reducerii livrării O₂ cu apariția căilor anaerobe de metabolism, în consecință majorarea lactatului [6-7-8].

Hipercapnia sau hipercarbia este o tulburare majoră care implică nivelul crescut pCO₂ peste limita superioară normală de 45 mmHg în sânge, provocând rapid o acidoză intracelulară în toate celulele din organism. Tabloul clinic va fi afectat de hipoxemie arterială, care este de obicei prezentă [9-10]. Efectele descrise mai jos sunt efectele metabolice ale hipercapniei și nu a acidozei respiratorii. Efectele hipercapniei sunt:

- stimularea ventilației prin ambele chemoreceptoare centrale și periferice
- stimularea sistemului nervos simpatic duce la tahicardie, vasoconstricție periferică și transpirație
- vasodilatație periferică cu efect direct asupra vaselor
- hipoxemie ca urmare a micșorării consumului de O₂
- depresie centrală la niveluri foarte ridicate de pCO₂.

La pacienții incluși în studiul hipercapnie a prezentat următoarele dereglări ale homeostaziei cu tablou clinic și laborator manifestat prin tegumente calde, hiperemiante, congestionate, transpirate. Pacienții prezentau des tahicardie și un puls viguros. Tabloul clinic putea fi modificat și de efectele hipoxemiei, alte boli și de medicația pacientului. Aritmiile pot fi prezente, mai ales, în cazul în care este prezentă hipoxemia semnificativă sau au fost utilizate simpatomimetice. Efectele

cerebrale ale hipercapniei sunt de obicei cele mai importante [11-12]. Aceste efecte sunt:

- creșterea fluxului sanguin cerebral
- creșterea presiunii intracraniene
- devierea curbei de disociere a oxihemoglobinei spre dreapta cu micșorarea consumului de O_2
- stimularea puternică a ventilației

Acest lucru poate duce la dispnee, dezorientare, confuzie acută, dureri de cap, sedare mentală sau semne neurologice de focar. Pacienții cu creșteri marcate ale PCO_2 prezintă stare de comă, iar la aceasta contribuie mai mulți factori [13]:

- efectele de anestezie ca urmare a $PaCO_2$ exagerat (de exemplu > 90 mmHg)
- hipoxemie arterială
- creșterea presiunii intracraniene

Concluzie

Datele obținute respective ne prezintă variațiile bioxidului de carbon în sânge cât și importanța influenței acestor indici asupra statutului neurologic, nivelului de conștiință și profunzimea comei și necesitatea corecției lor cât mai rapide. Hipocapnia poate crește excitabilitatea neuronală, crește utilizarea cerebrală a glucozei, ca urmare, prelungește activitatea de sechestrare, mărește producerea aminoacizilor citotoxici excitanți. Hipocapnia cu alcalemia produce un feed-back negativ prin micșorarea pH, mărirea lactatului și reducerea metabolismului celular. Hipocapnia duce la creșterea tonusului muscular al vaselor cerebrale preferențial, cu o vasodilatare periferică și micșorarea aportului de O_2 la țesuturi. Efectul hipocapniei asupra vaselor cerebrale este identic efectului acidozei cerebrale și hipoxiei prin micșorarea perfuziei cerebrale și volumului de sânge circulant cerebral cu modificarea curbei de disociere a oxihemoglobinei. În consecință are loc instalarea leziunilor cerebrale, dezvoltarea ischemiei cerebrale, aprofundarea nivelului de comă. Hipercapnia are efect vasodilatator asupra arterelor, având un impact semnificativ asupra creșterii fluxului sanguin cerebral și presiunii intracerebrale, majorând edemul cerebral. Hipercapnia mută curba de disociere a oxihemoglobinei spre dreapta cu alterarea consumului de O_2 provocând hipoxie tisulară și majorarea edemului cerebral și aprofundarea stării de comă. Întreruperea acestui

cerc vicios prin monitorizarea indicilor echilibrului gazos și acidobazic, protezarea respirației, aplicarea regimurilor corecte de ventilare pot micșora zonele de leziune cerebrală, edemul cerebral și mări rata de supraviețuire a pacienților.

Bibliografie

1. Laffey J.G., Kavanagh B.P. Hypocapnia. *N. Engl. J. Med.* (2002). 347: 43–53.
2. А.Н. Коновалов и соавт Стадии нарушения сознания (1982)14-18.
3. Coles J.P., Minhas P.S., Fryer T.D., et al: Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med* 2002;30:1950–1959.
4. Madden JA: The effect of carbon dioxide on cerebral arteries. *Pharmacol Ther* 1993; 59:229–250.
5. Cold G.E., Christensen M.S., Schmidt K.: Effect of two levels of induced hypocapnia on cerebral autoregulation in the acute phase of head injury coma. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1981 Oct;25:397-401.
6. Caulfield E.V., Dutton R.P., Floccare D.J., Stansbury LG, Scalea TM.: Prehospital hypocapnia and poor outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma.* 2009 Jun;66:77-82.
7. Novak V., Spies J.M., Novak P., et al. Hypocapnia and cerebral hypoperfusion in orthostatic intolerance. *Stroke*1998;29:1876–1881.
8. Marion D.W.¹, Firlik A., McLaughlin M.R. Hyperventilation therapy for severe traumatic brain injury. *New Horiz.* 1995 Aug;3(3):439-47.
9. Bratton S.L., Davis R.L. Acute lung injury in isolated traumatic brain injury. *Neurosurgery* 1997; 40:707–712.
10. Stocchetti N., Maas A.I., Chieregato A., van der Plas AA. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 2005; 127:1812–1827.
11. Akça O., Doufas A., Morioka N., Iscoe S., Fisher J., Sessler D.: Hypercapnia Improves Tissue Oxygenation. *Anesthesiology* 2002, 97:801–806.
12. Swenson E.R., Robertson H.T., Hlastala M.P.: Effects of inspired carbon dioxide on ventilation-perfusion matching in normoxia, hypoxia, and hyperoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149(6):1563–1569.
13. Hager H., Reddy D., Mandadi G., Pulley D., Eagon J.C., Sessler D.I., Kurz A.: Hypercapnia improves tissue oxygenation in morbidly obese surgical patients. *Anesth Analg* 2006, 103(3):677–681.

FIBRINOLIZA LOCALĂ ÎN HEMORAGIILE SPONTANE INTRAVENTRICULARE

Iulian Glavan¹, Dorin Bolduma², Sergiu Toma³,

¹Dr. în medicină, conf. univ., IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

²Cercetător științific, IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

³Cercetător științific, IMSP Institutul de Medicină Urgentă

E-mail: dorinbolduma@gmail.com, tel. 069242969

Rezumat

Metoda de fibrinoliză locală cu utilizarea preparatului "Actilize" a hematoamelor spontane intraventriculare cu tamponarea V3, V4 din ce în ce mai des este utilizată în staționările specializate în tratamentul accidentului cerebral hemoragic. În baza rezultatelor publicate în literatură și experiența proprie, a fost propusă spre elaborare și implicare în practică a schemei de tratament prin utilizarea intraventriculară a preparatelor trombolitice și în special al "Actilizei" (activator tisular al plasminogenului). În urma studierii datelor publicațiilor anterioare și a propriei experiențe a fost dovedit că metoda minimal invazivă de liză a cheagurilor și de aspirație prin puncție ventriculară este destul de efektivă și, în același timp prezintă mai multe avantaje față de metodele neurochirurgicale clasice. Utilizând metoda în cauză a fost posibil de diminuat considerabil volumul cheagurilor intraventriculare și de a restabili în timp relativ scurt pasajul căilor licvorice. Metoda în cauză permite de a folosi doze mici de activator al plasminogenului (doza medie fiind în jur de 2ml), de a păstra maximal țesut cerebral intact și, de a reduce riscul de complicații postoperatorii.

Summary. The method of local fibrinolysis in spontaneous intraventricular hematomas

The method of local «fibrinolysis» with use of «Actilyze» in spontaneous intraventricular hematomas with the V3 and V4 tamponement, is used increasingly in the treatment's of haemorrhagic cerebral stroke. After studying data from previous publications, and after my own experience, it was proved that the minimally invasive method for the lysis of clots and suction with ventricular puncture is quite effective. And in the same time, it has more of advantages compared to conventional neurosurgical methods. Using this method, it was possible to reduce the volume of intraventricular clots and restore in a short time the passage of liquor channels. This method also allows the use of low doses of plasminogen activator (minimum dosage is about 2 ml) for the maintenance in good condition intact brain tissue and reduce the risk of postoperative complications.

Резюме. Метод местного фибринолиза спонтанных внутрижелудочковых гематом

Метод местного фибринолиза внутрижелудочковых гематом с тампонадой 3-го и 4-го желудочка, используя препарат «Актилизе» все больше принимает распространение в специализированных отделениях по лечению геморрагического инсульта. На основании литературных данных и личного опыта, было предложено к изучению и внедрению в повседневную практику введение в желудочковую систему тромболитических препаратов, и в частности «Актилизе». Исходя из литературных данных и собственного опыта было доказано что данный малоинвазивный метод является достаточно эффективным, и в тоже время имеет множество преимуществ в сравнении с классическими методами. Используя данный метод было возможно значительно уменьшить объем внутрижелудочковых гематом и в сравнительно короткие сроки добиться проходимость ликворных путей. Данный метод позволяет использование малых доз тромболитиков (средняя доза 2 мл), максимальное сохранение мозговой ткани, и уменьшение послеоперационных осложнений.

Introducere

Ponderea hemoragiilor spontane intracerebrale este aproximativ 8-20% din totalul accidentelor vasculare cerebrale. Morbiditatea accidentelor cerebrale hemorragice este de 10-35 cazuri la 100000 populație. Așa complicații a hemoragiilor subarahnoidiene ca: tamponada ventriculară sau hemoragiile intraventriculare reprezintă 30% cazuri.

Problema tratamentului acestor forme de hemoragii spontane intracerebrale rămâne actuală și în prezent, necătând la succesele neurochirurgiei moderne. Patologia în cauză este soldată cu o rată înaltă de mortalitate și invalidizare a pacienților.

Hemoragiile intraventriculare masive și tamponarea cisternelor bazale rămâne una din cauzele esențiale ale letalității pacienților în faza acută a rupturii anevrismelor sau malformațiilor artereo-venoase, cât și a hemoragiilor în urma patologiei hipertensive.

Decompresia ventriculară prin drenarea externă are doar un efect pozitiv pe o perioadă scurtă, deoarece pe fondalul hemoragiilor intraventriculare tuburile de drenaj sunt rapid obturate de către cheagurile sangvine, ceea ce readuce instalarea hidrocefaliei și creșterea mortalității pacienților.

Posibilitatea restabilirii rapide a licvorodinamicii la pacienții cu tamponadă ventriculară și cu hemo-

ragii masive subarahnoidiene prin sanarea rapidă a lichvorului ar permite micșorarea numărului de complicații sus-numite.

Una din ramurile de dezvoltare a neurochirurgiei contemporane este elaborarea metodelor și implementarea în practică a metodelor minimal invazive cu scop de diminuare a traumei operatorii a țesutului cerebral și de ameliorare a rezultatelor funcționale.

Ca o metodă minimal invazivă de perspectivă în tratamentul chirurgical al hemoragiilor intraventriculare reprezintă metoda de puncție-aspirație a revărsărilor sangvine, cu introducerea ulterioară în sistemul ventricular a preparatelor trombolitice cu scop de liză a cheagurilor intraventriculare.

Scurtarea volumului și a timpului intervenției chirurgicale la pacienții cu hemoragii intraventriculare în cazul utilizării fibrinolizei locale, pe cât și posibilitatea efectuării intervențiilor sub anestezie locală contribuie la lărgirea posibilităților tratamentului chirurgical al hemoragiilor intracerebrale la pacienții cu risc înalt chirurgical și anesteziologic (patologii somatice, vârsta înaintată etc.), deasemenea permit scurtarea timpului de reabilitare a pacienților cu hemoragii intraventriculare.

Date istorice: În practica neurologică și neurochirurgicală, agenții fibrinolitici, pentru prima dată au fost utilizați în anii '70 ai secolului XX. Primele cercetări în acest domeniu se refereau preponderent la utilizarea trombolizei sistemice în accidentele vasculare ischemice și, nu și-a pierdut importanța până la ora actuală.

Fibrinoliza locală în neurochirurgia urgentă în scopul lizei și evacuării hematoamelor intracerebrale spontane prin introducerea preparatelor fibrinolitice nemijlocit în focarul hemoragic pentru prima dată a fost utilizat în 1984 de către neurochirurgii japonezi. Așa dar K. Matsumoto și coautorii în scop de evacuare a hematoului intracerebral în cazul accidentului vascular hemoragic, pe lângă aspirația stereotactică a fracției lichefiate al hematoului, au utilizat Urochinaza (6000 u.a. la 5 ml de ser fiziologic cu intervale de introducere de 6-12 ore) în scopul lizei cheagurilor restante.

Mecanismele de acțiune și clasificarea substanțelor fibrinolitice. Toate preparatele, utilizate în neurochirurgie cu scopul fibrinolizei locale (streptochinaza, puroplaza, actilize etc.) se atribuie la grupa așa-numitelor fibrinolitice indirecte. Fibrinoliticele indirecte participă în procesele de fibrinoliză prin activarea plasminogenului, care este o proteină inertă plasmatică sangvină. Eliberat sub acțiunea activatorilor plasminogenului, plasminul reprezintă un ferment activ, cu o durată scurtă de existență (timpul de semidegradare este de 0.1s), care duce la liză nu numai a

fibrinei, dar și a fibrinogenului, factorilor de coagulare V, VIII și o serie de proteine plasmatică, ceea ce duce la dezorganizarea cheagului sangvin.

La ora actuală sunt cunoscute 5 generații de activatori ai plasminogenului.

1. Activatorii naturali ai plasminogenului – streptokinaza și urokinaza
2. tPA și prourokinaza
3. Formele recombinante de tPA și ale urokinazei, obținute prin metoda recombinării ADN în baza ingineriei genetice
4. Fragmente tPA și prourokinaza combinate cu P-selectină și anexină V
5. Complexul activării tisulare a plasminogenului și conjugării covalente urokinază-fibrinogen.

Activatorii plasminogenului de generația a IV și a V la ora actuală se află în stadiul experimental, iar în practica medicală se utilizează doar 4 preparate:

- Streptochinaza
- Urochinaza sau derivatul urochinazic (Actiliza)
- Prourochinaza sau derivatul sau (Puroplaza, Purolaza)
- Reteplaza (Actilyze).

Indicațiile de utilizare a metodei puncției-aspirației și fibrinolizei locale în chirurgia hemoragiilor intraventriculare. În cadrul aprecierii indicațiilor operatorii la pacienții cu hemoragii intraventriculare, un factor decisiv îl reprezintă starea compensată a pacientului cu o dereglare a conștiinței nu mai jos de 9 puncte după scala de apreciere a comei Glasgow, absența dereglărilor respiratorii și a indicilor hemodinamici și, deasemenea, lipsa dereglărilor trunchulare.

Timpul maxim de desfășurare a procedurii de tromboliză intraventriculară nu trebuie să depășească 72 ore, luând în considerație riscul apariției complicațiilor septico-purulente și scăderea activității preparatelor fibrinolitice. La o lipsă semnificativă a dinamicii resorbției hematoului intraventricular sau lipsa restabilirii lichvorodinamicii în decursul la 72 ore, se impune decizia de re poziționare a sistemelor de drenaj sau alegerea altor metode alternative de tratament.

Metodica intervențiilor chirurgicale:

Metodica efectuării intervențiilor neurochirurgicale de puncție aspirație a hematoamelor intraventriculare constă în următoarele: în urma rezultatelor investigațiilor prin CT cerebral, pe partea piloasă a capului sunt marcate două puncte de incizie a țesuturilor moi, în proiecția punctelor Koher bilateral. După scheletarea osoasă și aplicarea a unei freze de trepan, prin contrapertura cutanată este adus un tub de drenaj sau senzor de presiune intracerebrală. Diametrul intern al tubului de drenaj folosit este de 1,6 mm. Trecerea cateterului prin contrapertură este necesară pentru a

forma un canal cutanat ce ar duce la diminuarea contaminării cateterului de drenaj cu agenți patogeni de pe pielea pacientului și din mediul înconjurător, precum și permite fixarea mai sigură a cateterului pentru a diminua riscul de deplasare a tubului de drenaj în timpul manoperelor medicale. Următoarea etapă intraoperatorie este puncția și drenarea ventricolelor cerebrale. După aspirarea părții lichide a hematomului, se introduc preparate fibrinolitice, după ce drenul este închis și fixat de țesuturile cutanate. Plaga postoperatorie este suturată etanș pe straturi anatomice.

În scopul lizei cheagurilor intraventriculare au fost folosite preparate de generația a III-a și anume Actilyze. Preparatul a fost introdus în volum de 2-3 ml în fiecare ventricul cu un interval de 2-6 ore.

După 24 ore de la inițierea procedurii a fost efectuată examinarea prin CT cerebral de control în scopul vizualizării eficienței procedurii de tromboliză și în special de a vizualiza prezența cheagurilor sangvine în regiunea ventriculului III și a ventriculului IV. Dacă la 24 de ore de la efectuarea procedurii de tromboliză ce determină o resorbție a cheagurilor din regiunea ventriculelor III și IV atunci procedura de tromboliză se sistă. Dacă după 24 de ore de la inițierea procedurii persistau semnele de hidrocefalie ocluzivă, atunci procedura se continuă până la 48 de ore. Efectuarea trombolizei intraventriculare cu o durată mai mare de 72 ore nu este justificată, deoarece crește riscul complicațiilor infecțioase (meningită, ventriculită) și scade activitatea preparatelor trombolitice.

Rezultatele efectuării fibrinolizei intraventriculare.

Metoda de liză a hematoamelor intraventriculare, cu ajutorul preparatului Actilyze pentru prima dată a fost utilizată în practica neurochirurgicală a Institutului de Medicină de Urgență în anul 2012. Până în prezent metoda dată a fost aplicată la 12 pacienți cu hemoragii intraventriculare complicate cu hidrocefalie ocluzivă. Dintre acestea la 10 (83%) pacienți s-a obținut liza totală a cheagurilor din sistemul ventricular cu obținerea recanalizării căilor licvoriene în decursul a 24-48 ore, cu confirmare imagistică prin CT cerebral.

În primele 24 de ore de la inițierea procedurii s-a obținut o liză a cheagurilor sangvine în volum de 55-65% de la volumul inițial (fig. 1). Așadar în urma efectuării trombolizei intraventriculare practice la toți pacienții s-a obținut liza cheagurilor în volumul necesar scăderii semnificative a riscului dezvoltării hidrocefaliei ocluzive.

Totodată prezența tubului de drenaj intraventricular a permis controlul în timp real al presiunii intracerebrale ce a dus la ajustarea mai exactă a măsurilor terapeutice de tratament.

Introducerea preparatelor trombolitice în sistemul ventricular duce la distrugerea rapidă a elementelor structurale a cheagului sangvin, scăderea mass-efectului asupra pereților ventriculari și asupra țesutului cerebral. Scăderea presiunii intracerebrale și lipsa dezvoltării hidrocefaliei a dus la inițierea mai rapidă a proceselor reparatorii intracerebrale.

Structura rezultatelor efectuării fibrinolizei locale intraventriculare poate fi elucidată în următorul mod:

- Liza cheagurilor intraventriculare cu restabilirea permeabilității căilor licvoriene, cu confirmare imagistică a fost obținută la 12 (100%) pacienți.
- Un rezultat bun, cu înlăturarea totală a cheagurilor, rezolvarea hidrocefaliei și, regresia simptomatologiei neurologice a fost obținută la 5 pacienți (42%).
- 7 (58%) din numărul total de pacienți supuși procedurii au decedat.

Cauzele survenirii decesului la pacienți au fost următoarele: Edem cerebral generalizat cu dislocarea și angajarea structurilor cerebrale (1), infarct miocardic acut (1), tromboembolie pulmonară (1), pneumonie bacteriană bilaterală (4).

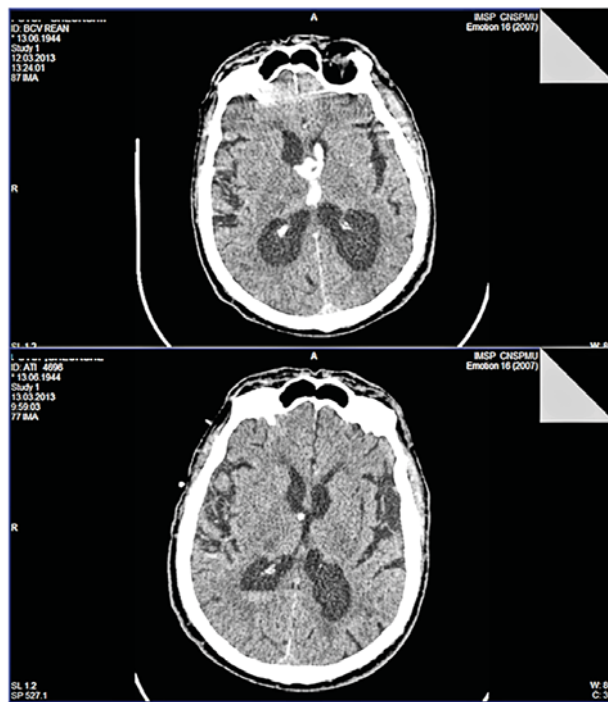


Fig. 1. CT pre și postoperator la pacient cu hemoragie în V3 supus metodei de tromboliză.

Concluzie. Metoda de liză intraventriculară a cheagurilor sangvine apărute în urma accidentului vascular cerebral hemoragic cu dezvoltarea hidrocefaliei ocluzive, s-a dovedit a fi destul de eficientă și, a permis rezolvarea deficitului licvrodinamic în 24 ore de la debut. Metoda de fibrinoliză locală poate fi folosită și ca măsură de sanare a sistemului ventricular la pacienții cu hemoragii intraventriculare fără oclu-

zie a căilor licvoriene. Utilizarea metodei în cauză a permis scăderea ratei de mortalitate a pacienților cu hematom intraventricular cu tamponadă ventriculară în clinica noastră de la 95 la 58%.

Bibliografie

1. Шевчук В.Р., Даниленко А.М. *Свертывающая система крови и фибринолиз примедикаментозном лечении тромбозмболии легочной артерии // Система свертывания крови и фибринолиз.* – Т. 2. – Саратов, 1975. – 533.
2. Schmutzler R., Koller F. *DieThrombolysse-Therapie // Erg. Inn. Med. Kinderheilk.* – 1965. – 22. – 157.
3. Буров С.А., Ситников А.Р. *Использование прямых тромболитиков при интравентрикулярных кровоизлияниях, обусловленных разрывами аневризм и артериовенозных мальформаций // Нейрохирургия.* – 2004. – 3. – 51-5.
4. Крылов В.В., Буров С.А., Дашьян В.Г. *Тромболитис в неотложной нейрохирургии // Здоровоохранение и медицинская техника.* – 2004. – 10(14). – 24-5.
5. Deleuze A.J., Orliaguet G.A., Meyer P.G. et al. *Intraventricular fibrinolysis for post-traumatic intraventricular hemorrhage in a child with multipl injuries // Intensive Care Med.* – 2000. – 26(10). – 1579-80.
6. Крылов В.В., Буров С.А., Тальшов А.Э., Гунба Д.Д. *Возможности применения стрептокиназы для хирургического лечения травматических внутречерепных гематом // Нейрохирургия.* – 2004. – 4. – 15-21.
7. Mizoi K., Yoshimoto T., Fujiwara S. et al. *Prevention of vasospasm by clot removal and intra the-cal bolus injection of tissue-type plasminogen activator. Preliminary report // Neurosurg.* – 1991. – 28. – 807-13.
8. Крылов В.В., Буров С.А., Галанкина И.Е., Дашьян В.Г. *Метод локального фибринолиза в хирургии травматических внутречерепных гематом // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* – 2006. – 3. – 23-9.
9. Niewkamp D.J., de Gans, Renkelg J. *Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: systematicreview of the literature // Neurology.* – 2000. – 247. – 117-21.
10. Nasser J.A., Falavigna A., Bezerra M. et al. *Stereotacticfibrinolysis of spontaneous intracerebral hematoma using infusion of recombinant tissue plasminogen activator // ArqNeuropsiquatr.* – 2002. – 60(2-B). – 362-6.
11. Гуцанский С.С., Мороз В.В. *Стереотаксическое удаление и локальная фибринолитическая терапия нетравматических интрацеребральных гематом как метод выбора // Нейрохирургия.* – 2000. – 4. – 18-21.
12. Сарибекян А.С., Полякова Л.Н. *Результаты хирургического лечения больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами пункционно-аспирационным способом в сочетании с локальным фибринолизом проурокиназой // Вопр. Нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко.* – 2003. – 3. – 8-11.
13. Сарибекян А.С., Полякова Л.И. *Пункционная аспирация гипертензивных внутримозговых гематом с использованием локального фибринолиза // Материалы 2-го съезда нейрохирургов Российской Федерации.* – Н. Новгород, 1998. – 193-4.
14. Ширшов А.В., Верещагин Н.В., Добжанский Н.В. *Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых кровоизлияний, осложненных острой obstructивной гидроцефалией и прорывом крови в желудочковую систему // Материалы 3-го съезда нейрохирургов России.* – СПб., 2002. – 387-8.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL PRIN CRANIECTOMIE OSTEOCLASTICĂ AL HEMATOAMELOR INTRACEREBRALE SPONTANE DE GENEZĂ HIPERTENSIVĂ

Artiom Padureț¹, Sergiu Toma², Dorin Bolduma³, Iulian Glavan⁴,

¹Medic rezident neurochirurg, Institutul de Medicină Urgentă,

²Cercetător științific, Institutul de Medicină Urgentă,

³Cercetător științific, Institutul de Medicină Urgentă,

⁴Conf. univ., dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: artiompaduret@yahoo.com, tel. 069476424

Rezumat

Ictusul hemoragic, sau hemoragia intracraniană netraumatică reprezintă una din cele mai grave forme ale patologiei cerebrovasculare, care fiind tratată exclusiv medicamentos este însoțită de o rată mare a mortalității și invalidizării. De aceea în ultimii ani sunt precăutate activ indicațiile către tratamentul chirurgical, se implementează metode contemporane de intervenții neurochirurgicale. Majoritatea specialiștilor au ajuns la concluzia că se pot obține beneficii convingătoare de pe urma intervențiilor neurochirurgicale doar cu condiția selecției minuțioase a candidaților pentru operații, iar intervenția va fi argumentată în cazul în care se va reduce mortalitatea și va îmbunătăți parametrii funcționali comparativ cu rezultatele terapiei conservative.

Cuvinte-cheie: hemoragia intracerebrală, tratament chirurgical, metoda deschisă

Summary. Surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage with open method

The hemorrhagic stroke, or non-traumatic intracranial hemorrhage is one of the most severe forms of cerebrovascular pathology, which, if it is treated exclusively medicinal, it is accompanied by a high mortality rate and disability. Therefore the last years, are practiced the indications for surgical treatment, are introduced some modern methods of neurosurgery in the hemorrhagic stroke. The most of experts have concluded that the compelling benefits of surgical treatment can only be achieved in a rigorous approach to the selection of patients for operations and interventions will be justified if it leads to a decrease of the mortality and to improve the functional outcomes compared with those in the conservative therapy.

Key words: intracerebral hemorrhage, surgical treatment, open method

Резюме. Хирургическое лечение спонтанных внутримозговых гематом открытым способом

Геморрагический инсульт, или нетравматическое внутримозговое кровоизлияние является одной из наиболее тяжелых форм цереброваскулярной патологии, при проведении только консервативной терапии, сопровождающейся высокой летальностью и инвалидизацией. Поэтому последние годы активно отработываются показания к хирургическим методам лечения, внедряются современные методы нейрохирургических вмешательств при геморрагических инсультах. Большинство специалистов пришли к выводу, что убедительных преимуществ хирургического лечения можно добиться только при строгом подходе к отбору больных для операций, а вмешательство будет оправданным в том случае, если оно приведет к снижению летальности и улучшит функциональные исходы по сравнению с таковыми при консервативной терапии.

Ключевые слова: нетравматические внутримозговые гематомы, хирургическое лечение, открытый способ

Introducere

Accidentele vasculare cerebrale (AVC) reprezintă circa 2/3 din bolile neurologice la vârsta de peste 60 ani; ele constituie, de asemenea, o cauză majoră de moarte, situându-se pe locul 3, după bolile de inimă și cancer.

Accidentele vasculare cerebrale (AVC) reprezintă o problemă medico-socială de importanță majoră. Rata incidenței AVC constituie 5-6 cazuri la 1000 populație, iar letalitatea constituie 50%, dintre care 17-34% sucombă în primele 30 de zile. Aproximativ 31% de pacienți cu AVC decedază în decursul primului an. Acest indice este mai mare la pacienții în vârstă aptă de muncă. Incidența AVC la bărbați este cu 19% mai mare decât la femei. AVC este cauza principală a invalidității și a spitalizării prelungite. Numai 20% din persoanele ce au suportat un AVC se vor întoarce la activitatea lor profesională. E de menționat că o treime din victimele AVC-ului sunt persoane social active. 63% din pacienții cu AVC sunt de vârsta aptă de muncă AVC rămâne a fi cauza majoră a dezabilității la populația adultă din RM.

În cadrul bolilor neurologice HICS reprezintă 5% din îmbolnăviri, 20% din totalul accidentelor vasculare cerebrale și, respectiv, 66% din totalul sângerărilor intracraniene (33% fiind hemoragii subarahnoidiene).

Mortalitatea prin HICS este mult mai mare decât cea datorată accidentelor vasculare cerebrale ischemice, variind între 31% și 58%. Hemoragia intracerebrală sau hematoma intraparenchimatose este o sângerare spontană netraumatică din vasele sangvine intraparenchimatose.

Hematoamele intracerebrale se clasifică în

subcorticale (lobare) și, în raport cu capsula internă – laterale (putaminale) și mediale (talamice).

În etiologia hemoragiilor intracerebrale spontane prevalează de departe hipertensiunea arterială – aproximativ în 60-70%. Alte cauze ale sângerărilor intracerebrale spontane sunt erupțiile anevrismale și în malformațiile arterio-venoase – 7% din cazuri, coagulopatiile (coagulopatiile iatrogene și trombocitopeniile, în leucemii, ciroza hepatică și boli ale sângelui) – în 10-26% cazuri, vasculitele și vasculopatiile (vasculopatia amiloidă, arteriita septică și micotică) – în 15% din cazuri, hemoragiile intratumorale – în 1-3,5%.

La ora actuală tratamentul chirurgical al HICS beneficiază de diverse tehnici și metode:

- Evacuarea prin craniotomie
- Evacuarea prin endoscopie (în combinație cu aparatura de liză prin ultrasunete a cheagurilor și aspiratie)
- Evacuarea stereotaxică, folosind ultrasunete sau irigare de agenți fibrinolitici (Streptokinaza, Urokinaza etc.).

Material și metode

Ne-am propus să studiem un lot de pacienți cu hematoame intracerebrale spontane supuși intervenției chirurgicale de evacuare a hematomului prin craniectomie osteoclastică cu scopul evaluării factorilor predictivi ai evoluției postoperatorii, precum și corelarea rezultatelor postoperatorii cu momentul efectuării intervenției de la debutul bolii. Am coroborat datele primare cu experiența altor clinici în care se practică evacuarea prin metoda deschisă a hematoamelor intracerebrale de genă hipertensivă.

În studiu au fost incluși pacienții cu HICS de ge-

neză hipertensivă, supratentorială, care au fost evacuate prin craniectomie osteoclastică. Au fost selectați bolnavii din secția NCH 2 a IMSP IMU spitalizați pe perioada anilor 2013-2014. Am făcut o analiză retrospectivă a fișelor de boală a pacienților consultând baza de date electronică a spitalului – Hippocrate. Parametrii incluși în studiu au constituit starea pacientului (Glasgow Coma Scale), vârsta, volumul hematomului, momentul intervenției de la debutul bolii și evoluția postoperatorie.

Rezultate

Au fost selectați 35 de pacienți, dintre care 22 de bărbați și 13 femei cu vârste cuprinse între 43 și 78 de ani. Media de vârstă a constituit 60,57 ani. Starea bolnavilor la internare conform GCS a fost apreciată între 5-15 puncte cu o medie de 9,05 puncte. Volumul mediu al hematoamelor intracerebrale supratentoriale era de 75,15 ml cu extremele de la 40 până la 200 ml. 18 pacienți au fost operați în primele 24 de ore de la debutul bolii, 11 pacienți au fost supuși intervenției în termenul de la 24 până la 72 de ore, 7 bolnavi operați după 72 de ore de la debut. Un pacient a fost operat în primele 24 de ore și reintervenit în termen până la 72 de ore. Durata medie de spitalizare a constituit 21,25 de zile; 8 bolnavi au necesitat spitalizare mai mult de o lună. Din 35 de pacienți operați 18 au decedat, astfel rata de deces fiind de aproximativ 50%.

Discuții și concluzii

Rolul tratamentului chirurgical al hemoragiilor intracraniene supratentoriale spontane rămâne controversat. Rezultatele studiilor publicate sunt contradictorii. Studiul multicentric internațional al Hemoragiei Intracerebrale (STICH), care a comparat chirurgia precoce cu tratamentul inițial conservator, nu a reușit să demonstreze un beneficiu legat de actul operator. Astfel problema oportunității tratamentului chirurgical al HICS, comparativ cu terapia conservatoare, precum și momentul intervenției, tacticii chirurgicale în funcție de tipul și localizarea hemoragiilor constituie obiectul polemicelor și la moment.

Datele studiului nostru reflectă situația la ora actuală din majoritatea clinicilor în care se aplică metoda prin craniectomie osteoclastică de evacuare a HICS de geneză hipertensivă. Factorii predictivi cei mai importanți în pronosticul evoluției acestor bolnavi rămân a fi starea la internare, localizarea și volumul hematomului. Cu toate acestea letalitatea la pacienții operați rămâne a fi destul de înaltă – în jur de 50%. 2/3 din cei care supraviețuiesc rămân invalizi pe viață. Operația de evacuare a hematomului în termen precoce este condiționată de starea gravă a pacientului, dezvoltarea progresivă a mass-efectului cu dis-

locarea și angajarea structurilor cerebrale, dezvoltarea edemului cerebral care condiționează deteriorarea brutală a statutului neurologic.

La pacienții vârstnici, targați, în stare de sopor și comă și cu volum mare al hematomului pronosticul rămâne a fi extrem de rezervat, indiferent de tactica de tratament, fie conservativă sau chirurgicală. Dacă ultima, sporește șansele de supraviețuire, atunci probabilitatea evoluției spre o stare vegetativă este elevată. Eruperea hematomului în sistemul ventricular la fel reduce drastic șansele la o evoluție favorabilă.

Comparativ cu hematoamele subcorticeale (lobare) care decurg mai benefic și sunt mai accesibile evacuării cu lezare minimă de creier, hematoamele localizate mai profund, în ganglionii bazali, capsulă, thalamus presupun lezare importantă a substanței cerebrale în timpul intervenției, ceea ce influențează negativ rezultatele postoperatorii.

Contingentul de pacienți care ar beneficia cel mai mult de pe urma tratamentului chirurgical înglobează următoarele criterii:

- Volumul hematomului 30-60 ml
- Scorul Glasgow 9-12
- Vârsta pacientului 50-69 de ani

În unele cazuri hematoamele pot fi evacuate pentru a reduce cât mai efektiv semnele neurologice de focar. Astfel de intervenții pot fi amânate.

Din cele relatate rezultă următoarele:

- Elaborările metodice privind tratamentul chirurgical al hematoamelor intracerebrale spontane urmează a fi revizuite și perfectate în continuare
- Clinicile de neurochirurgie necesită a fi dotate cu suport tehnic care ar permite implementarea diverselor metode și tehnici chirurgicale care să fie adaptate fiecărui pacient în parte, după o selecție riguroasă și indicații argumentate.

În final este de menționat faptul că tratamentul icusului hemoragic atât chirurgical, cât și conservativ, reprezintă o etapă depășită în soluționarea problemei, de aceea atenția noastră trebuie orientată spre identificarea cât mai precoce a factorilor de risc și promovarea unui mod sănătos de viață.

Bibliografie

1. Stanislav Groppa, *Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a Accidentelor Vasculare Cerebrale*, program pe durata 2014-2019.
2. Al. I. Constantinescu, L. Danaïla, *Hematomul intracerebral spontan, ghid de diagnostic și tratament*, Ghidul CMR volumul I. Comisia de Neurochirurgie, p.401-407.
3. Thorsten Steiner, Rustam Al-Shahi Salman et al., *European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage*, 2014.

4. Stanislav Groppa, Eremei Zota, *Managementul factorilor de risc modificabili pentru accidente vasculare cerebrale*, revista Akademos nr. 3(10), iunie 2008, p.70-74.

5. *Р.Ш. Иимухаметов (к.м.н.)*, Опыт хирургического лечения нетравматических внутримозговых гематом, *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2014. №1 (34). - С.7-11.

6. В. В. Крылов¹, В. Г. Дашьян et al., Рекомендательный протокол по ведению больных с гипертензив-

ными внутримозговыми гематомами, Благовещенск, 2010, 22 с.

7. *Лиана ЛОРИНА*, кандидат медицинских наук, Нетравматические внутримозговые гематомы, *Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова*.

8. <http://emedicine.medscape.com/article/1916662-treatment#aw2aab6b6b7>

CAZURI CLINICE

TRAPPINGUL UNUI ANEURISM GIGANT DE PORȚIUNE INTRACAVERNOASĂ DE ARTERĂ CAROTIDĂ INTERNĂ ȘI REVASCULARIZAREA CEREBRALĂ PRIN HIGH-FLOW BYPASS EXTRA-INTRACRANIAN (EC-M2). Prezentare de caz

Victor Andronachi^{1,2} – asis. univ.,
Grigore Zapuhlîh^{1,2} – d.h.ș.m., prof.univ.,
Serghei Borodin¹ - neurochirurg,
Ion Preguza² – rezident neurochirurg,
Arion Marian¹ - neuroimagist,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

avictor73@gmail.com; +37369190537

Rezumat

În acest articol prezentăm un caz de tratament al unui aneurism gigant de arteră carotidă internă, porțiune intracavernoasă. Detaliile anatomice descoperite la CT angio și angiografie clasică au decăzut aneurismul din tratamentul acestuia prin metode clasice precum cliparea și coilingul. Astfel a fost efectuat trappingul aneurismului și revascularizarea cerebrală printr-un bypass extra-intracranian cu flux mare de la artera carotidă externă până la artera cerebri media, segment M2. Studiile imagistice postoperatorie demonstrează excluderea din circuit a aneurismului și permeabilitatea graftului.

Cuvinte-cheie: aneurism gigant, revascularizare, trapping

Summary. Left side intracavernous ICA giant aneurysm trapping and cerebral revascularization procedure using high-flow extra-intracranial bypass (ECA-M2)

We present a case-report of an intracavernous giant unruptured aneurysm of the left internal carotid artery (ICA). Computed tomography angiography and digital subtraction angiography revealed a giant wideneck intracavernous aneurysm, partially thrombosed, with ICA stenosis proximal to the aneurysm. So we planned an open surgery occlusion (aneurysm and anatomical variant of vessels were not suitable for endovascular options) with trapping and high flow bypass. We performed a high-flow bypass from external carotid artery to middle cerebral artery (ECA-M2) with trapping of the aneurysm. Graft was functional and no neurological deficit occurred.

Key words: giant aneurysm, revascularization, trapping

Резюме. Trapping гигантской аневризмы интракавернозной части внутренней сонной артерий и церебральная ревакуляризации с использованием высокого потока экстра-внутричерепного bypass-a (ECA-M2)

В этой статье мы представляем случай лечения гигантского интракавернозного аневризмы сонной артерии. Анатомические детали, найденные на КТ-ангиографии и классической ангиографии выявили что аневризма невозможно клипировать или эмболизировать. Таким образом, мы запланировали открытое хирургия с trapping и high-flow bypass. Постоперационные исследования демонстрирует исключение аневризмы и проницаемости графта.

Ключевые слова: аневризмы сосудов головного мозга, ревакуляризация, trapping

Introducere

Marea majoritate a anevrismelor intracraniene pot fi tratate prin metodele tradiționale cum sunt cliparea microchirurgicală sau embolizarea endovasculară. Opțiunile chirurgiei endovasculare sunt coilingul, asistat sau nu de un balon intravascular; stenturile flow diverter și în cazuri rare ocluzia arterei parentale. Posibilitățile microneurochirurgiei sunt cliparea directă și remodelarea anevrismelor cu

clipuri fenestrate în cazul anevrismelor complexe [3].

Există, însă, un subset de anevrisme (anatomie atipică, formă dolicoectatică, colet larg, trombozate, localizare intracavernoasă, ramuri arteriale majore ce pornesc din sacul aneurismal, anevrisme gigante, anevrisme blister, anevrisme disecante) care nu pot fi excluse din circuit prin metodele tradiționale sus-numite. Respectiv, în asemenea cazuri este necesar un abord

individualizat cu aplicarea tehnicilor suplimentare cum ar fi trappingul cu ocluzia arterei proximale (ligaturare Hunteriană) sau ocluzia distală. Când este necesară și imperativă sacrificarea unei artere magistrale intracraniene, de regulă, este necesară o procedura de revascularizare pentru teritoriul potențial afectat [2].

Rezultatele negative ale studiului internațional pe determinarea eficacității terapeutice ale bypass-ului extra-intracranian la pacienții cu ictus ischemic nu a micșorat entuziasmul neurochirurgilor în a folosi bypass-ul în cazuri selectate minuțios, această tehnică fiind actual folosită cu succes în managementul unor aneurisme.

Tehnica bypass-ului, actual, este posibilă pentru revascularizarea a oricărei artere magistrale intracraniene. Bypass-urile pot fi împărțite în: bypass-uri cu flux mic extra-intracranian (EC-IC low flow), cu flux mare extra-intracraniene (EC-IC high-flow) și intra-intracraniene (bypass in situ) [1].

Bypass-urile high-flow impun folosirea unui graft de interpoziție între vasul donor și recipient (de regulă sunt folosite artera radială sau vena safenă), necesită două anastomoze vasculare la fiecare capăt al graftului și oferă un flux sangvin suficient ca să permită sacrificarea arterelor majore de la baza craniului [1].

În acest articol prezentăm un caz clinic, când metodele tradiționale de tratament ale aneurismelor nu au putut fi folosite și, am recurs la ocluzia arterei parentale și, la revascularizarea cerebrală utilizând un high-flow bypass extra-intracranian.

Prezentare de caz

Pacienta D. în vârstă de 71 ani a fost internată în clinica de Neurochirurgie a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie și i-a fost stabilit următorul diagnostic clinic: *BCV. Aneurism gigant de ACI pe stânga, segment oftalmic, neerupt. Sindrom cefalgic persistent. Sindrom de sinus cavernos (Jefferson) pe stânga. Strabism convergent pe stânga. Oftalmoplegie stânga. Disfuncție moderată de nerv oculomotor stânga (CN III). Disfuncție severă de nerv trohlear (CN IV) și abducens (CN VI) pe stânga. Pacienta acuză nevralgie trigeminală clasică în ramurile I și II a nervului trigemen pe stânga și diplopie. Menționa apariția dereglărilor vizuale în urmă cu 7 ani și cu agravare severă în ultimele 6 luni. Angiografia prin tomografie computerizată (CT-angio) și angiografia clasică 4 vase prin subtracție digitală au depistat un aneurism gigant de arteră carotidă internă pe stânga, cu colet larg, parțial trombozat. Suplimentar la investigații s-a depistat o stenozare patologică a arterei carotide proximale de aneurism. Mai mult decât atât pacienta era purtătoare a unui poligon Willis asimetric cu artera cerebrală anterioară ipsilaterală hipoplastică și o origine fetală a arterei comunicante posterioare. Fig. 1, Fig. 2.*

Opțiunile de tratament în cazul acestei paciente au fost: clipare microchirurgicală, tratament endovascular, ligaturare hunteriană a ACI, ocluzia permanentă endovasculară a ACI și trappingul aneurismului cu revascularizarea creierului printr-un highflow bypass extra-intracranian cu greafă din artera radială sau vena safenă.

Cliparea microchirurgicală tehnic era practic imposibilă anatomic (aneurism gigant, colet larg, segment paraclinoid și intracavernos implicat).

Opțiunile endovasculare au decăzut din cauza stenozei proximale aneurismului, prezenței efectului de masă.

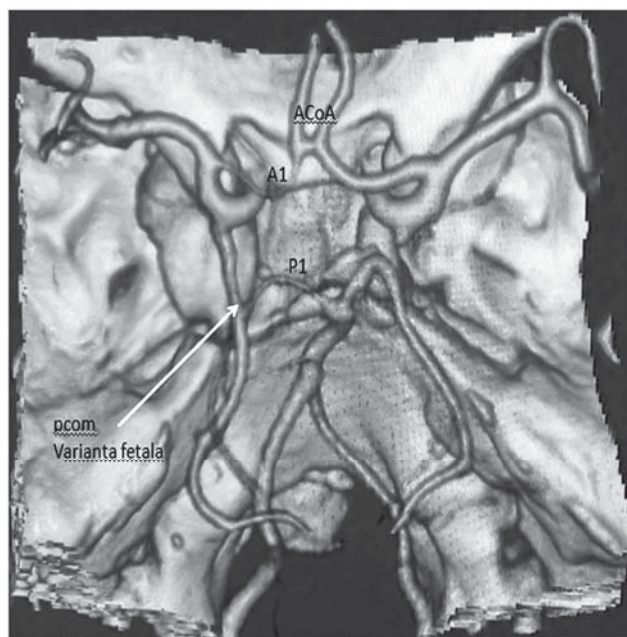


Fig. 1. CT angiografie cu vizualizarea asimetriei poligonului Willis.

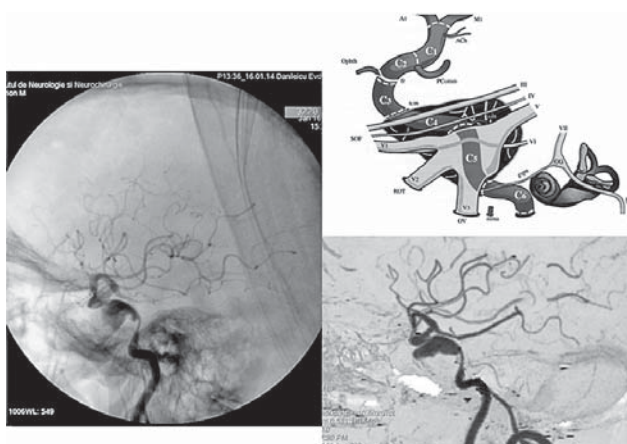


Fig. 2. Angiografie clasică demonstrând aneurismul de arteră carotidă porțiune intracavernosă parțial trombozat și stenoză proximală de a. carotidă.

Pacientei i s-a efectuat tentativa de ligaturare Hunteriană a arterei carotide interne pe stânga, dar presiunea retrogradă în ACI stânga după ocluzie a

fost insuficientă (18-22 mm Hg) pentru a permite ocluzia permanentă a arterei fără de a induce deficit neurologic. Ligaturarea Hunteriană este posibilă de făcut fără a induce complicații ischemice intracraniene când presiunea retrogradă în artera carotidă este minim 55-60 mmHg.

Astfel, întrucât toate metodele de tratament au fost ineficiența sau imposibilul de efectuat, am recurs la o intervenție deschisă cu trappingul anevrismului și perfectarea unui high-flow bypass.

Inițial a fost prelevată grefa din artera radială. Ulterior au fost preparate arterele mari ale gâtului pe stânga (ACC, ACI, ACE). Am optat pentru un abord orbito-zigomatic după modificarea Spetzler și a fost disecată fisura silviană cu depistarea arterei cerebri media pe stânga și a trifurcației acesteia (în acest caz). Diametrul graftului a fost ajustat prin tehnica

pressure-distension și ulterior a fost heparinizat. Ulterior au fost efectuate anastomozele vasculare end-to-side prin bypass de la artera carotidă externă până la porțiunea M2 a arterei cerebri media. Timpul de clipare a arterei cerebri media a fost de 30 minute. După efectuarea bypass-ului artera carotidă internă a fost clipată definitiv la urgență, în regiunea cervicală și distal de anevrism, anevrismul fiind astfel exclus din circulație. Pentru a nu induce un deficit neurologic pe tot parcursul intervenției au fost înregistrate potențialele evocate somatosenzoriale. Nu au fost semnalate modificări esențiale ale undelor în timpul intervenției.

În perioada precoce postoperatorie a fost efectuată CT angio control cu vizualizarea graftului funcțional și a anevrismului exclus din circuit. Fig. 3, Fig. 4.

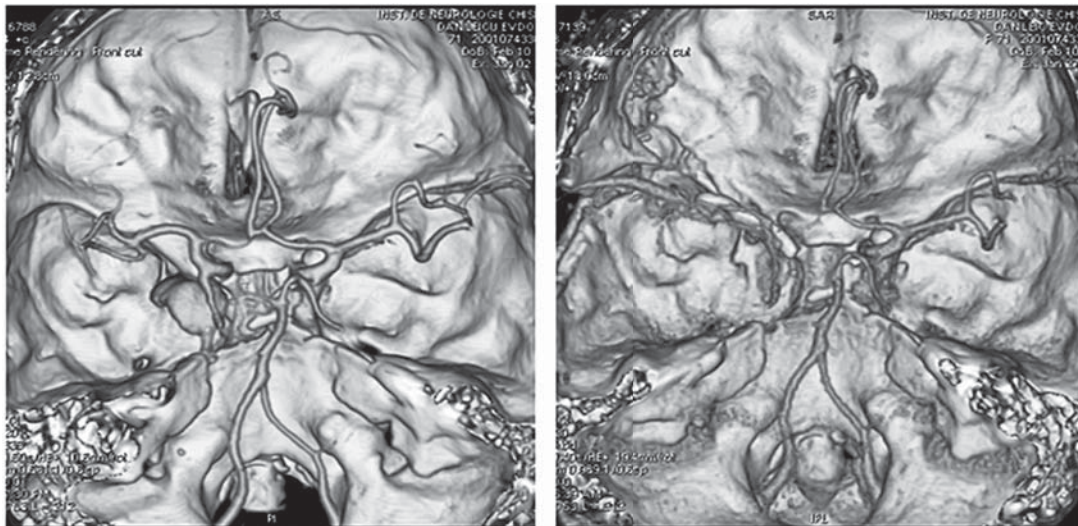


Fig. 3. CT-angiografie cu reconstrucții tridimensionale pre-(în stânga) și postoperatorie (dreapta), demonstrând excluderea din circulație a anevrismului și funcționalitatea bypass-ului.

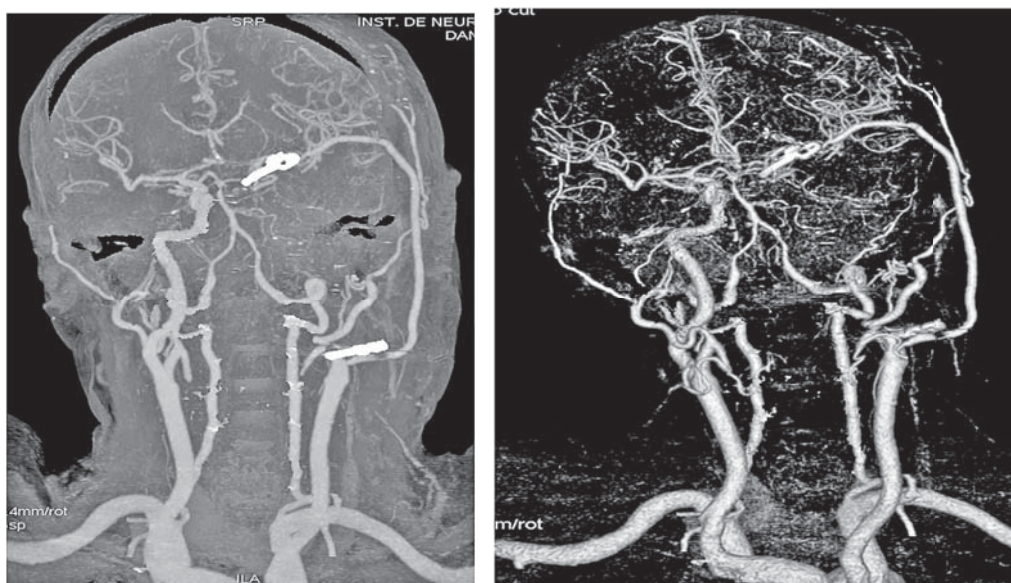


Fig. 4. CT-angiografie postoperator ce demonstrează patenta bypass-ului.

Pacienta a fost externată la domiciliu cu recomandări de a administra aspirină un an de zile sub controlul indicilor coagulării. După un an de la intervenție pareza nervilor cranieni III, IV și VI au fost în regresie iar neuralgia de trigemen a dispărut. Investigațiile imagistice efectuate la 6 și 12 luni de la intervenție confirmă că bypass-ul este funcțional iar aneurismul scos din circulație.

Concluzii

Revascularizarea rămâne a fi o procedură unică în managementul complex al aneurismelor cerebrale, o procedură pe care tehnicile endovasculare nu o pot înlocui astăzi. Iată de ce, este foarte important ca în epoca când chirurgia endovasculară ia o amploare din

ce în ce mai mare, fiecare neurochirurg să fie apt de a efectua clipare microchirurgicală și anastomoze microvasculare la necesitate.

Bibliografie

1. Mohit A.A., Sekhar L.N., Natarajan S.K., Britz G.W., Ghodke B. High flow bypass grafts in the management of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2007 Feb;60(2 Suppl 1):ONS105-22; discussion ONS122-3.
2. Robert F. Spetzler, M.D., Howard A. Riina, M.D., G. Michael Lemole, Jr., M.D. Giant Aneurysms. Operative nuances.
3. Quiñones-Hinojosa A., Du R., Lawton M.T. Revascularization with saphenous vein bypasses for complex intracranial aneurysms. *Skull Base*. 2005 May;15(2):119-32.

CHIST OSOS ANEVRIISMAL AL COLOANEI VERTEBRALE. CAZ CLINIC ȘI REVISTA LITERATURII

**Tatiana Rusu – doctorand neurochirurg¹,
Aurel Bodiu – doctor habilitat în științe medicale, șef secție neurochirurgie²,
¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,
²Spitalul Clinic Republican**

Rezumat. Chisturile osoase anevrismale sunt leziuni osoase benigne, foarte vascularizate caracterizate prin chisturi tumorale cu sânge spații înconjurate de pereți subțiri de os extins. Copiii și adulții tineri sunt cel mai adesea afectați de această patologie; mai mult de 75% dintre pacienți sunt mai tineri de 20 de ani. Deși, chisturile osoase anevrismale au fost documentate în toate regiunile scheletului, la nivelul coloanei vertebrale provocările actuale sunt unice din cauza riscului de destabilizare a coloanei, fractura patologică și colaps a corpului vertebral și, compromis neurologic. Noi, de asemenea, am făcut o revizuire a literaturii de specialitate pe chisturile osoase anevrismale a coloanei vertebrale. Acest caz subliniază importanța de a considera un chist osos anevrismal în diagnosticul diferențial atunci când este afectată coloana vertebrală la copii și adolescenți.

Cuvinte-cheie: chist osos anevrismal, tumoră benignă osoasă, fixare transpediculară, embolizare, coloana vertebrală

Summary. Aneurysmal bone cysts of the spine. A case report and literature review

Aneurysmal bone cysts are benign, highly vascular osseous lesions characterized by cystic, blood-filled spaces surrounded by thin perimeters of expanded bone. Children and young adults are most often affected by spinal aneurysmal bone cysts; more than 75% of patients are younger than 20 years old at presentation. Although aneurysmal bone cysts have been documented in all areas of the axial and appendicular skeleton, of the spine present unique challenges due to the risk of vertebral destabilization, pathological fracture and vertebral body collapse, and neurological compromise. We also review the literature on aneurysmal bone cysts of the spine. This case highlights the importance of considering an aneurysmal bone cysts in the differential diagnosis when pathological vertebra is seen in pediatric patients.

Key words: aneurysmal bone cysts, benign bone lesions, transpedicular fixation, embolization, column spine

Резюме. Аневризматическая киста позвоночника. Клинический случай и обзор литературы

Аневризматическая киста кости являются доброкачественными повреждение кости, очень васкуляризированных кисты с наполненные кровью через пространства, окруженных тонкими стенками расширенной кости. Дети и молодые люди чаще всего страдают от этой патологии; более 75% пациентов моложе 20 лет. Аневризмы кисты костей хотя были документально во всех регионах скелета, позвоночника современные вызовы являются уникальными из-за риска дестабилизации позвоночника, перелом позвонка распада тела, патологическая и неврологических компромисса. Мы также сделали обзор литературы аневризмы костной кисты на позвоночнике. Этот случай подчеркивает важность рассмотрения аневризмы костной кисты в дифференциальной диагностике при повреждении позвоночника у детей.

Ключевые слова: аневризмы костной кисты, доброкачественные опухоли, транспедикулярная фиксация, эмболизация, ось позвоночника

Introducere. Chisturile osoase anevrismale reprezintă aproximativ 1,4% din totalul tumorilor osoase, iar aproximativ de la 14% până la 20% din acestea implică coloana vertebrală [3, 7]. Tratamentul de alegere pentru această patologie a fost rezecția chirurgicală completă, dar în cazuri selectate riscurile chirurgicale inacceptabile morbiditatea și hemoragie excesivă în tumori hipervascularare și, provocarea de instabilitate a coloanei vertebrale sunt indicații pentru terapie adjuvantă sau alternativă. Descriem un caz clinic de chist osos anevrismal tratat chirurgical eficient prin chiuretaj și fixare transpediculară la nivel toracic superior.

Observație. Pacientul B., anul nașterii 2002, a fost internat în secția Neurochirurgie cu acuze la dureri în regiunea toracică a coloanei vertebrale, durerile cu accentuare la efort fizic minor, în timpul mișcărilor, parestezii sub formă de amorțeli în membrele inferioare, slăbăciuni în membrele inferioare la efort fizic majorat.

Istoric. Pacientul s-a născut și dezvoltat conform vârstei. În decembrie 2012 a suferit un traumatism prin cădere în regiunea cranio-cervicală la școală (posibil factorul primordial în acutizarea și manifestarea procesului tumoral) cu instalarea paraplegiei inferioare și a dereglărilor parțiale tip retenție sfincteriene.

A fost internat în secția de traumatologie pediatrică cu urmarea curei de tratament medicamentos (analgetice, vasculare, corticosteroizi, vitamine) cu restabilirea FM 5p. În decembrie 2013 pacientul cu acuze de dureri în regiunea toracică superioară a coloanei vertebrale, periodic slăbăciuni în picioare, investigat prin CT (figura 1) și IRM toracică (figura 2).

21.02.2013-14.03.13: internat în secția de oncologie pediatrică, unde la data de 26.02.13 a fost efectuată intervenția chirurgicală: biopsie Th4 ultrasonografică ghidată, cu eliminări sero-hemoragice cu preluarea materialului pentru citologie și histologie (ex. Histologic: osteoblaști, osteoclaști, limfocite). Intraoperator dereglarea severă a indicilor hemodinamici (TA, Ps) cu finalizarea intervenției chirurgicale.

La data de 13.06.14 s-a efectuat intervenția chirurgicală: rezecția prin chiuretaj a chistului osos anevrismal cu fixare transpediculară Th3-Th5 (figura 3).

Postoperator pacientul cu dinamică pozitivă, fără acuze suplimentare, FM5p bilateral.

Investigat prin CT și IRM lombar de control (figura 2). La 10 luni postoperator investigat repetat prin CT (figura 4) și IRM toracic (figura 5).

Discuții: Chistul osos anevrismal este o leziune tumorală benignă a osului. Aceasta a fost descrisă pentru prima dată de Jaffe și Lichtenstein în 1942.

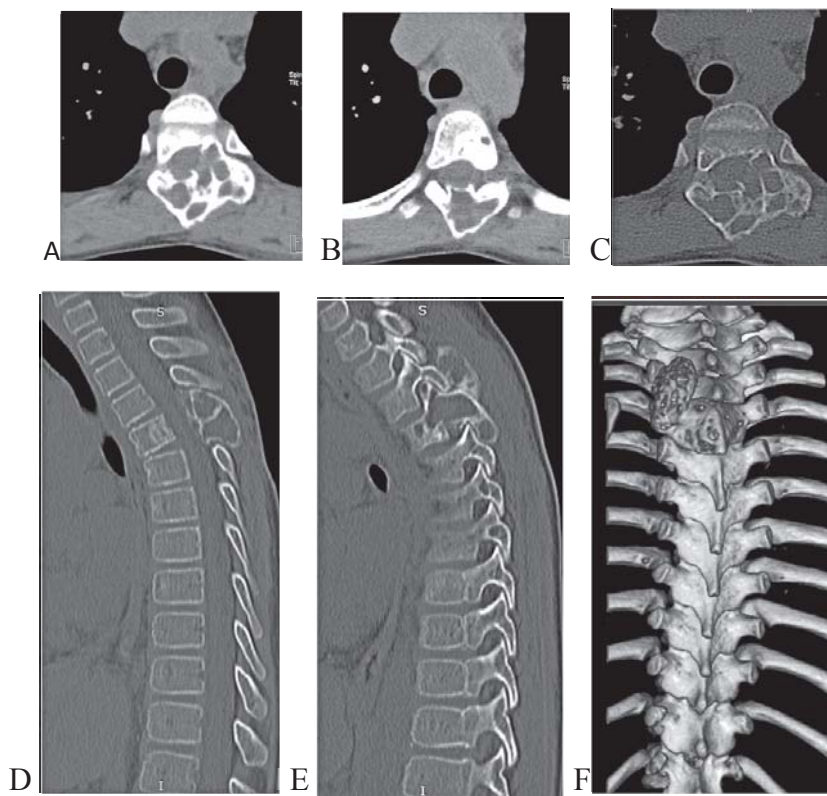


Fig. 1. CT coloanei toracice A,B,C,D,E,F: A,B,C- secțiuni transverse la nivelul Th4 cu prezența formațiunii de volum osteolitice cu deformarea complexului posterior, pediculului cu trecere spre corpul vertebral Th4; D,E- secțiuni sagittale cu prezența formațiunii osteolitice a complexului posterior Th4 și corpului vertebral Th4; F- reconstrucția osoasă a coloanei vertebrale toracice cu prezența procesului de volum la nivel Th4 cu extindere spre complexul posterior Th3.

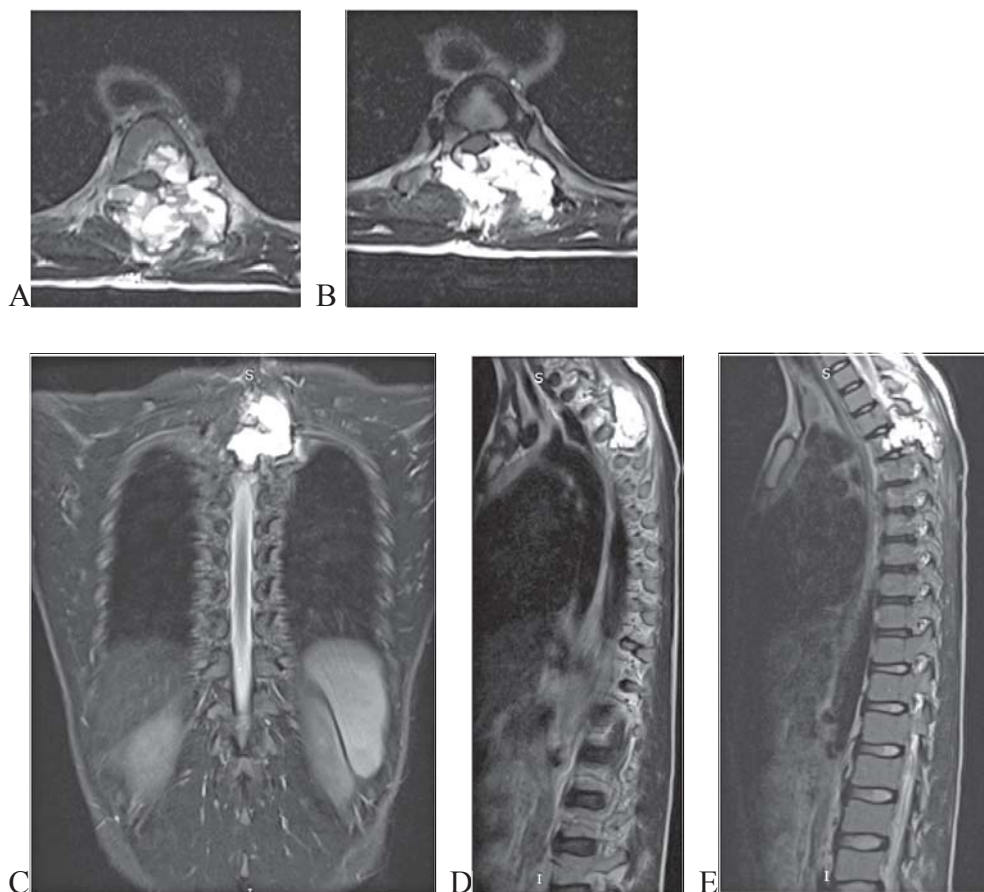


Fig. 2. IRM coloanei toracice A,B,C,D,E: A,B- secțiuni transverse cu prezența formațiunii de volum la nivelul Th4 cu compresia canalului medular la acest nivel cu liza complexului posterior și extindere spre corpul vertebral Th4; C,D,E- secțiuni sagitale cu prezența procesului de volum osteolitic cu extindere spre complexul posterior Th3.

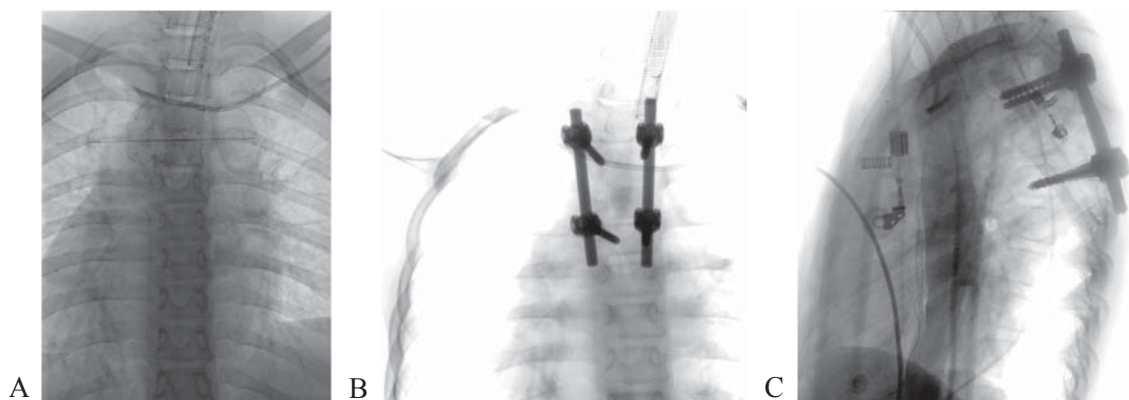


Fig. 3. Imagini intra-operatorii A,B,C: A- marcarea fluoroscopică a nivelului Th4; B, C- imagini cu sistemul de fixare transpediculară Th3-Th5.

Predominant apare la vârsta de până la 20 de ani, incidența de vârf este în al doilea deceniu de viață și există o ușoară preponderența la sexul feminin [5, 2]. În revizuirea de 94 cazuri de Hay et al. [2], la nivelul coloanei vertebrale cervicale a fost implicat în 22% din cazuri, coloanei vertebrale toracice în 34%, nivelul coloanei vertebrale lombare, în 31%, iar sacrum în 13%. Acuzele primordiale sunt durerile, în mediu simptomele persistă timp de 12 luni înainte de diagnosticul definitiv. Chist osos aneurismal al coloanei

vertebrale de obicei provine din arcul posterior neural și se extinde în mod unilateral cu producerea de leziune paravertebrală excentrică [2]. În unele cazuri poate fi distrugerea corpurilor vertebrale cu colaps parțial sau complet. Investigațiile radiologice de rutină radiografiile simple și CT: include caracteristici de leziune expansivă osteolitică. La RMN chistul osos aneurismal se caracterizează prin intensitate omogen redusă T1 și intensitate redusă-semnal heterogen cu hipersignal în zone împrăștiate pe imagini T2 cu po-

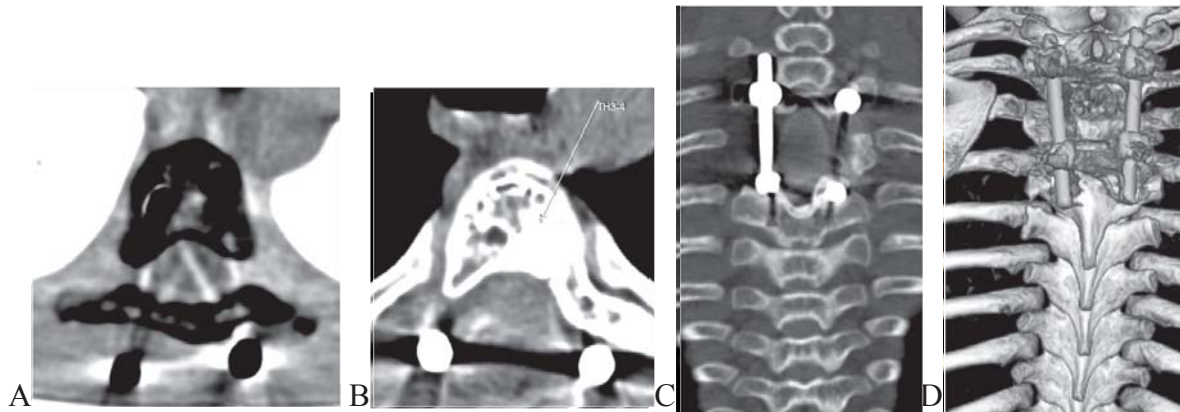


Fig. 4. CT toracic la 6 luni postoperator A,B,C,D: A,B- secțiuni transverse la nivelul corpului vertebral Th4- rezecția procesului litic și complexului posterior Th4, Th3, poziționarea corectă a șuruburilor în pediculi bilateral; C- secțiune sagitală la nivelul Th4- rezecția complexului posterior Th4 și Th3; D- reconstrucție osoasă fixare transpediculară Th3-Th5, plasarea corectă a șuruburilor.

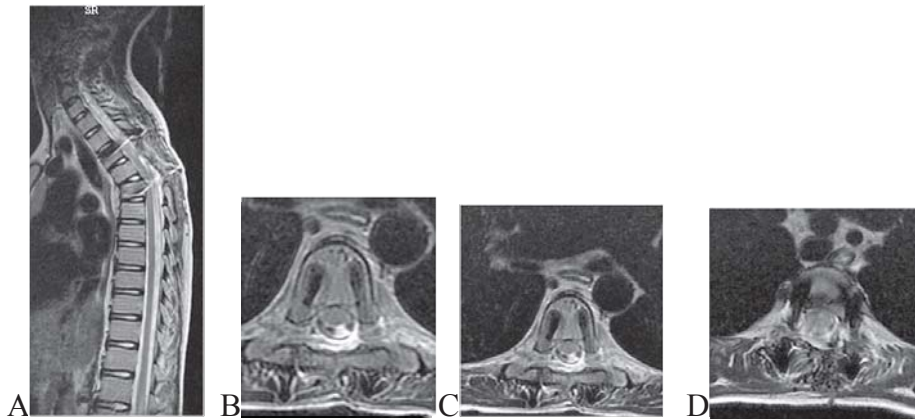


Fig. 5. IRM toracic la 8 luni postoperator A,B,C,D: A- secțiune sagitală fixare transpediculară Th3-Th5, cifoza incipientă, B,C,D secțiuni transversale plasarea corectă a șuruburilor, lipsa recidivei în dinamică imagistică.

sibil nivelurile de lichid. Această caracteristică este foarte sugestivă pentru diagnosticul de chist osos anevrismal. Deși, aceste tumori sunt benigne și regresia spontană a fost descrisă în literatură, mulți autori recomandă tratament chirurgical, mai ales, în cazurile cu prezența defecitului sau simptomatice neurologice [2, 1]. Embolizarea în caz de afectare la mai multe nivele este dificil din punct de vedere tehnic și, embolizarea accidentală a arterelor poate duce la infarct a măduvei spinării. În ciuda acestor preocupări, literatura de specialitate [6] sugerează că angiografia și embolizarea poate fi realizată fără un risc semnificativ de deficit neurologic permanent necroza musculară sau a pielii [7]. Tratamentul optim a chisturilor anevrismale osoase ale coloanei vertebrale, cu toate acestea, rămâne un subiect de controversă în literatura de specialitate [4]. Diagnosticul diferențial include: hemangiom, osteosarcom, tumori cu celule gigantice și condroblastom [4].

Concluzie. Pacientul nostru a fost tratat prin abordare chirurgicală pentru rezecția chistului osos anevrismal și reconstrucție posterioară a coloanei

vertebrale fără deficit neurologic postoperator. În dinamică pacientul la supraveghere cu investigații radiologice la o catamneză de un an fără simptomatice clinică și, fără progresare imagistică.

Bibliografie

1. Al-Shamy et al. Solid variant of aneurysmal bone cyst of the thoracic spine: a case report *Journal of Medical Case Reports* 2011, 5:261 (5).
2. Guiband L., Herbreteau D., Dubois J., Stempfle N., Berard J., Pracros J.P., Merland J.J.: Aneurysmal bone cysts: percutaneous embolization with alcoholic solution of zein - series of 18 cases. *Radiology* 1998,208:369-373 (4).
3. Jaffe H.L., Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cysts: with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis. *Arch Surg* 1942;44:1004-1025 (1).
4. JAMES K. LIU, M.D., et al., Surgical management of aneurysmal bone cysts of the spine *Neurosurg Focus* 15 (5):Article 4, 2003 (7).
5. Hay M.C., Paterson D., Taylor T.K.: Ane-

urysmal bone cyst of the spine. *J Bone Joint Surg Br* 1978, 60:406-411 (3).

6. Shi H.B., Suh D.C., Lee H.K., Lim S.M., Kim D.H., Choi C.G., Lee C.S., Rhim S.C.: Preoperative transarterial embolization of spinal tumor: emboliza-

tion techniques and results. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999, 20:2009-2015 (6).

7. Vergel De Dios A.M., Bond J.R., Shives T.C., et al: Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases. *Cancer* 69:2921-2931, 1992 (2, 8).

EMBOLIA PULMONARĂ CU CIMENT ACRILIC DUPĂ VERTEBROPLASTIE. CAZ CLINIC ŞI REVISTA LITERATURII

Tatiana Rusu – doctorand neurochirurg¹,

Igor Gherman – conferențiar universitar²,

Aurel Bodiu – doctor habilitat în științe medicale, șef secție Neurochirurgie SCR⁴,

Tatiana Pleşcan – medic imagist¹,

Radu Safta – doctor în științe medicale¹,

Andrei Olaru – doctorand³,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurochirurgie,

³USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Ortopedie și Traumatologie,

⁴Spitalul Clinic Republican

Rezumat

Vertebroplastia este o procedură cu o rată redusă de complicații, deseori fără simptomă clinică. Fără îndoială, extravazarea PMMA reprezintă cea mai mare dintre complicațiile simptomatice care rezultă după vertebroplastie. Până în prezent, numeroase studii au demonstrat beneficiile medicale a vertebroplastiei în ameliorarea durerii în diferite patologii. Inițial procedura a fost concepută pentru a trata durerile cauzate de hemangioame vertebrale. Astăzi, există numeroase indicații pentru vertebroplastie de exemplu în: osteoporoză, fracturi vertebrale, precum și fracturi vertebrale cauzate de tumori și fracturi tasate. În ciuda, sau poate din cauza, utilizării largi a acestei tehnici chirurgicale, frecvența complicațiilor sunt în creștere. Aceste complicații sunt foarte complexe și variază de la fracturi repetate, fracturi a corpurilor vertebrale adiacenți, persistența durerii până la extravazarea de ciment.

Cuvinte-cheie: embolism pulmonar, polimetilmetacrilat, vertebroplastie, coloana vertebrală, extravazare PMMA

Summary. Pulmonary embolism caused by acrylic cement after vertebroplasty. Case report and review of literature

Vertebroplasty is a procedure with a low rate of complications, often without clinical symptoms. Undoubtedly, PMMA extravasation is the largest of symptomatic complications arising after vertebroplasty. So far, numerous studies have shown the medical benefits especially regarding pain relief of this type of intervention in different medical conditions. Originally the procedure was designed to treat painful vertebral destructions caused by hemangiomas. Today there are numerous other indications for vertebroplasty e.g. osteoporotic vertebral fractures as well as vertebral fractures caused by tumors and burst fractures. Despite, or maybe because of, the wide usage of this surgical technique, reports of complications are increasing. These complications are very complex and range from refractures of already stabilized vertebrae to fractures of neighboring vertebrae, persisting pain and several types of injuries caused by the access up to cement leakage.

Key words: pulmonary embolism, polymethylmethacrylate, vertebroplasty, coloumn spine, PMMA extravasation

Резюме. Легочная эмболия акриловым цементом после вертебропластики. Клинический случай и обзор литературы

Вертебропластика представляет собой процедуру с низкой частотой осложнений, часто без клинических симптомов. Несомненно, экстравазация ПММА является одним из самых крупных симптоматических осложнений, возникающих после вертебропластики. До сих пор многочисленные исследования показали положительные эффекты вертебропластики, особенно в отношении боли различной патологий позвоночника. Первоначально процедура предназначена была для лечения болезненных позвоночниках, вызванные гемангиом. На сегодняшний день существует множество других показаний для вертебропластики, например, переломы позвоночника остео-

порозом, а также переломы позвонков, вызванные опухолями. Потому что, или возможно из-за, широкое использование этой хирургической техники, отчеты осложнений возрастает. Эти осложнения являются очень сложными и варьируются от перелома позвоночника уже стабилизировалась позвонков к переломам соседних позвонков, сохраняющиеся боль, вызванных доступом до утечки цемента.

Ключевые слова: легочная эмболия, полиметилметакрилат, вертебропластика, позвоночник, экстравазация ПММА

Introducere. Vertebroplastia este o procedură care constă în injectarea cimentului acrilic (polimetil metacrilat PMMA) în corpul vertebral afectat. În practica medicală vertebroplastia se efectuează pentru a obține o reducere a durerii și îmbunătățirea funcției ortostatice la pacienții eligibili afectați de fractură vertebrală. Procedura este indicată și la pacienții cu tumori a corpului vertebral [2, 10].

Observație. Pacienta B., anul nașterii 1969, a fost internată în secția Neurochirurgie spinală a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie cu acuze la dureri în regiunea lombară cu iradiere pe suprafața externă a coapselor și gamba dreaptă, durerile cu accentuare la efort fizic minor, în timpul mișcărilor; parestezii cutanate în formă de amorțeli în treimea superioară a gambei drepte pe partea medială, cu trecere pe fața laterală în treimea inferioară; slăbiciune în căputa dreaptă.

Istoric. Lombalgiile au debutat în 2011, cu iradiere în fese și piciorul drept după care a urmat tratamentul medicamentos fără efect. A fost efectuat examenul imagistic prin radiografie și CT lombosacrală (18.06.2011) la care se depistează anterolisteză L4, spondiloliză L5 (figura 1).

Examen cliniconeurologic. S-a determinat: Hipoestezie și parestezii tip segmentar la nivelul L4-L5-S1 pe stânga. Mersul antalgic. Forța musculară 4p în membrul inferior drept, reflexele osteotendinoase inferioare D<S, rotulian, achilian pe dreapta reduce.

Testele de elongare – pozitiv Lassegue pe dreapta la 45°. Controlul sfincterian păstrat.

La data 22.05.2014 pacienta a fost operată: Fixare transpediculară nivel L4-L5-S1 cu vertebroplastie și reducerea listezei. Perioada postoperatorie primară fără particularități, se determină o regresie a deficitului neurologic prin mărirea forței musculare în membrul inferior drept și regresia paresteziilor cutanate. La a II-a zi postoperator la pacientă se instalează: fatigabilitate, slăbăciuni generalizate, dispnee la efort fizic minor. Obiectiv: tegumentele palide, transpirație rece, TA=100/50 mmHg, subfebrilitate până la 37,5°C, diureza adecvată consumului de lichide. Analizele de laborator: (hemograma, sumarul urinei, glicemia, testarea biochimică și coagulograma) au fost în limitele normei. A fost efectuată radiografia pulmonară: suspiciu la pneumonie pulmonară bazală bilaterală. Investigația prin CT a lombosacralei (figura 2) și cutiei toracice (figura 3): Extravazarea accidentală a particulelor de ciment în circulația mică și ulterior în ramificațiile arterelor pulmonare bilaterale cu formarea unor mici focare infarct-pneumonice în segmentele posterobazale bilateral, anteromediale bilateral, laterobazal pe stânga.

Pacienta a urmat tratament medicamentos în staționar: analgetice (Sol Dexketoprofen 2,0 i/v la durere), Antibioticoterapie (Sol Ceftriaxon 1g i/v de 2 /24h), Vasculare (Sol Euphyllini 5,0 i/v), corticosteroizi (Sol Dexametazon 8 mg/24 ore).

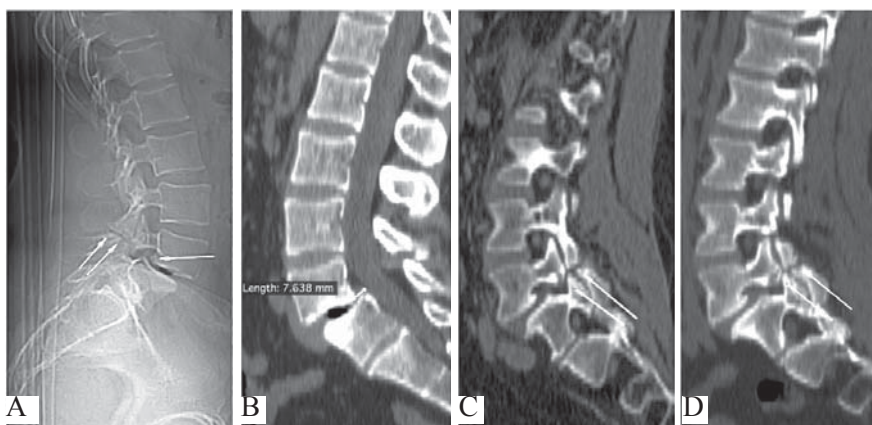


Fig. 1. Examenul radiologic: A - radiografie laterală, regiunea lombară a coloanei vertebrale. Anterolisteză L4, sacralizarea L5. Computer Tomografie (B, C, D). B - spondiloliza completă pe dreapta (2 săgeți). C - anterolisteză 7,6 mm, modificări degenerativ-distrofice avansate a unității discovertebrale L4-L5 cu scleroza plăcilor subcondrale și vacuum-fenomen intervertebral, D - spondiloliză completă pe stânga (2 săgeți).

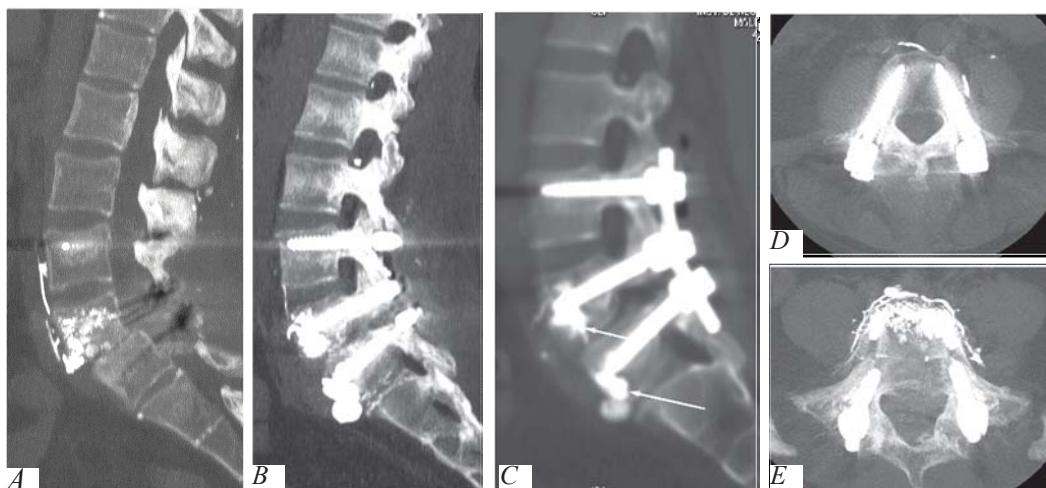


Fig. 2. Computer Tomografie (A, B, C, D, E). Stare după intervenție chirurgicală: stabilizare segmentară, transpediculară L4-L5-S1, cimentarea canalelor șuruburilor - extracorporarea particulelor de ciment pe suprafața anterioară a corpurilor vertebrale L4, L5.

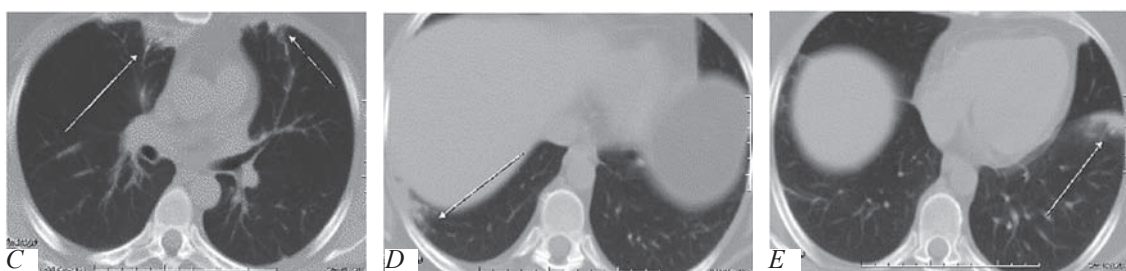
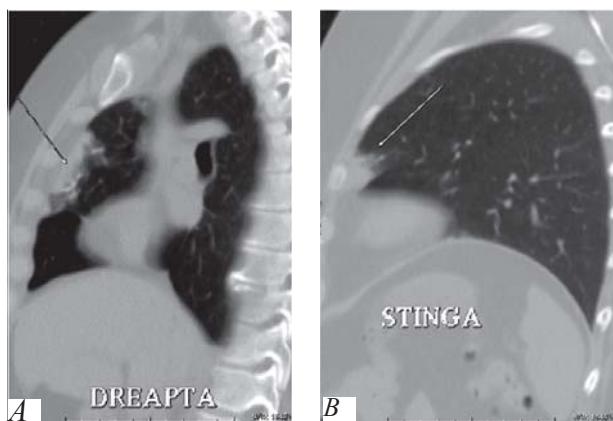


Fig. 3. Computer Tomografie cutiei toracice (A, B, C, D, E): secțiuni sagittale ale plămânului stâng și drept (A, B), secțiuni transversale pulmonare la diferite nivele (C, D, E). Particule de ciment în circuit mic, în ramurile mici subsegmentare a arterelor pulmonare bilateral cu formarea unor mici focare infarct-pneumonice.

Pacienta s-a externat la a 10-a zi postoperator. La externare – starea generală satisfăcătoare, cu persistența hipoesteziei segmentare L5 pe dreapta, FM în planta dreaptă 4p la extensie.

La o lună pacienta consultată ambulator cu starea generală satisfăcătoare.

Discuții. Complicațiile vertebroplastiei pot fi divizate în 3 grupuri:

1. Complicații ușoare
 - o creștere temporară a durerii după procedu-

ră; hipotensiune arterială tranzitorie; scurgere de ciment în spațiul intervertebral, cu sau fără consecințe clinice, sau în țesuturile moi paravertebrale; și un risc crescut de fracturi noi.

Creșterea temporară a durerii după vertebroplastie se întâlnește rar. Este o consecință a reacției inflamatorii din cauza căldurii generate de polimerizare de PMMA. Deși, rareori durează mai mult de câteva ore, poate fi ușor de tolerat cu analgezice (steroidiene sau nesteroidiene) [8].

Hipotensiunea arterială tranzitorie este o compli-

cație rară, cauzată posibil de efectul toxic a pilomerizării PMMA.

Surgerea de ciment în spațiul intervertebral în timpul vertebroplastiei, are o creștere a riscului de fracturi ulterioare ale corpurilor vertebrale adiacente. Aceasta reprezintă peste $\frac{1}{4}$ din totalul extravazărilor. Extravazarea cimentului în țesuturile moi paravertebrale este de obicei fără semnificație clinică.

2. Complicații moderate.

- Acestea includ infecția, scurgeri de ciment în spațiul epidural sau spațiul foraminal.

Infecția: discita, osteomielite și epidurita sunt complicații infecțioase bine recunoscute în chirurgia spinală, care necesită practicarea de intervenții chirurgicale suplimentare pentru a elimina cimentul care servește drept focar de infecție [3].

Hemoragia este rar întâlnită, dar este posibil formarea unui hematom în spațiul epidural, sau pe traiectul acului de vertebroplastie [7].

Extravazarea cimentului în spațiul epidural sau spațiul foraminal este o complicație rară. Cele mai multe cazuri sunt din punct de vedere clinic „tăcute”. Prevalența paraplegiei raportate ca urmare a compresiei măduvei spinării legate de ciment poate să apară în doar 0,4% dintre pacienți supuși vertebroplastiei.

3. Complicații severe

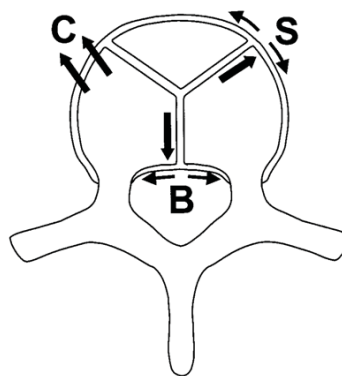
- Complicații severe sunt de obicei legate de extravazarea cimentului în venele paravertebrale care pot duce la embolia pulmonară, perforație cardiacă, embolie cerebrală și chiar moarte.

Extravazarea cimentului în venele paravertebrale poate fi din cauza unei combinații de afectarea vertebrei de un proces extrem de vascularizat și consistență lichidă a cimentului. Această extravazare poate produce, de asemenea, durere radiculară, embolie pulmonară. La rândul lor acestea pot fi simptomatice și asimptomatice și, poate fi până la 4,6% din cazuri și este direct legată de vascularizarea venoasă paravertebrală, dar nu de numărul de vertebre tratate. Perforația cardiacă este o complicație extrem de rară în vertebroplastie, cu un singur caz raportat în literatura de specialitate și este potențial fatală. Hemopericardium și embolia cerebrală cu tamponadă sunt atribuite emboliei grăsoase din corpul vertebral sub acțiunea compresiei ridicate în timpul vertebroplastiei.

Yeom et al., au studiat mecanismele de scurgeri de ciment prin 3 tipuri:

1. prin vena bazivertebrală (tip B)
2. prin venele segmentare (tip S)
3. prin defect cortical (de tip C).

Cele mai frecvente au fost -B tip (93%) și de tip S a fost găsite în (86%) cazuri [12, 1].



Luând în considerare că extravazarea cimentului este prin drenarea venoasă fiziologică, Jensen în 1997 a propus înainte de introducerea PMMA în corpul vertebral de efectuat venografia, care poate prevedea micșorarea ulterioară a cimentului prin corpul vertebral, cu schimbarea direcției acului vertebral [13, 6], ulterior multe studii contrazic acest fapt [11,4].

Fără îndoială, extravazarea PMMA reprezintă cea mai mare dintre complicațiile simptomatice care rezultă după vertebroplastie [9]. Când se tratează fracturi osteoporotice compresive, complicațiile simptomatice sunt de așteptat la mai puțin de 1% din cazuri. Acest lucru crește până la 2-5% în cazul metastazelor osteolitice [9]. Extravazarea cimentului din vertebră poate fi în 5-15% din cazuri care sunt în general mici și de obicei fără consecințe clinice. Acest lucru este valabil indiferent de locul de extravazare. O extravazare mare de ciment poate provoca un infarct și embolie pulmonară poate duce la compromis pulmonar sau chiar deces [5].

Tehnici pentru a minimiza complicațiile sunt:

- alegerea unui traseu transpedicular corect și imagistic corelat la nivelul coloanei vertebrale lombare, la nivel toracic alegerea corectă a joncțiunii costovertebrale
- evitarea unui defect cortical ori de câte ori este posibil
- urmarea strictă a recomandărilor producătorului în privința corelației dintre solvent și pulbere
- determinarea unei vâscozități optime a cimentului înainte de injectare, dacă este prea subțire, există riscul extravazării, iar dacă este prea vâscos, devine dificil de injectat
- în cazul în care apar scurgeri de ciment, se recomandă încetarea injectării [5].

Bibliografie

1. A. G. Hadjipavlou, M.D., M. N. Tzermiadianos, M.D., P. G. Katonis, M.D., and M. Szpalski, M.D. Review article. Percutaneous vertebroplasty and ballon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures and osteolytic tumours. Vol 87-B, N 12, December 2005.

2. Burton A.W., Mendoza T., Gelbhardt R., Hamid B., Nouri K., Perez-Toro M., et al., vertebral compression fracture treatment with vertebroplasty and kyphoplasty: experience in 407 patients with 1156 fractures in a tertiary cancer center. *Pain Med* 2011;12(12):1750-1757.
3. Deramond H., dion JE., Chiras J. Complications in vertebroplasty. *Percutaneous vertebroplasty*. New York: Springer-Verlag, 2002;165-173.
4. Gaugher J.R., Jensen M.E., Schweickert P.A. et al., the therapeutic benefit of repeat percutaneous vertebroplasty at previously treated vertebral levels. *AJNR AM J neuroradiology* 2002; 23:1657-1661.
5. John M. Mathis. *AJNR AM J Neuroradiolog* Sept. 2003; 24:1697-1706.
6. Mark S. Greenberg *Handbook of Neurosurgery* 7th edition. 2010;p.728-747.
7. Mathis J.M. Percutaneous techniques and materials: tumors and materials: tumors and osteoporotic fractures. In Mathis JM, Deramond H., Belkoff SM., eds. *Percutaneous vertebroplasty*. New York: Springer-Verlag, 2002; 81-107.
8. Mathis J.M. Percutaneous vertebroplasty: complication avoidance and tricks of the trade. *AJNR AM J neuroradiology*.2002;119-120.
9. Mathis J.M., Barr J.B., Belkoff S.M., et al. Percutaneous vertebroplasty a developing standard of care for vertebral compression fractures. *AJNR AM J Neuroradiolog* 2001;22:373-381.
10. Vissers K.C., Besse K., Wagemans M., et al., Pain in patient with cancer. *Pain. Pract.* 2011;11:453-457.
11. Wong W., Mathis JM. Venography a significant safety measure in the performance of vertebroplasty? *J Vasc Interv radiolog* 202;13:137-138.
12. Yeom J.S., Kim W.J., Choy W.S., Lee C.K., Chang B.S., kang J.W. Leakage of cement in percutaneous transpedicular vertebroplasty for painful osteoporotic compression fractures *J.Bone joint surg.* 2003;85-B:83-9.
13. У. З. Зозуля *Опухоли спинного мозга и позвоночника*. 2012.

STATUSUL VEGETATIV PERSISTENT HIDROCEFALIC. PREZENTARE DE CAZ.

Andrei Peciul – neurochirurg, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova,
Iulian Glavan – conferențiar universitar, d.ș.m., Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău,
Republica Moldova,
Ion Marina – neurochirurg, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova,
Constanța Dogaru – doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova,
Leonid Nagacevski – neurochirurg, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău,
Republica Moldova,
Ion Pregeluză – rezident, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
tel: 079855246, e-mail: andrei.peciul@gmail.com

Rezumat

La stabilirea diagnosticului de status vegetativ persistent este esențial de a exclude inițial hidrocefalia ca și cauză a deteriorării stării de conștiință. Pentru a face un diagnostic diferențial între ventriculomegalie și hidrocefalie în afară de investigațiile imagistice prin CT sau IRM în dinamică este imperativă evaluarea semnelor clinice și paraclinice de creștere a presiunii intracraniene. În cazul statusului vegetativ hidrocefalic este important de a cunoaște la care pacienți operația de șuntare poate oferi un prognostic favorabil. Prezentăm în acest articol un caz de status vegetativ persistent apărut în urma accidentului vascular cerebral cu erupere în sistemul ventricular, complicat cu hidrocefalie, care a fost tratată ulterior prin șuntare ventriculo-peritoneală.

Cuvinte-cheie: status vegetativ persistent, hidrocefalie, șuntare ventriculo-peritoneală

Summary. Hydrocephalic persistent vegetative state. Case presentation

Before the diagnosis of vegetative state can be made hydrocephalus should be excluded as a cause of worsening of patient consciousness. The distinction between ventriculomegaly and hydrocephalus cannot be made on the basis of conventional computerised tomographic or magnetic resonance scanning alone, therefore meticulous clinical assessment and physiological measurements of intracranial pressure are essential. In cases of hydrocephalic vegetative state it is important to know which patients will benefit from the shunt operation procedure. In this article we present a case of the patient with persistent vegetative state occurring after hemorrhagic stroke with ventricular efracton and complicated later with hydrocephalus wich was treated with ventriculoperitoneal shunting.

Key words: persistent vegetative state, hydrocephalus, ventriculoperitoneal shunting

Резюме. Персистирующее вегетативное состояние вследствие гидроцефалии. Клинический случай

Пред тем как установить диагноз вегетативного состояния необходимо сперва исключить гидроцефалию, как причину угнетения сознания пациента. Различие между вентрикуломегалией и гидроцефалией не могут быть сделаны только на основе обычной компьютерной томографии или магнитно-резонансного исследования, поэтому тщательное клиническое обследование и физиологические измерения внутричерепного давления являются существенными. В случае гидроцефального вегетативного состояния очень важно знать, у каких пациентов процедура шунтирования может принести положительные результаты. В этой статье мы представляем случай пациента в вегетативном состоянии после геморрагического инсульта с прорывом в желудочковую систему и осложненной гидроцефалией, которая была разрешена успешно вентрикулоперитонеальным шунтированием.

Ключевые слова: вегетативное состояние, гидроцефалия, вентрикулоперитонеальное шунтирование

Introducere

Statusul vegetativ persistent (SVP) este definit ca statusul vegetativ (SV) – stare de păstrare a funcțiilor autonome și a reflexelor primitive, fără abilitatea de a interacționa evident cu mediul înconjurător, care este prezent timp de o lună după suportarea unei leziuni cerebrale traumatice sau nontraumatice [1]. Jennett et al. raportează o incidență de 77% a hidrocefaliei în SV [2], însă nu toate ventriculomegaliile reprezintă hidrocefalie ca atare [3]. Cauzele apariției hidrocefaliei în aceste cazuri sunt dereglarea secreției, circulației sau absorbției lichidului cefalorahidian (LCR) sau poate apărea o dilatare ventriculară secundară în urma atrofiei „hidrocefalia ex vacuo” [4]. Este extrem de important de a exclude hidrocefalia la stabilirea diagnosticului de SVP. Diagnosticul de ventriculomegalie se face în baza evaluării imagistice în dinamică, dacă este să urmărim evoluția clinică, aceasta frecvent decurge incert, astfel exactitatea semnelor clinice de creștere a presiunii intracraniene (CPIC) este oportună [5]. Evaluarea doar o singură dată a presiunii LCR la puncție lombară nu oferă prea multe informații, de aceea este necesar de a efectua măsurări repetate. Dacă rămâne netratată hidrocefalia duce la creșterea presiunii intracraniene și ulterior la deteriorarea stării de conștiință și apariția semnelor „false de localizare” cum ar fi pareza de n. abducens. În cazul statusului vegetativ persistent hidrocefalic este important de a cunoaște, care pacienți vor beneficia de pe urma operațiilor de șuntare [6].

Criteria de includere pentru o eventuală operație de șuntare la pacienții cu SVP hidrocefalic:

1. vârsta – 60 de ani sau mai mică
 2. hidrocefalia progresivă la evaluarea CT în dinamică
 3. Pasajul LCR
 4. arie de afectare ischemică cât mai redusă
 5. spațiu subarahnoidian (SSA) normal sau redus.
- Operația este indicată atunci când sunt prezente 4 sau mai multe puncte [7].

Într-un studiu efectuat pe 39 de pacienți cu SVP hidrocefalic, dintre care 26 bărbați și 13 femei cu vârstă medie de 51,5 ani, 26 de pacienți au fost supuși operației de șuntare, iar alții 13 pacienți au fost tratați conservator. Pacienții supuși operației de șuntare au arătat o îmbunătățire a GCS. Recuperarea conștiinței s-a înregistrat în 33,3% de cazuri din total, 42,3% pentru grupul operat și 18,2% pentru grupul tratat conservator [7].

Prezentare de caz

Pacient – bărbat 56 de ani la internare cu diagnosticul: BCV. AVC hemoragic cu formare de hematom mezencefalic cu efracție în sistemul ventricular, hidrocefalie ocluzivă triventriculară acută. GCS 9p. Hemiplegie spastică pe stânga. Pareza de n. oculomotor pe dreapta. Investigat prin CT scan nativ cerebral (Fig. 1).

S-a decis de a insera în mod urgent dren ventricular extern în cornul frontal al VLD (Fig. 2).

Postoperator după drenarea ventriculară externă starea pacientului a fost cu agravare în dinamică la GCS 6p. Drenul a fost ținut 11 zile, până la liza chea-

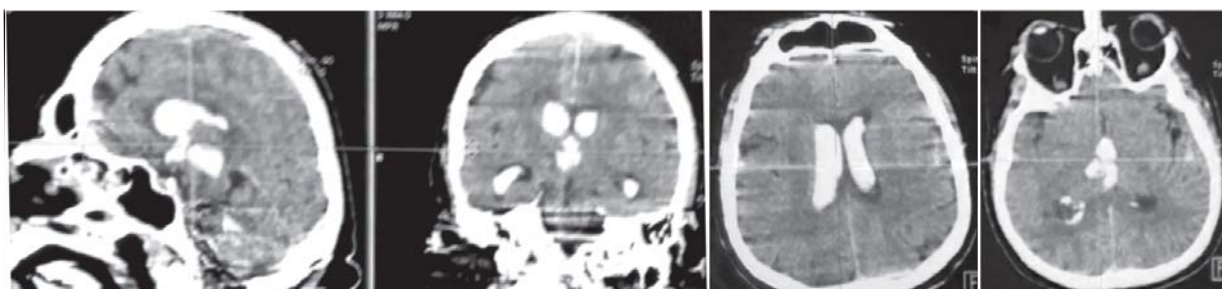


Fig. 1. Aspect CT a hematomului mezencefalic cu efracție în sistemul ventricular, se vizualizează hidrocefalia ocluzivă triventriculară acută.

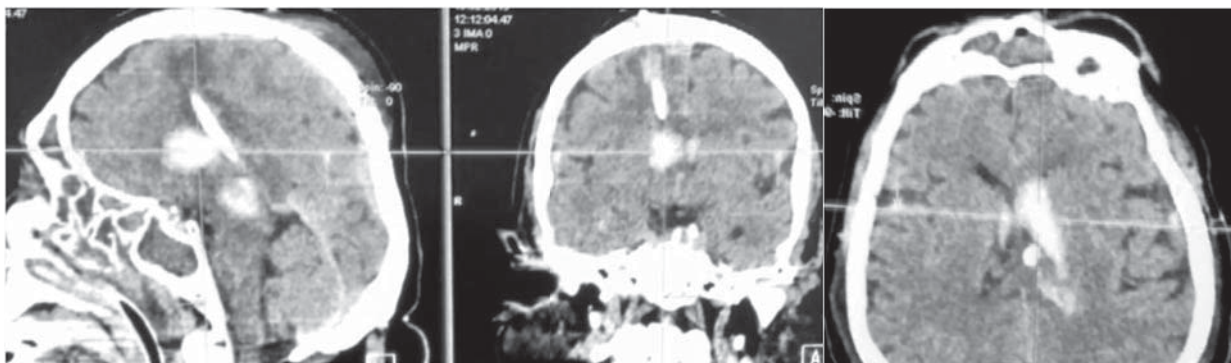


Fig. 2. Aspect CT la 3 zile postoperator după drenare ventriculară externă al cornului frontal al VLD.

gurilor intraventriculare, ulterior drenul a fost înlăturat. La 2 săptămâni postoperator s-a efectuat CT scan de control în dinamică, la care se poate vizualiza liza completă a hematoului intraventricular, iar la nivelul focarului hemoragic mezencefalic – hematom în stadiu de rezorbție incompletă, cât și debutul hidrocefaliei (Fig. 3).

La 3 săptămâni postoperator pacientul prezenta o clinică de status vegetativ, tetrapareză spastică și pareză de n. oculomotor pe dreapta. La 5 săptămâni postop s-a decis de efectuat CT scan în dinamică, care a pus în evidență în mod cert progresarea hidrocefaliei (Fig. 4).

Au fost efectuate puncții lombare repetate cu obținerea valorilor crescute la măsurarea presiunii LCR. Însușind criteriile de includere pentru o eventuală

operație de șuntare la pacient cu SVP hidrocefalic au fost acumulate 4p (1 - vârsta mai mică de 60 de ani, 2 - hidrocefalia progresivă la evaluarea CT în dinamică, 3 - arie de afectare ischemică redusă, 4 - spațiu subarahnoidian normal), fapt care a oferit un prognostic favorabil în urma intervenției de șuntare. Astfel, s-a luat decizia de a trata hidrocefalia prin șuntare ventriculo-peritoneală pe dreapta.

La 3 zile după operația de șuntare ventriculo-peritoneală, pacientul îndeplinea instrucțiunile simple, iar la 3 săptămâni postop a recuperat mișcările în hemicorpul drept și parțial în hemicorpul stâng, contact verbal prezent, pareză de n. oculomotor pe dreapta la același nivel. Pacientul a fost externat pentru continuarea tratamentului de neurorecuperare.

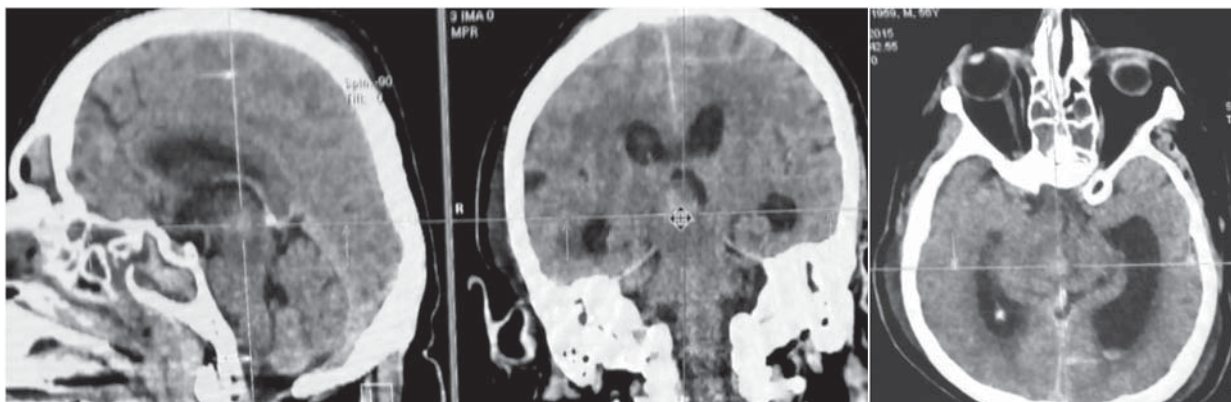


Fig. 3. Aspect CT la 14 zile postoperator după drenare ventriculară externă – se vizualizează focarul hemoragic în mezencefal cu rezorbție incompletă și liza completă a hematoului intraventricular, se evidențiază debutul hidrocefaliei.

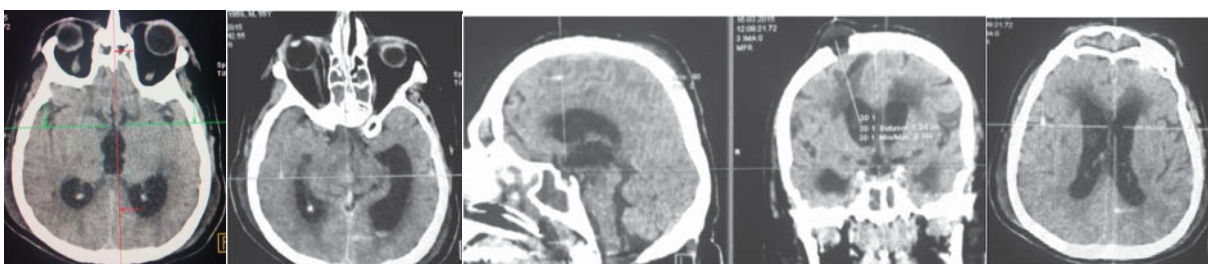


Fig. 4. Aspect CT la 5 săptămâni postoperator după drenare ventriculară externă – se vizualizează focarul hemoragic din mezencefal cu rezorbție completă, hidrocefalie acută cu hipodensitate periventriculară subependimară.

Concluzii

Protocoloalele actuale susțin că așa condiție ca hidrocefalia trebuie exclusă înainte de stabilire a diagnosticului de status vegetativ. Tratamentul hidrocefaliei chiar și în cazul SVP poate fi benefic pentru recuperarea nivelului de conștiință a pacientului. În caz de SVP hidrocefalic, se înregistrează un rezultat mai bun dacă sunt selectați pacienți de o vârstă mai tânără, arie mai mică de afectare prin ischemie cerebrală și un grad mai mare de ștergere a SSA preoperator.

Bibliografie

1. *Mazzini L., Campini R., Angelino E., Rognone F., Pastore I., Oliveri G.*, Posttraumatic hydrocephalus: A clinical, neuroradiologic and neuropsychologic assessment of long-term outcome, *Arch Phys Med Rehabil*, 2003; 84:1637-1641.

2. *Jennett B., Adams J.H., Murray L.S., Graham D.I.*, Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury, *Neurology*, 2001; 56:486-490.

3. *Pickard J.D., Coleman M.R., Czosnyka M.*, Hydrocephalus, ventriculomegaly and the vegetative state: A review, *Neuro-Psychol Rehabil*, 2005; 15:224-236.

4. *Aaslid R., Markwalder T.M., Nornes H.*, Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal arteries, *J Neurosurg*, 1982; 57:769-774.

5. *Czosnyka M., Copeman J., Czosnyka Z., Mcconnell R., Dickinson C., Pickard J.D.*, Post-traumatic hydrocephalus: Influence of craniectomy on the CSF circulation, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000; 68:246-248.

6. *Licata C., Cristofori L., Gambin R., Vivenza C., Turazzi S.*, Posttraumatic hydrocephalus, *J Neurosurg Sci*, 2001; 45:141-149.

7. *Kim J.Y., Hu C., Whang K., Hong S.K., Pyen J.S., Han Y.P.*, Hydrocephalus in Persistent Vegetative State, *J Kor Neurotraumatol Soc*, 2006; 2(2):101-106.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL LEZIUNILOR CEREBRALE PARENCHIMATOASE POSTTRAUMATICE. PREZENTARE DE CAZ

Ion Pregelza – neurochirurg, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova,
Iulian Glavan – d.ș.m., conf.univ., Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău,

Republica Moldova,

Ion Marina – neurochirurg, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova,
Vladislav Gorea – neurochirurg, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău,

Republica Moldova,

Leonid Nagacevschi – neurochirurg, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău,
Republica Moldova,

Andrei Peciul – neurochirurg, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova
tel. 069588314, e-mail: ion_pregelza@yahoo.com

Rezumat

Leziunile traumatiche parenchimotoase sunt consecințe comune a traumatismelor craniocerebrale (TCC), asociindu-se cu acestea în 8.2%. În TCC severe leziunile parenchimotoase se asociază în 13-35% cazuri. Leziunile ce prezintă mass-effect, ce potențial pot induce mecanismele secundare de injurie cerebrală, ce agravează neurologic pacientul, herniază țesutul cerebral sunt indicații pentru tratament chirurgical. În lucrare sunt prezentate indicațiile actuale și timing-ul intervenției chirurgicale în leziunile parenchimotoase posttraumatice. Prezentăm în acest articol un pacient cu focare gigante bilaterale de contuzie cerebrală, operat în momentul optim cu rezoluție postoperatorie satisfăcătoare a tabloului imagistic.

Cuvinte-cheie: leziuni parenchimotoase posttraumatice, tomografie computerizată

Summary. Surgical treatment of traumatic parenchymal brain lesions. Case presentation

Parenchymal injuries are common consequences of craniocerebral trauma, associating with them in 8.2%. The severe craniocerebral trauma in 13-35% is associated with parenchymal brain lesions. Lesions showing mass effect, which potentially can induce secondary mechanisms of brain injury that neurologically aggravate the patient are indications of surgery. The paper presents the current indications and timing of surgery in traumatic parenchymal lesions. In this article we present a patient with giant areas of cerebral contusion operated properly, with a good post-op resolution.

Key words: traumatic parenchymal lesions, CT

Резюме. Хирургическое лечение травматических поражений паренхимы головного мозга. Клинический случай

Паренхиматозные повреждения являются общими последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ), связываемая с ними в 8,2%. Обширные повреждения головного мозга могут вызвать вторичные механизмы повреждения,

ухудшающие неврологическую симптоматику являются показанием к хирургическому вмешательству. В данной работе представлены показания и сроки оперативного лечения в случае травматических паренхиматозных повреждений. Представленный клинический случай - пациент с обширным двусторонним ушибом головного мозга, с удовлетворительными КТ-результатами.

Ключевые слова: травматический, паренхиматозные поражения, КТ

Introducere

Leziunile traumatiche parenchimatoase sunt consecințe comune a traumatismelor craniocerebrale (TCC), asociindu-se cu acestea în 8,2%. În TCC severe leziunile parenchimatoase se asociază în 13-35% cazuri [3]. Majoritatea leziunilor parenchimatoase mici nu necesită tratament chirurgical. Totuși, leziunile ce prezintă mass-efect, ce potențial pot induce mecanismele secundare de injurie cerebrală, ce agravează neurologic pacientul, herniază țesutul cerebral sunt indicație pentru tratament chirurgical.

Întrucât leziunile parenchimatoase au o evoluție naturală prin anumite faze, timing-ul chirurgical al acestor pacienți este un subiect controversat actual, numeroase studii prezentând scheme de tratament cu momentul oportun al intervenției, principalul factor fiind deteriorarea neurologică a pacientului [3].

Depistarea pacienților ce ulterior se vor deteriora prezintă un moment-cheie, dar chiar și așa, beneficiul din cura chirurgicală este incert. Într-un studiu retrospectiv pe 21 pacienți cu focare de contuzie în lobii frontali și hipertensiune intracraniană refractară (>40 mmHg), ratele mortalității au fost semnificativ statistic mai joase în grupul care a suportat intervenție chirurgicală comparativ cu cei tratați conservator (22% vs 88%) [7].

Choksey et al. analizând retrospectiv 202 pacienți cu hematoame parenchimatoase posttraumatice au conchis că craniotomia crește șansele unui outcome satisfăcător. Factorii de prognostic negativ au fost un scor mic al GCS și hematoame cu volum >16 cm³ [4].

Becker et al. pledează pentru evacuarea precoce a hematoamelor posttraumatice parenchimatoase, astfel preîntâmpinându-se leziunile cerebrale secundare [1]. Un postulat asemănător a fost enunțat și de Gallbraith și Teasdala care spun că: este necesar de depistat cât mai precoce pacienții ce ulterior se vor agrava neurologic, întrucât intervenția precoce micșorează drastic riscul de complicații secundare [6].

Indicații pentru tratament chirurgical (brain trauma foundation) [2]:

1. Pacienți cu formațiuni de volum parenchimatoase, cu efect de masă dovedit prin CT, și/sau hipertensiune intracraniană refractară medicamentos cu semne de deteriorare neurologică progresivă.

2. Pacienți ce prezintă un scor GCS de 6-8 puncte cu focare de contuzie frontal și temporal cu volum total mai mare de 20 cm³, cu deplasarea structurilor

medii mai mult de 5 mm și/sau compresia cisternelor bazale la CT. Pacienți cu orice leziune ce depășește 50 cm³.

Pacienții cu leziuni parenchimatoase posttraumatice neurologic intacti, ce prezintă o presiune intracraniană controlată medicamentos și nu au leziuni cu mass-efect la CT pot fi tratați conservator.

Timing-ul intervenției [2]:

1. Craniotomie de urgență cu evacuarea leziunilor focale la pacienții care întrunesc indicațiile sus menționate.

2. Craniectomie decompresivă bifrontală în primele 48 de ore la pacienții cu edem cerebral posttraumatic difuz, biemisferial ce rezultă în hipertensiune intracraniană refractară.

3. Proceduri decompresive: decompresia subtemporală, lobectomia temporală etc. la pacienți cu leziuni difuze ce rezultă în hipertensiune intracraniană refractară cu semne de angajare transtentorială.

Astfel tactica chirurgicală în leziunile posttraumatice focale, cum ar fi: hematom parenchimat, focare de contuzie - este evacuarea leziunii. Evacuarea leziunii posttraumatice de regulă este efectivă prin micșorarea presiunii intracraniene și reducerea devierii structurilor medii cerebrale, ceea ce micșorează timpul aflării acestor pacienți în terapie intensivă. Altă metodă descrisă este evacuarea stereotactică a leziunii posttraumatice [5].

Prezentare de caz

Prezentare de caz: Pacientul X., 59 de ani, după un consum de alcool, suportă un traumatism prin cădere fiind găsit inconștient de rude. La internare pacientul a fost investigat prin CT cerebral unde s-au depistat arii extinse de contuzie și dilacerație cerebrală, ocupând în totalitate lobii frontali (până la corpul ventriculelor laterali), și apexul lobilor temporali bilaterali (Fig. 1).

La examenul fizical pacientul avea un scor GCS de 11p și prezenta hemipareză moderată pe dreapta. În 2 ore pacientul s-a deteriorat neurologic până la 6p GCS, fiind ulterior intubat și ventilat artificial. Pacientul a fost operat în regim de urgență. Au fost evacuate ariile de contuzie cerebrală bifrontal ce erau organizate în hematoame parenchimatoase de 50 ml pe dreapta și 20 ml pe stânga. De asemenea, pacientul a suportat o craniectomie decompresivă bifrontală și subtemporală bilateral cu duroplastie.

Postoperator pacientul cu evoluție cert pozitivă prin restabilirea respirației spontane, el fiind detubat

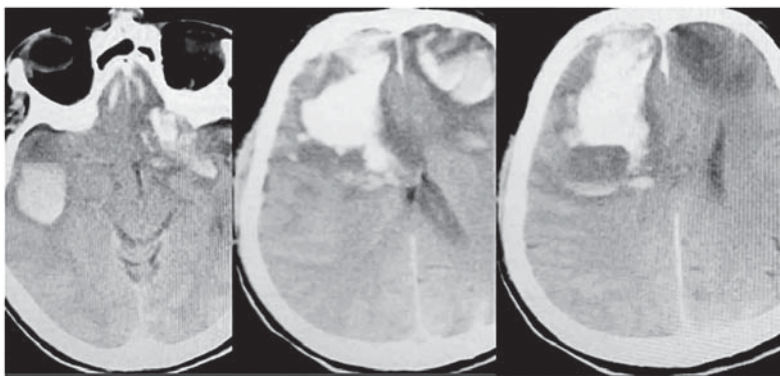


Fig. 1. Aspect CT preoperator, la internarea pacientului, ce prezintă ariile masive de contuzie și dilacerare cerebrală în lobii frontali și temporali, compresia ventriculilor cerebrali și a cisternelor bazale.

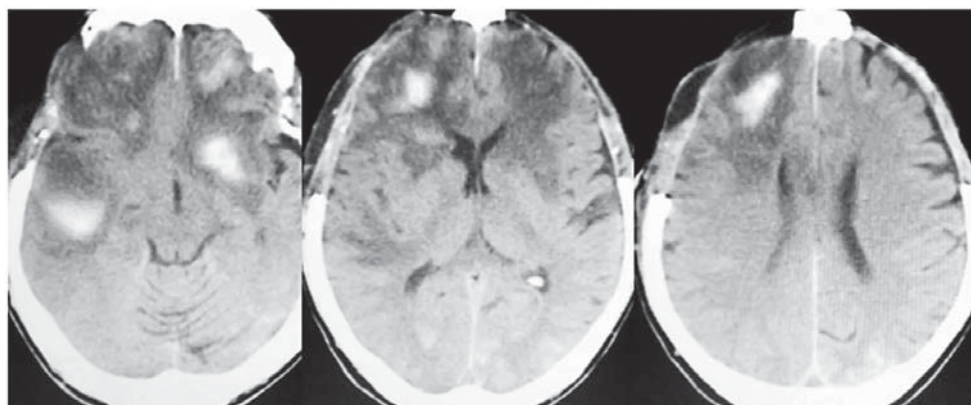


Fig. 2. Aspect CT postoperator control, la a 7-a zi: ariile de contuzie și dilacerare evacuate, craniectomie decompresivă bifrontală și subtemporală, stare satisfăcătoare în loja operatorie.

și începând a recupera deficitul neurologic prezent preoperator.

A patra zi postoperator pacientul era în 13p GCS, îndeplinea comenzile simple și hemipareza era în regresie. La a 7-a zi postoperator pacientul a fost investigat prin CT cerebral control unde s-a vizualizat o dinamică cert pozitivă a focarelor de contuzie și dilacerare, acestea fiind în rezorbție, ventriculii cerebrali permeabili, cisternele bazale libere (Fig. 2).

La a opta zi postoperator pacientul dezvoltă o infecție pulmonară severă, este reintubat și decedează a 9-a zi postoperator.

Concluzii

Leziunile traumatice parenchimatoase sunt consecințe comune a traumatismelor craniocerebrale. Leziunile ce ocupă arii extinse parenchimatoase datorită efectului compresiv pot iniția procese citotoxice și citodestructive cu declanșarea ulterioară a cascadelor și a mecanismelor secundare de injurie neuronală.

Actual există criterii certe de intervenție neurochirurgicală, elaborate de Brain Trauma Foundation, privitor la tipul intervenției chirurgicale, cât și la momentul oportun de efectuare a acesteia. Respectarea acestor criterii fiind o condiție obligatorie pentru un outcome favorabil al pacienților.

Bibliografie

1. Becker D., Miller J., Ward J., Greenberg R., Young H., Sakalas R.: The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. *J. Neurosurg* 47:491-502, 1977.
2. Bullock R., Chesnut R., Ghajar J., Gordon D., Hartl R. Surgical Management of traumatic parenchymal lesions. *Neurosurg* 58:25-52.
3. Bullock R., Golek J., Blake G.: Traumatic intracerebral hematoma – Which patients should undergo surgical evacuation? CT scan features and ICP monitoring as a basis for decision making. *Surg Neurol* 32:181-187, 1989.
4. Choksey M., Crockard H.A., Sandilands M.: Acute traumatic intracerebral haematomas: Determinants of outcome in a retrospective series of 202 cases. *Br J Neurosurg* 7:611-622, 1993.
5. Coraddu M., Floris F., Nurchi G., Meleddu V., Lobina G., Marcucci M.: Evacuation of traumatic intracerebral haematomas using a simplified stereotactic procedure. *Acta Neurochir (Wien)* 129:6-10, 1994.
6. Gallbraith S., Teasdale G.: Predicting the need for operation in the patient with an occult traumatic intracranial hematoma. *J Neurosurg* 55:75-81, 1981.
7. Katayama Y., Tsubokawa T., Miyazaki S., Kawamata T., Yoshino A.: Oedema fluid formation within contused brain tissue as a cause of medically uncontrollable elevation of intracranial pressure: The role of surgical therapy. *Acta Neurochir (Wien)* 51 (Suppl):308-310, 1990.

DIVERSE

IMPACTUL TULBURĂRILOR NEUROLOGICE EMBRIO-FETALE PENTRU SĂNĂTATEA UMANĂ

Ion Iliciuc – d.h.ş.m., prof. univ.,

Departamentul de Pediatri, Clinica de Neuropediate a USMF „Nicolae Testemiţanu”

e-mail: ioniliciuc@yahoo.com. tel. 079103047, 022 52 36 61

Rezumat

În ultimii ani în Republica Moldova se nasc tot mai mulţi copii prematuri, cu diverse micro- sau macroanomalii de dezvoltare, cu diferite forme de encefalopatii perinatale etc., care stau la baza mortalităţii infantile şi invalidizării înalte. La mulţi copii care au accese convulsive, hipertermie, edem cerebral în anamneză pot fi detectaţi diferiţi factori exogeni sau endogeni care contribuie în perioada intrauterină la frânarea „maturăţii” sistemului nervos la făt. Au fost studiaţi peste 2000 pacienţi. Am ajuns la concluzia: 1) că fontanelomegalia este direct proporţională cu ventriculomegalia creierului şi invers proporţională cu maturaţia intrauterină a sistemului nervos la făt; 2) că toată patologia sistemului nervos la copii (în afară de patologia accidentală şi infecţii contagioase), dar şi o bună parte la adulţi apare ca urmare a „imaturaţiei intrauterine” a lui, iar „accelerarea maturaţiei” sistemului nervos cu cocktailuri metabolice, ar fi un nou concept de profilaxie precoce şi tratament preventiv, dar şi atoperfecţionarea funcţiilor neuropsihice ale sistemului nervos.

Cuvinte-cheie: factori de risc, SNC, imaturaţie intrauterină, cocktailuri metabolice, profilaxie precoce, sănătatea umană

Summary. The impact of embriofetal neurological disturbs on the helth of humanity

In the last years the pregnant women from Republic of Moldova give birth to premature children with malformations and diversity types of hypoxic-ischemic encephalopathy etc; these are main factors of neonatal, infantile motality and children invalidity. The most children who manifest seizures, hypertermy and cerebral edema, in their anamnesis could be detected exogenic or endogenic factors which contributed to intrauterin inhibition of „maturation” of nervous system. There were studied 2000 patients. We concluded: 1) fontanelomegaly is direct proportional with ventriculomegaly of cerebry and inverse proportion with intrauterin maturation of nervous system; 2) the all pathological basis of nervous system at children (and adults) belong „intrauterine imaturation” of brain, but the „acceleration of maturation „with „metabolic coctails „it will be the new concept in precocious prophylaxis and preventive treatment, and in autoperfection of neuropsychic function of nervous system.

Key words: risc factors, CNS, intrauterine imaturation, metabolic coctails, precoucs profilaxis, helth of humanity

Резюме. Эмбриофетальные неврологические нарушения и их влияние на здоровье человечества

В последние годы в Республике Молдова рождаются все больше недоношенных детей с различными аномалиями развития, с гипоксии-ишемическими энцефалопатиями. Последние являются главными причинами неонатальной и инфантильной смертности, а также инвалидности детей. У большинства детей с высокой температурой и судорогами в анамнезе могут быть обнаружены экзогенные или эндогенные факторы влияющие на беременность. Эти факторы могут тормозить развитие нервной системы у плода. Под наблюдением находились 2000 больных детей. Мы пришли к выводу: 1) что эмбриофетальные нарушения приводят к фонтанеломегалии, которая является прямо пропорциональна вентрикуломегалии мозга и обратно пропорциональна матурации нервной системы плода; 2) что в основе всей патологии нервной системы у детей (а также части у взрослых) является «внутриутробная незрелость» мозга, а «акцелерация матурации нервной ткани» «метаболическими смесями» до рождения и после рождения являлось бы новым направлением в ранней профилактики, превентивного лечения патологии нервной системы, но и самоусовершенствования нейropsychических и нейрофизических функций человеческого организма.

Ключевые слова: факторы риска, ЦНС, внутриутробная незрелость, метаболические смеси, ранняя профилактика, оздоровление общества

Introducere

În literatura de specialitate apar tot mai multe studii care menţionează, că patologia sarcinii este în creştere. La naştere avem tot mai mulţi copii cu diver-

se anomalii de dezvoltare, diverse encefalopatii, sindroame epileptice, sindroame genetice etc., se nasc tot mai mulţi copii prematuri [1, 2, 3, 5, 6, 8,10].

Despre importanţa studiului SNC la embrion şi

făt vorbesc și datele statisticii oficiale ale invalidității și mortalității pe RM. Sporul natural este negativ – mai mulți mor decât se nasc. Din cei aproximativ 180 mii invalizi o pătrime sunt copii până la 18 ani. Bolile neuropsihice în invalidizarea copiilor se situează pe primul loc (aproximativ 80%); pe locul 2-bolile somatice (15%) și pe locul 3-revin patologiei ochiului și urechii. Rata invalidizării, după datele oficiale este de aprox. 20‰, însă realitatea ne vorbește despre cu totul alți indicatori desigur mai mari. În structura mortalității copiilor pe primul loc se situează anomaliile de dezvoltare, urmate de patologia perinatală și infecții. Frecvența patologiei fătului este de asemenea în creștere. Cele 9 luni de viață intrauterină de la concepere până la naștere sunt “cruciale în viața de mai departe ale existenței umane” [1]. 2/3 din sarcinile cu gemeni, depistați prin ultrasonografie, la a 10-a săptămână de graviditate se termină cu nașterea unui singur nou-născut [1]. Tot așa marea majoritate a fetoșilor cu aberații cromozomiale abortează la etapele anteprenatale. Însă o parte totuși se nasc, ei fiind purtători a unui material genetic deviat de la programul genetic sănătos de dezvoltare. Aceste aberații la nivel de genă sau cromozomă se pot amplifica la generațiile următoare, dând naștere la diverse micro- sau macroanomalii de dezvoltare, sindroame sau boli genetice.

Sunt deja bine studiate factorii exogeni (fizici - radiația, chimici - pesticidele, coloranții, nitrații etc., biologici- virusurile), care pot acționa asupra aparatului genetic al embrionului și fătului, provocând diverse aberații cromosomiale și la nivel de genă. Aceste devieri de obicei sunt distructive pentru organismul uman, în special pentru creier și doar o foarte mică parte pot avea o acțiune evolutiv benefică și ontogenetic pozitivă. Atât factorii exogeni, cât și endogeni (diverse patologii ale viitoarei mame, stările stresante, virozele etc.), alimentarea incorectă în timpul sarcinii de obicei frânează maturarea sistemului nervos, duc la eșirea lui “din brazda programului genetic „de dezvoltare intrauterină. Această frânare a maturării va sta la baza întregii game de patologii neurosomatice și somatoneurologice la nou-născuți, sugari, copii și chiar adulți [6].

Scopul lucrării constă în analiza factorilor antenatali ce pot cauza tulburări structurale și funcționale ale sistemului nervos la embrion și făt, formarea unui concept patogenetic unic al patologiilor sistemului nervos la copii și introducerea unor noi scheme de tratament metabolic complex al lor.

Material și metode

Studiului au fost supuși nou-născuții, sugarii, copiii până la 3 ani și mamele acestor suferinzi pe un eșantion de 2000 de pacienți. Dintre metodele folosite

la acești pacienți au fost metodele clinice: anamneticul pre- și perinatal amănunțit, patologiile mamei până la concepere și în timpul sarcinii, modul de viață și alimentarea în timpul sarcinii, tabloul clinic cu depistarea devierilor în dezvoltarea SNC la nou-născuți și sugari. Metodele imagistice au fost folosite pe larg: EHO-scopia și neurosonografia creierului tomografia și RMN, EEG, electroneuromiografia cu potențiale evocate, metodele biochimice, imunologice cu depistarea imunoglobulinelor la infecțiile intrauterine, cât și metodele neurogenetice.

Rezultate și discuții

Dintre factorii cei mai des întâlniți la femeile însărcinate, care pot influența dezvoltarea intrauterină a embrionului și fătului sunt: toxicozele prelungite ale gravidei, anemiile cronice, virozele acute ale mamei, care decurg uneori doar cu semne catarale, fără febră, infecțiile intrauterine (citomegalovirusul, infecția herpetică, toxoplazmoza etc.), pielonefrita cronică a gravidei și alte patologii cronice, eminențele de avort, stresul psihoemoțional și alimentarea incorectă a mamei în timpul sarcinii, nivelul de cultură general-medicală a viitoarei mame. De asemenea influențează negativ asupra dezvoltării intrauterine a sistemului nervos: ecologia dezastruoasă, nivelul de dezvoltare socio-economic a statului, nivelul dezvoltării științelor medicale în acest domeniu, cât și atârnamarea omenească, înțelegătoare și cu suflet mare a medicului față de femeia însărcinată.

Gravidele din RM sunt supuse mai frecvent factorilor nocivi ca pesticidele și erbicidele, care pe vremea URSS se experimentau pe teritoriul RM. Aceste chimicale au produs un adevărat dezastru ecologic. Altfel spus Moldova în anii '60 ai secolului XX devenise un poligon pentru experimentarea diverselor substanțe chimice, după ce N. Hrușciiov adăugase la lozinca comunismului „+ chimizarea întregii țări”. Numai DDT-ul, a cărui perioadă de semidescompunere este de 260 de ani, se administra conform datelor oficiale 22 kg/ha, însă cifra reală ajungea până și peste 40 kg la un hectar, în comparație cu țările dezvoltate din Europa unde DDT-ul s-a administrat doar 2 kg/ha și o perioadă comparativă scurtă, spre deosebire de RM. Posibil din această cauză apele subterane din regiunile, inclusiv și rurale, ale RM sunt contaminate cu nitrați și alte substanțe toxice. DDT-ul și alte chimicale hepatotoxice slăbesc genetic ficatul posibil și deaceia bolile ficatului, inclusiv ciroza lui sunt patologii regionale, frecvent întâlnite, caracteristice pentru RM. Fătul la așa lăuze cu insuficiență subclinică a ficatului va avea numaidecât de suferit. Alcoolul duce la distrugerea de mai departe a ficatului și sistemului nervos deja afectați.

Este foarte importantă perioada sarcinii și durata

acțiunii factorului nociv. Cel mai grav și mai des este expusă perioada embrionară, adică primele zile de la concepere și până la a 12 săptămână de viață intrauterină. Anume în această perioadă apar cel mai frecvent macro- și microanomiile de dezvoltare a creierului și fătului, diverse aberații cromosomiale și boli genetice prin diverse mutații la nivel de genă. Din aceste considerente, perioada prenatală (embrionară și fetală precoce) este extrem de importantă în apariția diverselor encefalopatii în travaliu, cât și după naștere, a diverselor tulburări ale sistemului nervos. Se presupune că 25% din pierderi ale sarcinii sunt cu grave tulburări ale SNC [1]. Iu. Barașnev (2007) consideră că cauzele de bază în decesul nou-născuților aparțin triadei clasice: 1. prematuritate, 2. vicii congenitale și 3. encefalopatiile hipoxi-traumatice, nu rareori pe fondal de infecție intrauterină. Acest savant susține că SNC în 100% cazuri este implicat în procesul patologic iar afectarea lui în 45% cazuri devine cauza de bază a deceselor la nou-născuți, la care viciile congenitale au crescut de peste 2,5 ori în ultimii ani. S-a constatat, că peste 40% din decesuri la primul an de viață își au rădăcina în tulburările de dezvoltare a SNC în perioada prenatală. Deasemenea, majoritatea cazurilor de paralizie cerebrală și retard sever mental debutează în perioada prenatală și doar un mic procent în perioada perinatală ori după naștere [4, 7, 9]. Posibil aceste afectări prenatale ale sistemului nervos și altor sisteme și organe ale embrionului și fătului la nivelul celulelor stem, care se agravează și mai mult în timpul travaliului (stresul hipoxic-traumatic), stau la baza întregii game de patologii, ce apar pe parcursul vieții la copii (inclusiv la noi-născuți, sugari), cât și la adulți. Iată de ce un hotar strict între debutul patologiilor perioadelor pre- peri- și postnatale nu se poate stabili deoarece multe din bolile embrionului și fătului pot fi diagnosticate numai după naștere, cum ar fi diverse encefalopatii fără dismorfii majore ale creierului și craniului, cât și alte multiple microanomalii de dezvoltare ale sistemului nervos, altor sisteme și organe interne. Foarte frecvent tulburările prenatale ale SNC sunt prezente în caz de retard în dezvoltarea intrauterină, eminențe de avort sau în nașterile premature.

Perioada intrauterină de dezvoltare a sistemului nervos este cea mai importantă, ea are repercusiuni decisive pentru sănătatea întregii vieți. Imaturația intrauterină a sistemului nervos este fundamentul întregii game de patologii a sistemului nervos la copiii de vârstă mică și a unei bune părți a patologiei neurosomatice și neuropsihice la maturi.

Iată cum vedem noi „Arborele” dezvoltării sistemului nervos la făt și întreaga gamă de patologii, care pot apare pe parcursul vieții, din cauza acțiunii

diverșilor factori nocivi, exogeni și endogeni asupra fătului.

Creierul embrionului se dezvoltă cel mai intens, deaceea partea cefalică este cea mai voluminoasă în viața intrauterină. Deja la începutul săptămânii a 2-a de sarcină, când viitoarea mamă nici nu prea înțelege că este gravidă, apar primii „muguri” ai tubului neural extrem de fragili, care pot fi afectați și din care ulterior se dezvoltă întreg sistemul nervos. Iată de ce atât primul, cât și al doilea trimestru de sarcină sunt cele mai vulnerabile pentru creier și, viitoarele mame trebuie să fie foarte atente. Anume afectarea tubului neural și al sistemului nervos al embrionului și fătului pot duce la apariția diverselor grupe de patologii și anomalii de dezvoltare: 1-neuro-cutanate; 2-neuro-adipozo-conjunctive; 3-neuro-musculare; 4-neuro-osoase; 5-neuro-somatice; 6-neuro-imune și autoimune; 7-neuro-endocrine; 8-neuro-psihiice. Un sistem nervos cu adevărat sănătos va duce neapărat la reducerea considerabilă a bolilor respiratorii, cardiovasculare și cerebrovasculare, bolilor gastrointestinale, urogenitale și endocrine, imune, autoimune și a cancerului, bolilor mintale.

Odată ce avem factori care acționează nociv asupra sarcinii și duc la creșterea morbidității, invalidității dar și mortalității prin diverse patologii: micro- și macroanomalii de dezvoltare, boli neurosomatice și neuropsihice, boli genetice etc. înseamnă că sunt și factori ce ar contracara aceste nocivități, dar și ar stimula ascensiunea în dezvoltarea creierului uman spre noi realizări și competențe neuropsihice, care astăzi nu sunt cunoscute. Natura ne-a înzestrat cu cel mai desăvârșit “computer”, dar care, totodată, posedă și capacități nelimitate spre autodesăvârșire. Astăzi se cunosc mai multe metode de perfecționare prevalent al fizicului uman- metode fizice, inclusiv diverse exerciții fizice; chimice (vitamine și provitamine, anabolice etc.); psihoterapeutice, autotreninguri etc. Însă prea puțin se cunoaște despre perfecționarea creierului uman. Dar anume la putere ajung tot mai mulți cu devieri psihopatologice și paranoiale. Și dacă pe butonul nuclear stă cu dejetul un asemenea lider, atunci existența umană devine tot mai fragilă. Însă așa indivizi se nasc tot mai mulți. Devierile fie și ușoare în dezvoltarea creierului încep încă de la concepere și continuă pe tot parcursul vieții intrauterine. Cele 9 luni de viață antenatală sunt decisive în consolidarea psihicului uman. Deaceea și măsurile de autoperfecționare mintală trebuie luate în această perioadă. **Pentru aceasta trebuie de creat un Centru clinic-experimental de Neurofetologie, la nivel național sau internațional. La această concluzie s-a ajuns în urma studiilor noastre mai bine de 30 de ani, care au dovedit, precum că: 1) fontanelomega-**

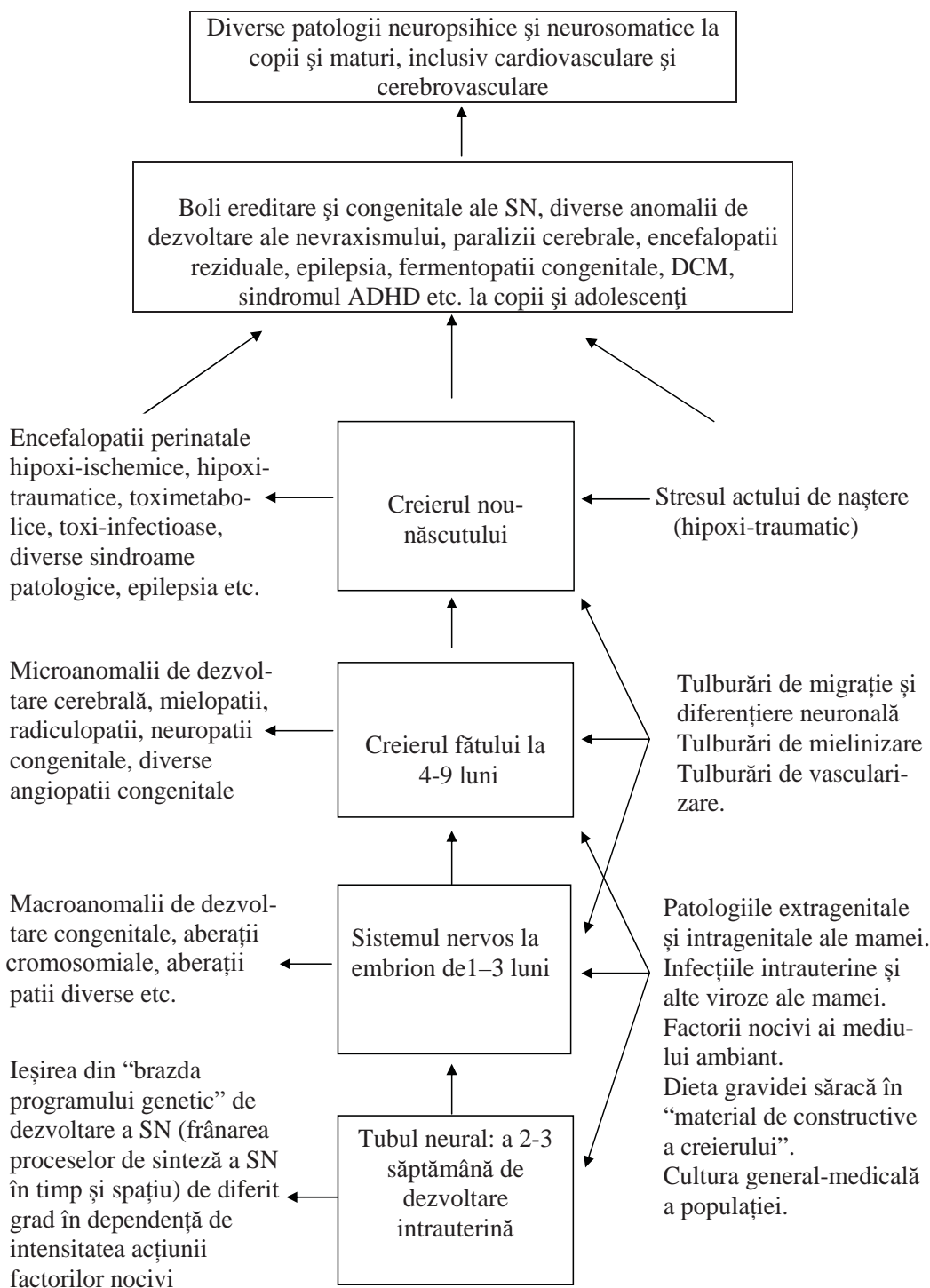


Fig. 1. „Arborele neurologic” al patologiilor la copii (se citește de jos în sus)

lia este direct proporțională cu ventriculomegalia creierului și invers proporțională cu „maturitatea intrauterină” a lui, iar 2) la baza întregii game de patologii a organismului uman în creștere se află imaturitatea intrauterină a sistemului nervos, „accelerarea maturității” lui ante-și postnatal cu amestecuri metabolice, biologic inofensive, ar fi o nouă direcție în profilaxia precoce și tratamentul preventiv a diverselor patologii nu doar la copii, dar și o bună parte din patologiile adulților, per-

fectarea potențialului neuropsihic, sanarea mentală și fizică a societății în generațiile viitoare. La baza acestor concluzii de la bun început au fost bolnavii cu hidrocefalie congenitală, care dovedesc cu elocvență, că după maturitatea anatomică a țesutului nervos hidrocefalia nu mai progresează. Această metodă constă în crearea condițiilor metabolice optime prin contracararea efectelor nocive a diferitor factori exogeni și endogeni ce influențează dezvoltarea celulelor stem, a embrionului și fătului, pregătirea lui perfectă către

actul de naștere și viața postnatală ulterioară. Noi deja pe parcurs a 8 ani folosim un cocktail format din vitamine, provitamine, microelemente, acizi grași esențiali și doze practic homeopatice de dexametazon și coenzima O 10. Acest tratament metabolic îl folosim cu succes în hidrocefalia congenitală nonocluzantă, paralizii cerebrale, epilepsia copilului mic, diverse encefalopatii și mielopatii, sindromul ADHD, în edem cerebral, diverse anomalii de dezvoltare ale creierului. polineuropatii etc., care după părerea noastră „accelerează maturația „sistemului nervos prin optimizarea proceselor metabolice. Am folosit acest principiu la peste 2000 pacienți și-l folosim în continuare prin administrarea amestecurilor metabolice cu succes în diverse patologii ale sistemului nervos la copii. Acest amestec se administrează câte 0,5-1 ml la kg/masă a corpului. Dozele acestor preparate sunt de 10 ori mai mici decât dozele terapeutice obișnuite, deci și toxicitatea lor e de 10 ori mai mică, dar toate împreună creează acel mediu metabolic optim pentru dezvoltarea sistemului nervos și a organismului în întregime. Uneori se combină această suspenzie metabolică și cu alte preparate metabolice ca actovegina, citicolina et al. Această metodă exclude: **1**-stresarea copiilor cu patologia sistemului nervos cu diferite injecții; care trebuie tratați luni și ani de zile fără întrerupere; **2** - micșorând dozele terapeutice de 10 ori se micșorează și toxicitatea acestor medicamente tot de 10 ori, însă efectul terapeutic crește tot de atâtea ori; **3** - mai ușor se dozează în farmacii, nu mama să împartă pastilele acasă; **4** - mai ușor se administrează (1,2 sau 5 ml de 3 ori pe zi); **5** - puse în ulei aceste medicamente nu excită direct mucoasa fragilă a stomacului la copil și principalul – **6** - acționează asupra mai multor laturi patogenetice, asupra diverselor forme de metabolism, iar acizii grași nesaturați din uleiul de nuci slujesc și ca „material de construcție” pentru fibrele și celulele sistemului nervos la copilul în creștere, iar iodul și zincul din acest ulei sunt extrem de necesare pentru dezvoltarea psihoverbală a copilului. Cocktailurile metabolice sunt inofensive administrate corect. Ele nu pot să ajute în cazuri de boli incurabile – anencefalii, multiple anomalii de dezvoltare ale creierului, grave paralizii cerebrale, dacă tratamentul începe prea târziu. În asemenea cazuri tratamentul trebuie început încă în perioada intrauterină.

Efectele tratamentului se determina după scala de 4 puncte, luând în considerație următoarele semne clinice de bază: motilitatea, dezvoltarea psihoverbală și indicatorii sistemului nervos vegetativ. Zero puncte- lipsa efectului la tratament; 1 puncte- efect pozitiv minimal; 2 puncte – efect pozitiv bun-copilul-incepea să meargă, să pronuțe cuvinte, scădea emotivitatea și hiperhidroza, respirația și pulsul deveneau mai sta-

bili; 3 puncte – copilul practic se însănătoșea. Din toți pacienții supuși tratamentului 17(0,85%) au acumulat 0 puncte, 364 (18,2%) – 1 puncte, 1496 (74,8%) -2 puncte și 123 (6,15%) practic au devenit sănătoși. Pentru ca rezultatele să fie mult mai bune sunt necesare studii aprofundate asupra factorilor ce influențează dezvoltarea embrionului și fătului, folosirea metodelor ce ar contracara efectele nocive ale acestor factori endogeni și exigenți. Deaceea metodele de profilaxie precoce și tratament preventiv trebuie să cuprindă perioadele: anteconcepțională, concepțională, embrională, fetală precoce, fetală tardivă, natală, neonatală, perioada sugarului și copilului de vârstă mică. Este clar că aceste metode, cât și cocktailurile metabolice pot fi diversificate în dependență de succesele științelor medicale, neurochimice, biochimice și farmacologice. Un lucru este cert: un sistem nervos sănătos presupune și un organism sănătos atât fizic, cât și mintal.

Concluzii:

1. Astăzi tot mai mulți factori exogeni (fizici, chimici, infecțioși, alimentari), stresogeni și endogeni (diverse patologii extragenitale și intragenitale ale viitoarei mame) acționează asupra dezvoltării embrionului și fătului. Patologia antenatală este în creștere. Se întâlnesc tot mai frecvent micro- și macroanomalii de dezvoltare, copii născuți prematuri și diverse encefalopatii hipoxi-ischemice, hipoxi-traumatice, toxi-metabolice, toxi-infecțioase, ce au impact negativ asupra indicilor de sănătate și viață ai societății.

2. Imaturația intrauterină a celulelor și fibrelor nervoase stă la baza întregii game de patologii ale sistemului nervos la copii, dar și a unei bune părți la adulți, care au ieșit din „brazda” programului genetic de dezvoltare.

3. Cele mai importante semne clinice ce indică la „imaturația intrauterină” pot fi: fontanelomegalia, hidrocefalia congenitală, microcefalia, sindromul miatonnic la nou-născut și sugar, sindroamele epileptice și boala epileptică, encefalopatiile perinatale, dismorfiile craniofaciale, spina bifida etc.

4. Dintre semnele imagistice de imaturație intrauterină sunt: ventriculomegalia, diverse micro- sau macroanomalii de dezvoltare ale creierului, hipogeneză și a genezei cerebrale, formațiuni chistice, hipoplazia lobilor frontali, corpului calos sau a cerebelului etc., tulburări de mielinizare a creierului etc.

5. Prin „accelerarea maturației” acelor sectoare ale creierului, ce au fost frânate în dezvoltarea lor de o mulțime de factori nocivi exogeni sau/și endogeni, pot fi reduse o sumedenie de patologii, grație folosirii „cocktailurilor metabolice” în perioadele antenatală și postnatală în primii 2 ani. Această metodă ar fi o nouă

direcție științifico-practică în profilaxia precoce și în tratamentul preventiv al complicațiilor neurologice, sănării și autoperfecționării ființei umane.

Bibliografie

1. Aicardi J. Disease of the nervous system in childhood. Oxford, N.Y. Mackeith Press, 1992, 1363 p.
2. Badalean L., Detscaia nevrologia [Pediatric Neurology], Moscova, 1984, 576 p.
3. Barașnev Iu., Cluucevie problemi perinatalinoi nevrologii [The basic problems of Perinatal Neurology] în „Acusherstvo i Ghinicologia” Moscova, 2007, N5, p 51-54.
4. Freeman J.M. Prenatal and Perinatal factors associated with Brain disorders. Publication of National Institute of Child Health and Development. Washington DC, 1985, No.85 p 1149.
5. Geormaneanu C., Geprmaneanu M., Introducere în genetica pediatică, [Introduction in Pediatric Genetics] Bucuresti, 1986, 240 p.
6. Iliciuc I., Neuropediatric [Neuropediatrics]. Chisinau, 2007, 568 p.
7. Nelson K.B., Ellenberg J.H. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability, Pediatrics, 1981, 68, p. 35-44.
8. Popescu V. Neurologie pediatrică, [Pediatric Neurology]. București, 2001, vol. I-II. 1185 p.
9. Schifrin B.S. The diagnosis and treatment of fetal distress. In: Hill A. Volpe J.J.(Eds.) Fetal Neurology. New York, 1989, Raven Press, p.143-189.
10. Volpe J.I. Neurology of newborn. Third edition, Philadelphia, London et al. W.P. Saunders compani 1995, 862 p.

UNELE ASPECTE REFERITOARE LA MANIFESTĂRILE CLINICE, DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ȘI PATOGENIA REACȚIILOR ENCEFALICE LA COPIII DE VÂRSTĂ FRAGEDĂ

Victor Pâslaru¹ – conf.univ., Ana Chetragu² – medic neuropediatru, Aurelia Iarovo² – medic neuropediatru, Marina Rainov² – medic neuropediatru, USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Neurologie¹, IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”²

Rezumat

Această lucrare se bazează pe studiul și analiza foilor de observație clinică a 86 de copii de vârstă fragedă (de la 3 luni până la 10 ani) la care, pe fondal de hipertermie din cadrul diverselor maladii, au apărut reacții encefalice (RE). Se descriu detaliat manifestările clinice ale RE la acești copii, se prezintă diagnosticul diferențial a RE cu epilepsia și cu encefalitele, se lămurește patogenia lor. Se descriu concluziile care reies din conținutul lucrării.

Summary. Some aspects of clinical manifestations, differential diagnosis and pathogenesis of encephalitis reactions in children of early ages

This paper is based on the research and the analysis of the clinical observation charts of 86 young children (from 3 months to 10 years) who, amid the hyperthermia within the various diseases, encephalitic reaction occurred (ER). It is described, in details, the clinical manifestations of these children with ER, it is presented the differential diagnosis of ER with epilepsy and encephalitis, the pathogenesis is explained. The conclusions are described according to the content of the paper.

Резюме. Некоторые аспекты клинических проявлений, дифференциального диагноза и патогенез энцефалитических реакций у детей раннего возраста

Эта статья основана на исследовании и анализа 86 медицинских карточек маленьких детей (от 3 месяцев до 10 лет) у которых, на фоне повышенной температуры при различных заболеваниях, возникли энцефалитные реакции (ЭР). Описывается клинические признаки энцефалитических реакций у этих детей, дифференциальная диагностика с эпилепсией и энцефалитом, а также объясняется патогенез. Описывается выводы исходящие из содержания работы.

Scopul actualei lucrări a constat în studierea și analiza manifestărilor clinice, diagnosticul diferențial și patogeniei reacțiilor encefalice (RE) la copiii de vârstă fragedă. Ca motiv pentru studierea acestui scop au servit următoarele momente:

a) reacțiile encefalice la copiii de vârstă fragedă apar în legătură cu hipertermia din cadrul diverselor maladii infecțioase, virale, toxice etc., care afectează encefalul lor, provocând așa-numitul sindrom convulsiv (convulsii febrile) fără defect cerebral de lungă durată;

b) RE apar mai frecvent nu numai la copiii de vârstă fragedă, dar și la copiii de vârstă mai mare, și pot provoca stări de comă sau stări de „rău epileptic”, mai ales, la acei copii care au premorbid defectuos cu alergizare;

c) deseori RE sunt diagnosticate greșit atât de rude, cât și de medici ca epilepsie esențială sau ca epilepsie simptomatică.

Noi am studiat și am analizat foile de observație clinică a unui lot de 86 de copii în vârstă de la 3 luni până la 10 ani, la care pe fon de hipertermie din cadrul diverselor maladii infecțioase, virale și toxice au apărut reacții encefalice. Acești pacienți au fost examinați și au primit tratament în secțiile neurologie, neurochirurgie și reanimare a Spitalului Municipal de Copii „Valentin Ignatenco” din or. Chișinău în perioada anilor 2005-2012.

La 67 de copii RE au apărut pe fonul hipertermiei din cadrul maladiilor infecțioase și virale, la 10 copii pe fondalul hipertermiei în legătură cu intoxicațiile cu ciuperci și cu conserve alterate și la 9 copii în legătură cu hipertermiile apărute după efectuarea vaccinului.

La toți 86 de copii RE s-au manifestat clinic prin sindroame convulsive febrile: la 47 ele s-au manifestat o singură dată, la 19 – de două ori și la 20 de copii de trei ori. La 7 copii în vârstă de la 7 până la 10 ani RE s-au manifestat prin forma delirantă, iar la 5 copii în vârstă de la 3 până la 7 luni ele s-au manifestat prin stare de „rău epileptic”.

La 53 de copii RE au apărut în primele 24 de ore de la debutul maladiei de bază, la 29 copii – în ziua a doua și la 11 copii – în ziua a treia (la 3 dintre care au apărut după efectuarea vaccinei rujeolice și la 2 copii după efectuarea vaccinei poliomielitice).

La majoritatea pacienților convulsiile febrile au fost precedate de neliniște, alarmă, tremor intenționat și prin exagerarea reflexelor osteotendinoase, care s-au menținut exagerate de la 10-12 ore până la 24-74, iar la 15 pacienți – timp de 1-3 zile după cuparea convulsiilor febrile.

La 33 pacienți reacțiile encefalice s-au manifestat prin convulsii clonice, la 27 pacienți – prin convulsii clonico-tonice, iar la 8 pacienți în vârstă de la 6 luni până la 1 an și 2 luni convulsiile febrile n-au avut localizare strictă, manifestându-se alternant pe dreapta și pe stânga corpului.

La 47 pacienți convulsiile febrile au avut o durată de 3-5 minute și mai mult nu s-au repetat, la 19 copii ele s-au repetat de două ori (la 11 în ziua a doua și la 8 în ziua a treia de la debutul maladiei de bază) și au avut o durată până la 1,5-2 minute, iar la 20 copii ele s-au repetat de trei ori la diferite intervale de timp cu o durată de la 30-40 secunde până la 2,5 minute, iar la 5 copii, la care s-a instalat starea de „rău epileptic”,

durata lor n-a fost precizată și n-a fost fixată în foile de observație clinică.

Forma delirantă a RE s-a manifestat la 7 copii în vârstă de la 7 până la 10 ani. La 3 din ei RE au apărut în prima zi, iar la 4 – în ziua a doua de la debutul maladiei și s-au manifestat clinic prin locvacitate excesivă și dezinhibiție motorie, cu iluzii și halucinații vizuale și auditive cu o durată de la 10-15 minute până la 1 oră și 40 minute, după care pacienții au pierdut conștiința. La 5 pacienți, după revenirea lor în conștiință, iluziile și halucinațiile s-au repetat în următoarele zile.

La 2 din acești 5 pacienți în stare de „rău epileptic” a fost diagnosticată comă de gradul II, iar la 3 – comă de gradul III cu midriază bilaterală, cu lipsa completă a reacțiilor fotopupulare, a reflexelor corneene și conjunctivale, cu atonie, areflexie și cu dereglări sfincteriene (nereținerea urinei și a maselor fecale).

La doi copii în stare de „rău epileptic” s-a depistat nistagmus orizontal cu component rotator, strabism convergent, semne meningiene, dereglări respiratorii și reflexe patologice, care s-au menținut timp de 3-5 zile după ce au dispărut complet.

La toți 86 pacienți RE au dispărut complet în urma administrării tratamentului etiopatogenetic adecvat: s-a restabilit conștiința, s-a normalizat temperatura corpului, a dispărut simptomatologia neurologică, s-au normalizat indicii hemodinamici și cei vegetativi, iar la bolnavii care au suportat „rău epileptic” s-a normalizat și echilibrul acidobazic.

Diagnosticul RE la copiii de vârstă fragedă în majoritatea cazurilor este foarte dificil și necesită diferențierea lor cu epilepsia și cu encefalitele. Deosebit de dificilă este diferențierea RE cu epilepsia, debutul căreia poate fi provocat de diverse maladii infecțioase. În aceste cazuri colectarea minuțioasă și detaliată a anamnezei la pacienții cu epilepsie scoate în evidență accesele precedente de epilepsie „petit mal” sau accesele de epilepsie generalizată. Accesele epileptice se desfășoară după un scenariu unic spre deosebire de convulsiile febrile, care nu respectă un anumit stereotip și se manifestă, de regulă, la copiii de vârstă fragedă în apogeul hipertermiei, ceea ce s-a constatat la cei 86 de copii examinați și analizați la noi. La diferențierea RE de epilepsie ne ajută și modificările traseelor electroencefalografice (EEG). Traseele EEG la toți 86 copii cu RE au depistat caracter nespecific cu modificări generale, cu predominarea activității de tip lent, cu dezorganizarea ritmurilor normale și cu activitate paroxistică fără focalizare (așa modificări ale traseelor EEG au fost depistate la toți 86 pacienți).

La 56 pacienți pe traseele EEG efectuate după cuparea RE pe fondalul restabilirii ritmurilor nor-

male s-a depistat creșterea activității paroxistice, iar în perioada de recuperare completă traseele EEG la toți 86 pacienți au căpătat aspect normal, activitatea paroxistică a dispărut complet la 50 pacienți, iar la 80 pacienți în perioada de recuperare traseele EEG denotă activitate paroxistică de focar cu diminuarea frecvenței ritmurilor și cu înregistrarea caracterelor epileptice forme-vârfuri-spike sau unde-vârf, care reprezintă descărcarea excesivă a neuronilor cerebrali.

În faza acută a encefalitelor TC și RMN depistază focare inflamatoare în emisferile encefalului, iar după faza acută a encefalitelor în emisferile encefalului rămân defecte de focar clar manifestate, iar după RE aceste defecte dispar complet.

RE întotdeauna sunt însoțite de o acidoză metabolică, pe când în epilepsie se instalează o alcaloză metabolică.

TC efectuată la 18 copii și RMN efectuată la 27, care au suportat RE, cu scopul de a aprecia caracterul procesului patologic în encefal au depistat numai modificări de tipul tumefierii substanței cerebrale, pe când în encefalite și în epilepsie aceste metode paraclinice depistază modificări de focar, care pot declanșa crize epileptice.

Conform datelor științifice contemporane patogenia RE la copii de vârstă fragedă se lămurește cu tulburările licvorodinamice și cu hipoxie cerebrală, ce duce la instalarea edemului cerebral. Acidoza metabolică provoacă denaturarea structurilor proteice și duce la creșterea permeabilității membranelor cerebrale, ceea ce permite ionilor de sodiu să pătrundă în celulele nervoase ale encefalului fără piedică, favorizând edemația și diminuarea pragului convulsiv. În așa mod se instituie un cerc vicios, care provoacă tulburări a circulației hemodinamice și hipoxie cerebrală. Paralel cu tulburările hipodinamice și cu hipoxia cerebrală crește permeabilitatea vaselor sanguine cerebrale, care provoacă hemoragii per diapedeză și care contribuie la creșterea hidrofilității țesutului cerebral.

În paroxisme convulsive febrile la pacienți apar și tulburări considerabile de respirație. Acidoza respiratorie mărește dereglările metabolice, iar alcaloza diminuează pragul de excitare neuronală.

Creșterea producerii de căldură în accesele convulsive febrile condiționează hipertermie, care la rândul ei intensifică hipoxia cerebrală și creează pericolul de apariție a deficitului energetic, la care este foarte sensibil encefalul și miocardul pacienților cu RE.

În edemul cerebral la pacienții cu RE apar și tulburări ale metabolismului hidroelectrolitic, care este

foarte vulnerabil. Tulburările electrolitice se agravează în legătură cu disfuncțiile sistemului hipotalamo-hipofizar-suprarenal, care în ultima instanță produce distrofia verigii caudale.

Concluzii:

1. Reacțiile encefalice (RE) la copii de vârstă fragedă apar în legătură cu hipertermia provocată de diverse maladii infecțioase, virale și toxice și, se manifestă clinic prin convulsii musculare febrile clonice sau clonico-tonice, deseori fără localizare strictă, iar uneori se manifestă și prin forme delirante sau prin forme de "rău epileptic".

2. De regulă, RE în majoritatea cazurilor sunt precedate de neliniște, alarmă, tremur și secuze musculare, iar la examenul obiectiv al sistemului nervos se depistază semne organice (exagerarea reflexelor osteotendinoase, nistagmus, diminuarea reacțiilor fotopupulare, "scânteierea" reflexelor patologice, iar în formele delirante la pacienții cu aceste reacții encefalice apar iluzii și halucinații vizuale, auditive etc., iar în stările de "rău epileptic" lipsesc reacțiile fotopupulare, apare atonie, areflexie și reflexe patologice, care la unii pacienți dispar în primele 24 de ore, iar la alții peste 2-5 zile după cuparea acceselor febrile).

3. În majoritatea cazurilor diagnosticul RE este dificil și necesită diferențierea lor cu epilepsia și cu encefalitele.

4. Chestiunile referitoare la RE la copiii de vârstă fragedă descrise mai sus nu sunt definitive, necesită aprecierea particularităților manifestărilor clinice și explicații patogenetice științifice.

Bibliografie

1. Ioan Tansanu: Convulsii și epilepsia copilului. *Pediatrie vol.II*, Chișinău, 1995, pag. 79-95.
2. K. Kellerman. Lecția 1. Epilepsia generalizată la copii și adolescenți. A doua conferință a Ligii de combatere a Epilepsiei din Republica Moldova cu participare Internațională, Chișinău, 23 septembrie, 1996.
3. K. Kellerman. Lecția 2. Crize non-epileptice la copii și adolescenți. A doua conferință a Ligii de combatere a Epilepsiei din Republica Moldova cu participare Internațională, Chișinău, 23 septembrie, 1996.
4. Salke-Kellerman. Lecția 3. Dezabilitatea Capacităților de Studiu la Copii cu Epilepsie. A doua conferință a Ligii de combatere a Epilepsiei din Republica Moldova cu participare Internațională, Chișinău, 23 septembrie, 1996.
5. Salke-Kellerman. Lecția 4. Epilepsia parțială la copii. A doua conferință a Ligii de combatere a Epilepsiei din Republica Moldova cu participare Internațională, Chișinău, 23 septembrie, 1996.
6. Mihail Gavriluc. Reacția encefalică. *Manualul: Neurologie și Neurochirurgie*, Chișinău, 2003, pag. 289-292.

MALADIA URECHII OPERATE. 1. NOȚIUNI DE ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE CLINICĂ A URECHII, CARACTERISTICA GENERALĂ A INFECȚIILOR CRONICE ȘI SUPURATIVE ALE MASTOIDULUI

Sergiu Vetrician – doctor în științe medicale,
IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

Urechea constă din două componente distincte: periferică (urechea externă, medie și internă) și centrală (nervul acustico-vestibular, căile de conducere și nucleii din trunchiul cerebral și aria corticală auditivă). Otita medie cronică supurativă este caracterizată prin modificări ireversibile ale mucoasei, prevalență de până la 2% din populație, potențial mare de complicații și rată mare de recurență după tratament. Colesteatomul se caracterizează prin agresivitate și invazivitate locală, provocând complicații grave (otoree, hipoacuzie, distrucție osiculară, vertij, paralizia nervului facial, meningită și abces intracranian). Tratamentul colesteatomului otologic este exclusiv chirurgical prin extirpare sau exteriorizare.

Cuvinte-cheie: urechea externă, urechea medie, urechea internă, otita medie, colesteatomul

Summary. Chronic ear disease. 1. Basics of clinical anatomy of the ear, the general characteristic of chronic suppurative infection of the mastoid

The ear consists of two distinct components: peripheral (external, middle and inner ear) and central (acoustic-vestibular nerve, pathways and nuclei in the brainstem and auditory cortical area). Chronic suppurative otitis media is characterized by irreversible changes of the mucosa, prevalence of up to 2% of the population, high potential complications and high rate of recurrence after treatment. Cholesteatoma is characterized by local aggressiveness and invasiveness, causing severe complications (otorrhea, hearing loss, destruction of ossicular chain, vertigo, facial nerve paralysis, meningitis and intracranial abscess). Treatment of otologic cholesteatoma is exclusively surgical - extirpation or exteriorization.

Key words: external ear, middle ear, inner ear, otitis media, cholesteatoma.

Резюме. Болезнь оперированного уха. 1. Основы клинической анатомии уха, общая характеристика хронических гнойных инфекционных заболеваний сосцевидного отростка

Ухо состоит из двух отдельных компонентов: периферийная часть (наружное, среднее и внутреннее ухо) и центральная часть (акустико-вестибулярный нерв, проводящие пути и ядра в стволе мозга и слуховой области коры). Хронический гнойный средний отит характеризуется необратимыми изменениями в слизистой оболочке, распространенностью до 2% населения, высоким потенциалом осложнений и высоким показателем рецидива после лечения. Холестеатома отличается местной агрессивностью и инвазивностью, вызывая серьезные осложнения (оторрея, потеря слуха, деструкция слуховых косточек, головокружение, паралич лицевого нерва, менингит и внутричерепной абсцесс). Лечение холестеатомы уха исключительно хирургическое - удаление или экстеризация.

Ключевые слова: наружное ухо, среднее ухо, внутреннее ухо, средний отит, холестеатома

Pentru a selecta o terapie rațională, îndeosebi chirurgicală, otorinolaringologii trebuie să cunoască anatomia, funcția și patologia organelor implicate și mecanismele afecțiunii. Înțelegerea mecanismelor maladiei permite selectarea tratamentului în funcție de necesitățile pacientului [1].

Această lucrare este primul articol dintr-o serie de articole de sinteză dedicate maladiei urechii operate. Scopul prezentei lucrări constă în caracteristica generală succintă a anatomiei și fiziologiei clinice a urechii, a infecțiilor cronice și supurative ale mastoidului.

Urechea se compune din două mari porțiuni distincte: periferică (urechea externă, medie și internă) și centrală (constituită din nervul acustico-vestibular, căile de conducere și nucleii din trunchiul cerebral și aria corticală auditivă) [2, 3].

Urechea externă este formată din pavilionul urechii și conductul auditiv extern (figura 1) [2, 3].

Pavilionul urechii este o plică tegumentară ce acoperă un cartilaj fibroelastic. În partea anterioară a concii se deschide, prin meat, conductul auditiv extern. Lobulul este situat la partea inferioară a pavilionului și este lipsit de schelet cartilagos. Tegumentul este foarte aderent de pericondrul feței externe a pavilionului. *Circulația* arterială provine din artera temporală superficială și din artera auriculară posterioară. Vasele sunt superficiale dar asigură o circulație bogată. Limfaticele drenează spre ganglionii preauriculari (pretragieni), retroauriculari (mastoidieni) și subauriculari (parotidieni). *Inervația* este asigurată de ramuri din plexul cervical superficial, nervul auriculo-temporal și de un ram senzitiv al nervului facial (VII) [2, 3].

Conductul auditiv extern este lung de aproximativ 2,5 cm, are o orientare din afară-înăuntru și puțin înainte, și descrie forma literei S atât în plan orizon-

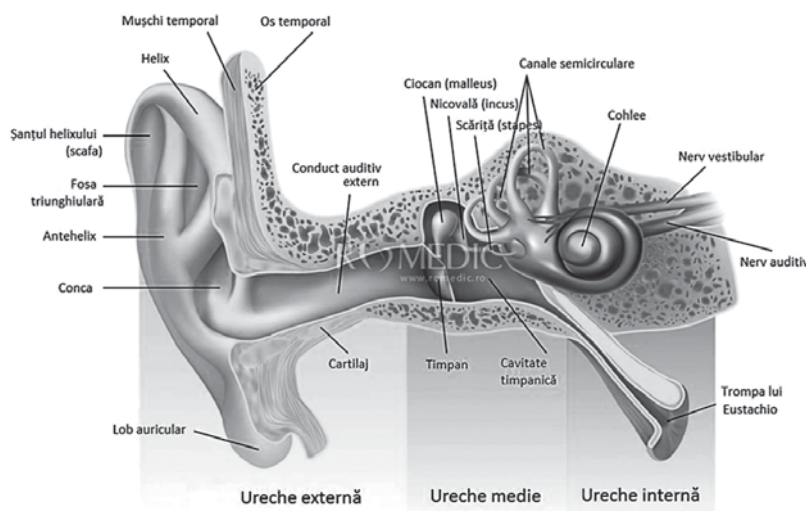


Figura 1. Anatomia clinică a urechii

tal, cât și în plan frontal. Superior se învecinează cu endocraniul, posterior cu apofiza mastoidă, anterior cu articulația temporo-mandibulară și inferior cu loja glandei parotide. Scheletul conductului este cartilagos pentru jumătatea externă și osos pentru cea internă. Conductul auditiv extern este căptușit cu un tegument foarte aderent la cartilaj. În jumătatea externă, conductul are foliculi piloși și glande care secretă cerumen. *Vascularizația* este asemănătoare pavilionului. *Inervația* este bogată, ramurile provin din nervul auriculo-temporal (V), facial (VII), pneumogastric (X) și din plexul cervical [2, 3].

Urechea medie se compune dintr-o cavitate centrală, denumită tympanum sau casa timpanului și anexele acesteia: trompa lui Eustachio (TE) și apofiza mastoidă [2, 3].

Casa timpanului are forma unei lentile biconcave, cu 6 pereți [2, 3].

Peretele extern are 2 porțiuni: una superioară, osoasă (zidul atical) și alta inferioară - membrana timpanului. Inserția membranei pe cadrul osos se face prin intermediul unui ligament (ligamentul lui Gerlach). În porțiunea superioară acest ligament se desprinde de osul timpanal și se răsfrânge spre centrul membranei timpanice (MT), pentru a se insera pe scurta apofiză a ciocanului. Se formează astfel două ligamente timpano-maleare, anterior și posterior, care împart MT în două regiuni inegale: cea superioară, situată deasupra ligamentelor și a scurtei apofize a ciocanului, este pars flacida sau membrana lui Shrapnell, ce cuprinde 1/5 din suprafață și, cea inferioară cu 4/5 din suprafață, care poartă numele de pars tensa, fiind partea "în tensiune". Mânerul ciocanului coboară în pars tensa de sus în jos și dinainte-înapoi, până la ombilic. De la ligamentul lui Gerlach până la mânerul ciocanului se întind fibre conjunctive ce oferă pars tensae rezistență și posi-

bilități vibratorii. La exterior, MT este acoperită cu tegument foarte subțire, pe fața ei internă se întinde epiteliul casei timpanului.

Peretele superior al casei este subțire, deseori dehiscent și vine în raport cu fosa cerebrală mijlocie, lobul temporal. Aceste raporturi explică posibilitatea apariției complicațiilor endocraniene în cazul supurațiilor urechii mijlocii.

Peretele inferior se învecinează cu golful venei jugulare.

Peretele posterior corespunde apofizei mastoide și prezintă orificiul de comunicare cu cavitățile aerate ale mastoidei (aditus ad antrum).

Peretele anterior prezintă în partea sa superioară orificiul timpanic al TE. Acest perete vine în raporturi cu articulația temporo-mandibulară și cu canalul carotidian.

Peretele intern vine în raport cu urechea internă și cu nervul facial și prezintă o proeminență centrală denumită promontorium. Deasupra acestuia se găsește un orificiu ovalar, fenestra vestibuli sau fereastra ovală (obturată de talpa scăriței), iar dedesubtul ei un alt orificiu, fenestra cochleae sau fereastra rotundă (obstruată de o membrană conjunctivă).

Conținutul casei timpanului este reprezentat de cele trei osișoare: ciocanul (malleus), nicovala (incus) și scărița (stapes), așezate din afară-înăuntru în ordinea descrisă. Osișoarele se articulează între ele. Ciocanul are un mâner inserat în stratul conjunctiv al MT, un col (pe care se inseră tendonul mușchiului tensor timpani) și un cap cu care se articulează nicovala. Nicovala are forma unui molar cu 2 rădăcini, una se sprijină pentru a realiza axul ei de rotație (apofiza scurtă a nicovalei), iar cealaltă se articulează cu capul scăriței (apofiza lungă sau descendentă a nicovalei). Scărița are forma unei scări de șa, prezentând un cap articular, un col ce servește la inserția mușchiului scări-

riței, două brațe care ajung la talpa ei (numită și platină scârței). Casa timpanului este străbătută de nervul coarda timpanului [2, 3].

Se disting două compartimente distincte, cu rol important în patologia infecțioasă a urechii medii: un spațiu superior, denumit atica sau epitimpanum și altul inferior, atrium sau mezotimpanum [2, 3].

Inervația senzitivă a casei se face de către o ramură a nervului glosofaringian (perechea a IX-a), iar vascularizația este asigurată de ramuri ale arterelor maxilară internă, meningee mijlocie, carotidă internă și auriculară posterioară [2, 3].

Trompa lui Eustachio sau tuba auditivă se întinde de la casa timpanului până la peretele lateral al rinofaringelui. Ea are o porțiune osoasă spre urechea medie și una cartilagineasă spre faringe. La unirea celor două porțiuni se găsește o îngustare, istmul. TE este închisă în repaus, se deschide odată cu contracția mușchiiului peristafilin extern în timpul deglutiției [2, 3] și are cel puțin trei funcții fiziologice: 1) protecția urechii medii de modificările presiunii și secrețiile nazo-faringiene, 2) drenarea secrețiilor urechii medii în nazo-faringe și 3) ventilația urechii medii pentru echilibrarea presiunii cu presiunea atmosferică [4].

Osul mastoid, alături de oasele timpanice, scuamos și petros, formează osul temporal. Un număr de structuri importante sunt localizate în interior sau traversează osul temporal. Osul temporal este localizat între osul occipital posterior, osul parietal superior, osul sfenoid anterior medial și țesuturile moi ale gâtului inferior. Mastoidul are o căptușeală osoasă corticală de grosime variabilă compusă din numeroase septuri osoase, care formează un sistem de celule cu aer similar ca aspect sinusului paranasal etmoid [2, 3].

Apofiza mastoidă prezintă o serie de cavități aerate, căptușite de o mucoasă subțire aplicată direct pe os, celulele mastoidiene. Toate celulele comunică între ele și în final cu antrul mastoidian, care este cea mai mare celulă și care există de la naștere. Antrul comunică în partea sa anterioară cu casa timpanului. Apofiza mastoidă vine în raport superior cu fosa cerebrală mijlocie, intern cu urechea internă, cu sinusul venos sigmoidian (sau lateral) și cu fosa cerebeloasă. În exterior este acoperită de tegumente, pe fața ei inferioară se inseră mușchii digastric și sterno-cleido-mastoidian. Anterior, mastoida vine în raporturi cu casa timpanului și nervul facial (perechea a VII-a) [2, 3].

Urechea internă este situată în stânca temporalului, în interiorul unor cavități săpate în osul petros și care poartă numele de labirint osos. Aceste cavități sunt umplute cu un lichid (perilimfă) în care plutește labirintul membranos - purtătorul organelor neuro-senzoriale acustice și vestibulare [2, 3].

Labirintul osos este format dintr-o cavitate centrală denumită vestibul. În peretele extern al vestibulului se deschide fereastra ovală, în cel anterior un tub răsucit denumit cohlea sau melcul, iar posterior cele trei canale de formă semicirculară (canalele semicirculare), situate fiecare în câte un plan al spațiului: frontal, sagital și orizontal [2, 3].

Tubul cohlear este împărțit în trei compartimente pe toată lungimea sa, de către lama spirală (prominență osoasă situată intern), membrana bazilară (care continuă lama spirală până la peretele extern al cohleei) și membrana lui Reissner (care se inseră pe lama spirală și ajunge la peretele extern al cohleei la un nivel superior față de membrana bazilară): sca-

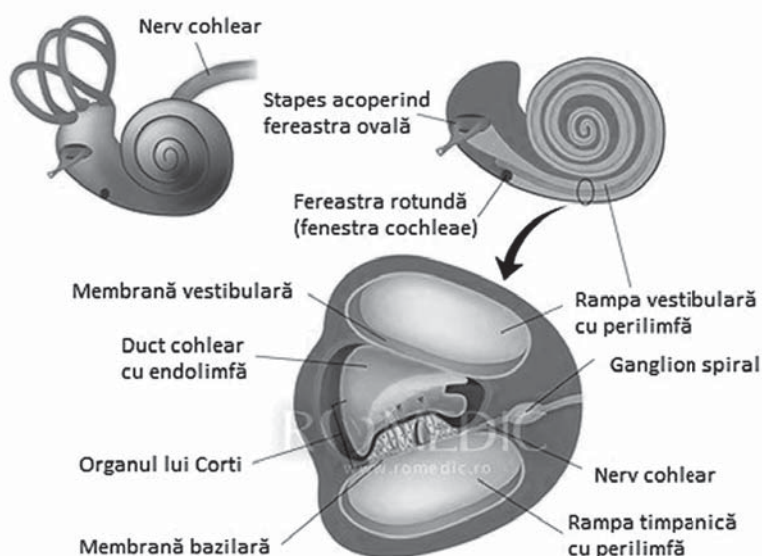


Figura 2. Structura cohleei

la sau rampa vestibulară, scala sau rampa timpanică (ele comunică una cu cealaltă la vârful cohleei), iar între cele două rampe se află canalul cohlear. Acesta din urmă conține organul lui Corti, care are ca elemente fundamentale celulele ciliate neurosenzoriale auditive, așezate în 4 rânduri. Organul lui Corti transformă vibrațiile mecanice ale membranei bazilare în impulsuri neuronale care ajung prin nervul auditiv și trunchiul cerebral la creier. În contact cu cilii acestor celule se găsește membrana tectoria, formațiune gelatinoasă cu densitatea egală cu cea a lichidului endolimfatic care umple canalul cohlear. Terminațiile nervului cohlear înconjoară partea bazală a celulelor auditive (figura 2) [2, 3].

Labirintul membranos vestibular este alcătuit din două vezicule situate în cavitatea vestibulară, *utrícula* și *saccula*, care au organe senzoriale, așa-numitele macule, unde celulele ciliate sunt acoperite de o masă gelatinoasă în care plutesc cristale dense de calciu, otoliții. În utriculă se deschid cele trei *canale* semicirculare membranoase: superior sau frontal, posterior sau sagital și extern sau orizontal. Fiecare canal prezintă două capete, dintre care unul dilatat (ampula), unde se găsește elementul neurosenzorial format din celule ciliate acoperite de o capsulă gelatinoasă ce obstruează lumenul canalului (cupula) [2, 3].

Terminațiile nervului vestibular înconjoară celulele neurosenzoriale și se adună pentru a forma ramura vestibulară a nervului acusticovestibular (perechea a VIII-a). Toate veziculele și canalele labirintului membranos comunică între ele și la rândul lor cu ductul și cu sacul endolimfatic, situat pe fața posterioară a stâncii temporale, sub meninge [2, 3].

Noțiuni de fiziologie a urechii. Denumirea de analizor acusticovestibular se datorește celor două funcții pe care urechea le îndeplinește: auditivă și vestibulară [2, 3].

Funcția auditivă este realizată de toate cele trei

segmente ale urechii. Pavilionul și conductul auditiv extern concentrează undele sonore și le conduc spre membrana timpanică, care vibrează sub presiunea energiei sonore. Vibrațiile sunt conduse până la urechea internă prin lanțul de osișoare. Mecanismul delicat al urechii medii are rostul de a reduce pierderile enorme de energie care se produc la trecerea acesteia din mediul gazos (aerul) în mediul lichid (lichidul perilimfatic) (figura 3) [2, 3].

TE are menirea de a menține aerul din casa timpanului la același nivel de presiune cu cel din mediul extern, pentru ca MT să-și păstreze poziția de echilibru și să poată vibra liber. Aerisirea urechii medii se face odată cu fiecare deglutiție, când trompa se deschide [2, 3].

Urechea internă primește undele de presiune prin fereastra ovală. Aceste unde se transmit prin rampa vestibulară, apoi prin cea timpanică până la membrana care închide fereastra rotundă și, fiind elastică, permite deplasările lichidului. În plus, mișcările se transmit canalului cohlear și organului lui Corti, unde celulele auditive ciliate transformă energia mecanică în impuls nervos, prin mecanisme bio-electrice. Impulsul străbate nervul cohlear și este condus până la aria auditivă corticală [2, 3].

Funcția aparatului vestibular participă la păstrarea echilibrului, alături de sensibilitatea proprioceptivă și de văz. Funcționarea aparatului vestibular este subconștientă, iar modalitatea sa de intervenție este reflexă și are loc de obicei în etajele inferioare ale encefalului. Excitanții fiziologici sunt reprezentați de poziția sau mișcările capului în spațiu, receptorii fiind astfel situați încât orice poziție sau mișcare a capului determină impresionarea unei zone senzoriale. Integrarea excitațiilor periferice se face la nivelul trunchiului cerebral, unde nucleii vestibulari au conexiuni multiple, fapt care explică complexitatea clinică a sindromului vestibular. În ultimă instanță, funcționarea

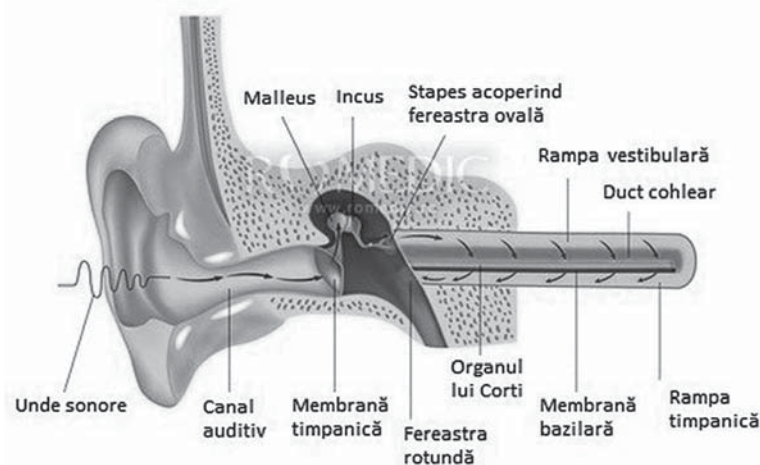


Figura 3. Transmiterea vibrațiilor sonore

aparaturii vestibular se exercită asupra reflexelor de postură, prin intermediul modificărilor de tonus muscular, modificări care se manifestă clinic doar atunci când excitația este prea puternică sau când se produce un dezechilibru între cele două vestibule [2, 3].

Termenul *maladia cronică a urechii* cuprinde o gamă largă de entități clinice, inclusiv otită medie cronică, otita medie cronică supurativă (cu și fără colesteatom), mastoidita cronică, tîmpanoscleroza și granulomul de colesterol [5].

Otita medie este definită ca ”o inflamație a urechii medii, fără referire la etiologie sau patogeneză”, este o afecțiune multifactorială, cu multiple fațete, care se manifestă în urechea medie, mastoid și TE. Leziunea are un impact semnificativ asupra sănătății, este determinată până la 2% din populație [1, 4, 6] și se estimează că există peste 3 milioane de vizite anuale a pacienților în SUA pentru această afecțiune [4]. Afecțiunea este rezultatul predominării acțiunii agresive asupra sistemului de apărare al organismului, gradul căreia depinde de balanța a două forțe opuse - boală și sistemul imunologic de apărare. Otita medie este o afecțiune dinamică în care unele forme duc la dezvoltarea altor forme, rezultând uneori în complicații și sechele grave. Concomitent cu factorii locali, acest proces este influențat direct nu numai de structurile anatomice adiacente, dar și de relația gazdă-mediu [1, 6].

Otita medie cronică supurativă (OMCS) este o leziune a urechii medii și/sau a mastoidului cu modificări ireversibile ale mucoasei sau cu infecție, care durează peste 3 luni. Particularitatea distinctivă a acestui proces reprezintă simptomele lent progresive care constau în hipoacuzie și infecții recurente. OMCS este caracterizată prin otoree cronică purulentă, intermitentă sau persistentă prin MT perforată. Afecțiunea poate fi asociată cu colesteatom, are un potențial mare de complicații și o rată mare de recurență după tratament [4, 6, 7].

OMCS are un potențial mare de complicații, cele mai frecvente fiind complicațiile intratemporale (perforația MT, mastoidita acută, paralizia nervului facial, labirintita acută, fistula labirintină, petrosita acută), extratemporale (abces subperiosteal) și intracraniene (meningita acută, abcesul epidural, empiemul subdural, abcesul cerebral, tromboza sinusurilor venoase laterale și hidrocefalia otică) [4].

Odată cu introducerea tratamentului cu antibiotice moderne, incidența acestor complicații a scăzut dramatic. Cu toate acestea, ratele de mortalitate la pacienții cu complicații otogenice intracraniene rămân importante, variind între 10 și 31% [4].

Colesteatomul (sau mai corect cheratomul) este o afecțiune benignă histologic. Cu toate acestea, com-

portamentul natural poate fi caracterizat prin proprietăți locale agresive și invazive, ca urmare a exfolierii progresive a materialului cheratinos, și provocarea complicațiilor grave prin erodarea structurilor adiacente. Afecțiunea este asociată cu morbiditate semnificativă și mortalitate ocazională. Colesteatomul auditiv, în funcție de fiziopatologie, poate fi clasificat în congenital sau dobândit. Colesteatomul congenital este cauzat de țesut epitelial congenital rezidual în urechea medie sau în alte părți ale osului temporal, care apare ca o structură chistică albă sau ca folii de țesut. Cel mai frecvent loc al colesteatomului congenital, în faza inițială, este urechea medie în cadranel anteriosuperior al mezotimpanului. Boala frecvent se extinde în spațiul atic anterior sau în porțiunea posteriosuperioară a mezotimpanului și poate invadea, de asemenea, recesul facial, sinusul timpanului și spațiul atic (epitimpanul) [4, 8, 9].

Modificările principale osiculare sunt eroziunea superstructurii scăriței, stenoza semnificativă sau țesut de granulație în spațiul urechii medii [14].

Colesteatomul dobândit, divizat în primar și secundar, este un proces distructiv care reprezintă etapele finale ale afecțiunii cronice a urechii medii. Colesteatomul dobândit poate fi o sechelă a maladii urechii medii (disfuncția TE, OMCS etc.) sau poate apărea după implantarea epitelului în urma traumelor sau intervențiilor chirurgicale la urechea medie, canalul urechii sau mastoidei. Colesteatomul dobândit poate fi prezent oriunde în urechea medie, se poate extinde în orice parte a osului temporal și în afara acestuia, poate duce la numeroase complicații, inclusiv otoree intratabilă, hipoacuzie profundă, distrucție osiculară, vertij, paralizia nervului facial, meningită și abces intracranian [8, 10, 11].

Există mai multe clasificări ale colesteatomului, însă cele mai utile din punct de vedere clinic sunt următoarele două clasificări.

Clasificarea colesteatomului în funcție de prezența sau absența infecției [8]:

- Colesteatom fără asociere cu infecție.
- Colesteatom asociat cu infecție acută (cu sau fără otoree) sau cronică (OMCS).

Clasificarea colesteatomului în baza localizării și extinderii (figura 1) [8]:

- Etapa 1 - colesteatom limitat la urechea medie (hipo- și mesoepitimpanum) fără eroziunea lanțului osicular.
- Etapa 2 - colesteatom limitat la urechea medie (hipo- și mesoepitimpanum) cu eroziunea unui sau mai multor osișoare.
- Etapa 3 - implicarea urechii medii și sistemului de celule cu aer mastoideene fără eroziunea lanțului osicular.

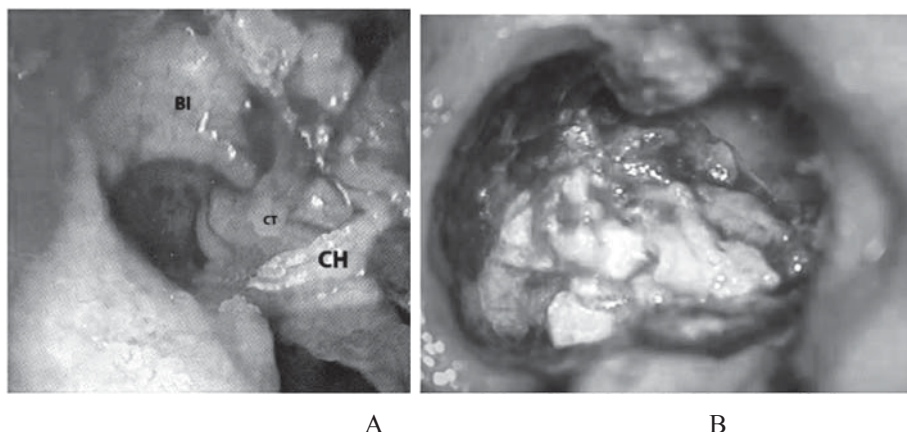


Figura 4. Aspect intraoperator de colesteatom: A - colesteatom (CH) limitat atical, BI – corpul nicovalei, CT – colobulul chorda tympani; B - colesteatom extins cu erodarea osișoarelor [12].

- Etapa 4 - implicarea urechii medii și sistemului de celule cu aer mastoidiene cu eroziunea unui sau mai multor osișoare.

- Etapa 5 - colesteatom extensiv a urechii medii, mastoidului și altor porțiuni ale osului temporal, total inaccesibil pentru îndepărtarea chirurgicală, cu unul sau mai multe osișoare implicate; fistula labirintului este sau nu este prezentă.

- Etapa 6 - colesteatom extensiv a urechii medii, mastoidului, altor porțiuni ale osului temporal și extindere dincolo de osul temporal, total inaccesibil pentru îndepărtarea chirurgicală, cu unul sau mai multe osișoare implicate; fistula labirintului este sau nu este prezentă.

Colesteatomul dobândit poate fi primar și secundar. Colesteatomul dobândit primar se prezintă fără dovezi de perforare sau infecții preexistente. Acesta este numit și colesteatom atic, deoarece apare în pars flaccida a MT. Colesteatomul dobândit secundar include leziunea formată ca rezultat a perforației traumatice (sau iatrogene) sau infecției MT. Există 4 mecanisme pentru patogeneza colesteatomului dobândit: invaginația pars flaccida, perforarea MT cu creștere interioară, hiperplazia celulelor bazale și metaplasia mucoasei [4, 9].

Nu există nici un tratament medical conservator pentru colesteatom. În majoritatea cazurilor, este necesară intervenția chirurgicală, fie extirpare sau exteriorizare. Colesteatomul rezidual este definit ca persistența bolii după îndepărtarea incompletă la o procedură anterioară. Colesteatomul recurent reprezintă o leziune nou formată, rezultată de la dezvoltarea unui nou buzunar de retracție în urechea medie, epitimpan sau recesul facial [4, 13, 14, 15].

În concluzie, urechea constă anatomic din două componente distincte mari: porțiunea periferică (urechea externă, medie și internă) și porțiunea centrală (nervul acusticovestibular, căile de conducere și nucleii din trunchiul cerebral și aria corticală auditivă).

OMCS este caracterizată prin modificări ireversibile ale mucoasei, cu o prevalență de până la 2% din populație, potențial mare de complicații, inclusiv grave, și rată mare de recurență după tratament. Colesteatomul, deși este o afecțiune benignă histologic, se caracterizează prin agresivitate și invazivitate locală, provocând complicații grave (otoree intratabilă, hipoacuzie profundă, distrucție osiculară, vertij, paralizia nervului facial, meningită și abces intracranian). Tratamentul colesteatomului otologic este exclusiv chirurgical prin extirpare sau exteriorizare (figura 4).

Bibliografie

1. Goycoolea M.V. Mastoid and tympanomastoid procedures in otitis media: classic mastoidectomy (simple, modified, and radical) and current adaptations; open-cavity, closed-cavity, and intact-bridge tympanomastoidectomy. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 1999, vol. 32, no. 3, p. 513-523.
2. Alberti P.W. The anatomy and physiology of the ear and hearing. In: Occupational exposure to noise evaluation, prevention and control. Goelzer B., Hansen C., Sahrndt G. (Eds.). Dortmund, Germany: World Health Organization, 2001, p. 53-62.
3. Maroonroge S., Emanuel D., Letowski T. Basic anatomy of the hearing system. In: Helmet-mounted displays: Sensation, perception and cognition issues (Rash C.E., Russo M.B., Letowski T.R., Schmeisser E.T. (Eds.). 1st edition. U.S. Army aeromedical Research. 2009, p. 279-306.
4. Glasscock M.E., Gulya A.J. Glasscock-Shambaugh SURGERY of the EAR. 5th Edition. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc., 2003, 808 p.
5. Haynes D.S. Surgery for chronic ear disease. *Ear. Nose. Throat. J.* 2001, vol. 80, no. 6, suppl., p. 8-11.
6. Nadol J., Staecker H., Gliklich R. Outcomes assessment for chronic otitis media: the Chronic Ear Survey. *Laryngoscope.* 2000, vol. 110, no. 3, pt. 3, p. 32-35.
7. Baumann I., Gerendas B., Plinkert P. et al. General and disease-specific quality of life in patients with chronic suppurative otitis media - a prospective study. *Health. Qual. Life. Outcomes.* 2011, vol. 9, article 48.

8. Bluestone C.D. Chapter 5. Mastoidectomy and cholesteatoma. In: Surgical Atlas of Pediatric Otolaryngology. Bluestone C.D., Rosenfeld R.M. (Eds.). Hamilton, London: BC Decker Inc, 2002, p. 91-117.
9. Shohet J.A., de Jong A.L. The management of pediatric cholesteatoma. Otolaryngol. Clin. North. Am. 2002, vol. 35, no. 4, p. 841-851.
10. Mor N., Finkel D., Hanson M. et al. Middle Ear Cholesteatoma Treated with a Mastoidectomy: A Systematic Review of the Measures Used. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2014, vol. 151, no. 6, p. 923-929.
11. Sayles M., Kamel H., Fahmy F. Operative management of external auditory canal cholesteatoma: case series and literature review. J. Laryngol. Otol. 2013, vol. 127, no. 9, p. 859-866.
12. Nikolopoulos T., Gerbesiotis P. Surgical management of cholesteatoma: the two main options and the third way - atticotomy/limited mastoidectomy. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2009, vol. 73, no. 9, p. 1222-1227.
13. Syms M.J., Luxford W.M. Management of cholesteatoma: status of the canal wall. Laryngoscope. 2003, vol. 113, no. 3, p. 443-448.
14. Shirazi M., Muzaffar K., Leonetti J. et al. Surgical treatment of pediatric cholesteatomas. Laryngoscope. 2006, vol. 116, no. 9, p. 1603-1607.
15. Sheehy J.L., Robinson J.V. Cholesteatoma surgery at the otologic medical group: residual and recurrent disease. A report on 307 revision operations. Am. J. Otol. 1982, vol. 3, no. 3, p. 209-215.

MALADIA URECHII OPERATE. 2. TEHNICILE CHIRURGICALE DE MASTOIDECTOMIE

**Sergiu Vetricean – doctor în științe medicale,
IMSP Spitalul Clinic Republican**

Rezumat

Lucrarea scoate în evidență obiectivele și metodele principale ale tratamentului chirurgical a pacienților cu otită medie cronică supurativă cu sau fără colesteatom, definește indicațiile și contraindicațiile pentru tratament, descrie principalele complicații ale mastoidectomiei. Procedurile cu cavitatea deschisă sunt recomandate și considerate „standardul de aur” pentru otita medie cronică avansată sau complicată și la pacienții cu dificultăți de complianță. Procedurile cu cavitatea închisă au un nivel scăzut de risc pentru otoree, dar un risc crescut de colesteatom recurent/rezidual. Rata globală de complicații după mastoidectomie este de 31,9%, însă incidența complicațiilor grave este redusă.

Cuvinte-cheie: mastoidectomia simplă, mastoidectomia radicală, mastoidectomia radicală modificată, otoendoscopia.

Summary. Chronic ear disease. 2. Mastoidectomy surgical techniques

This paper highlights the main objectives and methods of surgical treatment of patients with chronic suppurative otitis media with or without cholesteatoma, defines indications and contraindications for treatment, describe the main complications of mastoidectomies. Open cavity procedures are recommended and considered the "gold standard" for advanced or complicated chronic otitis media and for patients with compliance difficulties. Closed cavity procedures have low risk for otorrhea, but an increased risk of recurrent/residual cholesteatoma. The overall rate of complications after mastoidectomy is 31,9%, but the incidence of serious complications is low.

Key words: mastoidectomy, radical mastoidectomy, modified radical mastoidectomy, otoendoscopy

Резюме. Болезнь оперированного уха. 2. Хирургические методы мастоидэктомии

Работа освещает основные задачи и методы хирургического лечения больных с **хроническим** гнойным средним отитом с или без холестеатомы, показания и противопоказания для лечения, основные осложнения мастоидэктомии. Процедуры с открытой полостью рекомендуются и считаются "золотым стандартом" для лечения поздних и осложнённых форм хронического среднего отита и для пациентов с трудностями соблюдения лечебного режима. Процедуры с закрытой полостью имеют низкий риск отореи и высокий риск остаточной/рецидивирующей холестеатомы. Общая частота осложнений после мастоидэктомии составляет 31,9%, но показатель серьезных осложнений является низким.

Ключевые слова: простая мастоидестомия, радикальная мастоидектомия, модифицированная радикальная мастоидектомия, отоэндоскопия.

Obiectivele principale ale tratamentului chirurgical la pacienții cu otită medie cronică supurativă (OMCS) cu sau fără colesteatom sunt similare la co-

pii și adulți: eradicarea afecțiunii progresive, formarea unei urechi sigure și uscate cu capacitate de autocurățare, modificarea anatomiei compartimentului tim-

panomastoid pentru prevenirea leziunii recurente și reziduale, menținerea sau restaurarea mecanismului de transmisie sonoră [1, 2].

Există trei proceduri tradiționale pentru realizarea acestor obiective: 1) mastoidectomia simplă (corticală, completă), 2) mastoidectomia radicală modificată (MRM) și 3) mastoidectomia radicală (MR). A patra procedură – timpanomastoidectomia – combină mastoidectomia simplă cu o procedură chirurgicală a urechii medii, care include adesea o timpanoplastie, adică timpanomastoidectomie cu timpanoplastie. Obiectivele acestei proceduri, pe lângă eradicarea bolii, sunt menținerea intactă a pereților posterior și superior ai canalului auditiv extern (CAE), menținerea sau reconstrucția membranei timpanice (MT) și a lanțului osicular (osiculoplastie) [1, 3]. Aceste proceduri pot fi subcategorizate în două tipuri: cu cavitatea deschisă (CWD) sau cu cavitatea închisă (CWU) [3].

Procedurile CWD (MR sau MRM) sunt recomandate și considerate de mulți otologi „standardul de aur” pentru afecțiunea avansată, OMC complicată sau la pacienții pierduți din urmărire, cu beneficiu maxim pentru pacient pe termen lung, chiar în pofida problemelor acestora (infecții recurente, necesitatea în asistența medicală periodică îndelungată pentru curățarea cavității, restricții în activitatea socială) [4, 5, 6].

Procedurile CWU, dimpotrivă, au un nivel scăzut de risc pentru otoree, dar un risc crescut de colesteatom recurent/rezidual (30-63%), situat în zone greu de vizualizat în timpul operației [7]. Cu toate acestea, procedura chirurgicală CWD este sigură, necesită foarte puține îngrijiri și este potrivită pentru pacienții care au dificultăți de complianță cu respectarea îngrijirilor postchirurgicale din cauza situațiilor sociale, personale sau geografice [8, 9].

Crearea unei cavități mastoide uscate și cu capacitate de auto-curățare implică intervenții chirurgicale extinse. Locul principal a tracturilor celulelor de aer reziduale care contribuie la scurgerea cavităților în timpul intervenției chirurgicale de revizuire a mastoidului sunt zonele retrolabirintine și supralabirintine [2]. Celulele de aer sunt cel mai frecvent localizate în unghiul sino-dural, creasta facială mare, tegment și apexul mastoidian [10]. Tehnica chirurgicală trebuie să elimine aceste tracturi ale celulelor de aer la pacienții cu afecțiune severă. Accesul larg prevede expunerea perfectă a epitimpanului, regiunilor retrolabirintine și supralabirintine care sunt exteriorizate cu celelalte cavități deschise. Rezultatele auditive obținute pe termen lung în urma chirurgiei cu peretele intact nu sunt semnificativ mai bune, decât după chirurgia cu cavitate deschisă, chiar în pofida menținerii stării anatomice mai normale a urechii medii [2].

Decizia privind selectarea tehnicii chirurgicale a

colesteatomului mastoidian trebuie să se bazeze pe necesitățile pacientului și experiența chirurgului [2]. Imaginile radiografice, de obicei, nu sunt necesare în diagnosticul de colesteatom, dar pot oferi informații utile pentru planificarea tratamentului. Tomografia computerizată (TC) este modalitatea de alegere pentru detectarea defectelor osoase cauzate de colesteatom. Fistulele labirintice, eroziunile osiculare, ale canalului falopian, scutale sau tegmentale pot fi demonstrate frecvent pe scanograma TC. O TC a oaselor temporale cu 1-1,5 mm grosime, cu fereastra osoasă axială și coronală mărită este studiul preferat [3, 11].

În general, selectarea între chirurgia deschisă și închisă se bazează pe gradul de pneumatizare a osului temporal și gradul de extindere a colesteatomului. Indicație majoră pentru chirurgia cu peretele canalului intact este pneumatizarea extinsă, dar cu colesteatom localizat. Celelalte cazuri sunt tratate cu tehnica deschisă [2, 12].

Mastoidectomia simplă, completă sau corticală, constă din deschiderea și drenarea cortexului mastoid și a unei părți din celulele inferioare de aer. Disecția poate fi superficială sau poate trece la antrumul mastoidian. Mastoidectomia completă sau a peretelui canalului mastoidian necesită înlăturarea tuturor celulelor mastoide cu aer, epitimpanului, sinusului sigmoid, platoului dural presigmoidian cu preservarea pereților posterior și superior ai CAE [13, 14].

Deoarece OMC implică urechea medie și mastoidul, este frecvent necesar de a aborda ambele cavități - timpanomastoidectomia. Dacă peretele posterior rămâne intact și ambele cavități sunt prelucrate independent, procedura este numită CWU, mastoidectomie cu peretele CAE intact sau timpanomastoidectomie cu cavitate închisă. Aceste proceduri sunt preferate, deoarece previn o cavitate mastoidă deschisă și sunt efectuate în cazul în care este o posibilitate bună de eradicare a bolii (primul obiectiv al mastoidectomiei) și în cazul pneumatizării suficiente a mastoidului pentru a permite o procedură sigură [14].

Procedurile care implică îndepărtarea peretelui posterior al CAE sunt cunoscute ca CWD sau mastoidectomia cu cavitate deschisă. Acestea includ procedura Bondy, timpanomastoidectomia cu epitimpanul intact, MRM și MR [14, 15, 16].

Indicațiile pentru mastoidectomia simplă [1, 15]:

- osteita mastoidă acută, cu sau fără abces subperiostal (sau alte extensii în osul temporal),
- OMCS (și mastoidită) când managementul non-chirurgical nu este reușit,
- colesteatomul (cu sau fără OMCS) cu extindere în celulele de aer mastoide,
- implant cohlear, în care timpanotomia posterioară este parte a procedurii,

- alte motive: decompresia nervului facial, labirintectomia translabirintică, neoplasm și trauma mastoidiană.

Mastoidectomia fără peretele canalului mastoidian include o mastoidectomie completă concomitent cu înlăturarea peretelui canalului auditiv osos extern superior și posterior. MT este reconstruită pentru a separa mucoasa urechii interne de cavitatea mastoidă și canalul urechii [15].

Mastoidectomia radicală modificată este identică cu o mastoidectomie fără peretele canalului auditiv cu excepția spațiului urechii medii și a MT native care nu sunt manipulate [13]. Cavitatea mastoidă, epitimpanul și CAE sunt exteriorizate într-o cavitate comună, care ar putea fi inspectată și curățată pentru tot restul vieții pacientului. MT este menținută sau grefată [1, 15]. O caracteristică principală a MRM este îndepărtarea completă a peretelui posterior a CAE [15]. Toate celulele de aer timpanomastoide bolnave sunt îndepărtate extins, exenterate și exteriorizate la CAE cu crearea unei cavități bine construite, reconstrucția urechii medii, menținerea sau grefarea MT. Tehnica CWD formează o cavitate mastoidă care, după vindecarea inițială, necesită intervenție minimă, este ușor accesibilă pentru controlul recurenței leziunii și a doua operație programată nu este necesară. După acest tip de chirurgie, urechea nu este anatomic sau fiziologic normală și poate necesita o intervenție de revizuire pentru infecții recurente sau recurența afecțiunii [2, 17].

Operație Bondy este un tip de MRM în care cavitatea mastoidiană este exteriorizată fără a deranja lanțului osicular intact și pars tensa. Este indicată în cazurile de colesteatom epitimpanic cu lanț osicular intact, pars tensa normală și auz bun. Avantajele acestei tehnici sunt intervenția chirurgicală într-o singură etapă cu păstrarea nivelului auditiv preoperator, ceea ce nu este posibil cu orice altă procedură [15, 16, 18].

Starea cavității după MRM, evaluată prin micro-otoscopie și/sau oto-endoscopie, a fost clasificată după cum urmează:

1. Stabilă: cavitate sănătoasă fără a necesita debridare sau tratament de orice fel, de autocurățare și stabilizare.
2. Extragerea parafinelor: este necesară doar îndepărtarea cerumenului din cavitatea mastoidiană fără dovezi de țesut anormal sau infecție.
3. Debridarea: cavitatea necesită debridare sau tratament local din cauza țesutului anormal sau infecției.
4. Revizuirea: starea cavității necesită revizuire chirurgicală în cazul managementului conservator eșuat și a existenței unei probleme corectabile chirurgicale [8].

Tehnica de MRM are ca scop prevenirea colesteatomului recurent sau rezidual, concomitent cu conservarea sau reconstrucția mecanismului osicular pentru restabilirea auzului [17, 19].

Indicațiile MRM sunt următoarele [1, 13, 15]:

- colesteatom congenital sau dobândit cu extindere la celulele mastoidiene aeriene care nu poate fi gestionat eficient utilizând metoda mai preferată de timpanomastoidectomie cu peretele superior intact al CAE;
- OMCS și mastoidită când metodele non-chirurgicale nu sunt eficiente și mastoidectomia simplă nu poate efectua aerarea adecvată între urechea medie și cavitatea mastoidă;
- extensia colesteatomului în spațiul urechii medii;
- colesteatom în urechea unică funcțională;
- pacienților cu stare generală de sănătate bună, cu risc anestezic și pacienților la care urmărirea în dinamică este problematică.

Decizia de eliminare a peretelui CAE este făcută intraoperator în cazurile: (1) defectului CAE posterior non-reconstructibil, (2) fistulei labirintice unde matricea nu a putut fi rezecată primar și (3) obstrucționării fosei mijlocii a dura mater situată inferior, care limitează accesul epitimpanic [13].

Mastoidectomia radicală cu peretele canalului intact îmbunătățită cu timpanoplastie cu grefă este o tehnică nouă cu capacitatea de a menține sau restabili la maximum structurile fiziologice normale și funcția auditivă a urechii medii și CAE [20].

Mastoidectomia radicală creează o cavitate comună care constă din urechea medie, epitimpanum, cavitatea mastoidă și CAE. Este o operație efectuată pentru a elimina toată urechea medie și boala mastoidului prin îndepărtarea completă a mucoasei, MT, spațiului inelar, ciocanului și nicovalei, exteriorizând astfel urechea medie. TE este frecvent obliterată cu țesut moale (sau os) pentru a reduce riscul otoreei cronice. O grefă cutanată poate fi plasată în urechea medie pentru a reduce riscul de otoree. Procedura este efectuată la pacienții cu disfuncție severă a TE, afecțiune ireversibilă a urechii medii, colesteatom inoperabil sau tumori [1, 13, 15].

Indicațiile MR:

- colesteatom extins, congenital sau dobândit, când o procedură mai puțin radicală nu este posibilă,
- complicații intracraniene supurative ale colesteatomului sau OMCS (și mastoidită) când o procedură mai puțin radicală (timpanomastoidectomia cu calea de abord CWU) nu poate controla leziunea [1, 15].

Contraindicațiile mastoidectomiei [13, 14]:

1. Condițiile medicale care nu permit anestezia generală.

2. Mastoida slab pneumatizată, sclerotică care poate complica operația, datorită identificării mai dificile a unor repere anatomice (capsula otică, nervul facial).

3. Dislocare anterioară a sinusului sigmoid și tegmentul coborât, variante anatomice care pot fi identificate preoperator prin scanarea TC a osului temporal.

Studiile, realizate în ultimele decenii, au constatat o reducere a numărului de MRM și de mastoidectomii de revizuire, fapt determinat de o reducere reală în prevalența colesteatomului și a maladiei cronice a urechii. Totodată, cresc cazurile efectuate la Spitalele specializate în tratamentul bolilor cronice ale urechii [21].

Mastoidectomia prin metodele CWU și CWD prezintă două abordări chirurgicale concurente pentru tratamentul infecției cronice a urechii medii (OMCS, colesteatom). Abordul CWU este aplicat la 9-68,5% pacienți cu colesteatom și CWD - la 31,5-80%. Fiecare abord are avantaje și dezavantaje percepute. Un număr semnificativ de publicații în literatura de specialitate disponibilă compară avantajele și dezavantajele ambelor tehnici [8, 12, 29].

Procedurile CWU în circa 20% din cazuri eșuează. Metoda poate contribui la recurența/recidivul afecțiunii, apariția complicațiilor și necesitatea conversiei la o procedură CWD [5, 15]. Conform unui studiu recent, doar 3% din cazuri de timpanoplastie combinată (chirurgia prin CWU) au necesitat conversie la MRM (chirurgia prin CWD) și 2,3% au necesitat a treia procedură [30].

Chirurgia tradițională pentru colesteatomul urechii medii este realizată prin metode microscopice. Oto-endoscopia este o metodă nouă și mai recentă în chirurgia mastoidiană și chirurgia urechii medii. Începând din anii 1990, a fost introdusă endoscopia operativă în chirurgia otologică, care a schimbat semnificativ nu numai conceptele chirurgicale, dar și conceptele anatomice și fiziologice și a devenit din ce în ce mai populară în ultimii 15-20 de ani. Metoda este un instrument complementar util în chirurgia urechii, în special în cazurile de OMC cu colesteatom și poate avea un rol important în îmbunătățirea rezultatelor chirurgicale și în controlul mai eficient al bolii [22, 23, 24].

Actualmente, se revine în totalitate la procedurile chirurgicale minim invazive cu reducerea semnificativă a frecvenței timpanoplastiei deschise și timpanotomiei posterioare, accesul excelent la numeroase leziuni prin abordul transmeatal (transcanal, endomeatal). Aplicarea oto-endoscopiei reduce incidența colesteatomului rezidual prin identificarea și eradicarea totală a extensiilor leziunii, trecute cu vederea în

otomicroscopie. Oto-endoscopia nu influențează detectarea colesteatomului rezidual în sinusul timpanic, recesul facial, spațiul epitimpanic anterior, hipotimpan și protimpan [22, 23, 25, 26].

Utilizarea endoscopului ridică nivelul de încredere a chirurgului privind îndepărtarea totală a colesteatomului și, astfel, încurajează chirurgul pentru a păstra peretele CAE intact în timp ce colesteatomul este îndepărtat din zonele cu acces limitat [22, 25]. Cu toate acestea, în unele cazuri colesteatomul rezidual persistă în a doua etapă de chirurgie. Calitatea exciziei sub oto-endoscop este un parametru important în decizia efectuării unei intervenții chirurgicale de revizuire [25].

Complicațiile mastoidectomiei

1. Leziunile nervului facial. Paralizia nervului facial este cea mai gravă complicație a mastoidectomiei. Incidența acestei complicații este însă redusă. Reintervenția, experiența chirurgului, boala extinsă, dehiscența osoasă a nervului reprezintă factori care contribuie la creșterea riscului unei leziuni a nervului facial. Utilizarea burghiului chirurgical cu cap de diamant în direcția nervului, folosind irigație abundentă, reduce semnificativ riscul leziunilor nervului facial [13, 15].

2. Surditatea temporară conductivă este foarte frecventă după mastoidectomie. În funcție de extinderea colesteatomului și de preferința medicului, o reconstrucție a lanțului osicular cu material autolog sau implanturi poate ameliora surditatea conductivă [13].

Surditatea senzitivo-neurală se întâlnește la 6% dintre pacienții care suferă intervenție chirurgicală pentru OMC. Aceasta poate fi consecința atingerii cu burghiul chirurgical de viteză înaltă a osișoarelor, unei fistule labirintine sau a expunerii la zgomotul burghiului chirurgical [13, 15].

3. Infecțiile postoperatorii apar în 2-5% din mastoidectomii și pot fi rezultatul infectării plăgilor sau continuării afecțiunii cronice a urechii. Pericondritele apar în circa 1% din cazurile de proceduri CWD [13, 15].

Culturile bacteriene, prelevate de la pacienți cu cavități mastoidiene radical deschise și infecții cronice recurente, au prezentat *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și/sau diverși fungi. În 8,4% din probele de cultură, obținute imediat după timpanoplastie cu mastoidectomie, a existat bacteriemie [27].

4. Vertijul este observat frecvent la pacienții supuși operației otologice. Mai mulți factori contribuie la acest simptom incluzând tipul și durata anesteziei, irigația rece lângă labirint și posibila manipulare a osișoarelor. Simptomele permanente vestibulare sunt destul de rare după mastoidectomie. O leziune iatrogenă a labirintului este din fericire destul de rară

- 0,1%. O fistulă labirintină, mai ales care implică canalul semicircular lateral, determină vertij sever care durează până la 72 de ore [13].

5. Modificările gustului - pacienții observă, de obicei, o senzație gustativă alterată, descrisă drept gust metalic sau acid de partea afectată. Aceasta senzație poate fi persistentă dar se remite după câteva luni [15].

6. Fistula cutanată mastoidiană este rar întâlnită după operație. Poate fi observată la pacienții care au suferit multiple incizii postauriculare sau au o vindecare deficitară a plăgii. Acest defect poate fi închis prin aplicarea de lambouri rotaționale.

7. Leziunile durei mater. Suspectarea unei leziuni a durei cu burghiul chirurgical sau alt microinstrument trebuie atent investigată chiar dacă nu se identifică o scurgere de lichid cefalorahidian. O leziune perforantă parțial sau aproape complet a durei trebuie reparată prin fascie, cartilaj, os autolog sau ciment osos în funcție de extindere și dimensiune. Dacă se folosește ciment osos, acesta trebuie acoperit cu fascie după uscare. Eșecul reparării poate determina dezvoltarea encefalocelului. O scurgere de lichid cefalorahidian, implicând platoul fosei mijlocii, cedează de obicei dacă dura este închisă primar sau este acoperită de o greșă. Este periculoasă folosirea materialelor autologe într-un câmp operator infectat [13].

8. Leziunile vasculare. Sinusul sigmoid este unul dintre primele repere în chirurgia mastoidiană. Acest vas mare poate fi lezat cu burghiul chirurgical sau cu alte microinstrumente, determinând sângere severă venoasă. Deoarece acest sinus este un sistem cu o curgere lentă, presiunea ușoară și aplicarea de spumă hemostatică, de obicei, oprește hemoragia. O leziune arterială a carotidei în zona petroasă este mult mai dificil de controlat, vasul necesitând suturare [13].

9. Complicațiile periorbitale (echimoze periorbitale și hemoragie subconjunctivală) sunt complicații rare, limitate și minore după intervențiile chirurgicale la ureche [28].

Rata globală de complicații a mastoidectomiei este de 31,9%, însă incidența complicațiilor grave este redusă. Expunerea facială (21,4%) și expunerea durală (15,2%) sunt complicații minore și cele mai obișnuite complicații. Fistula canalului (8,2%) și pareza facială (1,0%) sunt complicații cu posibile sechele pe termen lung [29].

Complicațiile tardive includ colesteatomul recurent, eșecul grefării, deteriorarea unghiului timpanomeatal anterior, stenoza CAE și deplasarea/extruzia protezelor [15].

Concluzii

1. Metodele principale de tratament chirurgical a pacienților cu otită medie cronică supurativă cu sau

fără colesteatom sunt: mastoidectomia simplă, mastoidectomia radicală modificată, mastoidectomia radicală și timpanomastoidectomia. Aceste proceduri sunt divizate în două tipuri: cu cavitatea deschisă (CWD) sau cu cavitatea închisă (CWU).

2. Procedurile CWD sunt recomandate și considerate „standardul de aur” pentru OMC avansată sau complicată și la pacienții pierduți din urmărire, cu beneficiu maxim pentru bolnav pe termen lung, chiar în pofida existenței unor probleme a acestora.

3. Procedurile CWU au un nivel scăzut de risc pentru otoree, dar un risc crescut de colesteatom recurent/rezidual. Cu toate acestea, procedura CWD este sigură, necesită foarte puține îngrijiri și este potrivită pentru pacienții care au dificultăți de compliantă pentru respectarea îngrijirilor postchirurgicale din cauza situațiilor sociale, personale sau geografice.

Bibliografie

1. Bluestone C.D. Chapter 5. Mastoidectomy and cholesteatoma. In: Surgical Atlas of Pediatric Otolaryngology. Bluestone C.D., Rosenfeld R.M. (Eds.). Hamilton, London: BC Decker Inc, 2002, p. 91-117.

2. Ajalloueyan M. Modified radical mastoidectomy: Techniques to decrease failure. MJIRI. 1999, vol. 13, no.3, p. 179-183.

3. Shohet J.A., de Jong A.L. The management of pediatric cholesteatoma. Otolaryngol. Clin. North. Am. 2002, vol. 35, no. 4, p. 841-851.

4. Cho Y.S., Hong S.D., Chung K.W. et al. Revision surgery for chronic otitis media: characteristics and outcomes in comparison with primary surgery. Auris. Nasus. Larynx. 2010, vol. 37, no. 1, p. 18-22.

5. Tomlin J., Chang D., McCutcheon B. et al. Surgical technique and recurrence in cholesteatoma: a meta-analysis. Audiol. Neurootol. 2013, vol. 18, no. 3, p. 135-142.

6. de Zinis L., Tonni D., Barezani M. Single-stage canal wall-down tympanoplasty: long-term results and prognostic factors. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2010, vol. 119, no. 5, p. 304-312.

7. Chan C.Y., Chan Y.M. Mastoid Obliteration and Reconstruction: A Review of Techniques and Results. Proc. Sing. Healthcare. 2012, vol. 21, no. 1, p. 23-29.

8. Thiel G., Rutka J., Pothier D. The behavior of mastoidectomy cavities following modified radical mastoidectomy. Laryngoscope. 2014, vol. 124, no. 10, p. 2380-2385.

9. Khalil H.S., Windle-Taylor P.C. Canal wall down mastoidectomy: A long term commitment to the outpatients? BMC Ear. Nose. Throat. Disord. 2003, vol. 3, no. 1, article 1.

10. Berçin S., Kutluhan A., Bozdemir K. et al. Results of revision mastoidectomy. Acta. Otolaryngol. 2009, vol. 129, no. 2, p. 138-141.

11. Gaurano J.L., Joharjy I.A. Middle ear cholesteatoma: characteristic CT findings in 64 patients. Ann. Saudi. Med. 2004, vol. 24, no. 6, p. 442-447.

12. Wilson K., Hoggan R., Shelton C. Tympanoplasty with intact canal wall mastoidectomy for cholesteatoma:

long-term surgical outcomes. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2013, vol. 149, no. 2, p. 292-295.

13. Bennett M., Warren F., Haynes D. Indications and technique in mastoidectomy. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2006, vol. 39, no. 6, p. 1095-1113.

14. Goycoolea M.V. Mastoid and tympanomastoid procedures in otitis media: classic mastoidectomy (simple, modified, and radical) and current adaptations; open-cavity, closed-cavity, and intact-bridge tympanomastoidectomy. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 1999, vol. 32, no. 3, p. 513-523.

15. Glasscock M.E., Gulya A.J. Glasscock-Shambaugh SURGERY of the EAR. 5th Edition. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc., 2003, 808 p.

16. Hwang E., Lim H., Lee H. et al. Clinical Usefulness of Modified Bondy Operation for Management of Cholesteatomas. *Korean. J. Audiol.* 2011, vol. 15, no. 1, p. 72-75.

17. Prasanna K., Ravikumar A., Somu L. Modified radical mastoidectomy: a relook at the surgical pitfalls. *Indian. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2013, vol. 65, suppl. 3, p. 548-552.

18. Sanna M., Facharzt A., Russo A. et al. Modified Bondy's technique: refinements of the surgical technique and long-term results. *Otol. Neurotol.* 2009, vol. 30, no. 1, p. 64-69.

19. Kanegaonkar R., Whittaker M., Najuko-Mafemera A. Hearing outcomes following primary malleostapedial rotation ossiculoplasty in patients undergoing modified radical mastoidectomy. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2014, vol. 96, no. 6, p. 458-461.

20. Yu F., Lin Y. Improved intact canal wall radical mastoidectomy with sandwich graft tympanoplasty. *Acta. Otolaryngol.* 2014, vol. 134, no. 1, p. 73-78.

21. Das-Purkayastha P.K., Coulson C.J., Pothier D.D. et al. Time trend analysis of mastoidectomy procedu-

res performed in Ontario, 1987-2007. *Acta. Otolaryngol.* 2012, vol. 132, no. 1, p. 16-20.

22. Ayubi S., Gill M. Oto-endoscopy for residual disease after radical and modified radical mastoidectomy for cholesteatoma. *JUMDC.* 2011, vol. 2, no. 1, p. 28-33.

23. Presutti L., Gioacchini F., Alicandri-Ciuffelli M. et al. Results of endoscopic middle ear surgery for cholesteatoma treatment: a systematic review. *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.* 2014, vol. 34, no. 3, p. 153-157.

24. Presutti L., Gioacchini F., Alicandri-Ciuffelli M. et al. Results of endoscopic middle ear surgery for cholesteatoma treatment: a systematic review. *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.* 2014, vol. 34, no. 3, p. 153-157.

25. Ayache S., Tramier B., Strunski V. Otoendoscopy in cholesteatoma surgery of the middle ear: what benefits can be expected? *Otol. Neurotol.* 2008, vol. 29, no. 8, p. 1085-1090.

26. Marchioni D., Mattioli F., Alicandri-Ciuffelli M. et al. Transcanal endoscopic approach to the sinus tympani: a clinical report. *Otol. Neurotol.* 2009, vol. 30, no. 6, p. 758-765.

27. Keleş E., Kizirgil A., Kaygusuz I. et al. Bacteriemia during mastoidectomy and/or tympanoplasty. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2005, vol. 133, no. 3, p. 347-351.

28. Rajati M., Bakhshae M., Khazaeni K. Periorbital Ecchymosis and Subconjunctival Hemorrhage following Ear Surgery. *ISRN Otolaryngol.* 2013, vol. 2013, article 791068.

29. Syms M.J., Luxford W.M. Management of cholesteatoma: status of the canal wall. *Laryngoscope.* 2003, vol. 113, no. 3, p. 443-448.

30. Stew B.T., Fishpool S.J., Clarke J.D. et al. Can early second-look tympanoplasty reduce the rate of conversion to modified radical mastoidectomy? *Acta. Otolaryngol.* 2013, vol. 133, no. 6, p. 590-593.

IMPLICAȚIILE RADICALILOR LIBERI ÎN PATOGENEZA INFARCTULUI MIOCARDIC

**Sergiu Moraru - student, Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
Corneliu Hangan - dr. în medicină, conf. univ.**

tel: 068417665, e-mail: morarusergiu_unu@yahoo.com

Rezumat

Infarctul miocardic are drept mecanism patogenetic de bază întreruperea perfuziei miocardului cu multiple consecințe invalidante, care împreună cu întreg spectrul de boli cardiovasculare, deține unul dintre primele locuri în structura morbidității și mortalității globale. Incidența înaltă a bolii este consecință a unui număr mare de factori etiologici, printre care se numără stresul oxidativ provocat de speciile reactive de oxigen. Mecanismele patogenetice inițiate de radicalii liberi în cazul infarctului miocardic sunt în proces de elucidare, câteva fiind cunoscute cu certitudine: leziunile nemijlocite asupra cardiomiocitelor provocate de specii reactive de oxigen și implicarea radicalilor liberi în procesul de aterogeneză a vaselor coronariene. Scopul acestui studiu a fost de a cerceta contribuția radicalilor liberi în patogeneza infarctului miocardic. În acest sens au fost examinați 25 pacienți internați în Institutul de Cardiologie Chișinău și Spitalul Militar Central, care au suferit infarct miocardic. Toți pacienții au fost supuși unei anchete, iar prin metode instrumentale li s-a determinat nivelul

lipoproteinelor plasmatică și glucozei bazele. Concluzia este că unii factori ai mediului intern (colesterolemia peste nivelul optim, hiperglicemia), dar și unele deprinderi nocive sau factori etiologici externi (fumatul, consumul etanolului în exces, un habitat poluat) care măresc producția de radicali liberi, au fost identificați în anamneză sau instrumental la pacienții care au suferit infarct miocardic, stresul oxidativ fiind unul din factorii cauzali ai acestei maladii.

Cuvinte-cheie: infarct miocardic, radicali liberi, stres oxidativ, peroxidare lipidică

Summary. The implications of free radicals in the pathogenesis of myocardial infarction

Myocardial infarction has the basic pathogenetic mechanism of myocardial perfusion with multiple interruption of disabling consequences, which together with the entire spectrum of cardiovascular diseases, has one of the first places in the structure of global morbidity and mortality. The high incidence of the disease is the result of a number of causative factors, including oxidative stress caused by reactive oxygen species. Pathogenetic mechanisms initiated by free radicals in myocardial infarction are in the process of elucidation, some are known with certainty: immediate injuries on cardiomyocyte caused by reactive oxygen species and free radicals involved in the atherogenesis of coronary vessels. The aim of this study was to investigate the contribution of free radicals in the pathogenesis of myocardial infarction. In this regard they were examined 25 patients hospitalized in the Institute of Cardiology Chisinau and Central Military Hospital who had suffered heart attacks. All patients were undergoing investigation and instrumental methods were determined by plasma lipoproteins and glucose basal level. The bottom line is that some internal environmental factors (cholesterol above the optimum level, hyperglycemia), but also some harmful habits or external etiological factors (smoking, drinking excess ethanol, a polluted habitat) that increases the production of free radicals have been identified in history or instrument myocardial infarction patients undergoing oxidative stress is one of the causative factors of the disease.

Key words: myocardial infarction, free radicals, oxidative stress, lipid peroxidation

Резюме. Воздействия свободных радикалов в патогенезе инфаркта миокарда

В развитии инфаркта миокарда вовлечён механизм нарушения кровообращения миокарда с многочисленными последствиями который вместе с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место в структуре смертности и заболеваемости в мире. Высокий уровень заболеваемости является следствием большого числа этиологических факторов из которых выделяется окислительный стресс провоцируемый реактивными видами кислорода. Вовлечение свободных радикалов в развитие патологических механизмов инфаркта миокарда находится на этапе открытия, некоторые уже известны: повреждения кардиомиоцитов провоцируемые реактивными формами кислорода и вовлечение свободных радикалов в процесс атерогенеза коронарных сосудов. Цели этого документа исследовать роль свободных радикалов в развитии инфаркта миокарда. Было исследовано 25 пациентов госпитализированы в Институте Кардиологии и Центральным Военным Госпиталем которые перенесли инфаркт миокарда. Все пациенты были опрошены по анкете и каждому пациенту был определён уровень липопротеинов плазмы и глюкозы. В заключение можем подчеркнуть что некоторые факторы внутренней среды (гиперхолестеринемия и гипергликемия) и конечно некоторые вредные привычки и факторы наружной среды (курение, употребления этанола в больших количествах, загрязнения среда) факторы которые повышают формирование свободных радикалов, которые были выявлены в анамнезе или инструментально у больных которые перенесли инфаркт миокарда, окислительный стресс является самым важным фактором.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, свободные радикалы, окислительный стресс, перекисное окисление липидов

Introducere

Actualmente maladiile cardiovasculare dețin în tîietatea în structura morbidității și mortalității globale, așa afirmă rezultatele proiectului internațional MONICA (Multinational mONItoring of trends and determinants of Cardiovascular diseases) desfășurat cu suportul Organizației Mondiale a Sănătății, în 21 de țări din 4 continente, în care timp de 15 ani au fost monitorizați circa 10 milioane de pacienți cu afecțiuni cardiovasculare, în 38 de centre de supraveghere de resort. Dintre bolile cardiace infarctul miocardic este entitatea nozologică cu cel mai mare potențial invalidant și probabilitate de deces. Conform definiției propuse de OMS în 1951, infarctul miocardic este expresia necrozei acute de origine ischemică a unei porțiuni din miocard [1], [2]. Explicația incidenței înalte

a maladii rezidă în numărul mare de factori care pot cauza boala, printre care se numără stresul oxidativ provocat de radicalii liberi (RL) [3].

Tabelul 1

Specii reactive de oxigen (ROS) (N. A. Korovina și coaut., 2004)

Denumire	Structură chimică
<i>Forme nonradicalice</i>	
Peroxid de hidrogen	H ₂ O ₂
Ozon	O ₃
Oxigen singlet	O ₂
<i>Forme radicalice</i>	
Radicalul hidroxil	OH·
Anionul superoxid	O ₂ ⁻
Radicalul nitroxid	NO·
Radical lipoxid	LOO·

Radicalii liberi sunt substanțe extrem de reactive care derivă din compuși oxidați incomplet, tinzând să-și satisfacă deficitul electronic pe contul altor substanțe, generează reacții în lanț (Tab. 1). Deși, informațiile privind radicalii liberi au fost obținute pe baza unor modele experimentale care se desfășurau în dispozitive speciale și condiții rigide, aceste specii reactive nu sunt străine organismului uman, inclusiv sănătos. Sursele de specii reactive pentru celule sunt: exogene (poluarea chimică; condiții hiperbare; radiații ionizante etc.) și endogene (lanțul respirator mitocondrial; fagocitoza nonenzimatică; sinteza de prostaglandine și leucotriene; producerea de acid uric).

Radicalii liberi pot interacționa cu moleculele celulare, modificând structura și funcția acestora, însă în condiții normale sunt în echilibru cu mecanismele endogene antioxidante, care acționează în trepte, inhibând specific unele procese precum (1) generarea RL, prin chelatarea ionilor de Fe și Cu de către proteine specifice și nespecifice (ferritina, transferina, lactoferina); (2) speciile reactive de oxigen (ROS) dela formate sunt neutralizate de către enzimele antioxidante endogene: superoxid dismutază (SOD), catalază, glutatión peroxidază (GPx); (3) iar leziunile cauzate de ROS se repară de către enzime specifice - endonucleaze, peroxidaze, lipaze; (4) întreruperea lanțului de formare a ROS este misiunea antioxidantilor endogeni cu masă moleculară mică: glutatión, vitamina E și C, acid uric etc. [4],[5],[6],[7].

Teoria speciilor reactive de oxigen (ROS) a fost fundamentată în anii '50 ai sec. XX, totuși date bine documentate despre rolul lor apar în ultimele 2 decenii, astfel s-a dovedit că RL au și o anumită utilitate, fiind implicați în procesul de fagocitoză nonenzimatică, sinteza tiroxinei, iau parte și în procese de semnalizare celulară redox [7],[8].

Dezechilibru dintre producția excedentară a RL și capacitatea limitată a sistemelor endogene de a dezamorsa, soldat cu deteriorări la nivelul întregului organism, definește *stresul oxidativ*. RL în exces produc leziuni celulare deseori ireversibile, secundate de apoptoză sau mutagenză cu degenerare canceroasă, ei fiind determinanți în patogenia a numeroase boli: diabetul zaharat insulinodependent, boala Alzheimer, sindromul Parkinson, cataracta, sindromul de cromozom X-fragil, sindromul de oboseală cronică și, nu în ultimul rând a unor boli cardiovasculare precum ateroscleroza, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, inima fiind cel mai susceptibil organ la îmbolnăvirea prematură și stresul oxidativ din cauza activității sale intense și continue [9], [10].

Mecanismele patogenetice declanșare de radicalii liberi în cazul infarctului miocardic sunt în proces de elucidare, câteva fiind cunoscute cu certitudine: lezi-

unile nemijlocite asupra cardiomiocitelor provocate de ROS și implicarea radicalilor liberi în procesul de aterogeneză, inclusiv a vaselor coronariene. S-au pus în evidență următoarele lanțuri patogenetice:

a) Speciile reactive de oxigen alterează într-o manieră nespecifică celulele endoteliale (peroxidarea lipidelor membranare, proteinelor și a ADN-ului, leziuni mitocondriale cu energodeficit), favorizând astfel instalarea aterosclerozei. Vasele coronariene fiind susceptibile la stresul oxidativ din cauza activității intense și continue a cordului (la pacienții cu ateroscleroză, sunt afectate în peste 68% din cazuri).

b) Radicalii liberi atacă componenta lipidică a LDL (cu formarea de hidroxiperoxizi de fosfolipide, esterii de colesterol, isoprostani) precum și componenta proteică-ApoB100, producând carbonilarea, fragmentarea sau oxidarea aminoacizilor, rezultă produși de adiție între lizina N-terminală și malondialdehidă. Legăturile nespecifice esterice între hidroxiperoxizii LDL și aminoacizii Asp și Glu din structura matricei extracelulare sau legăturile pseudopeptidice dintre Lys și grupări carboxilice ale matricei extracelulare ancorează puternic LDL-oxidat în spațiul subendotelial. LDL se oxidează preferențial, deoarece conține AG polinesaturați și, astfel devine citotoxic față de celulele endoteliale, nemaifiind recunoscut de receptorii pentru apoB100, ci din potrivă de receptorii scavenger ai macrofagelor. Oxidarea HDL pare să aibă și ea o anumită contribuție, diminuând capacitatea acestei fracții de lipoproteine de a elimina colesterolul prin transport invers. Iar oxidarea a apoA va participa la formarea plăcii de aterom. Leziunile miocardice încep să apară când lumenul arterial este obstrucționat cu cel puțin 50-70% [10].

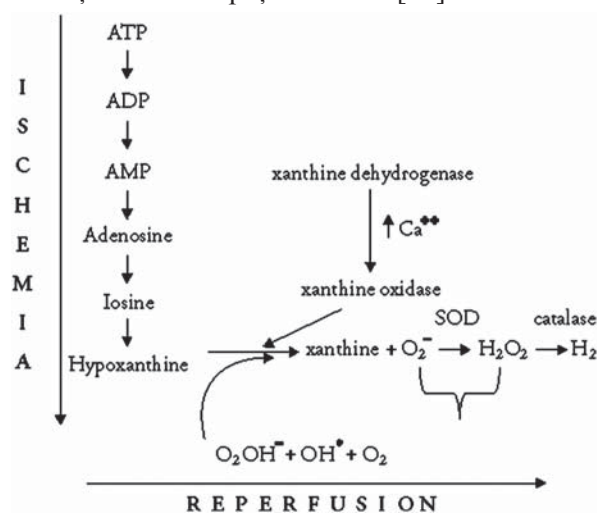


Fig. 1.

c) Un alt mecanism patogenetic care se declanșează în infarctul miocardic, cu medierea radicalilor liberi, constituie leziunile nemijlocite ale cardiomiocitelor cauzate de ischemie-reperfuzie (Fig.1). Relua-

rea circulației coronariene în timp util (max. 6h), care se poate produce spontan sau farmacologic (streptokinaza, atepლა), reprezintă fenomenul de revenire a oxigenului în teritoriul supus anterior ischemiei. Acest fenomen are două consecințe contradictorii, pe de o parte, reperfuzia miocardică, mai ales realizată precoce, poate preveni și limita necroza miocardică, influențând astfel favorabil pronosticul funcțional și vital. Pe de altă parte, acest fenomen poate conduce la perpetuarea leziunilor miocardice induse de către ischemia care a precedat reperfuzia. Astfel, celulele aflate în condiții de ischemie dar încă viabile (leziune de ischemie) suferă leziuni ireversibile – necroză, odată cu reintroducerea oxigenului molecular (leziune de reperfuzie). Acest paradox contribuie la eșecul terapiei de reperfuzie miocardică. Fundamentul fiziopatologic al leziunii de reperfuzie miocardică este explicat prin excesul de radicali liberi de oxigen [11], [12].

Mecanismul principal prin care sunt generate în număr mare specii reactive de oxigen, constă în următoarele: hipoxia tisulară determină eliberarea în cantități sporite a substanțelor vasodilatatoare, în principal a adenozei, care este transformată într-un produs comun al metabolizării purinelor - hipoxantina. În condițiile normale hipoxantina este oxidată de xantin dehidrogenază (XDH) până la xantină, totuși, în timpul ischemiei, XDH este convertită în xantin oxidază (XO). XO catalizează aceeași reacție dar folosind oxigen, produsul este convertit ulterior la acid uric, în ambele etape se produc secundar specii reactive de oxigen (H_2O_2 - peroxid de hidrogen). Condițiile create în ischemie (prezența XO dar lipsa oxigenului) nu permit transformarea hipoxantinei, ceea ce rezultă în acumularea ei tisulară. Când oxigenul este reintrodus în timpul reperfuziei, hipoxantina se transformă sub acțiunea XO în specii reactive de oxigen și în prezența oxidului nitric în specii reactive de azot.

Un alt mecanism implicat în leziunile miocardice de reperfuzie este dependent de calciu, în celulele nonischemiate, concentrația citosolică a ionului este menținută la cote scăzute (1:10000) datorită pomperilor de calciu energo-dependente. Ischemie determină depleția rapidă a ATP-ului, ceea ce provoacă eliberarea calciului din mitocondrii și reticulul endoplasmatic. Concentrația intracelulară de calciu depășește de 200 de ori valorile normale. Această situație se numește supraîncărcare cu calciu și, are drept consecință activarea fosfolipazei A2, din fosfolipidele membranare sunt detașate molecule de acid arahidonic, care supuse acțiunii ciclooxigenazei vor genera o varietate de intermediari cu potențial radicalic, cum ar fi tromboxanii și prostaglandinele [13].

În susținerea celor afirmate Ide și colaboratorii au

realizat un model experimental de infarct miocardic și remodelare ventriculară creat prin ligaturarea timp de 4 săptămâni a arterei coronare anterioare descendente. Cercetătorii au identificat în acest model experimental prezența radicalilor hidroxil care provin de la anionul superoxid, cât și formarea de peroxizi lipidici în mitocondrie, în număr crescut în ventriculul stâng post ischemie [11].

Obiectivele studiului:

1. Corelarea indicelui glicemiei cu riscul de infarct miocardic.
2. Stabilirea din anamneză a factorilor de risc care au potențialul de a induce stresul oxidativ.
3. Elucidarea mecanismelor patogenetice prin care factorii etiologici descriși provoacă infarctul miocardic.

Material și metode. Lucrarea reprezintă un studiu retrospectiv, efectuat în perioada martie-aprilie pe un eșantion de 25 de pacienți, internați în Institutul de Cardiologie din Chișinău și Spitalul Militar Central, care au suferit infarct miocardic. Pacienților incluși în studiu li s-a cules anamneza vieții, iar prin metode instrumentale li s-a determinat glicemia. Prelucrarea statistică a datelor obținute s-a efectuat la calculator în conformitate cu metoda tradițională pentru cercetări medico-biologice.

Rezultate și discuții

Vârsta și sexul pacienților. Vârsta medie a pacienților este de 64, 18 ani, majoritatea absolută 80%, fiind cu vârste cuprinse între 40-70 de ani. Acest parametru este invers proporțional cu capacitatea de apărare a sistemelor antioxidante celulare față de speciile reactive de oxigen (se explică prin diminuarea capacității de asimilare a compușilor antioxidanți din alimente și consecutiv scăderea concentrației lor plasmatice și celulare; o altă posibilă explicație constă în scăderea ratei sintezei enzimelor implicate în detoxifiere, concomitent cu diminuarea funcției protectoare a ficatului). Genul pacienților este important, datorită predispoziției sporite a bărbaților de a face infarct miocardic, de cauză aterosclerotică. Studiul a arătat că 68% din pacienți sunt bărbați și dar 32% femei.

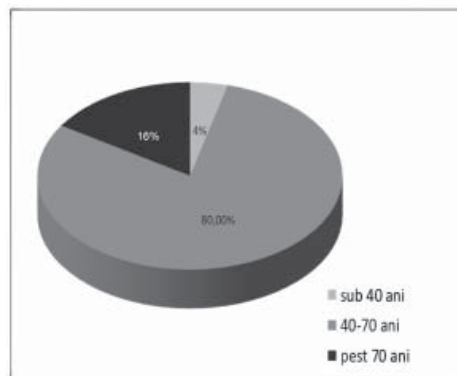


Figura 2.

Locul de trai și muncă condiționează cantitatea de radicali liberi exogeni (nivelul radiației, gaze de eșapament, chimicale menajere), ce pot pătrunde în organism, astfel 60% din pacienții incluși în studiu locuiesc în mediul urban iar 40% în mediul rural.

Tutunul poate furniza radicali liberi, nemijlocit prin fumul de țigară (conține cca. 1019 specii reactive de oxigen), dar și ca urmare a proceselor de metabolizare a toxinelor inhalate. Rezultatele studiului relevă faptul că 28% din pacienți sunt fumători.

În cadrul proceselor de oxidare a acizilor grași, metabolizare a aminoacizilor, dar în mod special a purinelor, monomeri ai nucleoproteinelor (conținute în cantități sporite în carne și derivate de carne), sunt generați radicali liberi. Conform datelor studiului 62% din pacienții incluși în lotul studiului consumă carne de câteva ori pe săptămână, iar 28% chiar zilnic, doar 10% consumă produse de origine animalieră aproximativ o dată pe săptămână.

Alcoolul în procesul metabolizării generează radicali liberi, care au efect distrugător asupra hepatocitelor (ele metabolizează 70% din alcoolul ingerat), dar și asupra celorlalte celule (care metabolizează 20%). Hepatocitele posedă trei sisteme capabile de a metaboliza etanolul: alcool dehidrogenaza (ADH) localizată în citosol, sistemul microsomal de oxidare a etanolului (SMOE) situat în reticulul endoplasmatic și catalaza, localizată în peroxisomi. Ultimele două mecanisme presupun participarea izoformelor citocromului P450 (CYP450 2E1), care transportând electroni va genera numeroși radicali liberi [12]. Toxicitatea etanolului poate să rezulte de asemenea din efectul său inhibitor față de SOD și glutation peroxidaza. Intoxicațiile acute și cronice notează o scădere a activității SOD și a concentrației cerebrale a glutati- onului redus. Din studiul efectuat rezultă că 40% din pacienți consumă alcool în cantități variabile, iar 60% nu consumă aproape deloc [15].

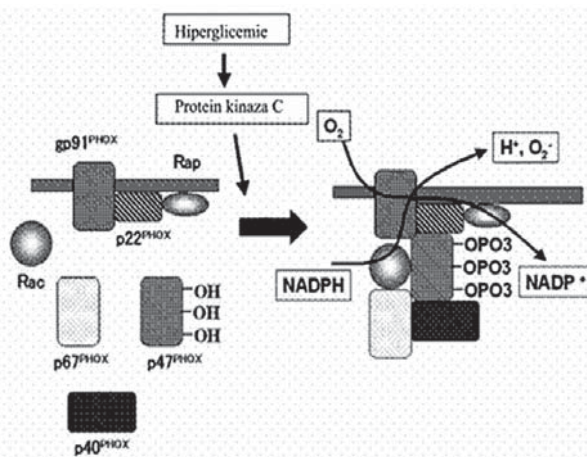
Tabelul 2

Antioxidant	Conc. plasmatică normală
GPx	30–55 UI/g Hb
SOD	785 – 1570 UI/g Hb
Vitamina A	1200 – 3700 UI/L
Vitamina C	6,21– 15,18 μg/mL
Vitamina E	8 – 15 μg/mL
Coenzima Q10	0,40 – 1,2 μg/mL
Zinc	0,70 – 1,20 mg/L

Consumul de crudități previne depleția substanțelor cu profil antioxidant (Tab. 2), pe de altă parte fibrele nedigerabile previn absorbția intestinală a substanțelor cu potențial radicalic. Dintre pacienții luați în studiu, doar 24% consumă zilnic fructe și legume

proaspete, 76% consumă crudități de câteva ori pe săptămână [16],[17].

Glicemia devine un parametru important în stresul oxidativ când este constant peste nivelul optim. Există multiple surse de stres oxidativ în hiperglicemie, incluzând căile nonenzimatice (glucoza se poate auto-oxida generând radicali hidroxil; în hiperglicemie metabolismul glucozei este crescut prin calea polioliol, care generează producție crescută de superoxid), semnificative sunt și căile enzimatică (cu participarea nitroxid sintazei, NADPH oxidaza și xantin oxidaza) și lanțul respirator mitocondrial este o altă sursă cu transferul parțial al electronilor pe acceptorul final-oxigenul, obținându-se radicali superoxid, peroxid de hidrogen). Efectele celor trei mecanisme majore implicate în modificările patologice ale celulelor endoteliale, musculare netede dar și cardiomiocite. Ancheta efectuată pe eșantionul de 25 pacienți care au avut infarct miocardic în anamneză relevă faptul că 20% din pacienți au un nivel al glicemiei peste normă, la 80% acest parametru fiind în normă (3,9-5,5 mmol/l) [15].



Figură 3. Enzima NADPH oxidaza cuprinde cinci componente: p40phox (phox de la OXidaze PHagocite), p47phox, p67 phox, p22phox și gp91phox: în celulele neactivate, trei din componentele enzimei și anume, p40phox, p47 phox și p67phox, sunt în citoplasmă, formând un complex. Celelalte două componente, p22phox și gp91phox, sunt localizate în membrană. Când enzima este stimulată de hiperglicemie, prin calea PKC, de specii reactive (în hiperglicemie se produce decuplarea lanțului respirator componentele citosolice devin fosforilate și întregul complex citosolic migrează către membrană (după Nakagami et al., 2005).

Concluzii

a) Radicalii liberi sunt implicați în patogeneza infarctului miocardic prin dublu mecanism: (1) leziunile provocate la nivelul endotelului, cumulate cu peroxidarea lipoproteinelor plasmatică, favorizează instalarea aterosclerozei coronariene, și (2) leziu-

nile nemijlocite asupra cardiomiocitelor contractile produse în timpul reprizelor de ischemie-reperfuție. Înțelegerea acestor mecanisme a permis conceperea unor remedii medicamentoase care interferă cu sisteme redox celulare (probuocol, statine, inhibitorii enzimici de conversie).

b) Diminuând aportul de radicali liberi exogeni și limitând producția lor endogenă, reducem riscul de infarct miocardic, dezideratul se poate împlini prin evitarea consumului alimentelor cu potențial radicalic și alegerea unui mod și loc de viață sănătos. În acest sens un studiu efectuat pe un eșantion de 25 pacienți cu infarct miocardic, confirmă ca 28% dintre aceștia fumează iar 40% consumă alcool, 28% consumă zilnic carne, în timp ce doar 24% consumă crudități cu aceeași frecvență. Dacă este să ne referim la locul de trai, care poate influența cantitatea de radicali liberi exogeni, ce pot pătrunde în organism, 60% din aceștia locuiesc în mediul urban și 40% în mediul rural.

Bibliografie

1. Organizația Mondială a Sănătății, Fact Sheet 317: Cardiovascular Diseases Februarie 2007. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>. Accesat Martie 2015.
2. Organizația Mondială a Sănătății, Bolile Cardiovasculare http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ Accesat Martie 2015.
3. <http://www.thl.fi/monica/>. Accesat în aprilie 2015.
4. Radu O. *Radicalii liberi în fiziopatologia umană*, Editura Tehnică, 1994. ISBN 973-31-0636-4. p.18-52.
5. Lutan V., *Fiziopatologie medicală. Vol. 1, Nozologia generală*, Editura Medicina, 2002. 507p. ISBN 9975-945-97.
6. Halliwell B., *Biochemical mechanisms accounting for the toxic action of oxygen on living organism. The key role of superoxide dismutase*, Cell Bio Int Rep, 1978;2:113-28.
7. Ferreira A., Matsubara L.S., *Radicals livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo*, Rev Assoc Med Bras, 1997;43:61-8.
8. Finkel T., *Oxygen radicals and signaling*, Curr Opin Cell Biol, 10: 248-253, 1998.
9. Zinchuk V.V., *Kislород i svobodnyye radikaly*. ISBN 978-985-496-987-9.
10. Harold C., Dawidzik J.B., *Free radical-induced double lesions in DNA*, Free radical Biology and Medicine, 2001, 31:856-868.
11. Bobescu E., *Evaluarea stresului oxidativ și sistemelor antioxidante în bolile cardiovasculare*. Revista Română de Medicină de Laborator Vol. 8, Septembrie 2007.
12. BAUDIN B., *Rôles du stress oxydant dans la physiopathologie de l'athérosclérose et de l'ischémie myocardique*, MT cardio 2006, 2 (1) : 43-52.
13. McCord J., *Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue*, N Engl J Med 1985;12:159-63.
14. Nishikawa H., Manek S., Barnett S.S., Charlett A., Green C.J., *Pathology of warm ischaemia and reperfusion injury in adipomusculocutaneous flaps*, Int J Exp Pathol, 1993;74:35-44.
15. Prystrom A.M., Benhamed M., *Oksidativnyy stress i serdechno sosudistyye zabolovanye*, Licebnoe delo N. 1 (23) – 2012.
16. Vișnevschi A., *Alcoolul, metabolismul și imunitatea*, Arta Medica 4 (37), 2009.
17. Zaccaria A., Weinzwieg N., Yoshitake M., Matsuda T., Cohen M., *Vitamin C reduces ischemia-reperfusion injury in a rat epigastric island skin flap model*, Ann Plast Surg, 1994;33:620-3.
18. Chen H., Pellett L., Abdersen H., *Protection by vitamin E, selenium, and -carotene against oxidative damage in rat liver slices and homogenate*, Free Radic Biol Med, 1993;14:473-82.
19. Onaca A. G., *Stresul oxidativ și complicațiile microvasculare ale diabetului zaharat*, Teză de doctorat accesată pe <http://arhiva-www.uoradea.ro>.

PROIECTAREA UNUI STUDIU – PILONII DE BAZĂ ȘI ESENȚA ACESTORA

Leonid Margine – dr. șt. medicale, conf. univ., Tudor Grejdean – dr.h.șt. medicale, conf. univ., Ana Diaconu – studentă, Dorin Spînu – student

Rezumat

Cercetarea științifică se definește ca investigația sau studiul, care are ca scop de a descoperi și a descrie noi cunoștințe (legități, fenomene, procese etc.) și noi posibilități de verificare a acestora. Noțiunea de cercetare, de regulă, este corelată cu noțiunea de știință, deoarece știința nu se realizează în afara cercetării. Cercetarea reprezintă una din funcțiile științei, a doua funcție fiind interpretarea. Pentru cercetare, aspectele definitorii sunt investigarea realității, în mod sistematic și pe baza observației și experimentului, urmărind atât descrierea calitativă de ordin logic, cât și înregistrarea cantitativă de ordin matematic.

Cuvinte-cheie: științific, investigație, verificare

Summary. Designing a study the essence and principal pillars

The scientific research is defined as the investigation or study which has defined as its scope the discovery and description of new knowledge (laws, phenomena, processes etc.) as well as new possibilities of their verification. The definition of research, by default, is correlated to the notion of science because science is not achieved outside research. Research represents one of the functions of science, the second one being interpretation. For research, the defining aspects are the systematic reality investigation based on observation and experiment, looking for a logical qualitative survey as well as mathematical quantitative records.

Key words: scientific, investigation, verification

Резюме. Проектирование научного исследования. Основные определения и их содержание

Научное исследование определяется как расследование или изучение, целью которой является выявление и описание новые знаний (закономерностей, явлений, процессов и т.д.), а также новые возможности для их проверки. Как правило, исследование соотносится с понятием науки, потому что наука не может быть произведена за пределами и вне исследований. Исследование является одной из определяющих функций науки; интерпретация является ее второй функцией. При исследовании, определяющие показания являются систематическое изучение реальности, а также наблюдение и эксперимент; с последующим качественном описанием логических данных, а также количественной записи математических данных.

Ключевые слова: научное, расследование, наблюдение

Introducere

Cercetarea științifică se definește ca investigația sau studiul, care are ca scop de a descoperi și a descrie noi cunoștințe (legități, fenomene, procese etc.) și noi posibilități de verificare a acestora.

Noțiunea de cercetare, de regulă, este corelată cu noțiunea de știință, deoarece știința nu se realizează în afara cercetării. Cercetarea reprezintă una din funcțiile științei, a doua funcție fiind interpretarea. Pentru cercetare, aspectele definitorii sunt investigarea realității, în mod sistematic și pe baza observației și experimentului, urmărind atât descrierea calitativă de ordin logic, cât și înregistrarea cantitativă de ordin matematic. Pentru proiectarea unui studiu științific este necesar de parcurs următoarele etape:

Inițierea și proiectarea studiului științific

Etapa inițială a unui studiu științific constă din lansarea unei ipoteze științifice: tema cercetării. Abordarea acesteia presupune o cunoaștere prealabilă a domeniului în perspectiva rezultatelor așteptate și a noțiunilor controversate care constituie fundalul problemei. Ipoteza de studiu se formulează la începutul cercetării, în urma observațiilor personale și a documentației de specialitate studiate. Ipotezele investigate trebuie pre-spezifcate și menționate explicit, în mod special, dacă nu sunt autoevidente sau dacă se testează mai mult decât o singură ipoteză. Dacă nu se investighează nici-o ipoteză pre-spezifcată, trebuie specificat caracterul exploratoriu al studiului.

Formularea temei și scopului cercetării sunt părți componente ale etapei inițiale a proiectării studiului. Aceste elemente trebuie să fie concrete, complete, succinte și bine definite atât pentru autor, cât și pentru toți cei cărora le este destinat studiul. În timpul realizării proiectului unui studiu științific, este important

ca scopul acestuia, rezultatele măsurărilor primare și secundare să fie formulate corect și inteligibil în protocolul inițial al studiului și, deasemenea, incluse în manuscrisul final al cercetării. Finalitatea obiectivelor cercetării este atingerea scopului studiului. În primul rând, este clar definit obiectul major al cercetării. Autorul trebuie să cunoască răspunsul exact la următoarele întrebări relative la propriul studiu:

- ✓ Se va studia un fenomen nou de sănătate?
- ✓ Se va evalua un procedeu diagnostic?
- ✓ Se vor observa factorii cauzali ai producerii unei îmbolnăviri?
- ✓ Cât de largă va fi aria de interes a rezultatelor obținute?
- ✓ Rezultatele prevăzute vor corespunde așteptărilor?

Obiectivul major este urmat de obiectivele secundare ale studiului care se fixează și servesc drept puncte de reper atât în evaluarea obiectivului major, cât și în studierea altor fenomene biologice în cadrul aceluiași studiu [5, 7, 9].

În continuare, autorul definește tipul studiului, grupul țintă, unitățile de observație, modul de selecție a eșantionului, variabilele de cercetat ș.a.

Cercetarea selectivă necesită respectarea strictă a următoarelor reguli:

- Reprezentativitate (eșantionul va fi comparabil, din punctul de vedere al caracteristicilor, cu populația țintă la care se generalizează rezultatele).
- Comparabilitate (dacă studiul se face pe două sau mai multe grupe, eșantionarea trebuie să se realizeze pe grupuri comparabile).
- Compatibilitate (eșantionul trebuie să fie compatibil cu scopul, obiectivele și tipul de studiu ales, să decurgă din acestea) ș.a., [3, 4, 8].

O condiție *sine qua non* a unei lucrări de calitate

este atât estimarea corectă a volumului eşantionului şi a efectului său, cât şi alegerea riguroasă a metodei de sondaj în strictă coerenţă cu designul studiului determinat.

Pentru calcularea volumului eşantionului reprezentativ se poate recurge la formulele utilizate în cazul studiilor descriptive şi transversale:

W. G. Cochran, propune în manualul său următoarea formulă:

unde: n – volumul eşantionului;

t – coeficientul de exactitate;

p – probabilitatea apariţiei evenimentului (fenomenului);

D – eroarea limită [2].

O alta formulă a fost propusă de Taro Yamane, care se va prefera atunci când se cunoaşte volumul colectivităţii generale (N):

unde: n – volumul eşantionului,

N – volumul colectivităţii generale,

D – eroarea limită [11].

Volumul eşantionului pentru variabile calitative în cazul selecţiei nerepetate se stabileşte conform formulei:

unde: n – volumul eşantionului;

t – coeficientul de exactitate;

p – probabilitatea apariţiei evenimentului (fenomenului);

N – volumul colectivităţii generale;

D – eroarea limită; $(1-p)$ – probabilitatea lipsei evenimentului (fenomenului) [9].

Este important de menţionat că proiectarea volumului eşantionului este o procedură complexă, unde trebuie să se ţină cont de mai multe principii generale: eşantionarea pobabilistică, principiul variabilei-cheie, ajustării la nonrăspuns şi la efectul de design (deff), principiul autoponderării ş.a.

Observarea statistică

Culegerea de la unităţile statistice a informaţiilor referitoare la variabilele de cercetat, conform criteriilor clar stabilite la etapa proiectării, este o acţiune proprie etapei a doua a studiului.

Drept variabile potenţiale pentru un studiu vârsta, sexul, mediul de viaţă, statutul social şi nivelul de trai, studiile, factorii ereditari, bolile concomitente, efectele medico-sociale, factorii de risc, date cronografice, standardele de tratament şi de investigaţii, metodele diferitor investigaţii, intervenţii ş.a.

Reuşita acestei etape depinde de înregistrarea corectă a unui volum suficient de date relevante pentru studiul respectiv. Culegerea datelor trebuie să se realizeze la nivelul fiecărei unităţi a colectivităţii. Pentru a asigura buna desfăşurare a acestei activităţi, observarea statistică trebuie organizată după un program care să cuprindă o serie de elemente

metodologice şi organizatorice prestabilite la etapa proiectării:

- Fixarea scopului observării, care precizează aspectele ce se vor clarifica în urma studiului. Scopul observării este subordonat scopului general al cercetării statistice. Din această perspectivă, vor fi selectate doar informaţiile caracteristice cu adevărat necesare, care vor fi supuse prelucrărilor ulterioare.

- Obiectul observării este colectivitatea statistică despre care urmează să se culeagă date. Aceasta coincide cu colectivitatea statistică generală, în cazul observărilor totale sau este o subcolectivitate a acesteia, în cazul observărilor parţiale. Colectivitatea supusă observării trebuie definită şi delimitată în timp şi în spaţiu. Pentru a facilita munca cercetătorului, colectivităţile complexe şi numeroase pot fi divizate în subcolectivităţi şi astfel observate.

- Unităţile de observare reprezintă elementul constitutiv al colectivităţii statistice investigate. Ele se definesc şi se alcătuiesc în funcţie de scopul cercetării.

- Precizarea caracteristicilor (variabilelor) statistice, despre care se vor culege datele de la unităţile colectivităţii. Caracteristicile se înregistrează sub formă de răspunsuri la întrebările din chestionare sau formulare. Este important să fie înregistrate doar caracteristicile relevante din punctul de vedere al scopului cercetării.

- Timpul observării este momentul sau perioada producerii fenomenului analizat. Pentru observările statice, acesta este un „moment critic”, care este bine să corespundă cu o maximă stabilitate a colectivităţii analizate. Pentru înregistrările dinamice, observarea se efectuează într-o perioadă bine definită de timp pentru ca stabilirea unităţilor de observaţie să se poată efectua cât mai uşor.

- Locul observării este de regulă chiar locul producerii fenomenului şi diferă de acesta atunci când datele sunt preluate din diferite publicaţii etc.

- Formularele pentru observări, însoţite de instrucţiuni cu privire la completare, asigură culegerea omogena şi sistematizată a datelor într-o formă omogenă, cea ce facilitează prelucrările ulterioare [9].

Prelucrarea şi analiza datelor

Etapa a treia a studiului prevede prelucrarea şi analiza datelor. Datele colectate se referă, de regulă, la fiecare unitate statistică în parte. Pentru a putea caracteriza colectivitatea supusă studiului datele colectate trebuie prelucrate şi analizate. Prelucrarea include mai multe operaţiuni succesive:

- Verificarea
- Codificarea
- Sortarea
- Gruparea

- Prezentarea sub formă de tabele și grafice.

Autorul verifică datele colectate la prima etapă a prelucrării, le codifică în caz de necesitate, apoi le sortează/ordonează în serii de variabile, în ordine ascendentă sau descendentă. În continuare, se aplică procedeele statisticii descriptive, în funcție de scala de măsurare. În cazul scării de măsurare numerice, se calculează indicatorii tendinței centrale și indicatorii de variație.

➤ Indicatorii tendinței centrale sunt: media aritmetică, modulul, mediana.

➤ Indicatorii simpli ai variației sunt: amplitudinea, devierea (abaterea) de la medie.

➤ Indicatorii sintetici ai variației sunt: dispersia, devierea standard, coeficientul de variație [9].

După cum s-a menționat în capitolul precedent, analiza formei de distribuție și gradului de asimetrie este oportună pentru corectitudinea aplicării testelor de semnificație statistică (scala de măsurare numerică).

Distribuția asimetrică se caracterizează prin faptul că, frecvențele valorilor individuale sunt deplasate mai mult sau mai puțin spre dreapta sau spre stânga față de tendința centrală. Se cunoaște, că distribuția este simetrică (normală) dacă valorile individuale sunt egal distribuite din ambele părți ale valorii lor centrale. Reprezentarea grafică a distribuției perfect normale are formă de „clopot” și repartitia corespunde curbei Gauss-Laplace.

Conform graficului curbei Gauss-Laplace, 99,73% din valorile normale sunt cuprinse între medie și trei valori ale sigmei.

De regulă, cercetările fenomenelor biologice admit ca valorile normale să fie cuprinse în intervalul dintre medie și două valori sigma $\mu \pm 2\sigma$. Cercetările clinice experimentale sunt mai exigente și necesită o exactitate mai mare, intervalele fiind mai mari de $\mu \pm 2\sigma$ [4, 7, 9].

În cazul scării de măsurare nominale și ordinale se aplică mărimile relative de toate tipurile.

Statistica descriptivă a rezultatelor obținute presupune generarea de tabele și grafice adecvate tipului de variabile.

Atunci, când se vor descrie datele studiului din punct de vedere statistic se vor folosi unități de măsură statistice adecvate pentru tendința centrală și variație. Dacă se recurge la medii aritmetice și deviații standard, atunci rezultatele se vor verifica, pentru a se convinge de corectitudinea lor. Dacă aceste verificări nu se efectuează, corectitudinea rezultatelor nu este garantată.

În cazul cercetărilor biologice și medicale, pentru descrierea datelor oblice, se vor aplica de preferință mediane și quartile. Odată cu aplicarea consecutivă a testelor non-parametrice pentru analiza datelor oblice

numerice, ar trebui să se evite mediile și deviațiile standard, deoarece acești parametri sunt, conform definiției, netestați de către un test non-parametric și, prin urmare, nu are sens să descriem datele obiectului de cercetare. În cazul dat, ar trebui să li se dea preferință medianelor, intervalelor sau intervalelor intercuartile. Totuși, nu este suficient doar să se prezinte valorile medii fără unele măsuri de variabilitate a datelor [8].

Eroarea standard (E_s), cu toate că este foarte comună și eronat folosită pentru descrierea statistică, este de fapt considerată o metodă dedusă, folosită pentru estimările statistice. Totuși, nu este cazul să prezentăm media împreună cu eroarea standard a mediei ca o măsură a dispersiei. În aceeași ordine de idei, este necesar ca orice noțiune de „ \pm ” folosită în text, tabele, diagrame sau figuri, să fie specificată atunci când apare și, descrisă conform erorilor de bare din ilustrațiile grafice.

Pentru obiectivele primare și rezultatele principale ale studiului, intervalele de încredere ar trebui estimate îndată ce este posibil, deoarece o singură valoare probabilistică nu acordă informație semnificativă despre magnitudinea sau mărimea efectului.

Astfel, aplicarea corectă a tehnicilor de evitare a erorilor statistice poate să se extindă la toate compartimentele studiului și îl poate ajuta pe cercetător să obțină rezultatele care corespund realității. Dacă, estimarea statistică se efectuează cu scopul de a compara grupele, intervalul de încredere va fi mai curând acordat pentru diferențele dintre grupuri, decât pentru fiecare grup aparte.

Valoarea „p” ar trebui să fie raportată ca valoare obținută exact, nu cu alocări arbitrare de praguri, de ex. „ $p < 0,05$ ” sau „ $p > 0,05$ ”. Totuși, informația numerică trebuie să corespundă unui nivel real de precizie, pe care îl poate justifica eșantionul studiului [8].

Cele mai frecvente cazuri de erori semnalate în literatura științifică sunt:

1. Statistica descriptivă neadecvată:

a. Media, fără indicarea variabilității datelor.

b. Descrierea datelor cu ajutorul notației SE în loc de notația SD.

c. Utilizarea eronată a mediei SD (pentru descrierea unor date care nu se pot descrie cu această medie).

d. Incapacitatea de a defini noțiunea „ \pm ” pentru descrierea variabilității.

2. Raportarea neadecvată sau insuficiența rezultatelor:

a. Rezultatele prezentate doar ca valori ale lui p , fără indicarea intervalelor de încredere.

b. Intervalele de încredere raportate pentru fiecare grup separat în loc să fie raportate diferențele.

c. „ $p < 0,05$ ” sau alte praguri arbitrare în loc de raportarea valorilor exacte ale lui p [1, 2, 5].

Interpretarea indicatorilor și prezentarea rezultatelor

Etapă finală a realizării unei cercetări științifice constă în comparare, interpretare și prezentare a rezultatelor studiului.

Într-un studiu proiectat și organizat corect, trebuie să existe o coerență între ipoteza propusă, scop, obiective, designul și procedeele de analiză statistică aplicate.

La această etapă a studiului, se va răspunde la următoarele întrebări:

- Ipoteza a fost confirmată sau respinsă?
- Analiza numerică a fost suficientă?
- Despre ce vorbesc rezultatele?

Se va ține cont de erorile sistematice, de numărul respondenților pierduți din vedere și sau de non-respondenți ș.a.

Prezentarea rezultatelor se face prin parametrii statistici care permit compararea sau racordarea lor la alte studii în vederea eventualei reproductibilități a rezultatelor. Astfel, prelucrarea rezultatelor trebuie complet diferențiată de prezentarea brută a acestora. Prelucrarea rezultatelor include:

– Interpretarea și confruntarea cu date din literatură.

– Determinarea impactului numărului respondenților pierduți din vedere asupra rezultatelor.

– Generalizarea rezultatelor obținute pe subiecții la întreaga populație țintă. Care este aceasta?

– În cazul respingerii ipotezei de lucru, pot fi propuse alte ipoteze (care, evident, vor trebui testate prin noi studii).

– Discutarea rolului eventualelor erori sistematice în rezultatele obținute [5].

Modalitatea de prezentare a unei lucrări științifice este diferită, în funcție de tipul lucrării: teză, articol etc.

Concluzii:

- Ipotezele investigate trebuie pre-specificate și menționate explicit, în mod special dacă nu sunt autoevidente, sau dacă se testează mai mult decât o singură ipoteză. Dacă nu se investighează nici o ipoteză pre-specificată, trebuie conturat adecvat caracterul exploratoriu al studiului.

- Pentru o lucrare de calitate este crucial să se considere *a priori* efectul și estimarea volumului eșantionului și metodei de sondaj în stricta coerență cu designul studiului determinat.

- Pentru realizarea cu succes a observării statistice trebuie precizate clar: scopul observării, obiectul observării, unitățile de observare, variabilele statistice de interes, timpul și locul observării.

- În etapa prelucrării și analizei datelor, pentru asigurarea corectitudinii aplicării testelor de semnificație statistică este oportună analiza formei de distribuție și gradului de asimetrie. Statistica descriptivă a rezultatelor obținute presupune generarea de tabele și grafice adecvate tipului de variabile. Pentru a reduce efortul cititorilor, intervalul de încredere ar trebui să fie acordat pentru diferențele între grupuri, decât pentru fiecare grup în parte.

- Într-un studiu corect proiectat și organizat trebuie să existe o coerență între ipoteza propusă, scop, obiective, designul și procedeele de analiză statistică aplicate.

Bibliografie

1. Clark Glenn T., Roseann Mulligan. Fifteen common mistakes encountered in clinical research, Jan 2011, 55(1). pp.1-6.
2. Cochran W. G. Sampling Techniques, New York: John Wiley and Sons, 1963.
3. Glanz S., Medico-biological statistics: M. Practica, 1998. n 459 p.
4. Isaic-Maniu A., Mitruț C., Voineagu V. Statistica generală. <http://www.biblioteca-digitala.ase.ro/biblioteca/model/index2.asp> (consultat martie 2011).
5. Popa L., Aspecte generale privind cercetarea științifică. <http://www.univermed-cdgm.ro/dwl/mcCurs1.pdf> (consultant martie 2011).
6. Slutsky David J., Statistical Errors in Clinical Studies, J Wrist Surg. Nov 2013. 2(4), pp. 285–287.
7. Sullivan L. M. Essentials of Biostatistics in Public Health, 2011.
8. Strasak Alexander M. et al., Statistical errors in medical research – a review of common pitfalls, Swiss Med Wkly, 2007. 137, pp. 44-49.
9. Tintiuc D., Biostatistica și metodologia cercetării științifice. Chișinău, 2011.
10. Yamane T. Statistics: An Introductory Analysis. New York. Harper and Row, 1967.

DEREGLĂRI COGNITIVE LA VÂRSTNICI

Dumitru Tintiuc – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Anatol Negară – doctor în medicină, conf. universitar, Tudor Grejdean – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Alexandru Lavric – lector superior, conf. universitar, Natalia Blaga-Lesnic – doctor în medicină, cercetător științific, Felicia Lupașcu-Volontir – cercetător științific, Gabriela Șoric – cercetător științific, Cristina Stavinschi – studentă anul VI, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova

Rezumat

Dereglările cognitive reprezintă o problemă majoră în evaluarea geriatrică complexă. În baza evaluării geriatrice a 100 de persoane vârstnice din mediul urban și rural, cu vârste cuprinse între 65 și 95 de ani, din diferite localități din Republica Moldova, majoritatea fiind pacienți din secția de Geriatrie a Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății. Pacienții au fost evaluați în funcție de nivelul de afectare cognitivă. Din populația generală predomina sexul feminin, cu domiciliu în mediul rural, cu vârsta de peste 75 ani, având un nivel de instruire mediu și activând ca muncitori. La pacienții vârstnici predomină prezența rudelor ce suferă de afecțiuni nervoase, ceea ce denotă etiologia ereditară, iar factorii de risc: alcool, nicotina, traume, surmenaj psihic. Alzheimer deseori este asociată cu alte patologii, determinând sindromul de polipatologii. Ca simptom precoce a fost identificat pierderea progresivă a memoriei de scurtă durată, la fel și un simptom mai tardiv-pierderea ireversibilă a memoriei de lungă durată, cu asociere de alte tulburări cognitive (afazo-apraxo-agnozice).

Cuvinte-cheie: pierderea progresivă a memoriei, tulburări cognitive (afazo-apraxo-agnozice)

Summary. Cognitive disorders to the elderly population

Cognitive unsets represents an increasing problem in geriatric assessment complex. On the basis of geriatric increasing of 100 elderly persons from rural and urban, at the age of 65- 95 years, from different localities of Moldova, the majority of patients being from department of Geriatrics Clinical Hospital of Ministry Health. The patients were evaluated depending on the cognitive level damage. From majority of population prevails female gender from rural, older 75 years, having the average level of training and activating as workers. At elderly patients prevail the presence of relatives that suffers of diseases of the nervous, that denotes hereditary etiology, but risk factors: alcohol, nicotine, injuries, fatigue. Alzheimer often is due with different pathologies, defining the syndrome pathologies. As precocious symptom was identified determined losing progress of short-term memory, as one symptom more tardiv irreversible loss of long-term memory, with association with combination with other cognitive disorders (aphasia-apraxia-agnosia).

Key words: loss the progressive memory, cognitive disorders (aphasia-apraxia-agnosia)

Резюме. Когнитивные расстройства в пожилом возрасте

Когнитивные расстройства являются серьезной проблемой в комплексной гериатрической оценки. В исследовании включены 100 пожилых людей в городских и сельских районах, в возрасте от 65 до 95 лет, из разных регионов Молдовы, большинство из них больных гериатрического отдела больницы Министерства здравоохранения. Пациенты были оценены по степени когнитивных нарушений. Чаще встречается среди женщин, проживающих в сельской местности, с более чем 75 лет, со средним уровнем образования и в качестве рабочих. У пожилых пациентов преобладают присутствие родственников, страдающих от нервных расстройства, который показывает наследственные этиология и факторы риска: алкоголь, никотин, травма, психическое переутомление. Болезнь Альцгеймера часто ассоциируется с другим заболеванием. Как ранним симптомом была определена прогрессирующую потерю кратковременной памяти, а также поздний симптом необратимого потерю долговременной памяти, совместно с другими когнитивных нарушениями (афазия-апраксия-агнозии).

Ключевые слова: прогрессирующая потеря памяти, когнитивных нарушений (афазия-апраксия-агнозии)

Introducere

Demența reprezintă provocarea secolului XXI, ce se profilează tot mai adânc pe fonul îmbătrânirii globale. Conform ultimelor date statistice prevalența globală a demenței, de orice tip, este de aproximativ 25 milioane, cu 4,6 milioane de cazuri noi anual. Numărul persoanelor afectate de această patologie ar putea atinge cifra de 81,1 milioane în 2040. Majoritatea persoanelor ce ajung să fie diagnosticate cu această patologie sunt înregistrate în țările dezvoltate

[5]. De altfel, 60-70% dintre aceștia suferă de maladia Alzheimer. Veritabil flagel sanitar în țările dezvoltate, maladia Alzheimer este pe cale să devină pandemie mondială. Flagelul acestei epidemii se explică prin îmbătrânirea societății care ar putea, în următoarele decenii, să pună în pericol sistemul de sănătate și protecției sociale [1, 2,3].

Când punem în scenă problema demenței, atunci nu vorbim doar de mecanismele apariției maladiei, patofiziologie sau tratament, dar trebuie de menționat

și impactul socio-economic al acestei epidemii contemporane [4]. Cheltuielile suplimentare asociate cu această patologie include costurile directe medicale, precum azilurile de bătrâni, directe non medicale, fiind asistența socială la domiciliu și cele indirecte, reprezentând pierderea capacității de muncă a persoanelor. Demența reprezintă o degenerescență a creierului, caracterizată prin declinul încet și progresiv al funcției cognitive și comportamentale [6]. Această patologie fiind caracteristică vârstnicilor.

Simptomatologia demenței se suprapune cu semnele fiziologice ale îmbătrânirii, complicând în așa fel diagnosticul precoce al patologiei. Pentru un diagnostic clinic al demenței, dereglările cognitive ajung să fie atât de severe, încât pot afecta activitatea zilnică a vârstnicului.

Speranța de viață a unui pacient cu un diagnostic clinic de demență este redusă semnificativ. Markerii neurologici ai afectării reprezintă plăcile senile bogate în amiloid, depunerile neurofibrilare și degenerescența neuronală.

Țesutul nervos este cel mai vulnerabil și odată distrus el nu se mai regenerează, din această cauză este important să cunoaștem măsurile de prevenire a influențelor vătămătoare din partea unor factori ca: comoții cerebrale, iradiere ionizantă, consum exagerat de somnifere, alcool, nicotină, afecțiuni intrauterine, afecțiuni grave ale sistemului nervos (mielita, poliomielita, nevruta, neurosifilis), surmenaj psihic și neuroze.

Demența este o boală care apare ca urmare a afectării creierului. Ea se caracterizează printr-un declin progresiv al funcțiilor mintale. Sunt afectate memoria, limbajul, intelectul, abilitățile sociale, reacțiile emoționale, modul de comportare. Pe măsura evoluției bolii se reduce posibilitatea persoanei de a realiza activitățile de fiecare zi. Demența este o boală destul de frecventă la persoanele în vârstă. Ea apare la 1 din 15 persoane de peste 65 de ani și la 1 din 4 persoane de peste 85 de ani.

Profilaxia dereglărilor cognitive, constă în organizarea unui regim rațional de viață în care se asigură o alternanță ritmică optimă între activitate, odihnă și alimentație. Îmbinarea repausului absolut (sommn) cu repausul parțial (plimbare, jocuri sportive etc.) este cel mai bun mijloc de refacere a energiei și de prevenire a oboselii patologice a sistemului nervos. În combinație cu terapia medicamentoasă specifică, persoanele suferinde de demență ar trebui să beneficieze de servicii medicale integrate, care să le asigure: îngrijirea primară, îngrijirea la domiciliu, servicii speciale de zi, îngrijire specializată în cămin spital, îngrijire intermediară și de recuperare, îngrijire în cadrul spitalelor generale, servicii specializate de sănătate

mentală, incluzând echipe comunitare de evaluare a sănătății mintale, servicii de evaluare a memoriei, terapii psihologice și de îngrijire la domiciliu [5, 8, 9].

Scopul lucrării. Studiarea parametrilor determinanți ai dereglărilor cognitive a populației vârstnice și elaborarea unui set de măsuri de prevenire a acestora.

Material și metode. Studiul a fost proiectat pentru a culege informații dintr-un eșantion eșantionul format din 100 de persoane din mediul urban și rural, cu vârste cuprinse între 65 și 95 de ani, din diferite localități din Republica Moldova, majoritatea fiind pacienți din secția de Geriatrie a Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății. Pentru efectuarea acestei lucrări au fost folosite următoarele materiale: 100 de chestionare pentru vârstnici, date din fișele de observație a pacienților chestionați, date statistice despre dereglările neurologice la nivel național, surse din literatura de specialitate referitor la tema dată. Studiul efectuat și-a propus să descrie tulburările cognitive a populației de peste 65 de ani, din aspect medico-social, factorii de risc neurologici, metodele de profilaxie, terapie psihologică și socială, ce ar contribui la îmbunătățirea calității vieții unui vârstnic suferind de demență.

Rezultate și discuții. În lucrarea noastră rezultatele generale corespund cu datele internaționale, ce determină o prevalență a dereglărilor cognitive de mai mult de cincizeci la sută la sexul feminin. La fel în cercetarea efectuată, este o pondere la persoanele de sex feminin și constituie 67% (67 pacienți), față de cea a persoanelor de sex masculin, 33% (33 pacienți). În studiul dat demența predomină la persoanele de peste 70 de ani, constituind în total 72%, rezultate, ce sunt în concordanță cu datele din literatură, ce relatează că atrofia cerebrală este dependentă de procesul de îmbătrânire și odată cu înaintarea vârstei orice bătrân e predispus sub acțiunea factorilor de risc să devie dement. În cercetarea dată, ponderea cea mai mare a revenit persoanelor cu vârsta de 70-79 ani (40%), urmată de persoanele vârstnice de peste 80 de ani (32%) și, respectiv, de cele de 65-69 de ani (28%). Din totalul persoanelor chestionate, majoritatea vârstnicilor își au domiciliul în mediul rural - 66%, celor domiciliați în mediul urban revenindu-le 34% din total. Conform literaturii pe plan mondial majoritatea vârstnicilor suferinzi de demență locuiesc în mediul rural, unde populația nu este supusă unui lucru psihic încordat. În rezultatul studiului putem confirma că, majoritatea pacienților demenți au un nivel de instruire mediu (42%) și domeniul de activitate ca muncitori (69%), iar cei intelectuali (31%). Ceea ce determină o stimulare cognitivă minimă, reprezentând un factor determinant în degenerescență cerebrală. În

studiul nostru am dovedit încă odată, potrivit datelor mondiale, că demența rareori se prezintă ca patologie unică, ba din contra este asociată cu o frecvență de 80% cu alte maladii, ce agravează și mai mult starea vârstnicilor, formând sindromul de polipatologii. Asemenea se prezintă nivelul de afectare somatică generală la vârstnici: un grad de afectare moderat (68%), ușor (20%) și sever (12%). Printre simptome se enumeră: greutatea în membre, spate, cap, cefalee, mialgii, pierdere de energie, fatigabilitate. Iar conform etiologiei ereditare s-a demonstrat că 63% au confirmat prezența rudelor cu afecțiuni neuroase, iar 37% au negat prezența rudelor cu afecțiuni neuroase. Se constituie o pondere majorată la cei ce se dovedește o transmitere ereditară pe linia părinților, bunelor, determinând o cauză primordială și mai frecvent întâlnită în demențe confirmată atât la nivel național, cât și internațional. Ca simptom precoce a fost identificat pierderea progresivă a memoriei de scurtă durată, la fel și un simptom mai tardiv-pierdere ireversibilă a memoriei de lungă durată, cu asociere de tulburări cognitive (afazo-apraxo-agnozice). Iar într-un final pacienții au apreciat viața lor ca fiind una satisfăcătoare. Nu au fost observate diferențe semnificative între rezultatele studiului efectuat și concluziile formulate în literatura de specialitate. Majoritatea vârstnicilor suferinzi de demență sunt izolați și detașați de comunitate, ceea ce afectează și mai mult starea lor psihosocială. Din persoanele în vârstă de peste 65 de ani, 58% afirmă că sunt mulțumiți de viața trăită, câte 15% se declară nemulțumiți și dezamăgiți, 6% sunt fericiți și, 5% sunt nefericiți sau au o altă variantă de răspuns 1%. Pacienții cu demență au nevoie de supraveghere și îngrijire permanentă din partea familiei sau a unui îngrijitor specializat, pentru a le ameliora și îmbunătăți cât de cât condițiile, modul de viață și de a avea o bătrânețe un pic mai frumoasă.

Concluzii:

1. Demența mai frecvent se întâlnește la femei, cu domiciliu în mediul rural, cu vârsta de peste 75 ani, iar conform stării sociale, la muncitorii cu nivelul de instruire mediu.

2. La pacienții vârstnici predomină prezența rudelor ce suferă de afecțiuni neuroase, ceea ce denotă etiologia ereditară, iar factorii de risc: alcool, nicotina, traume, surmenaj psihic. Alzheimer deseori este asociată cu alte patologii, determinând sindromul de polipatologii.

3. Ca simptom precoce a fost identificat pierderea progresivă a memoriei de scurtă durată, la fel și un simptom mai tardiv-pierdere ireversibilă a memoriei de lungă durată, cu asociere de tulburări cognitive (afazo-apraxo-agnozice). Iar într-un final pacienții au apreciat viața lor ca fiind una satisfăcătoare.

4. Profilaxia dereglărilor cognitive, constă în organizarea unui regim rațional de viață în care se asigură o alternanță ritmică optimă între activitate, odihnă și alimentație. Îmbinarea repausului absolut (somm) cu repausul parțial (plimbare, jocuri sportive etc.) este cel mai bun mijloc de refacere a energiei și de prevenire a oboselii patologice a sistemului nervos.

Bibliografie

1. Negară A., Blaja-Lisnic N., Maniuc O., *Compendium de geriatrie*. 2012, Chișinău; p.123-189.
2. Gagauz O., *Îmbătrânirea populației: probleme și perspective // Valorificarea rezultatelor științifice – baza dezvoltării a economiei naționale*. Chișinău, 2004. p.261-262.
3. P.B., Keady J., Cert H., *Alzheimer's Care Quarterly Harris*. April/May/June 2004-Volume 5 - Issue 2, p.111-122.
4. Popescu C.D., *Îmbătrânirea creierului și a sistemului său arterial*. Iași, 1997, p.123-145.
5. Mereuță I., *Îngrijirea vârstnicilor la domiciliu*. Chișinău, 2001, p.230-290.
6. Oprea N., Nacu A., Oprea V., *Psihiatrie*. Chișinău, 2007, p.263-274.
7. Prelipceanu D., *Psihiatria clinică*. București, 2013, p.699-733.
8. Tibs M., Kingsley J., *Social Work and Dementia*. 2001, p.233-245.
9. Open University press, *Community Mental Health Nursing and Dementia Care*. 2003, p.135-211.

70 ANI A CERCETĂRILOR ȘTIINȚIFICE ÎN CADRUL CATEDREI MEDICINĂ SOCIALĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR „NICOLAE TESTEMIȚANU”

Dumitru Tintiuc – dr. hab. în medicină, prof.univ., Tudor Grejdean – dr. hab. în medicină, prof.univ., Leonid Margine – conf. univ., dr. în medicină, Alexandru Lavric – lector superior, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În lucrare se descrie perioada istorică din anul 1945 până în prezent a cercetărilor științifice realizate de colectivul Catedrei Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu”, care includ direcțiile științifice: rezultatele cercetărilor științifice, participări la diferite foruri științifice. Scopul lucrării este de a estima dezvoltările științifice efectuate de către diferiți conducători a acestei catedre în această perioadă de timp, care au inclus problemele de Medicină Socială, management și organizarea asistenței medicale populației din mediul rural și urban în diferite etape de dezvoltare a societății.

Cuvinte-cheie: catedra, argumente, rezoluție, decizie

Summary. 70 Years of scientific research within the department of social medicine and management “Nicolae Testemitsanu”

In this article are described a short history of the development of science from 1945 till now in the chairman. Public Health and Management “Nicolae Testemitsanu” that included: - The direction of science; - Scientific manifestations; - Participation at different scientific forums; - Publicities articles. Aiming to evaluate an analysis of the development of scientific research performed by leaders and academic staff of the chair, who included issues regarding Public Health and the management of health services provided to urban and rural population on different levels of the development of society.

Key words: chair, argumentation, resolution, decision

Резюме. 70-лет развития научных исследований в составе кафедры общественного здоровья и менеджмента «Николая Тестемицану»

В работе описывается исторический период с 1945 по сегодняшний день развитие научных исследований на кафедре Общественного Здоровья и Менеджмента «Николая Тестемицану» которые включает следующие направления: - Научные результаты исследований; - Участие в различных научных форумах; - Научные опубликованные работ. С целью определение развития научных исследований проводимых руководителями и коллектива кафедры, которые включили проблемы общественного здоровья и менеджмента в организации медицинской помощи сельского и городского населения в различных этапах развития общества.

Ключевые слова: кафедра, обоснование, резолюцию, решение

Introducere

Activitatea de cercetare la Catedra Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu” pe parcursul a 70 ani de la fondare se desfășoară în conformitate cu Carta Universității, Regulamentul activității de cercetare științifică, Regulamentul departamentului de cercetare științifică, aprobate de Senatul Universității.

Activitatea de cercetare științifică la catedră este structurată pe următoarele procese:

- programe de cercetare, granturi, contracte;
- manifestări științifice;
- valorificarea rezultatelor cercetării științifice prin publicații, brevete, produse etc.
- premiarea rezultatelor obținute în activitatea de cercetare științifică;
- raportarea, analiza și îmbunătățirea rezultatelor activității de cercetare științifică;

- acțiuni de mediatizare, informare.

Material și metode: s-a efectuat un studiu transversal a cercetărilor realizate în cadrul catedrei Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu” în perioada 1945 până în prezent. Materialele primare au servit dările de seamă, legile, ordinele aprobate de către Ministerul Sănătății în această perioadă.

Rezultate și discuții: Influența din ce în ce mai puternică a factorului social asupra sănătății publice, face inevitabilă fondarea în anul 1945 a catedrei de organizare a ocrotirii sănătății. Fondator și prim șef al catedrei a fost adjunctul comisariului norodnic al Ocrotirii sănătății a RSSM, medicul sanitar principal al republicii, doctor în medicină, conferențiarul - Moisei Iacob Ghehtman. Fiind un mare specialist în domeniul său de activitate M. Ghehtman este autorul a peste 180 lucrări științifice, inclusiv 10 monografii.

Pe parcursul a 28 de ani de activitate în funcție de șef al catedrei D-lui a pregătit o nouă pleadă de organizatori ai ocrotirii sănătății, printre care 4 doctori habilitați și 32 doctori în medicină.

În plan științific și practic catedra încă din anii de după război a ales ca problemă prioritară studiul, perfecționarea și promovarea noilor forme organizatorice de asistență medicală populației rurale.

În acest context catedra sub conducerea profesorului M.Ghehtman în anii 60 a efectuat primul studiu al sănătății a populației, preponderent rurale, iar pe baza lui au fost elaborate normative noi de asigurare a populației cu cadre, paturi, s-a efectuat planificarea amplasării și dezvoltării instituțiilor sanitare din Republică.

A fost argumentat științific regulamentul unirii instituțiilor de ambulator cu cele spitalicești la toate nivelurile ierarhice (circumscripția medicală rurală, centrele raionale, orașele, centrele republicane). În anul 1963 au fost propuse și acceptate punctele sănătății de tip nou în localitățile rurale, bucătăriile, cu rețeaua de puncte de distribuție a produselor lactate pentru copiii de la sate.

Un aport deosebit în dezvoltarea cercetărilor științifice îi revine marelui savant Nicolae Testemițanu, care pătrunde cu toată responsabilitatea în necesitățile ocrotirii sănătății și începe un studiu profund și vizat al sănătății populației. Rezultatele acestor studii scot în evidență particularitățile sistemului de organizare a asistenței medicale la nivel rural, care lăsate de vreme în neatenția organelor de conducere au adus medicina rurală la un dezastru total.

Pentru argumentarea științifică a acestor elaborări în 1976 la catedră a fost fondat laboratorul problematic în care au fost încadrați 6 colaboratori științifici. Acestea din urmă au adus un aport colosal în domeniul perfecționării asistenței medicale de ambulator, inclusiv, a mamei și copilului, serviciului de urgență, asistenței medicale spitalicești etc.

În baza acestor studii s-au verificat și elaborat normativele de paturi și cadre a serviciului de ambulator. S-a elaborat o nouă concepție de apropiere a nivelurilor de asistență medicală populației rurale și urbane, iar pe baza aceasta elaborarea unui plan de dezvoltare și amplasare a rețelei de instituții medicale din întreaga republică.

Sub conducerea prof. Nicolae Testemițanu în colaborare cu Institutul de proiectare „Moldghiprograjdancelstroi”, Institutul de matematică al AȘ RM și catedra de matematică și cibernetică a Universității de Stat s-au elaborat proiecte de ambulatorii medicale rurale (4 categorii) și puncte medicale rurale (3 categorii), destinate pentru înnoirea radicală a bazei tehnico-materiale a ocrotirii sănătății de la sate și asigurarea asistenței medicale de ambulator specializată

populației rurale la locul de trai. Aceste proiecte cât și planul lor de amplasare și construcție în perspectivă au fost aprobate de MS și prin decizia Guvernului republicii din 13.10.83 și 11.10.88. Autorii acestor realizări sub conducerea prof. Nicolae Testemițanu au fost distinși cu titlul onorific de Laureat al Premiului de Stat al RM în domeniul științei și tehnicii (1983). Astăzi în republică sunt construite și funcționează mai mult de 140 de ambulatorii de tip nou și peste 300 de puncte medicale.



Ambulator de categoria a III-ea, satul Speiea raionul Anenii Noi.

În același an, pentru realizări de valoare în acest domeniu printr-un ordin special al Ministerului Ocrotirii Sănătății al URSS catedra de medicină socială și organizarea ocrotirii sănătății condusă de profesorul universitar, Nicolae Testemițanu este numită, ca Centru coordonator unional pe problemele ocrotirii sănătății populației rurale în regiunile dens populate în cadrul Institutului de cercetări științifice N. Semașco (Moscova). În anul 1982 la inițiativa profesorului universitar Nicolae Testemițanu organizează primul congres al specialiștilor în domeniul organizării ocrotirii sănătății la tema „Căile de optimizare a diferențelor în acordarea asistenței medicale populației mediului urban și rural”.



Raportul profesorului universitar Nicolae Testemițanu la primul congres al specialiștilor în domeniul organizării ocrotirii sănătății la tema „Căile de optimizare a diferențelor în acordarea asistenței medicale populației urbane și rurale”.

Mai târziu sub conducerea prof. universitar Eugen Popușoi la catedră sunt precăutate problemele medico-sociale ale medicinei și ocrotirii sănătății precum sunt: traumatismul, mortalitatea infantilă, avortul și metodele de planificare a familiei, perspectiva proceselor, demografice, invaliditatea la copii, problemele dirijării ocrotirii sănătății, dreptul civil în noile condiții ale societății precum și unele aspecte ale istoriei medicinei.

În conformitate cu rezultatele studiilor științifice efectuate de colectivul catedrei au fost implementate în practică următoarele rezultate științifice, printre care: argumentarea științifică a formelor de organizare a asistenței „medicale populației rurale în perspectivă (D.Tintiuc, J.Pasecinic, F.Spinei, M.Raevschi 1984); căile de formare a rețelei instituțiilor spitalicești la rural (D.Tintiuc, F.Spinei 1985); asistența medicală de ambulator populației rurale (J.Pasecinic 1986); planul de dezvoltare și amplasare a instituțiilor spitalicești din RM până în anul 2005 (D.Tintiuc, J.Pasecinic, F.Spinei, M.Raevschi, V.Pantea 1989); reglementarea investigațiilor, tratamentului și reabilitării bolnavilor pe 18 profiluri la etapele asistenței medicale populației rurale (N.Iodco, L.Spinei 1990); organizarea activității staționarului de zi pentru copii (1990); organizarea lucrului medicului-pediatru de sector (1990); organizarea asistenței curativo-profilactice a copiilor din localitățile rurale (1991); organizarea controlului medical dinamic a persoanelor din grupele de risc a profilactoriilor sătești (L.Spinei, S.Ștefăneț 1991); expertiză medicală a incapacității de muncă (1992); dezvoltarea psihomotorie a copilului (1993); programa de profilaxie a alcoolismului în ocrotirea sănătății (1993); planificarea familiei și centrului de sănătate a reproducerii (J.Coțofan 1994) etc.

Catedra de medicină socială și management sanitar FPM a fost organizată în 1969 în baza centrului de igienă socială și organizare a ocrotirii sănătății. Fondatorul catedrei a fost doctorul habilitat în științe medicale, profesorul V.Kant, autor a 215 lucrări științifice, inclusiv 12 monografii. Sub conducerea profesorului V.Kant au fost pregătite și susținute 4 teze de doctor habilitat și 17 teze de doctor în medicină. V.Kant a fost inițiatorul folosirii metodelor economico-matematice și cibernetice în planificarea sistemului de sănătate din Republica Moldova.

Din 1982 până în 1996 catedra este condusă de doctorul habilitat în medicină, profesorul universitar I.Prisacaru autorul a mai mult de 200 publicații științifice, inclusiv 8 monografii consacrate problemelor sociale a morbidității, mortalității, traumatismului și organizării asistenței medicale populației din mediul urban și rural. Profesorul Ion Prisacaru prin cercetările sale științifice a fondat o direcție nouă de studiere a

aspectelor sociale a traumatismului și altor boli răspândite, a propus și a realizat în practică metode de prognozare a dinamicii și nivelului diferitor tipuri de traumatisme și maladii.

În decurs de peste 10 ani a argumentat științific și a adresat spre organele de administrare locală și departamente ramurale modele de Programe complexe de întremare, menținere și îmbunătățire a sănătății populației din Republica Moldova.

La inițiativa Profesorului Ion Prisacaru cu implicarea colectivului catedrei au fost implementate în practică diverse metode și forme noi de organizare a asistenței medicale: „Organizarea asistenței medicale a muncitorilor după principiul teritorial-profesional”, „Ajutorul medical de urgență populației rurale”, „Organizarea asistenței medicale a populației în ambulatoriile medicale rurale și aprecierea eficacității activității lor”, „Formele colective de organizare și remunerare a muncii personalului medical”, „Activitatea profesională a medicului de familie”, „Organizarea ajutorului traumatologic populației”, „Organizarea asistenței medicale copiilor în circumscripțiile rurale”.

Sub conducerea profesorului I.Prisacaru au fost pregătiți 13 candidați și consultați 4 doctori în științe medicale. I.Prisacaru este unul din fondatorii și conducătorul laboratorului de cercetări științifice în problema modelării asistenței medicale în condițiile de tranziție la economia de piață unde au activat doctorii în medicină, colaboratorii științifici superiori T.Grejdeanu, M.Palanciuc, Zinaida Cobelean, colaboratorul științific V.Guțul, colaboratorii științifici inferiori L.Condratiuc și A.Lavric, laboranții L.Hristofor și A.Galbici, care au o vechime și o activitate bogată de lucru.

Este președinte al secției „Problemele sociale în ocrotirea sănătății” a Asociației Sociologilor din Moldova și conducătorul proiectului a societății republicane „Omul și biosfera”.

D-I I.Prisacaru a depus un lucru de mare importanță în domeniul definitivării căilor de dezvoltare a asistenței medicale populației de la sate prin întocmirea și realizarea planurilor de conlucrare științifică cu catedrele și secțiile respective din Rusia (Novosibirsc), Ungaria (Universitatea din Peci), Bulgaria (Universitatea din Plovdiv) și România (Universitatea din București și Iași). În acest domeniu se întreprind cercetări comune și publicații în edițiile din țară și peste hotare.

La catedră se efectuează investigații științifice. Sub conducerea profesorului I.Prisacaru, pe parcursul anilor 1984-1994 au fost finalizate și susținute 12 teze de doctor în medicină (conferențiarilor: M.Cecan, S.Poliudov, A.Leșanu, T.Spinei, colaboratorii științifici

superiori: T.Grejdianu, M.Palanciuc, Z.Cobelean și competitorii catedrei: D.Noroc, V.Lapte, G.Morari, E.Penin, C.Buga.

Din 1997 până în prezent catedra este condusă de doctorul habilitat în medicină, profesorul universitar D.Tintiuc. Direcțiile prioritare de cercetare a catedrei Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu” în această perioadă sunt:

1. Problemele actuale ale sănătății populației și reformele asistenței medicale din Republica Moldova.

2. Epidemiologia bolilor cronice netransmisibile și organizarea asistenței medicale specializate în mediul urban și rural din Republica Moldova.

Catedra și laboratorul ei sub conducerea profesorului D.Tintiuc efectuează cercetări științifice privind evaluarea stării de sănătate a populației și organizarea asistenței medicale în condițiile implementării asigurărilor medicale obligatorii. Se studiază sănătatea familiei și se elaborează actele normative privind orientarea sistemului de sănătate spre îngrijiri primare prin intermediul medicului de familie. Sunt utilizate metode epidemiologice de cercetare a bolilor cronice netransmisibile și măsurile profilactice de prevenire a lor precum și căile, direcțiile principale de ameliorare a stării de sănătate a populației republicii.

În vederea sporirii eficacității cercetărilor științifice catedra colaborează cu sociologi, matematicieni de la Academia de Științe, specialiști de la instituțiile de proiectare, alți specialiști din republică precum și de peste hotarele ei: din Cehoslovacia, Ungaria, Bulgaria, Rusia, Ucraina, Italia, Franța, România ș.a. În scopul îmbunătățirii procesului de instruire și cercetărilor științifice, în prezent, s-au stabilit relații științifice cu catedrele de același profil din or. Iași (România), Odesa, București, Cluj-Napoca, Sibiu. Se face totul pentru îmbogățirea practicii pedagogice și sporirea eficienței investigațiilor științifice.

La inițiativa colectivului catedrei la 12.X.2007 a fost organizat și desfășurat al III-lea congres al specialiștilor din domeniul medicinei sociale și managementului consacrat jubileului 80 de ani a profesorului Nicolae Testemițanu.



Deschiderea festivă la al III-lea congres al specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului, 12.X.2007.

În rezoluția congresului s-a argumentat, că direcțiile de dezvoltare trebuie concepute drept un organism integru, care să cuprindă toate sferele sistemului de sănătate pe verticală și orizontală, la care au conturat noi sarcini care urmează a fi realizate în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar din Republica Moldova, menite să contribuie la aplicarea în practică a strategiilor de dezvoltare a sistemului sănătății, cum ar fi:

- Consolidarea științei și practicii în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar în vederea realizării strategiilor de dezvoltare în sistemul de sănătate.

- Perfecționarea formelor de gestionare, în conformitate cu cerințele actuale și a experienței internaționale în domeniul Sănătății Publice și Managementului;

- Participarea la elaborarea și implementarea politicii de sănătate, a actelor legislative și normative necesare pentru reformele structurale ale sistemului sănătății.

Sub conducerea profesorului D. Tintiuc colectivul catedrei a publicat 352 articole, indicații metodice 30, monografii 13, manuale 5, teze de doctor în medicină 13, teze de doctor habilitat 2.

Concluzii:

1. Îmbunătățirea rezultatelor activității de cercetare trebuie să se bazeze pe indicatorii de performanță ai proceselor cercetării; este foarte important ca acțiunile viitoare să se bazeze pe componentele unui plan strategic de cercetare a catedrei pentru anii 2011–2020.

2. Evoluția din ultimii ani a cercetărilor efectuate în cadrul catedrei este una pozitivă și pentru menținerea acestei evoluții sunt necesare eforturi susținute la toate nivelurile: departament cercetare – centre de cercetare – facultate – catedre – cadre didactice.

3. Pentru ca sistemul cercetării științifice să fie unul funcțional și orientat spre îmbunătățire continuă este necesară stabilirea de obiective generale pentru activitatea de cercetare și obiective specifice pentru fiecare proces, care apoi trebuie corelate cu obiective la nivel de facultate, catedră, cadru didactic.

Bibliografie

1. Legea ocrotirii sănătății – nr. 411 – XIII din 28.03.1995.
2. Duda Rene Corneliu. Sănătate Publică și Management. Iași, 1996 – 211 p.
3. Enăchescu D. – Medicină socială note și suporturi de curs. – București, 1992. – 248 p.
4. Enăchescu D., Marcu G. – Sănătate Publică și Management – Editura ALL, /București, 1994/.
5. Tintiuc D., Grossu Iu. Grejdeanu T., Spinei L., Ciocanu M., Raevschi M., Onceanu M., Moraru C., Savin

V., Iodco N., Poliudov S., Badan V., Lavric Al. Sănătate Publică și Management (manual). Chișinău., Tipografia Centrală 894 p., a. 2007.

6. Ghidul muzeului Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Medicina, Chișinău, 2012. 224 p.

ETAPELE INSTRUIRII POSTUNIVERSITARE ÎN CADRUL CATEDREI MEDICINĂ SOCIALĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR „NICOLAE TESTEMIȚANU” LA 70 ANI DE LA FONDARE

Dumitru Tintiuc – dr.hab. în medicină, prof.univ., Tudor Grejdean – dr.hab. în medicină, prof.univ., Leonid Margine – conf. univ., dr. în medicină, Alexandru Lavric – lector superior, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În această lucrare se descriu etapele de instruire postuniversitară a specialiștilor în domeniul Medicinii Sociale și Managementului sanitar în cadrul Catedrei Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu” la 70 ani de la fondare. Scopul principal în instruirea postuniversitară în cadrul catedrei Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu” este perfecționarea continuă a formelor de gestionare în instituțiile medicale la nivel național și local, orientate spre optimizarea structurală a serviciilor de sănătate, utilizarea rațională a resurselor, asigurarea populației cu servicii medicale accesibile și calitative.

Cuvinte-cheie: instruire, optimizare, calitative

Summary. The stages of postgraduate training at the Department of Social Medicine and Sanitary Management of SUMPh „Nicolae Testemitanu” at 70 years of its establishment

This paper describes the stages of postgraduate training of specialists in the field of Social Medicine and Sanitary Management within the Department of Social Medicine and Sanitary Management of SUMPh „Nicolae Testemitanu” at 70 years of its establishment. The main goal of postgraduate training at the Department of Social Medicine and Health Management of SUMPh „Nicolae Testemitanu” is the continuous improvement of means of management within medical institutions at national and local level, which are oriented towards the structural optimization of health services, rational use of resources and ensuring population with qualitative and affordable healthcare.

Key words: training, optimization, qualitative

Резюме. Этапы постуниверситетского образования на кафедре Социальной Медицины и Санитарного Менеджмента «Николае Тестемитану»: к 70 летию образования.

В этой работе приведены этапы постуниверситетского образования специалистов в области Социальной Медицины и Санитарного Менеджмента «Николае Тестемитану»: к 70 летию образования Медицины и Санитарного Менеджмента на кафедре Социальной Медицины и Санитарного Менеджмента имени Николая Тестемитану к семидесятилетию образования.

Actualitatea temei

Actualitatea și necesitatea perfecționării formelor de instruire postuniversitară în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar este determinată de schimbările în relațiile economice, aprecierea și recunoașterea rolului managementului ca știință și specialitate, iar a managerului ca specialist.

O problemă prioritară la etapa de reformare a sistemului sănătății din Republica Moldova și adaptarea lui la noile condiții social-economice din țară este perfecționarea continuă a formelor de gestionare în instituțiile medicale la nivel național și local, orienta-

te spre optimizarea structurală a serviciilor de sănătate, utilizarea rațională a resurselor, asigurarea populației cu servicii medicale.

Catedra de Medicină Socială și Management Sanitar a Facultății de Perfecționare în Medicină a fost organizată în 1969 fiind predecesoarea catedrei de igienă socială și organizare a ocrotirii sănătății. Înțelemeitorii catedrei au fost doctorul habilitat în științe medicale, profesorul V.Kant, absolvent al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, promoția anului 1952, autor a 215 lucrări științifice, inclusiv 12 monografii. Sub conducerea profesorului V.Kant au fost pregătite și susținute 4 teze de doctor habilitat



Depunere de flori la bustul academicianului Nicolae Testemițanu

și 17 teze de doctor în medicină. Citește prelegeri în fața specialiștilor, rezidenților, scrie lucrări științifice, stă la baza fondării catedrei de igienă socială și organizare a ocrotirii sănătății (astăzi Catedra Medicină Socială și Management Sanitar) pe lângă Facultatea Perfecționare a Medicilor. Profesorul V. Kant este inițiatorul și, stă la temeliile implementării instruirii continue a conducătorilor instituțiilor medicale din republică, continuând cu osârdie și perseverență perfecționarea managementului serviciilor de sănătate.



Prof.dr.hab.în șt. med. V. Kant

Obține evidente rezultate în îmbunătățirea bazei tehnico-materiale a catedrei. Pentru prima dată organizează cursuri de perfecționare în domeniul

planificării pentru specialiștii în domeniul managementului din țară și de peste hotare la propunerea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). În calitate de expert în problemele de referință al O.M.S. numele lui devine cunoscut departe de hotarele țării. Deseori a fost delegat de către Ministerul Sănătății al U.R.S.S. pentru a organiza (sub egida O.M.S.) seminare internaționale, diverse simpozioane în S.U.A., Finlanda, Vietnam. Este solicitat să țină prelegeri în domeniul pregătirii continue a cadrelor de conducere din instituțiile medicale în Danemarca, Bulgaria, România, Ungaria, Mongolia. Cunoștea limba engleză și era un bun orator în fața specialiștilor din diferite țări. „Calul său de bătaie” era totuși, după cum spunem, aplicarea metodelor matematice și economice în managementul ocrotirii sănătății, fapt care i-a dus faima în lume. Activând ca specialist principal în Ministerul Sănătății, domnul V.Kant a absolvit facultatea de cibernetică a Politehnicii de Stat. Cunoștințele obținute i-au fost de sprijin în implementarea metodologiei planificării teritoriale în sistemul de sănătate din Republica Moldova. V.Kant a fost inițiatorul folosirii metodelor economico-matematice și cibernetice în planificarea sistemului sănătate. Activând mai mulți ani ca expert al Organizației Mondiale a Sănătății, în 1975, a organizat la catedră un ciclu special internațional de pregătire a cadrelor de conducere din republică.

În 1981 profesorul V.Kant este ales șef de catedră la Institutul Central de Perfecționare a Medicilor din Moscova.



Prisacaru I. Dr. habilitat în științe medicale, profesor universitar

Din 1982 până în 1996 catedra este condusă de doctorul habilitat în științe medicale, profesorul universitar I. Prisacaru – absolvent al facultății de medicină generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (1959).

Până la 1986 activitatea pedagogică a catedrei, în afară de perfecționarea medicilor, se ocupa și de pregătirea studenților de la facultățile stomatologice și medicină profilactică, cărora li se predau cicluri de prelegeri și seminare în domeniul igienei sociale și organizarea ocrotirii sănătății, dreptul și istoria medicinei. Timp îndelungat și cu multă dăruire și responsabilitate au activat în cadrul catedrei conferențiarul I. Onceanu, V. Catană, V. Tolmaci și N. Tîrfa, lectorii superiori S. Levertov și M. Saușchin. La catedră au trecut perfecționarea și specializarea medici organizatori de diferite categorii, precum și medici de toate specialitățile din sistemul de sănătate. Predarea este efectuată de conferențiarul V. Gherman, M. Cegan, S. Poliudov și A. Ieșanu. În procesul de învățământ sunt pe larg folosite mașini electronice de calcul și alte metode didactice moderne.

Sub conducerea Profesorului Ion Prisacaru au fost implementate în practică diverse metode și forme noi de organizare a asistenței medicale: „Organizarea asistenței medicale a muncitorilor după principiul teritorial-profesional”, „Ajutorul medical de urgență populației rurale”, „Organizarea asistenței medicale a populației în ambulatoriile medicale rurale și aprecierea eficacității activității lor”, „Formele colective de organizare și remunerare a muncii personalului medical”, „Activitatea profesională a medicului de familie”, „Organizarea ajutorului traumatologic popu-

lației”, „Organizarea asistenței medicale copiilor în circumscripțiile rurale”.

A fost președinte al secției „Problemele sociale în ocrotirea sănătății” a Asociației Sociologilor din Moldova și conducătorul proiectului nr. 12 a societății republicane „Omul și biosfera”.

D-l I. Prisacaru a adus un aport important în domeniul definitivării căilor de dezvoltare a asistenței medicale populației de la sate prin întocmirea și realizarea planurilor de conlucrare științifică cu catedrele și secțiile respective din Rusia (Novosibirsc), Ungaria (Universitatea din Peci), Bulgaria (Universitatea din Plovdiv) și România (Universitatea din București și Iași). În acest domeniu se întreprind cercetări comune și publicații în edițiile din țară și peste hotare.

De comun acord cu Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului al Ministerului Sănătății din Republica Moldova au fost efectuate cercetări științifice în scopul studierii aspectelor medico-sociale ale letalității și mortalității infantile la domiciliu în localitățile rurale ale Moldovei. Au fost evidențiați diversitatea factorilor de risc, care condiționează mortalitatea infantilă. Rezultatele acestor studii au stat la baza elaborării Programelor complexe de profilaxie a mortalității infantile și legislației cu privire la ocrotirea sănătății mamei și copilului și asigurarea drepturilor copiilor.

Din februarie 1997 până în prezent ocupă postul de șef de catedră Sănătate Publică și Management „Nicolae Testemițanu” al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Rezultatele cercetărilor științifice în această perioadă au fost reflectate în teza sa de doctor în științe medicale orientate spre „Argumentarea căilor de înlăturare a diferențelor esențiale în nivelurile asistenței medicale spitalicești populației urbane și rurale”.

Reieșind din reformele implementate în sistemul de sănătate în cadrul Catedrei de Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu” au fost elaborate planurile și programele de instruire pe module, care s-au conturat noi sarcini ce urmau a fi realizate în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar din Republica Moldova, menite să contribuie la aplicarea în practică a strategiilor de dezvoltare a sistemului sănătății.

În acest context obligațiunile strategice, din domeniul Medicinii Sociale și Managementului au inclus:

- Consolidarea științei și practicii în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar în vederea realizării strategiilor de dezvoltare în sistemul de sănătate.
- Perfecționarea formelor de gestionare, în conformitate cu cerințele actuale și a experienței in-

ternaționale în domeniul Sănătății Publice și Managementului.

- Participarea la elaborarea și implementarea politicii de sănătate, a actelor legislative și normative necesare pentru reformele structurale ale sistemului sănătății.

Instruirea cadrelor de conducere, capabile să lucreze în condițiile economiei de piață a serviciilor medicale este un factor ce determină posibilitățile instituției medicale de a supraviețui la etapa de tranziție și de perspectivă, asigurând astfel stabilitatea și dezvoltarea continuă a sistemului de sănătate în general și a instituțiilor medicale în particular.

Cursurile de perfecționare postuniversitară în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar în cadrul Catedrei de Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu” sub conducerea profesorului D. Tintiuc se efectuează în conformitate cu Regulamentele respective ale Ministerului Sănătății. Fiecare conducător al instituțiilor medicale este obligat să-și perfecționeze cunoștințele și deprinderile practice pe parcursul activității profesionale cu atestarea pe specialitate odată la cinci ani.

Trecerea la sistemul de **module** – în cadrul Catedrei de Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu” conducătorii Instituțiilor Medicale Publice trec următoarele module de instruire:

- Managementul serviciilor de sănătate
- Managementul strategic în sistemul de sănătate
- Etica, deontologia și comunicarea în activitatea managerială

„Sănătatea publică”, Biostatistică și metodele epidemiologice de studiu în sănătate, Sistemul informațional”

- Managementul serviciilor primare de sănătate și Medicină de Urgență

- Economie, management financiar și contabilitate

- Asigurări obligatorii de asistență medicală
- Managementul calității
- Managementul comunicării
- Auditul intern.

Alegerea modulului, conform planului de instruire aprobat de Ministerul Sănătății în anul respectiv de către cadrele de conducere este liber, cu o condiție ca în 5 ani (la finele) anului, fiecare conducător să însușească toate modulele, acumulând 250 credite. Rezultatele instruirii postuniversitare în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar servesc ca bază pentru determinarea posibilităților specialistului de a menține (sau ocupa) postul de conducere în sistemul de sănătate, de a fi atestat sau licențiat în specialitate.

La finele cursului auditorii de la catedră în comun

cu Asociația Medicină Socială și Management Sanitar organizează o Conferință științifico-practică pe probleme actuale din Sistemul de Sănătate.

La 27 mai 2015 Conferința științifico-practică a fost consacrată jubileului de 70 ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie și a catedrei Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu”.



Conferința 70 ani USMF și Catedra „Nicolae Testemițanu”

Perfecționarea formelor de gestionare în sistemul sănătății, adecvate condițiilor noi, necesită ca managementul să fie recunoscut și apreciat ca știință, iar managerul ca specialist cu trecerea de la noțiunea de “șef” la noțiunea de “lider” a colectivului medical. Pentru aceasta este necesar de o pregătire postuniversitară a cadrelor de conducere a medicilor specialiști și asistenților medicali pe specialități noi în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar.

Sistemul de instruire a cadrelor medicale în domeniul de medicină socială existent, nu prevede pregătirea cadrelor medicale cu studii medii, care dețin funcții de conducere capabile să-și evalueze activitatea, să participe la elaborarea tehnologiilor și metodelor noi de îngrijire, care ar contribui la sporirea eficienței serviciilor de sănătate și optimizare a cheltuielilor.

Asistenții-manageri trebuie să traseze un scop bine determinat, în promovarea și realizarea artei de conducere a instituției. De la ei se cer atitudini obiective, la implementarea metodelor noi de lucru, luarea la timp a deciziilor, o viziune profesională în fiecare caz concret, ce ține de organizarea activității în domeniu. Aceste și multe alte cerințe presupun, nu numai formarea nivelului competenței în conducere, ci și perfecționarea continuă a profesionalismului în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar. Asistentele medicale, constituie grupul cel mai

important, din punct de vedere numeric dintre profesioniștii din sănătate, iar rolul lor este fundamental pentru asistența sanitară a populației. Anume aceste cerințe au fost puse la baza procesului de instruire, atunci când s-a decis de a oferi posibilitatea asistențelor medicale de a-și continua studiile superioare de asistentă medicală, în conformitate cu standardele europene.

Crearea facultății cu studii superioare a fost dictată de necesitatea restructurării radicale a asistenței medicale în practica clinică, trecerea la sistemul de mai multe nivele de educație și perfecționare a cunoștințelor și a competențelor.

Într-un sistem, unde asistenții medicali alcătuiesc numărul cel mai mare de cadre medicale, nu ar fi corect, ca acest număr mare de cadre să nu se perfecționeze, să nu-și aprofundeze studiile ca să poată crește în plan profesional.

Ameliorarea acestei situații este posibilă, prin intermediul pregătirii asistențelor medicale cu studii superioare în specialitatea Medicină Socială și Management în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

Schimbările ce au loc în sistemul de sănătate impun necesitatea elaborării noilor forme și metode de instruire în domeniul Medicinii Sociale și Managementului, noilor programe complexe, cu includerea tematicilor actuale, bazate pe principiile și practica internațională, pe principiul de consolidare a științei, practicii și instruirii manageriale.

Oamenii buni au lăsat în spatele lor o lumină. Noi, cei ce activăm astăzi în cadrul catedrei suntem datori să o protejăm, să nu se stingă și s-o ducem mai departe deoarece, cum arată astăzi școala medicală, așa va arăta mâine medicina și întreg sistemul de sănătate.

Misiunea strategică a catedrei este de a realiza procesul de integrare a conducătorilor instituțiilor medicale într-un sistem viabil de instruire, formare inițială și continuă a specialiștilor în domeniul medicinei sociale și managementului sanitar în corespundere cu principiile unei societăți democratice și a ideilor naționale de consolidare a serviciilor medicale.

Modernizarea procesului educațional postuniversitar la catedră cuprinde modernizarea bazei tehnico-materiale și didactice, elaborarea standardelor noi de calificare, actualizarea Planurilor și Programelor de studii în specialitate, consolidarea relațiilor de parteneriat cu instituțiile sanitare.

Programele de instruire continuă în domeniul medicinei sociale și managementului la catedră au ca obiectiv principal asigurarea flexibilității instruirii printr-o mai bună orientare către cerințele actuale ale sistemului de sănătate în ceea ce privește pregătirea profesională.

La catedră se folosesc forme complementare de

învățământ deschis cum ar fi: autoinstruirea, instruirea la distanță, instruirea cu frecvență redusă și, se pune accentul atât pe „a învăța” și „a asimila”, cât și pe „a practica” și „a aplica”.

Instruirea postuniversitară la catedră este abordată într-o altă modalitate decât cea a școlilor și studenților și ne bazăm pe cel mai elocvent model de instruire a adulților – modelul andragogic, elaborat de către cercetătorul M. Knowles (1984) – andragogia fiind arta și știința de a-i ajuta pe adulți să învețe.

Concluzii:

1. Crearea unui sistem de pregătire postuniversitară a cadrelor de conducere și a specialiștilor în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar din Republica Moldova este o necesitate stringentă în realizarea cerințelor actuale de dezvoltare a sistemului sănătății.

2. Sistemul complex și continuu de perfecționare postuniversitară a cunoștințelor și deprinderilor practice în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar trebuie să fie orientat, în primul rând la instruirea cadrelor de conducere, capabile să lucreze în condițiile noi de activitate a sistemului de sănătate.

3. Prioritatea în instruirea postuniversitară a cadrelor manageriale trebuie să-i aparțină potențialului științifico-practic și didactic din țară cu utilizarea maximală a practicii internaționale și a posibilităților de stagiere în domeniul Medicinii Sociale și Managementului Sanitar a cadrelor didactice și conducătorilor instituțiilor medicale în universitățile de peste hotare.

4. Pentru Republica Moldova s-au format toate premisele și a sosit timpul, când trebuie să revenim la această problemă de continuare a studiilor superioare în pregătirea asistenților medicali cu studii superioare.

5. Piața muncii în domeniul nursingului, va oferi mai multe oportunități în ceea ce privește parcurgerea traseului profesional, a carierei profesionale, a unei motivații financiare corespunzătoare și a unor condiții de lucru mai atrăgătoare.

Bibliografie

1. Enăchescu D. – *Medicină socială note și suporturi de curs*. – București, 1992. – 248 p.
2. Duda Rene Corneliu. *Sănătate Publică și Management*. Iași, 1996 – 211 p3.
3. Tintiuc D., Grossu Iu. Grejdeanu T., Spinei L., Cioceanu M., Raevschi M., Onceanu M., Moraru C., Savin V., Iodco N., Poliudov S., Badan V., Lavric Al. *Sănătate Publică și Management (manual)*. Chișinău, Tipografia Centrală 894p. manual, a. 2007.
4. *Ghidul muzeului Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*. Medicina, Chișinău, 2012. 224 p.

TUMORILE GASTROINTESTINALE STROMALE GASTRICE (Revista literaturii)

M. Cernat,
Laboratorul chirurgie gastrică și toracică,
IMSP Institutul Oncologic din Chișinău, Moldova

Rezumat

Tumorile gastrointestinale stromale (GIST) sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale tractului gastrointestinal, derivate din celulele Cajal sau precursorii acestora. Conform incidenței stomacul este cea mai frecventă localizare primară. Procesele cheie responsabile de patogenia maladiei rezidă în expresia mutațiilor, mai ales, ale genei *c-KIT* și rareori ale genei *PDGFRA*. Diagnosticul se bazează pe caracteristicile morfologice și imunohistochimice ale tumorii care de cele mai multe ori exprimă pozitivitate pentru markerul *c-KIT* (CD117). Prezentarea clinică a GIST este variabilă, dar simptomele cele mai uzuale includ prezența unei mase abdominale palpabile sau hemoragie gastrointestinală. Pilonul de bază în tratament îl reprezintă rezecția chirurgicală radicală a bolii locale, dar ratele de recurență sunt mari. Managementul modern al bolii GIST combină utilizarea manipulațiilor chirurgicale împreună cu noile direcții ale terapiei țintite.

Cuvinte-cheie: GIST; histopatologie; analiza mutațională; rezecție; terapie țintită; recurență

Summary. Gastrointestinal stromal tumores (GIST)

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the GI tract. These tumors derive from Cajal cells or their precursors. Stomach is the most common affected site. The molecular-pathological processes rely on mutations mostly in the *c-KIT* gene and rarely in *PDGFRA*. The diagnosis relies on morphological and immunohistochemical features; most of the tumors show *c-KIT* (CD117) positivity. The clinical presentation of GIST is variable but the most usual symptoms include the presence of a mass or bleeding. Surgical resection of the local disease is the mainstay therapy, but recurrence rates are high. The modern treatment of GIST combines the use of surgical procedures along with the novel directions of targeted therapy.

Key words: GIST; histopathology; mutational analysis; resection; targeted therapy; recurrence

Резюме: Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО)

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Эти опухоли происходят из клеток Кахала или их прекурсоров. По заболеваемости желудок является самой распространенной локализацией. Основные процессы, ответственные за патогенез заболевания заключается в генных мутациях, особенно *c-KIT* и гена *PDGFRA*. Диагноз основывается на морфологических и иммуногистохимических особенностях - большинство опухолей демонстрируют положительную реакцию на *c-KIT* (CD117). Клиническая картина ГИСО вариабельна, но наиболее распространенными симптомами являются наличие пальпируемого образования и желудочно-кишечные кровотечения. Основной метод лечения является радикальная хирургическая резекция, но частота рецидивов достаточно высока. Современный метод лечения ГИСО сочетает в себе использование хирургических манипуляций в комбинации с таргетной терапией.

Ключевые слова: ГИСО; гистология; мутационный анализ; резекция; таргетная терапия; рецидив

Introducere

Tumorile gastrointestinale stromale (*engl.* – "gastrointestinal stromal tumors" – GIST) sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale tractului gastrointestinal [1,2] și constituie 1-3% din totalul neoplaziiilor gastrointestinale și circa 5% din totalul de sarcoame [2,3]. Tumorile GIST prezintă un spectru clinic larg de tumori cu diferite prezentări clinice, localizări, aspect histopatologic și pronostic. Ele pot apărea pe parcursul întregului tract gastrointestinal (TGI) și pot avea, de asemenea, o implicare extragastrointestinală. Semnificația clinică a acestei tumori a fost generată de descoperirea caracteristicilor molecular-genetice și, în consecință, descoperirea unui medicament eficient în tratarea neoplaziei.

Istoric

La început, tumorile stromale cu punct de pornire din tractul gastrointestinal au fost clasificate în neoplasme constituite din fibre musculare netede, inclusiv leiomiome [4], leiomioblastoame sau sarcoame [5], în baza descrierii acestor tumori de Stout și colegii încă în 1940 [6]. Termenul "tumori stromale" a fost propus în 1983 de Mazur și Clark pentru a desemna tumorile gastrice cu caracteristici speciale [7]. În 1989, a fost descoperit un subset distinctiv al acestor tumori stromale cu caracteristici nervoase autonome și a fost denumit „plexosarcom” [8], iar ulterior – tumori gastrointestinale nervoase vegetative (*engl.* – *gastrointestinal autonomic nerve tumors* – GANT) [9]. GIST au devenit o entitate nozologică

distinctă odată cu identificarea a doi markeri – CD34 în anul 1994 [10] și proteina *c-KIT* (numită și CD117) evidențiată în anul 1998 de către cercetătorii japonezi [11]. Bazându-se pe imunoreactivitate la acești doi markeri, cercetătorii au promovat ipoteza prin care celulele interstițiale Cajal (CIC), de asemenea cunoscute sub numele de celule pacemaker pentru contracțiile peristaltice ale TGI, au caracteristici imunofenotipice și ultrastructurale atât ale structurilor neuronale, cât și ale elementelor musculare netede. Între timp, studiile suplimentare au constatat că CIC expresează gena *c-KIT* și sunt dependente, în dezvoltarea lor, de factorul celulelor stem, reglat prin tirozin-kinaza KIT [12,13]. Studiile ulterioare au susținut ipoteza că GIST pot deriva din celulele stem care în final se diferențiază spre fenotipul celulelor interstițiale Cajal și au confirmat markerul *c-KIT*(CD117) ca un instrument de diagnostic pentru GIST [14,15]. Identificarea unei mutații activatoare în protooncogena *c-KIT* a oferit o țintă terapeutică pentru tratamentul GIST. Un pacient cu GIST metastatic refractar la mai multe tipuri de tratamente a fost tratat cu STI-571 (Imatinib mesylate – Gleevec; Novartis, Basel, Elveția), care este o moleculă mică – un inhibitor de tirozin-kinază (TKI) – cu activitate puternică împotriva receptorului transmembranar KIT, ABL-kinazei și produsului fuziunii oncoproteinelor himerice BCR-ABL în leucemia mieloidă cronică [16]. Tratamentul a condus la un răspuns timpuriu, rapid și durabil [17,18].

Epidemiologie

Deși, incidența exactă a GIST în lume este greu de determinat întrucât entitatea nozologică nu a fost definită uniform până la sfârșitul anilor 1990, câteva estimări și studii indică o incidență de aproximativ 14.5 cazuri/milion/an în Suedia [19], 14.2 în nordul Italiei [20], 13.7 în Taiwan [21], 12.7 în Olanda [22], 11 în Islanda [23] și 6.5 în Norvegia [24]. În studiul lui Goettsch și coa. între anii 1992 și 2000 în SUA incidența prin GIST a constituit 6.8 cazuri/milion/an [25]. Astfel incidența GIST în populația generală variază între 6.5 și 14.5 per milion pe an. Incidența reală a GIST în populație poate fi mult mai mare decât o relatează studiile de specialitate dacă luăm în considerare studiile retrospective care au relatat prezența micro-GIST-urilor (max. 10 mm diametru) la aproximativ 20% din indivizi, majoritatea în porțiunea proximală a stomacului și joncțiunea gastroesofagiană și mult mai rar în intestinul subțire și gros [26,27].

GIST afectează în principal adulții în decada a cincea și a șasea de viață [28], fără vreo predilecție clară pentru gen [29], deși, unele studii au demonstrat o ușoară predominanță masculină [30]. GIST sunt rar observate la pacienții mai tineri de 40 de ani [29]. GIST pediatrice sunt considerate o patologie

rară, care poate fi destul de diferită de omologul său la adult și depistată predominant în a doua decadă de viață [31,32], cu o predilecție pentru pacienții de gen feminin [29].

Rareori, GIST pot apărea asociate cu alte sindroame precum neurofibromatoza tip I (boala von Recklinghausen) [33,34], triada Carney, o afecțiune non-familială ce include GIST gastric, tumori endocrine și condrom pulmonar [35,36] și sindromul Carney-Stratakis, un sindrom tumoral moștenit autosomal dominant, care cuprinde paraganglioame extra-adrenaliene și GIST gastrice multifocale [37]. Formele familiale de GIST prezintă mutații ereditare (germline) ale genelor KIT și PDGFRA [38,39]. Aceste tumori sunt multifocale, localizate cel mai frecvent în intestinul subțire și în general au o evoluție indolentă [40].

Patogenie

Mecanismul patogenetic de bază în apariția GIST îl reprezintă activarea oncogenetică a protooncogenei *KIT* [41]. Cu toate că în literatură au fost raportate GIST familiale cu mutații ereditare (germline) [42,43], majoritatea mutațiilor *KIT* în GIST sunt somatice [44].

În prezent se cunoaște căci 70-80% din GIST expresează o mutație în gena *KIT* care cauzează activarea tirozin-kinazei [11,14], 5-10% expresează mutații în gena *PDGFRA* [45], iar aproximativ 9-15% din toate tumorile GIST nu prezintă mutații în oricare din genele *KIT* sau *PDGFRA* și sunt denumite „de tip sălbatic” (*engl. – wild-type*) [45].

Aproximativ 80% din GIST care expresează o mutație activatoare în gena *KIT*, este localizată pe brațul cromozomului 4q12 și rezultă în fosforilare ligand-independentă cu activarea ulterioară a căii de semnalizare spre nucleu [46]. În 5-8% GIST și 40% GIST wild-type (fără mutație *KIT*) mutațiile au loc la nivelul genei *PDGFRA* [47] localizată în aceeași regiune cromozomială ca și gena *KIT* [48]. Ambele gene codează sinteza unei proteine-receptor de tirozin kinază, compusă dintr-o regiune extracelulară (EC), o secvență transmembranară, o regiune juxtamembranară (JM) și două regiuni citoplasmice [49]. În condiții normale, activarea *KIT* și *PDGFRA* conduce, prin diverse mecanisme de semnalizare, la activarea proliferării celulare și mecanismelor de adezie, motilitate și apoptoză celulară [50]. În GIST, mutațiile în aceste gene inițiază un semnal oclitor, independent de liganzi, aberant și oncogenic, ce activează ulterior sinteza proteinelor țintă [51] și este implicat în patogeneza numeroaselor tumori umane în afară de GIST și leucemia mieloidă cronică, precum seminomul [52], leucemia mieloidă acută [53] și mai recent – melanomul [54]. Tiparele de aberații cromozomi-

ale variază de la caz la caz, dar tumorile cu un grad înalt de malignizare au de multe ori trei sau mai multe aberații [47]. Majoritatea mutațiilor (cca 65%) apar în regiunea JM a exonului 11, urmate de regiunea EC a exonului 9 (aproximativ 9%) și mult mai rar în exonul 13 și 17 (cca 2%) [55,56]. Mutațiile în exonul 11 se întâlnesc în GIST ale întregului TGI, mutațiile în exonul 9 se regăsesc de obicei în GIST ale intestinului subțire și colon și determină o evoluție clinică agresivă [57,58], iar substituțiile în exonul 18 al *PDGFRA* se limitează la GIST ale stomacului și omentului și se asociază cu profil histologic epitelioid [46,59].

Adițional la statutul mutațional al *KIT/PDGFRA*, mutațiile cromozomiale secundare contribuie semnificativ la progresarea GIST, iar complexitatea genomică pare să aibă o valoare independentă de pronostic, complementară informației genotipice și fenotipice cunoscute [60].

Prezentare clinică

Aproximativ 70% din GIST sunt simptomatice, 20% sunt asimptomatice și identificate în timpul stabilirii diagnosticului sau urmăririi în dinamică a altei neoplazii, în timp ce 10% sunt descoperite în timpul autopsiilor [19]. Simptomele variază în dependență de localizare și dimensiuni și sunt nespecifice, iar în consecință circa 50% din GIST au metastazat la momentul depistării. Pacienții de obicei se prezintă cu dureri abdominale, dereglări dispeptice, anorexie, pierdere ponderală sau ocluzie intestinală [56]. Uneori manifestarea inițială o prezintă hemoragia gastrointestinală, acută sau cronică, intraluminală, cauzată de ulcerarea mucoasei, ce se traduce prin hematemeză, melenă sau anemie, sau intraabdominală, cauzată de ruptura tumorii cu hemoragie catastrofală [61]. În unele cazuri tumorile ating dimensiuni gigante, iar prima manifestare este masa palpabilă în exterior [62,63]. Tumorile GIST agresive posedă un model definit de metastazare: în ficat, pe peritoneul cavității abdominale sau în ambele concomitent [64].

Metastazarea în ganglionii limfatici este rară, iar răspândirea procesului patologic spre plămâni și oasele scheletului a fost raportată ocazional în literatură [65]. Metastazarea poate surveni chiar și după 10-15 ani de la operația radicală inițială [64].

Mai mult de 80% din GIST sunt primar localizate în limitele TGI [66–68]. Cea mai frecventă localizare a GIST este stomacul (50–60%) și intestinul subțire (30%–40%) [58, 61, 65–69]. 5–10% din GIST apar în colon și rect, 5% în duoden, iar 5% sunt situate în esofag și apendice [29,58,61,64]. Alte localizări mai puțin frecvente sunt cele din afara TGI, cum ar fi mezenter, retroperitoneu și epiploon [67, 68]. Cu toate acestea, au fost raportate GIST cu localizare rară, precum vezicula biliară [70], ficat [71,72], pancreas [73], pleură [74], sept vaginal [75]. În cazurile în care GIST survin în afara TGI, tumorile sunt cunoscute drept tumori stromale extra-gastrointestinale (E-GIST) [76].

Diagnostice

Diagnosticul GIST, în studiul multidisciplinar al tumorilor primare, dar și al celor metastatice, se bazează pe tehnici imagistice, precum radiografie convențională, ultrasonografie (USG) cu sau fără examen Doppler color, CT, RMN și PET-CT, iar un rol deosebit îl deține examenul endoscopic, deoarece este accesibil atunci când tumorile sunt localizate în stomac. Toate aceste metode sunt utilizate pentru identificarea, caracterizarea, stadializarea și urmărirea în dinamică a tumorilor GIST și, mai ales, în evaluarea răspunsului la tratament.

Ecografia abdominală și radiografia (cu substanță de contrast sau fără) (Fig. 1a) sunt, indiscutabil, explorări accesibile, dar valoarea lor diagnostică este destul de limitată. Ele pot fi informative în evaluarea dimensiunilor și localizării tumorii, diagnosticul ganglionilor limfatici regionali sau metastazelor hepatice [77].

De departe cea mai utilă și frecvent utilizată me-



Fig. 1. (a,b,c): Examen al GIST gastrice; a. imagine a radiografiei cu substanță de contrast; b,c: imagini CT.

toată imagistică este CT (Fig. 1b,c), care permite nu doar stabilirea diagnosticului și caracterizarea leziunii, dar și stadializarea și urmărirea în dinamică a răspunsului la tratament, prin raportarea la criteriile RECIST și Choi [78].

Biopsia percutană preoperatorie nu este recomandată deoarece este asociată cu un risc semnificativ de ruptură a tumorii sau diseminare [79]. Ecografia endoscopică (EUS) joacă un rol important în stabilirea preoperatorie a diagnosticului de GIST și este o metodă precisă și eficientă [80]. Semnificația metodei a fost accentuată în numeroase studii și a raportat o sensibilitate de 80-85% [64]. Un studiu recent a sugerat că rezultatele EUS privind caracteristicile tumorii, cum ar fi dimensiunea, conturul iregular, creșterea exoluminală și heterogenitatea pot fi utilizate pentru a prezice potențialul malign al GIST [81]. Deși, criteriile EUS sunt utile în depistarea GIST rezecabile, cheia determinării preoperatorii a potențialului malign constă în examenul citologic, histologic și imunohistochimic. Dezvoltarea puncției-aspirației cu ac fin ghidată prin ecografie endoscopică a îmbunătățit semnificativ șansele specialistului de a stabili diagnosticul de GIST, dar sunt încă neclare posibilitățile acestei metode în determinarea preoperatorie a potențialului malign al GIST [82].

Macroscopic

Dimensiunile GIST variază între 1 și 40 cm (Fig. 2 a,b) (cca 5–8 cm în medie). În general, tumorile cu extindere exogastrică sunt mai frecvente decât tumorile endoluminale [83]. GIST gastrice prezintă tumori submucoase gri-albe, cu contururi netede, circumscrise, bogat vascularizate și, de obicei, cu o pseudo-capsulă. În secțiune prezintă o suprafață de culoare albă sau roz, frecvent cu zone de hemoragie, degenerare chistică centrală sau necroză [84]. Mucoasa de deasupra tumorilor mari este de obicei ulcerată (Fig. 2c)

[63]. Ulcerul cu "margini invaginate" reprezintă aspectul clasic al unei tumori submucoase [85].

Microscopic

Microscopic, GIST sunt formate din celule fuziforme (aproximativ 70%), dar pot avea și o structură epitelioidă (aproximativ 20%) sau morfologie mixtă (aproximativ 10%). În tipul morfologic fuziform (Fig. 3a) celulele sunt elongate, aranjate în fascicule scurte și spiralate. În tipul epitelioid (Fig.3b) celulele au formă sferică și citoplasmă eozinofilică. În unele cazuri se pot întâlni celule multinucleate. În ambele tipuri morfologice se pot detecta modificări ale stromei, precum hialinizare perivasculară sau material hialinic ce pare a forma o structură trabeculară. Vacuolizarea perinucleară este o descoperire obișnuită în GIST gastrice, fapt ce consolidează relația dintre celula interstițială Cajal și celulele musculare netede [66]. După tratamentul cu inhibitorii de tirozin-kinază se constată, de obicei, o reducere semnificativă a celularității, fibroză marcată și degenerare mixohialină.

Imunohistochimie

Imunohistochimic, vasta majoritate a tumorilor GIST (95%) expresează pozitiv markerul *c-KIT*(CD117) (Fig. 4 a,b), ceea ce îl transformă într-un marker foarte specific și sensibil în diferențierea tumorilor GIST de alte tumori mezenchimale ale TGI [11, 14, 40, 86, 87]. Reacția este, de obicei, intensă și difuză și se manifestă prin distribuție citoplasmatică, membranară sau perinucleară de tip punctiform ("dot-like") [86,87]. Deși, expresia pozitivității pentru *c-KIT* pare a avea implicații terapeutice semnificative, intensitatea, gradul și tiparele de colorare pentru *c-KIT* nu corelează cu tipul de mutație în gena KIT și nici nu posedă semnificație terapeutică [86].

CD34 este un alt marker comun pentru GIST, dar nu este la fel de sensibil sau specific. Este pozitiv în aproximativ 80% din GIST gastrice, în 50% din GIST

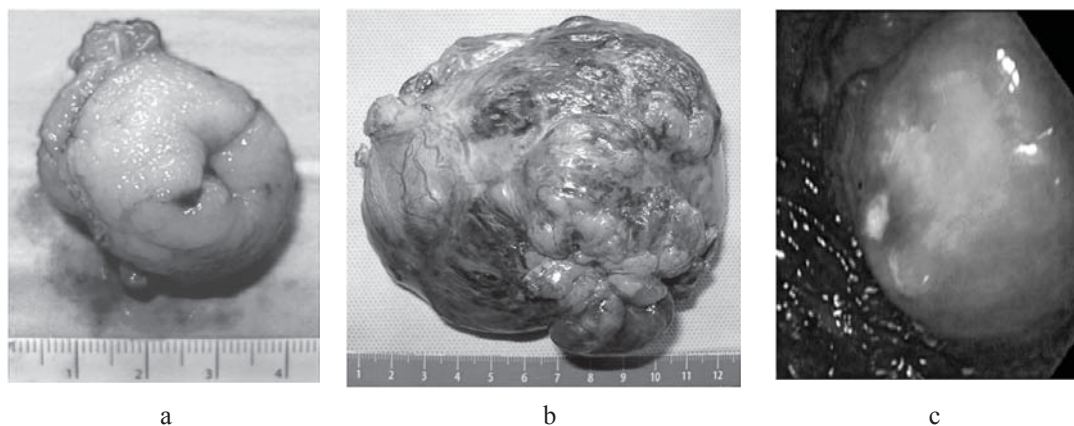
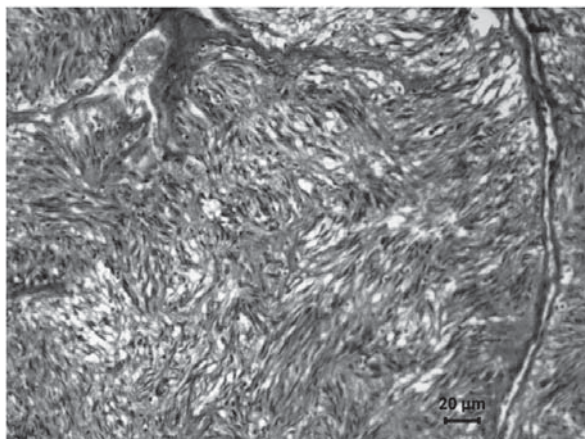
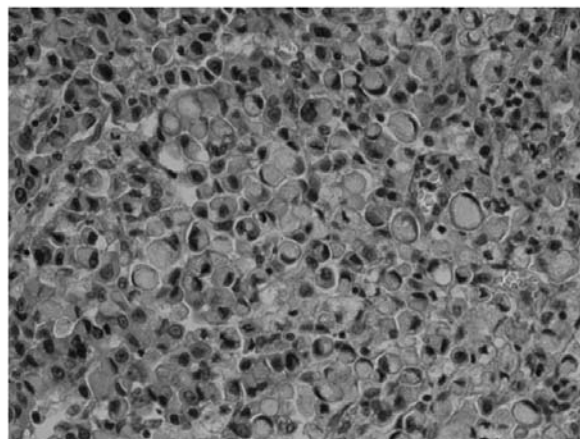


Fig. 2. (a,b,c): GIST gastrice. Imagini postoperatorii (a,b) și imagine endoscopică a GIST cu mucoasă ulcerată.



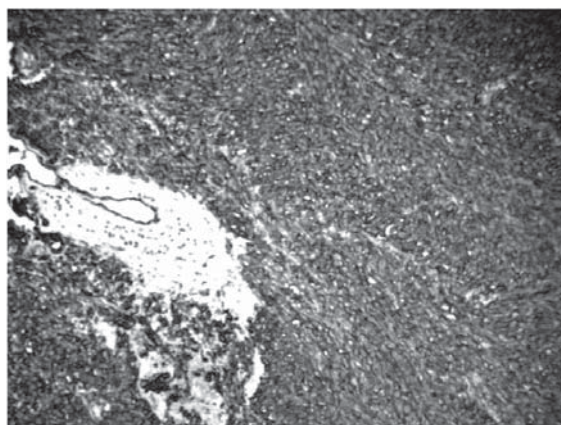
a

Fig. 3. a: Aspect microscopic al tipului fuziform de celule în structura tumorii GIST (x100 ori).



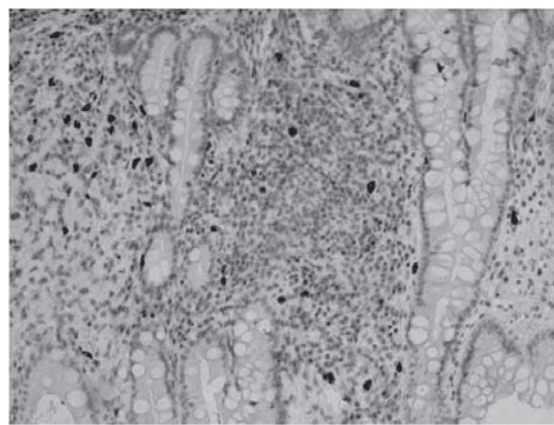
b

Fig. 3. b: Aspect microscopic al tipului epitelioid de celule în structura tumorii GIST cu nuclei pleomorfi și citoplasmă vacuolizată (x400 ori).



a

Fig. 4. a,b: Aspect microscopic al expresiei *c-KIT*(CD117) în GIST gastrice (x100 ori).



b

ale intestinului subțire și în 95% din GIST esofagiene și coloretale [58, 88]. În caz de rezultate negative pentru ambii markeri, CD117 și CD34, confirmarea diagnosticului trebuie efectuat prin analiza mutațională a genelor KIT și PDGFRA [89].

Alți markeri care pot fi exprasați în GIST includ h-caldesmonul, actina mușchilor netezi (SMA), proteina S100, desmina, vimentina și citokeratinele 8 și 18 [67]. De curând, a fost descoperit un alt marker, DOG1 (*engl.* – "discovered on gist"), care s-a dovedit a fi un biomarker promițător pentru diagnosticul tumorilor GIST [90,91]. Studiile recente au demonstrat că anticorpii împotriva DOG1 au o sensibilitate și o specificitate superioară față de *c-KIT* (CD117) și CD34 cu 75% și 100% respectiv [89, 91–93].

O parte mică de GIST (<5%) sunt ori negative, ori au o expresie imunohistochimică minimă pentru *c-KIT*. Aceste tumori par a fi de tipul "wild-type" sau posedă o mutație în gena PDGFRA, au o predilecție pentru stomac sau oment/peritoneu și corespund, de obicei, tipului celular epitelioid sau mixt [94,95]. Este

important menționarea faptului că expresia negativă a markerului *c-KIT*(CD117) nu exclude posibilitatea aplicării tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinază (*imatinib* sau *sunitinib*) din moment ce unele tumori GIST de tip "wild-type" atât pentru gena KIT, cât și pentru gena PDGFRA sunt sensibile la tratamentul cu TKI [96].

Diagnostic diferențial

Cu toate că tumorile GIST sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale TGI, diagnosticul diferențial se efectuează cu tumori mezenchimale cu origine în peretele organelor tubului digestiv precum schwanomul (în special în stomac), fibromatoza intraabdominală, leiomiomul și leiomiosarcomul [96]. De asemenea, trebuie menționat faptul căci alte neoplazii non-GIST pot expresa pozitiv markerul *c-KIT* (CD117) – melanomul, angiosarcomul, tumora Ewing, seminomul și cancerul pulmonar microcelular. Prin urmare, profilul imunofenotipic trebuie interpretat în cadrul tabloului clinic și histopatologic (Tabelul 1) [40].

Tabelul 1
Tipurile de tumori în diagnosticul diferențial al GIST

Leiomiom	Angiosarcom
Leiomiosarcom Sarcom cu celule clare	
Schwannom	Liposarcom
Neurofibrom	Sarcom synovial
Tumora neuroendocrină	Mezoteliom malign
Carcinoid	Carcinom dediferențiat
Fibromatoză / tumora desmoidă	Carcinom sarcomatoid
Tumora fibroasă solitară	Melanom metastatic
Polip inflamator fibroid	

Factorii de pronostic, clasificare și stadializare

Tumorile GIST posedă un fenotip clinic incert, de la benigne la franc maligne, iar rezultatul final al tratamentului este total imprevizibil. Pe parcursul a mai mulți ani au fost examinați diverși factori de risc de malignizare ai GIST, cum ar fi dimensiunea, profilul histopatologic, imunohistochimic și molecular-genetic al tumorilor, dar nu a fost obținut un consens în ceea ce privește precizarea potențialului de malignizare. Astfel, nu există un sistem de stadializare universal acceptat pentru GIST.

Dimensiunea tumorii și numărul de mitoze sunt considerate a fi cei mai utili și mai bine studiați factori de prognostic prin clasificarea de consens a riscului din 2002 (tabelul 2) [66]. Se consideră că indicarea unui grad de risc al tumorii GIST (redus, mediu, sau înalt) este mai potrivit decât etichetarea definitivă a tumorii ca benignă sau malignă. Elaborarea acestei

clasificării s-a bazat pe experiența studiilor de consens efectuate la nivel internațional, iar conceptul promovat la reprezentat ideea că toate tumorile GIST posedă un oarecare potențial malign [66].

În 2006, Miettinen și colab., bazându-se pe urmărirea în dinamică de lungă durată a mai mult de 1600 de pacienți cu tumori GIST, a propus incorporarea în clasificarea veche a elementului localizarea tumorii primare, împreună cu dimensiunea tumorii și numărul de mitoze în 50 câmpuri microscopice (Tabelul 2) [97]. Prezența elementului nou a indicat asupra faptului că tumorile GIST gastrice au un pronostic mai favorabil decât tumorile intestinului subțire sau rectului. Recent, Gold și colab. au propus o nomogramă pentru estimarea riscului de progresare a tumorii, în care fiecărei tumori GIST i se atribuie puncte pe o scară bazată pe localizarea tumorii, dimensiunea ei și indicele mitotic. Numărul total de puncte acumulat de o tumora ar trebui să determine supraviețuire fără boală la -2 și -5 ani [98].

Din punct de vedere clinic, factorii suplimentari de pronostic nefavorabil ce includ rezecția non-radicală sau ruptura tumorii, fie spontană, sau la momentul rezecției chirurgicale, sunt ambii asociați cu evoluție nefavorabilă, independent de alți factori de pronostic [99].

În 2008, Joensuu și colab. au propus o clasificare a riscului de recidivă care a inclus prezența rupturii tumorii ca un factor de risc înalt, indiferent de mărimea tumorii și numărul de mitoze [100].

Ediția a șaptea a clasificării reunite "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) și "International Union Against Cancer" (UICC) a fost publicată și

Tabelul 2
Clasificarea riscului pentru GIST primar după indicele mitotic, dimensiunea și localizarea tumorii.
Adaptat după Miettinen M., Lasota J. [97]

Parametrii tumorii		Risc de progresare a bolii			
Indice mitotic	Dimensiuni	Stomac	Duoden	Jujun, ileon	Rect
≤ 5 / 50 HPF	≤ 2cm	-	-	-	-
	> 2 ≤ 5cm	foarte redus (1.9%)	redus (8.3%)	redus (4.3%)	redus (8.5%)
	> 5 ≤ 10 cm	redus (3.6%)	date insuficiente	moderat (24%)	date insuficiente
	> 10 cm	moderat (10%)	înalt (34%)	înalt (52%)	înalt (57%)
> 5 / 50 HPF	≤ 2 cm	- ^a	date insuficiente	înalt ^a	înalt (54%)
	> 2 ≤ 5 cm	moderat (16%)	înalt (50%)	înalt (73%)	înalt (52%)
	> 5 ≤ 10 cm	înalt (55%)	date insuficiente	înalt (85%)	date insuficiente
	> 10 cm	înalt (86%)	înalt (86%)	înalt (90%)	înalt (71%)

^a – denotă număr mic de cazuri

a intrat în vigoare din ianuarie 2010 și, a inclus pentru prima dată o clasificare și un sistem de stadializare pentru tumorile GIST (Tabelul 3) [101].

Management terapeutic

Managementul tratamentului în tumorile GIST este abordat în funcție de caracteristicile bolii: boală localizată sau extinsă (metastatică).

Tratamentul bolii localizate

Unicul tratament cu potențial curativ al GIST rămâne rezecția chirurgicală completă în cazul unei tumori locale rezecabile [102,103]. Tumorile GIST metastazează rar în ganglionii limfatici [98, 104] și, deaceea, limfadenectomia regională, de regulă, nu este necesară. În plus, rezecțiile organo-menajante (rezecțiile segmentare) sunt argumentate oncologic. Cu toate acestea, circa 40-90% din pacienții tratați chirurgical suferă recidiva maladiei [105]. În studiul lui Dematteo și colab., care au cercetat 127 de pacienți cu GIST localizat supuși tratamentului chirurgical radical – s-a determinat o rată de supraviețuire fără recidivă la 5 ani de 63% [106]. În acest studiu s-a demonstrat că dimensiunea tumorii >10 cm, o rată a mitozelor mai mare de 5/50 câmpuri microscopice și localizarea tumorii primare în intestinul subțire au fost fiecare asociate cu un risc crescut de recidivă a maladiei. Suplimentar, ruptura intraperitoneală a tumorii sau hemoragia din tumoră au fost, la fel, asociate cu un risc postoperator sporit de recidivă de aproximativ 100% [99,107].

Tratamentul adjuvant

Înțelegerea modificărilor moleculare în structura GIST, alături de tratamentele țintă, au condus la o transformare considerabilă în managementul acestor tumori. Eficiența remarcabilă a imatinib mesilat în tratamentul tumorilor GIST metastatice au stimulat interesul în dezvoltarea metodelor de tratament adjuvant după rezecții chirurgicale radicale. Dematteo și

colab. au finisat un studiu randomizat de fază III cu implicarea a 778 pacienți cu GIST localizat care au fost supuși tratamentului chirurgical radical, urmat de administrarea adjuvantă a imatinib mesilat timp de 1 an (400 mg/zi) și au depistat îmbunătățirea indicilor de supraviețuire fără recidivă la 1 an (98%) față de placebo (83%) la (p<0.0001) [108]. Cele mai recente ghiduri de management a bolii GIST din SUA [109] și Europa [40] recomandă tratament adjuvant cu imatinib mesilat cel puțin timp de 1 an după tratament chirurgical radical la pacienții cu tumori GIST cu risc intermediar sau sporit de recidivă. Cu toate acestea, durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost încă stabilită.

Tratamentul bolii localizate nerezecabile sau bolii metastatice

Cu toate că tratamentul chirurgical a fost aplicat pacienților cu boală metastatică chiar și înainte de era imatinibului, șansele rezecției complete a tumorii fără o recidivă timpurie erau mici [64]. Nunobody și colab. au studiat în Japonia rezultatele rezecțiilor chirurgicale ale tumorilor GIST la 18 pacienți cu metastaze hepatice și au obținut o rată a rezecțiilor complete a metastazelor hepatice de 83% cu o supraviețuire generală ulterioară la 3 ani de 64% și la 5 ani de 34% [110]. Dar recidivele în bontul hepatic și în alte organe, în acest studiu, au atins 94%. Deaceea, tratamentul chirurgical izolat în boala GIST metastatică poate fi doar paliativ [110].

Aplicarea imatinibului mesilat la pacienții cu boală GIST avansată sau non-rezecabilă a fost evaluată în aspect paliativ încă din anul 2000 [16]. Un studiu recent asupra unui lot mare de pacienți, tratați cu imatinib mesilat pentru boală metastatică sau non-rezecabilă, a stabilit o rată de supraviețuire generală de 57 luni [111], ceea ce reprezintă o creștere de circa 3 ori a supraviețuirii, de la 20 luni [64], înaintea intro-

Tabelul 3

Clasificarea UICC/AJCC a tumorilor maligne, ediția 7-a, 2010 [101]

T ₁ ≤ 2cm	T ₂ > 2—5cm			T ₃ > 5—10cm	T ₄ > 10cm				
INTESTIN SUBȚIRE					STOMAC				
Stadiu	T	N	M	Mitoze	Stadiu	T	N	M	Mitoze
I	T _{1,2}	N ₀	M ₀	<5/50HPF	IA	T _{1,2}	N ₀	M ₀	<5/50HPF
II	T ₃	N ₀	M ₀	<5/50HPF	IB	T ₃	N ₀	M ₀	<5/50HPF
IIIA	T ₁	N ₀	M ₀	>5/50HPF	II	T ₂	N ₀	M ₀	>5/50HPF
	T ₄	N ₀	M ₀	<5/50HPF		T ₄	N ₀	M ₀	<5/50HPF
IIIB	T _{2,3,4}	N ₀	M ₀	>5/50HPF	IIIA	T ₃	N ₀	M ₀	>5/50HPF
IV	T _{1,2,3,4}	N ₁	M ₀	<>5/50HPF	IIIB	T ₄	N ₀	M ₀	>5/50HPF
	T _{1,2,3,4}	N _{0,1}	M ₁	<>5/50HPF					
					IV	T _{1,2,3,4}	N ₁	M ₀	<>5/50HPF
						T _{1,2,3,4}	N _{0,1}	M ₁	<>5/50HPF

ducerii imatinibului. În prezent, tratamentul cu imatinib mesilat (400 mg/zi), stabilit conform ghidurilor internaționale (NCCN și ESMO), este standardul de tratament pentru pacienții cu boală local-avansată, boală metastatică sau boală recidivantă [40,109].

În conformitate cu ghidurile internaționale, pacienții cu progresarea maladiei GIST, după aplicarea tratamentului cu imatinib, pot beneficia de tratament chirurgical cu o rată mare de succes [112,113]. În plus, pacienții pot beneficia de tratament neoadjuvant cu inhibitori de tirozin-kinază cu scopul facilitării rezecției complete și oferirea posibilității unei operații mai puțin morbide [114]. O cură scurtă de tratament neoadjuvant cu imatinib mesilat scade fluxul sangvin spre tumoră și crește apoptoza la 3-7 zile de la inițierea administrării [115].

Rezistența la tratament și terapii alternative

Utilizarea inhibitorilor de tirozin-kinază, în special IM, a rezultat în creșterea supraviețuirii fără boală la pacienții tratați chirurgical și creșterea ratelor de răspuns și supraviețuire la pacienții cu boală metastatică, dar unii pacienți dezvoltă rezistență la IM [116]. Au fost propuse numeroase mecanisme ce explică rezistența la preparat, printre care: diferite tipuri specifice de mutații (în gena *KIT*, exonul 9, în gena *KIT* tip "wild-type", în gena *PDGFRA*, exonul 18) [55,117], dobândirea mutațiilor secundare în gena *KIT*, amplificări ale genei *KIT* sau nivele plasmatiche inadecvate ale IM [116,118–120].

Sunitinib este unicul medicament de linia a doua, inhibitor de tirozin-kinază, care este aprobat spre utilizare după dobândirea rezistenței la IM [121], iar rolul inhibitorilor de *KIT*- și *PDGFRA*-kinază precum nilotinib, rămâne a fi determinat la pacienții cu rezistență multiplă după utilizarea IM sau sunitinib.

Bibliografie

- Rubin B.P., Heinrich M.C., Corless C.L. *Gastrointestinal stromal tumor*. Lancet 2007;369(9574):1731-41.
- Steigen S.E., Eide T.J. *Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review*. APMIS 2009;117(2):73-86.
- Katz S.C., DeMatteo R.P. *Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas*. J Surg Oncol 2008;97(4):350-9.
- Appleman H.D., Helwig E.B. *Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma)*. Cancer. 1976;38(2):708-28.
- Akwari O.E., Dozois R.R., Weiland L.H., et al. *Leiomyosarcoma of the small and large bowel*. Cancer 1978;42(3):1375-84.
- Stout A.P. *Bizarre smooth muscle tumors of the stomach*. Cancer; 1962;15:400-9.
- Mazur MT, Clark HB. *Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis*. Am J Surg Pathol. 1983;7(6):507-19.
- Herrera G.A., Cerezo L., Jones J.E., et al. *Gastrointestinal autonomic nerve tumors. 'Plexosarcomas'*. Arch Pathol Lab Med. 1989;113(8):846-53.
- Lauwers G.Y., Erlandson R.A., Casper E.S., et al. *Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases*. Am J Surg Pathol. 1993;17(9):887-97.
- van de Rijn M., Hendrickson M.R., Rouse R.V. *CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors*. Hum Pathol. 1994;25(8):766-711.
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors*. Science. 1998;279(5350):577-80.
- Huizinga J.D., Thuneberg L., Klüppel M., et al. *W/kil gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity*. Nature. 1995;373(6512):347-9.
- Isozaki K., Hirota S., Nakama A., et al. *Disturbed intestinal movement, bile reflux to the stomach, and deficiency of c-kit-expressing cells in Ws/Ws mutant rats*. Gastroenterology. 1995;109(2):456-64.
- Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal*. Am J Pathol. 1998;152(5):1259-69.
- Quek R., George S. *Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview*. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(1):69-78.
- Joensuu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M., et al. *Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor*. N Engl J Med. 2001;344(14):1052-6.
- Buchdunger E., Cioffi C.L., Law N., et al. *Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors*. J Pharmacol Exp Ther. 2000;295(1):139-45.
- Heinrich M.C., Griffith D.J., Druker B.J., et al. *Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor*. Blood. 2000;96(3): 925-32.
- Nilsson B., Bümming P., Meis-Kindblom J.M., et al. *Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden*. Cancer. 2005;103(4):821-9.
- Mucciarini C., Rossi G., Bertolini F., et al. *Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study*. BMC Cancer. 2007;7:230.
- Tran T., Davila J.A., El-Serag H.B. *The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000*. Am J Gastroenterol. 2005;100(1):162-8.
- Goettsch W.G., Bos S.D., Breekveldt-Postma N., et al. *Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study*. Eur J Cancer. 2005;41(18):2868-72.

23. Tryggvason G., Gíslason H.G., Magnússon M.K., Jónasson J.G. *Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study.* *Int J Cancer.* 2005;117(2):289-93.
24. Sandvik O.M., Søreide K., Kvaløy J.T., et al. *Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades.* *Cancer Epidemiol.* 2011;35(6):515-20.
25. Pisters P.W., Blanke C.D., von Mehren M., et al; *reGISTry Steering Committee.* *A USA registry of gastrointestinal stromal tumor patients: changes in practice over time and differences between community and academic practices.* *Ann Oncol.* 2011;22(11):2523-9.
26. Agaimy A., Wünsch P.H., Hofstaedter F., et al. *Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations.* *Am J Surg Pathol.* 2007;31(1):113-20.
27. Agaimy A., Wünsch P.H., Dirnhofer S., et al. *Microscopic gastrointestinal stromal tumors in esophageal and intestinal surgical resection specimens: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 19 lesions.* *Am J Surg Pathol.* 2008;32(6):867-73.
28. Kang D.Y., Park C.K., Choi J.S., et al. *Multiple gastrointestinal stromal tumors: Clinicopathologic and genetic analysis of 12 patients.* *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):224-32.
29. Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature.* *Am J Surg Pathol.* 2005;29(10):1373-81.
30. Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., et al. *High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach.* *Hum Pathol.* 2006;37(12):1527-35.
31. Janeway K.A., Liegl B., Harlow A., et al. *Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors.* *Cancer Res.* 2007;67(19):9084-850.
32. Prakash S., Sarran L., Socci N., et al. *Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature.* *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(4):179-87.
33. Takazawa Y., Sakurai S., Sakuma Y., et al. *Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease).* *Am J Surg Pathol.* 2005;29(6):755-63.
34. Miettinen M., Fetsch J.F., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis I: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases.* *Am J Surg Pathol.* 2006;30(1):90-6.
35. Carney J.A., Sheps S.G., Go V.L., Gordon H. *The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma.* *N Engl J Med.* 1977;296(26):1517-8.
36. Carney J.A. *Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence.* *Mayo Clin Proc.* 1999;74(6):543-52.
37. Carney J.A., Stratakis C.A. *Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad.* *Am J Med Genet.* 2002;108(2):132-9.
38. McWhinney S.R., Pasini B., Stratakis C.A. *International Carney Triad and Carney-Stratakis Syndrome Consortium. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations.* *N Engl J Med.* 2007;357(10):1054-6.
39. Kleinbaum E.P., Lazar A.J., Tamborini E., et al. *Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor.* *Int J Cancer.* 2008;122(3):711-8.
40. Casali P.G., Blay J.Y.; *ESMO/CONTICANET/EU-ROBONET Consensus Panel of Experts.* *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v98-102.
41. Gajiwala K.S., Wu J.C., Christensen J., et al. *KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients.* *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(5):1542-7.
42. Nishida T., Hirota S., Taniguchi M., et al. *Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene.* *Nat Genet.* 1998;19(4):323-4.
43. Li F.P., Fletcher J.A., Heinrich M.C., et al. *Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred.* *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2735-43.
44. Mol C.D., Dougan D.R., Schneider T.R., et al. *Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase.* *J Biol Chem.* 2004;279(30):31655-63.
45. Corless C.L., Schroeder A., Griffith D., et al. *PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib.* *J Clin Oncol.* 2005;23(23):5357-64.
46. Corless C.L., Heinrich M.C. *Molecular pathobiology of stromal sarcomas.* *Annu Rev Pathol.* 2008;3:557-86.
47. Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A., et al. *PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.* *Science.* 2003;299(5607):708-10.
48. Stenman G., Eriksson A., Claesson-Welsh L. *Human PDGFA receptor gene maps to the same region on chromosome 4 as the KIT oncogene.* *Genes Chromosomes Cancer.* 1989;1(2):155-8.
49. Pawson T. *Regulation and targets of receptor tyrosine kinases.* *Eur J Cancer.* 2002;38 Suppl 5:S3-10.
50. Blume-Jensen P., Claesson-Welsh L., Siegbahn A., et al. *Activation of the human c-kit product by ligand-induced dimerization mediates circular actin reorganization and chemotaxis.* *EMBO J.* 1991;10(13):4121-8.
51. Duensing A., Joseph N.E., Medeiros F., et al. *Protein Kinase C theta (PKCtheta) expression and constitutive*

- activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Cancer Res.* 2004;64(15):5127-31.
52. Tian Q., Frierson H.F. Jr, Krystal G.W., Moskaluk C.A. *Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors.* *Am J Pathol.* 1999;154(6):1643-7.
53. Gari M., Goodeve A., Wilson G., et al. *c-kit proto-oncogene exon 8 in-frame deletion plus insertion mutations in acute myeloid leukaemia.* *Br J Haematol.* 1999;105(4):894-900.
54. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D., Bastian B.C. *Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma.* *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4340-6.
55. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D., et al. *Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor.* *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4342-9.
56. Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C. *Biology of gastrointestinal stromal tumors.* *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3813-25.
57. Antonescu C.R., Sommer G., Sarran L., et al. *Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors.* *Clin Cancer Res.* 2003;9(9):3329-37.
58. Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up.* *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):477-89.
59. Lasota J., Stachura J., Miettinen M. *GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology.* *Lab Invest.* 2006;86(1):94-100.
60. Silva M., Veiga I., Ribeiro F.R., et al. *Chromosome copy number changes carry prognostic information independent of KIT/PDGFRα point mutations in gastrointestinal stromal tumors.* *BMC Med.* 2010;8:26.
61. Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up.* *Am J Surg Pathol.* 2005;29(1):52-68.
62. Ueyama T., Guo K.J., Hashimoto H., et al. *A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors.* *Cancer* 1992;69(4):947-55.
63. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Sobin L.H., et al. *Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases.* *Am J Surg Pathol* 2000;24:1339-52.
64. DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D., et al. *Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival.* *Ann Surg* 2000;231:51-8.
65. Miettinen M., Furlong M., Sarlomo-Rikala M., et al. *Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases.* *Am J Surg Pathol* 2001;25(9):1121-33.
66. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., et al. *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.* *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.
67. Miettinen M., Monihan J.M., Sarlomo-Rikala M., et al. *Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases.* *Am J Surg Pathol* 1999;23(9):1109-18.
68. Reith J.D., Goldblum J.R., Lyles R.H., et al. *Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome.* *Mod Pathol* 2000;13(5):577-85.
69. Miettinen M., Sobin L.H. *Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases.* *Am J Surg Pathol.* 2001;25(11):1433-7.
70. Mendoza-Marin M., Hoang M.P., Albores-Saavedra J. *Malignant stromal tumor of the gallbladder with interstitial cells of Cajal phenotype.* *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(4):481-3.
71. Hu X., Forster J., Damjanov I. *Primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the liver.* *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(12):1606-8.
72. Yamamoto H., Miyamoto Y., Nishihara Y., et al. *Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver with PDGFRA gene mutation.* *Hum Pathol.* 2010;41(4):605-9.
73. Padhi S., Kongara R., Uppin S.G., et al. *Extragastrointestinal stromal tumor arising in the pancreas: a case report with a review of the literature.* *JOP.* 2010;11(3):244-8.
74. Long K.B., Butrynski J.E., Blank S.D., et al. *Primary extragastrointestinal stromal tumor of the pleura: report of a unique case with genetic confirmation.* *Am J Surg Pathol.* 2010;34(6):907-12.
75. Molina I., Seamon L.G., Copeland L.J., Suarez A. *Reclassification of leiomyosarcoma as an extra-gastrointestinal stromal tumor of the gynecologic tract.* *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(5):458-63.
76. Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses - a clinicopathologic analysis of 95 cases.* *Am J Surg Pathol.* 2009;33(9):1267-75.
77. King D.M. *The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST).* *Cancer Imaging.* 2005;5:150-6.
78. Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C., et al. *Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria.* *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1753-9.
79. Jamali F.R., Darwiche S.S., El-Kinge N., et al. *Disease progression following imatinib failure in gastrointestinal stromal tumors: role of surgical therapy.* *Oncologist.* 2007;12(4):438-42.
80. Gu M., Ghafari S., Nguyen P.T., Lin F. *Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: cytomorphologic and immunohistochemical study of 12 cases.* *Diagn Cytopathol.* 2001;25(6):343-50.

81. Shah P., Gao F., Edmundowicz S.A., et al. *Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors using endoscopic ultrasound*. Dig Dis Sci. 2009;54(6):1265-9.
82. Palazzo L., Landi B., Cellier C., et al. *Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours*. Gut. 2000;46(1):88-92.
83. Levy A.D., Remotti H.E., Thompson W.M., et al. *Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation*. Radiographics. 2003;23(2):283-304.
84. Akahoshi K., Sumida Y., Matsui N., et al. *Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound - guided fine needle aspiration*. World J Gastroenterol. 2007;13(14):2077-2082.
85. Saleem T.B., Ahmed I. *Gastrointestinal stromal tumour--evolving concepts*. Surgeon. 2009;7(1):36-41.
86. Hornick J.L., Fletcher C.D. *The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors*. Hum Pathol. 2007;38(5):679-87.
87. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M. *CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34*. Mod Pathol. 1998;11(8):728-34.
88. Miettinen M., Lasota J. *KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation*. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2005;13(3):205-20.
89. Miettinen M., Wang Z.F., Lasota J. *DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases*. Am J Surg Pathol. 2009 Sep;33(9):1401-8.
90. West R.B., Corless C.L., Chen X., et al. *The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status*. Am J Pathol. 2004;165(1):107-13.
91. Espinosa I., Lee C.H., Kim M.K., et al. *A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors*. Am J Surg Pathol. 2008;32(2):210-8.
92. Ardeleanu C., Arsene D., Hinescu M., et al. *Pancreatic expression of DOG1: a novel gastrointestinal stromal tumor (GIST) biomarker*. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2009;17(5):413-8.
93. Liegl B., Hornick J.L., Corless C.L., et al. *Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes*. Am J Surg Pathol 2009;33(3):437-46.
94. Medeiros F., Corless C.L., Duensing A., et al. *KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications*. Am J Surg Pathol 2004;28(7):889-94.
95. Debiec-Rychter M., Wasag B., Stul M., et al. *Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity*. J Pathol 2004;202(4):430-8.
96. Liegl-Atzwanger B., Fletcher J.A., Fletcher C.D. *Gastrointestinal stromal tumors*. Virchows Arch 2010;456(2):111-27.
97. Miettinen M., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites*. Semin Diagn Pathol. 2006;23(2):70-83.
98. Gold J.S., Gönen M., Gutiérrez A., et al. *Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis*. Lancet Oncol. 2009;10(11):1045-52.
99. Rutkowski P., Nowecki Z.I., Michej W., et al. *Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor*. Ann Surg Oncol. 2007;14(7):2018-27.
100. Joensuu H. *Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor*. Hum Pathol. 2008;39(10):1411-9.
101. (UICC). IUA. *TNM classification of malignant tumours*. Sobin LH, Gospodarowicz MK and Wittekind C. Wiley-Blackwell Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ 2010.
102. Demetri G.D., Benjamin R.S., Blanke C.D., et al. *NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines*. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5 Suppl 2:S1-29; quiz S30.
103. Gervaz P., Huber O., Morel P. *Surgical management of gastrointestinal stromal tumours*. Br J Surg. 2009;96(6):567-78.
104. Pierie J.P., Choudry U., Muzikansky A., et al. *The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors*. Arch Surg. 2001;136(4):383-9.
105. Rossi C.R., Mocellin S., Mencarelli R., et al. *Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach*. Int J Cancer. 2003;107(2):171-6.
106. Dematteo R.P., Gold J.S., Saran L., et al. *Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST)*. Cancer. 2008;112(3):608-15.
107. Hohenberger P., Ronellenfitsch U., Oladji O, et al. *Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour*. Br J Surg. 2010;97(12):1854-9.
108. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R., et al. *Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial*. Lancet. 2009;373(9669):1097-104.
109. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft tissue sarcoma. Available online: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
110. Nunobe S., Sano T., Shimada K., et al. *Surgery including liver resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors or gastrointestinal leiomyosarcomas*. Jpn J Clin Oncol. 2005;35(6):338-41.
111. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., et al. *Longterm results from a randomized phase II trial of standard versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT*. J Clin Oncol. 2008;26(4):620-5.
112. Andtbacka R.H., Ng C.S., Scaife C.L., et al. *Sur-*

gical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):14-24.

113. Bonvalot S., Eldweny H., Pechoux C.L., et al. *Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era*. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(12):1596-603.

114. Lopes L.F., Bacchi C.E. *Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST)*. *J Cell Mol Med*. 2010;14(1-2):42-50.

115. McAuliffe J.C., Hunt K.K., Lazar A.J., et al. *A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis*. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):910-9.

116. Heinrich M.C., Corless C.L., Blanke C.D., et al. *Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors*. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4764-74.

117. Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A., et al. *KIT mutations and dose selection for imatinib in patients*

with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1093-103.

118. Debiec-Rychter M., Cools J., Dumez H., et al. *Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants*. *Gastroenterology*. 2005;128(2):270-9.

119. Liegl B., Kepten I., Le C., et al. *Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST*. *J Pathol*. 2008;216(1):64-74.

120. Bauer S., Yu L.K., Demetri G.D., et al. *Heat shock protein 90 inhibition in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor*. *Cancer Res*. 2006;66(18):9153-61.

121. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L., et al. *Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor*. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5352-9.

SĂNĂTATEA ȘI SECURITATEA MUNCII PERSONALULUI MEDICAL DIN SERVICIUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ ONCOLOGICĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA

¹Vadim Ghervas, ²Larisa Spinei,

¹ IMSP Institutul Oncologic, Masterand Școala de Management în Sănătate Publică,

² Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

Școala de Management în Sănătate Publică

vadimghervas@rambler.ru

Rezumat

Activitatea profesională a personalului medical din serviciul oncologic, implică nemijlocit un șir de riscuri. Acestea pot fi diverse – biologice, chimice sau fizice. Un rol primordial în afectarea sănătății resurselor umane din serviciul de asistență medicală oncologică îl are sindromul arderii emoționale. Politicile în reducerea riscurilor și fortificarea sănătății personalului medical din serviciul oncologic sunt cruciale.

Cuvinte-cheie: personal medical, serviciul oncologic, burnout

Summary. The healthcare and safety of the medical staff of oncology service in the Republic of Moldova

The professional activity of medical staff in the oncological service, directly involves a number of risks. These can be various - biological, chemical or physical. The burnout syndrome has a leading role in affecting the health of human resources in oncology service. Policies focused to reduce risks and improve the health of the staff from oncological service are crucial.

Key words: medical staff, oncological service, burnout

Резюме. Здоровье и безопасность медицинского персонала службы онкологии в Республике Молдова

Профессиональная деятельность медицинского персонала в службе онкологии, непосредственно сопряжены с рядом рисков. Они могут быть различными - биологические, химические или физические. Роль в влияющих на здоровье человеческих ресурсов в онкологической службе - эмоциональный синдром выгорания. Политика, направленная на снижение рисков для здоровья и укрепления службы персонал онкологии имеют решающее значение.

Ключевые слова: здравоохранение, онкологические услуги

Introducere

Personalul medical care își desfășoară activitatea în domeniul serviciilor medicale de asistență oncologică, se confruntă cu o gamă largă de activități și de medii de lucru care reprezintă o amenințare pentru sănătatea lor și care prezintă riscuri în ceea ce privește securitatea în muncă. Acest fapt influențează direct activitatea pe plan profesional, iar direcțiile principale în soluționarea acestor riscuri și metode eficiente de evaluare și de eliminare sau reducere a acestora sunt prioritare în politicile de sănătate [6,20].

Sistemele de securitate și sănătate în activitatea profesională a personalului medical, la nivel global, sunt concepute pentru a identifica și a minimaliza riscurile la locul de muncă. Aceste referiri sunt adresate tuturor lucrătorilor medicali (în special a femeilor - medici, asistente medicale, infermiere etc.). Eficacitatea acestor sisteme afectează și performanța fiecărei instituții, fie în mod negativ, dacă aceste sisteme sunt greoaie sau birocratice, fie în mod pozitiv, dacă sunt bine proiectate și funcționează cu eficacitate. Pentru a avea un impact pozitiv, sistemele SSM trebuie să funcționeze fără probleme, în concordanță și nu în contradicție cu gestionarea globală [7,8].

Multe dintre structurile în care lucrătorii din domeniul serviciilor medicale oncologice își desfășoară activitatea, precum și multitudinea de sarcini pe care le realizează aceștia, pot prezenta o mare varietate de pericole. Prin natura activității profesionale a personalului medical din serviciul oncologic, indiferent dacă este vorba de asistentele medicale sau medici specialiști, este esențial ca în domeniul descris, sănătatea și securitatea proprie să constituie o prioritate [3, 10]. Cu toate acestea, datele la nivel european arată că proporția lucrătorilor din domeniul serviciilor medicale, care consideră că activitatea pe care o desfășoară reprezintă un risc la adresa sănătății și securității lor, este mai mare decât media tuturor sectoarelor din Uniunea Europeană [1,2,9].

Material și metode

Studiul de față, reprezintă analiza amplă și sistematică a surselor bibliografice de specialitate din ultimii ani (2000-2015). Astfel, au fost studiate direcțiile principale ce vizează direct activitatea personalului medical, de diverse nivele, axându-se pe domeniul serviciului de asistență medicală oncologică. Aici sunt evidențiate principalele riscuri care iminent acționează asupra stării de sănătate a personalului medical din serviciul oncologic, măsurile întreprinse și recomandările date de ghidurile de specialitate din alte state. Au fost deasemenea cercetate articole din Codul Muncii al Republicii Moldova și alte surse legislative. Acestor analize au fost supuse 33 de surse bibliografice.

Factorii de risc pentru personalul medical din serviciul de asistență medicală oncologică

Riscurile care influențează direct securitatea activității profesionale al personalului medical din domeniul asistenței medicale oncologice, sunt grupate convențional în cinci direcții, care nu sunt strict ierarhizate sau unice, mai degrabă acestea influențează la modul general și comun starea de sănătate al personalului medical [3,11, 12].

Tabelul 1

Gruparea riscurilor care amenință securitatea personalului din domeniul oncologic*

Riscuri	Descrierea
Biologice	Diverse tipuri de infecții provocate prin leziuni intraoperatorii sau înțepături cu ace în timpul procedurilor și manoperelor.
Chimice	În domeniul oncologic este extrem de sporit, prin administrarea medicației anticanceroase – mono sau polichimioterapie.
Fizice	În domeniul oncologic este extrem de sporit, prin administrarea medicației radioterapeutice, prin emisii de radiații.
Psihosociale	Aceste riscuri sunt determinate de violența în timpul serviciilor în condiții de stres, activitatea în gărzile de noapte etc.

* Protecție pentru asistenții medicali din oncologie, România, Sibiu, 2014.

Directivile publicate la nivelul Uniunii Europene, recomandă realizarea unui mediu de lucru pentru personalul medical cât mai sigur posibil, prin reducerea maximală a tuturor riscurilor, pentru protejarea eficientă a lucrătorilor din serviciul de asistență medicală oncologică și/sau lucrătorilor din sectorul sănătății, care sunt nemijlocit expuși la aceste riscuri. Câteva direcții care vin să realizeze aceste obiective sunt elementare și foarte generale (eliminarea utilizării inutile a obiectelor ascuțite, încorporarea de mecanisme de protecție care să asigure siguranța, implementarea de sisteme de lucru sigure, implementarea de proceduri sigure de utilizare și eliminare a instrumentelor medicale ascuțite, interzicerea practicii repoziționării tecii acelor de unică folosință, utilizarea de echipament individual de protecție, informarea și pregătirea profesională) [3].

Având în vedere numărul semnificativ al personalului medical care își desfășoară activitatea de zi cu zi în secțiile din Institutul Oncologic din Moldova, care este implicat în mod direct în prepararea și administrarea de substanțe citostatice (trei secții de chimioterapie, cinci secții de hematologie, staționarul de zi, precum și unele secții chirurgicale - pediatria, ginecologia, toracoabdominală), un rol deosebit de important și mai mult decât atât necesar, îl constituie

cunoașterea și prevenirea riscurilor la care este expus întreg personalul medical din secțiile respective. În Republica Moldova, problema ce ține de securitatea muncii în domeniul asistenței medicale, a fost reflectată în literatura de specialitate [18, 19].

Un domeniu foarte expus, în cadrul asistenței medicale oncologice, rămâne departamentul chimioterapeutic și radioterapeutic. Conform rapoartelor oficiale [4, 13], zonele de lucru cu citostatice trebuie să fie izolate fizic de celelalte zone de lucru, marcate specific și în care să se interzică accesul persoanelor neautorizate.

Este posibil să se asigure utilizarea eficientă a măsurilor de protecție complexă (mănuși de protecție adecvate, prevăzute cu manșete, sau se recomandă să se poarte câte două perechi în același timp – dublă protecție și un halat de laborator, încheiat până la gât, cu mânecă lungă și manșete strânse) [13,14,15].

Pe baza standardelor de lucru, legislației specifice și a studiilor tehnice efectuate în statele occidentale și luând în considerare modelul german, se stabilesc două momente clar definite și anume: momentul preparării/pregătirii citostaticelor și cel al administrării citostaticelor. Sunt două momente radical diferite, care ar trebui diferențiate atât la nivel de locație, cât și la nivel personal. Pentru a intra în detalii tehnice mult mai clare, există studiul publicat de dr. Andre Heinemann editat de BGW – Asociația Profesională Medicală la Hamburg în 2008 și care este un compendiu tehnico-medical ce ține cont și de legislația adaptată [16, 17].

Prepararea: conține toți pașii – din punct de vedere al legislației substanțelor periculoase – necesari până la atingerea unei forme de dozare în forma finală de aplicare. În mod individual este vorba de: dizolvarea substanței uscate cu diluantul special prevăzut pentru aceasta, încărcarea seringii cu soluția medicamentului, dozarea unui medicament dizolvat (de exemplu soluție perfuzabilă).

În urma preparării, s-au atestat intoxicații sistemice cu citostatice descrise la personalul medical din serviciul asistenței medicale oncologice, implicat nemijlocit în prepararea citostaticelor. Cauzele au constat fie în contaminarea acută, fie în condițiile proaste de igienă la locul de muncă înainte introducerii măsurilor de protecție, așa cum sunt obișnuite azi la producerea și prepararea citostaticelor. Sunt înregistrate cazuri în rândul personalului medical care a preparat Vincristin și au suferit tumefierea pleoapelor, insuficiență respiratorie și senzație de presiune toracică fără restricționarea funcției toracice [13].

Administrarea: Prin administrare se înțelege - din punct de vedere al legislației substanțelor periculoase, toate activitățile necesare în aplicarea medica-

mentului pregătit asupra pacientului: aplicarea (străpungerea) sistemului de perfuzie (set de perfuzie) la perfuzie, montarea (conectarea) setului de perfuzie la accesul venos al pacientului, scoaterea și aruncarea setului de perfuzie în cadrul deșeurilor medicale periculoase.

Efectul cancerigen și mutagen al citostaticelor, clasificarea citostaticelor drept substanțe carcinogene. Cercetările în vitro și studiile pe animalele de laborator, au dus la clasificarea citostaticelor după efectele lor, în mutagene, toxice pentru reproducere și carcinogene. Pe baza cercetărilor asupra tumorilor secundare la pacienții care au suportat tratament de durată cu doze mari de citostatice și pe baza cercetărilor efectuate pe animale, Agenția Internațională pentru Cercetări Oncologice IARC – a clasificat citostaticele pe baza cancerogenității lor după cum urmează [21]:

a) grupa 1 (dovezi suficiente de cancerigenitate la oameni): azatioprina, busulfan, clorambucil, clornafazin, ciclofosfamida, melfalan, semustine, tiotepa, Tressulfan, schema MOPP, etoposid în asociere cu cisplatină și bleomicină (schema BEP).

b) grupa 2A (probabil cancerigene pentru oameni): azacitidine, carmustina, clormetină, clorozoticin, cisplatină, doxorubicina, lomusetina, procarbazona.

c) grupa 2B (posibil cancerigeni pentru oameni): amsacrină, bleomicină, dacarbazină, daunorubicina, mitomicina, mitoxantrona, streptozotocină

d) Grupa 3 (nu pot fi clasificate în raport cu efectele cancerigene la oameni): actinomicina D, 5-fluorouracil, hidroxiuree, 6-mercaptapurina, metotrexat, toremifen, sulfat de vinblastina, sulfatul de vincristina.

În baza unui studiu realizat de un grup de cercetători din Lucerna, Elveția (Jost M. et al.) au fost structurate principalele efecte ale preparatelor farmcologice utilizate în oncologie [22].

Astfel, majoritatea preparatelor utilizate în tratamentul maladiilor oncologice, au mai mult de trei efecte nocive asupra personalului medical care lucrează zi de zi cu medicația citostatică. Se face referire directă asupra efectelor ireversibile asupra personalului medical de gen feminin, care fiind însărcinate și totodată activează în serviciul de asistență medicală oncologică, pot avea urmări nefaste asupra dezvoltării sănătoase a fătului - cisplatină, carboplatină, fludarabinum etc. [13,22].

În domeniul asistenței medicale oncologice, personalul medical foarte des suferă de sindromul *burnout*, cunoscut și ca sindromul arderii complete, suprasolicitarea profesională sau oboseală cronică, care constă în epuizarea fizică, emoțională și mentală, cauzată de expunerea excesivă și prelungită la situa-

Tabelul 2

Efectele unor substanțe citostatice asupra sănătății personalului medical*

Denumire comercială	DCI	Efect
Dacarbazin	Dacarbazinum	Mielosupresie; mutagen; infertilitate.
Endoxan	Cyclophosphamidum	Citotoxic; mielosupresie; teratogen; infertilitate; fibroză pulmonară interstițială; cancer al tractului urinar; leucemie; hipersensibilizare.
Sindovina	Vincristin	Citotoxic; infertilitate; rar mielosupresie.
Purinotol	6-mercaptapurina	Citotoxic; mielosupresie; potențial mutagen; Potențial carcinogen; hipersensibilizare
Cytosar	Cytarabinum	Mielosupresie; hipersensibilizare; potențial teratogen.
Adriablastin	Doxorubicin	Mielosupresie; hipersensibilitate; alergii
Cisplatin	Cisplatinum	Este interzis ca personalul feminin în perioada de graviditate să lucreze cu cisplatină
Carboplatin	Carboplatinum	Citotoxic; mielosupresie; alergii; potențial mutagen; potențial, carcinogen
Metotrexat	Methotrexatum	Mielosupresie; fibroză pulmonară; teratogen; carcinogen.

*Sicherer Umgang mit Zytostatika, 2869/18.d, 2011

ții stresante. Personalul medical din serviciul de asistență medicală oncologică, care suferă de *burnout*, se simte copleșit de presiunea de a răspunde cerințelor profesionale și, în timp, această acumulare constantă de stres duce la pierderea interesului și a motivației care au stat cândva la baza activităților desfășurate la locul de muncă [5].

Sindromul *burnout* este considerat o problemă de sănătate publică în *Devi 2011 [23]* și *Dyrbye 2011 [24]*, în parte din cauza frecvenței în creștere, dar în principal din cauza consecințelor negative pe care le are asupra sistemului de sănătate. Conform unui studiu prospectiv publicat recent, sindromul *burnout* a fost identificat ca fiind un factor de risc pentru incidența ulterioară a afecțiunilor cardiace, *Toker et al., 2012 [25]*. Studii prospective au arătat că sindromul *burnout* este un predictor pentru dezvoltarea ulterioară a durerilor musculo-scheletale în rândul personalului medical, aparent sănătos, *Armo et al., 2010 [26]*.

Cu toate că personalul medical raportează rate mai scăzute de erori medicale, *Chamberlain et al., 2012 [27]*, studiile au identificat în mod constant că sindromul *burnout* în rândul personalului medical, inclusiv din serviciul oncologic, este relaționat cu îngrijirea medicală precară, *Shanafelt et al., 2010; Shanafelt et al., 2002 [28,29]*. Personalul medical cu sindrom *burnout* prezintă rate mai mari ale părăsirii organizației, împovărând astfel managementul resurselor umane. Sindromul *burnout* afectează aproximativ o treime dintre medici, rezidenți și asistenți medicali. Cercetările care au comparat frecvența sindromului *burnout* în rândul medicilor cu populația generală, au identifi-

cat scoruri semnificativ mai mari în rândul medicilor, indicând că 1 din 2 medici americani prezintă simptome de *burnout*, *Shanafelt et al., 2011 [28]*. Deși, studiile concluzionează că sindromul *burnout* afectează personalul medical indiferent de specialitate, studiile indică rate mai mari în rândul celor din specialitățile chirurgicale și oncologice, *Ksiazek et al., 2011, Upton et al., 2012, Dorz et al., 2003 [30, 31, 32]*.

Concluzii:

1. Sănătatea și securitatea activității personalului medical din serviciul oncologic este polifactorială, iar acest fapt trebuie să fie corelat cu măsurile de reducere a riscurilor și fortificare a sănătății.

2. În serviciul oncologic, factorii chimici și fizici (preparatele citostatice și radioterapia) influențează preponderent starea de sănătate a personalului medical superior și mediu (la prepararea și administrarea citostaticilor).

3. Arderea emoțională (profesională) - sindromul *burnout*, are o pondere considerabilă asupra stării de sănătate psihică și fizică a personalului medical din serviciul de asistență medicală oncologică, fapt sprijinit prin argumente în studiile de referință din literatura de specialitate.

Bibliografie

1. Directive 2010/32/EU - prevention from sharp injuries in the hospital and healthcare sector.
2. European social partners HOSPEEM and EPSU on 17 July 2009 - Framework Agreement on prevention from sharp injuries in the hospital and healthcare sector.
3. Agenția Europeană pentru Sănătate și Securitate în Muncă (EU-OSHA) - Strategia comunitară privind sănătatea și securitatea în muncă, 2002-2006.

4. <http://ec.europa.eu/social/e-newsletter>
5. <http://www.helpguide.org/#>
6. <https://osha.europa.eu/en/publications/reports> - Aptitudinile de conducere și de gestionare privind securitatea și sănătatea în muncă (ghid practic).
7. Healthy Workplaces Good Practice Awards 2014–2015, Managing stress and psychosocial risks at work. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2015 ISBN: 978-92-9240-578-6 ISSN: 2315-1021 doi: 10.2802/036607.
8. New risks and trends in the safety and health of women at work, European Risk Observatory, Luxembourg: ISBN: 978-92-9240-153-5 doi: 10.2802/69206 - Mar 06, 2014.
9. Exposure to carcinogens and work-related cancer: A review of assessment methods - Dr Elke Schneider - European Agency for Safety and Health at Work, Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2014 ISBN: 978-92-9240-501-4 doi: 10.2802/33355, 2014.
10. Pukkala, E., Martinsen, J.I., Lyng, E., Gunnarsdottir, H.K., Sparén, P., Tryggvadottir, L., Weiderpass, E., Kjaerheim, K., 'Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries', *Acta Oncol* 48, 2009.
11. V.Bebîh, V.Iachim, V.Băbălău, Gh.Ceban, Albina Bulmaga. Morbiditatea profesională a lucrătorilor medicali din Republica Moldova, *Buletinul academiei de științe a moldovei științe medicale revistă științifico-practică*, p109, 4/2005.
12. Ordinul MS al RM Nr. 140 din 30.04.1998 „Despre perfecționarea măsurilor de combatere și profilaxie a infecțiilor”.
13. Federația sanitas - Protecție pentru asistenții medicali din oncologie, România, Sibiu 2014.
14. Directiva CE 89/686/EEC cu privire la protecția sigură împotriva agenților citostatice.
15. Directiva CE din 30/1189, privind cerințele minime de securitate și sănătate pentru utilizarea de către lucrători a echipamentelor individuale de protecție la locul de muncă [a treia directivă specială în sensul articolului 16 alineatul (1) din Directiva 89/391/CEE] (89/656/CEE), prin art. 1, art. 3, art. 4, art. 11.
16. Andre Heinemann - Citostatice în domeniul asistenței medicale. Informații cu privire la o manipulare sigură a medicamentelor citotoxice, 2008 Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege – BGW.
17. ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners): Standards of Practice – Safe Handling of Cytotoxics, *J. Oncol. Pharm. Practice* (2007) Supplement to 13: 1-81, ISSN 1078-1552.
18. V. Iachim, V. Bebîh, V. Băbălău, V. Botnari, Propuneri privind crearea serviciului medicina muncii în Republica Moldova, în „Sănătatea populației și reformele asistenței medicale în Republica Moldova”, Chișinău, 2000. 4.
19. V. Iachim, V. Bebîh, V. Băbălău, V. Botnari, Cu privire la necesitatea creării în Republica Moldova a serviciului medicina muncii, în “Materialele congresului V al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din RM”, Chișinău, 26-27 septembrie 2003, vol.1b, *Igiena*, p. 51-54.
20. Ordinul MS PS nr.236 din 02.08.05 „Privind profilaxia morbidității prin maladii profesionale a lucrătorilor medicali din Republica Moldova”.
21. IARC (2000), IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol.76 Some Antiviral and Antineoplastic Drugs, and Other Pharmaceutical Agents, Lyon.
22. Marcel Jost, Martin Rügger, Bernard Liechti, Alois Gutzwiller - *Sicherer Umgang mit Zytostatika*, 2869/18.d, 2011.
23. Devi, S. (2011). Doctors in distress. *The Lancet*, 377, 454. Retrieved from <http://download.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140673611601451.pdf>
24. Dyrbye, L., Satele, D., ..., & Freischlag, J. (2011). Burnout and medical errors among American surgeons; *Annals of Surgery*, 251(6), 995-1000. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bfdab3.
25. Toker, S., Melamed, S., Berliner, S., Zeltser, D., & Shapira, I. (2012). Burnout and Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Study of 8838 Employees. *Psychosomatic Medicine*, 74, 840-847. doi: 10.1097/PSY.0b013e31826c3174.
26. Armon, G., Melamed, S., Shirom, A., & Shapira, I. (2010). Elevated burnout predicts the onset of musculoskeletal pain among apparently healthy employees. *Journal of Occupational Health Psychology*, 15, 399–408. doi: 10.1037/a0020726.
27. Chamberlain, C. J., Koniaris, L. G., Wu, A. W., & Pawlik, T. M. (2012). Disclosure of “nonharmful” medical errors and other events. *Archives of Surgery*, 147, 282-286. doi:10.1001/archsurg.2011.1005
28. Shanafelt, T. D., Blach, C. M., Bechamps, G., Russell, T., Dyrbye, L., Satele, D., ..., & Freischlag, J. (2010). Burnout and medical errors among American surgeons; *Annals of Surgery*, 251(6), 995-1000. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bfdab3.
29. Shanafelt, T.D., Bradley, K.A., Wipf, J.E., & Back, A.L. (2002). Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Annals of Internal Medicine*, 136(5): 358-367.
30. Ksiazek, I., Stefaniak, T. J., Stadnyk, M., & Ksiazek, J. (2011). Burnout syndrome in surgical oncology and general surgery nurses: A cross-sectional study. *European Journal of Oncology Nursing*, 15, 347-350. doi: 10.1016/j.ejon.2010.09.002.
31. Upton, D., Mason, V., Doran, B., Solowiej, K., Shiralkar, U., Shiralkar, S. (2012). The experience of burnout across different surgical specialties in the United Kingdom: A cross-sectional survey. *Surgery*, 151, 4, 453-501. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.035.
32. Dorz, S., Novara, C., Sica, C., & Sanavio, E. (2003). Predicting burnout among HIV/AIDS and oncology health care workers. *Psychology & Health*, 18, 677-684. doi: 10.1080/0887044031000141180.
33. Codul Muncii al republicii Moldova.

ACTIVITATEA PROFESIONALĂ A RESURSELOR UMANE ÎN SECȚIILE DE STATISTICĂ MEDICALĂ ÎN CADRUL SERVICIULUI SPITALICESC

¹Lilian Gangalic, ²Larisa Spinei,

¹IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”. Masterand Școala de Management în Sănătate Publică,

²Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

Școala de Management în Sănătate Publică

gangalic72@mail.ru

Rezumat

Codificarea clinică reprezintă una din componentele cheie în procesul de finanțare a serviciilor de sănătate în asistența medicală spitalicească. Pentru a atinge un nivel ridicat de calitate a datelor procesul de codificare trebuie să fie de o înaltă calitate. Instruirea continuă a personalului medical din secțiile de statistică medicală este decisivă în asigurarea calității acestora.

Cuvinte-cheie: statistica medicală, codificare clinică, resurse umane

Summary. The professional activity of human resources in medical statistics departments within the hospital service

Clinical coding is one of the key components in the financing of healthcare services in hospital. To achieve high levels of data quality encoding process must be high clas. The continuous training of medical personnel in statistics departments is decisive in to ensure their quality.

Key words. medical statistics, clinical coding, HR

Резюме. Профессиональная деятельность сотрудников в сфере медицинской статистике больницы

Клиническая кодирование является одним из ключевых компонентов в финансировании медицинских услуг в стационаре. Для достижения высоких уровней качества данных процесса кодирования должны быть высокого качества. Постоянное обучение медицинского персонала в отделах статистики имеет решающее значение в обеспечении их качества.

Ключевые слова: клиническая кодирование, медицинская статистика, медицинский персонал

Introducere

Resursele umane din cadrul asistenței medicale, la ora actuală, se numără printre cele mai importante și mai costisitoare resurse din acest sector. Anume la acest nivel se determină utilizarea celorlalte resurse [1]. Sectorul sănătății în Republica Moldova este afectat de insuficiența cadrelor medicale. În ultimele două decade, mai mult de 10% din lucrătorii medicali au părăsit sistemul sănătății, dintre care o mare parte au emigrat din țară. Studiarea datelor statistice, privind resursele medicale în domeniul sănătății din Republica Moldova, a relevat o scădere a numărului de medici de la 17,4 mii de persoane - în anul 1993, până la 12,9 mii de persoane - în anul 2013. În aceeași perioadă, o descreștere a înregistrat și numărul personalului medical mediu, reducându-se respectiv, de la 48,4 mii de persoane, până la 26,8 mii de persoane [1,2]. În datele prezentate în raportul de referință sunt incluși și medicii care au activat în cadrul secțiilor de statistică medicală spitalicească. Totodată, conform datelor publicate de „European health for all database”, în anul 2012 [3] gradul de asigurare cu medici (inclusiv medici din secțiile de statistică medicală) în Republica Moldova a fost de 29,6 medici la 10 mii de locuitori, același indicator, respectiv, constituind în:

România - 23,9 medici; Ucraina - 34,9 medici; regiunea europeană - 33,4 medici; UE - 34,6 medici.

Pe acest motiv, activitatea eficientă a resurselor umane este privită ca componentă crucială pentru succesul instituțiilor medicale, la nivel general al sistemului sanitar. A fost constatat faptul că eficacitatea sistemelor de sănătate depinde, în cea mai mare măsură, de performanța personalului medical. Pentru instruirea, angajarea, salarizarea, motivarea și dezvoltarea continuă a lucrătorilor medicali se cheltuiesc de la 30 până 80% din totalul de cheltuieli în sănătate [5,6].

Guvernul Republicii Moldova a aprobat Politica Națională de Sănătate (anii 2007-2021), care reprezintă un ansamblu de priorități și direcții de dezvoltare în domeniul sănătății, stabilite pe un termen de 15 ani. Unul dintre obiectivele specifice, declarate de Politica Națională de Sănătate, este îmbunătățirea managementului resurselor umane și dezvoltarea mecanismelor de planificare a personalului medical, care să corespundă necesităților curente și viitoare ale sistemului de sănătate [7].

În majoritatea domeniilor în serviciile de sănătate, secțiile de statistică medicală din cadrul instituțiilor medicale publice, resimt necesitatea stringentă

a lipsei cadrelor medicale specializate și instruite în domeniu, această direcție fiind tot mai des evitată, pe motiv că ar fi neatractivă pentru tinerii specialiști.

Material și metode

Prezentul studiu, este o analiză a resurselor bibliografice publicate în literatura de specialitate din domeniu. Publicațiile precăutate, au fost editate în perioada 2001-2015. Materialele bibliografice cercetate s-au axat pe domeniul resurselor umane în domeniul sănătății, atât pentru teritoriul Republicii Moldova, cât și din practica altor state. A fost trasat obiectivul de a extrage informația utilă ce vizează în special domeniul resurselor umane din secțiile de statistică medicală spitalicească, specializate în codificarea morbidității și procedurilor medicale. S-au precăutat surse bibliografice care indică activitatea atât a personalului medical superior, cât și a mediului din secțiile de statistică medicală spitalicească. Au fost analizate 21 surse bibliografice.

Rezultate și discuții

Importanța domeniului ce vizează resursele umane din secțiile de statistică medicală spitalicească, pentru nivelul crescut sau scăzut al performanței sistemului medical, a fost ignorată pe parcursul ultimilor ani. Aceasta fiind datorată, probabil, faptului că direcțiile principale de reformare s-au axat primordial pe schimbările structurale și creșterea satisfacției pacienților. O forță de muncă motivată și adecvat pregătită, pe eșichierul statisticii medicale, este un element de bază pentru furnizarea serviciilor de sănătate la nivel superior [8,9].

Pentru a cunoaște realitatea în domeniul respectiv și de a efectua cercetări în domeniul sănătății - furnizarea statisticilor constituie infrastructura informațională de bază în procesul decizional. Astfel nemijlocit avem nevoie de date corecte pentru a putea lua decizii corecte, respectiv pentru a ne asigura în certitudinea acestora trebuie să cunoaștem cine colectează aceste date, modalitatea și metodele optime de colectare a lor [10, 11].

Asigurarea cu personal medical specializat în secțiile de statistică la ora actuală în realitatea Republicii Moldova este un domeniu puțin atractiv. Procesul de codificare clinică a datelor medicale este unul care implică atenție deosebită, care ulterior impune personalului un surmenaj intelectual, iar acest fapt, creează premise pentru apariția unui șir de erori care au ca rezultat distorsiuni în calitatea înregistrărilor medicale [12].

În plan legislativ, în unitățile medicale din Republica Moldova, medicul curant este responsabil de alocarea codurilor de diagnostic pentru fiecare pacient în parte [1, 13] în practică însă, datorită supraîncărcării programului de lucru și insuficienței personalului

în comparație cu nevoile reale, codificarea rămâne adesea în atribuțiile altor persoane din cadrul secțiilor de statistică medicală spitalicească. O parte din persoanele care realizează codificarea nu au cursuri de specializare în codificarea clinică, care la moment nu este prevăzută în activitatea didactică pe teritoriul Republicii Moldova, astfel “moștenesc” modelele de codificare ale predecesorilor lor, chiar dacă acestea nu corespund cu realitatea, fapt ce duce la unele erori sistematice în înregistrarea datelor.

Dacă să facem referire la experiența altor țări, aceste date demonstrează clar necesitatea unui sistem de educație și formare continuă în domeniul codificării și clasificării clinice, pentru personalul medical din secțiile de statistică medicală spitalicească [2,4,14]. Pornind de la aceste reflexii, acest fapt este indispensabil pentru activarea cu succes în cadrul spitalicesc al R. Moldova. La ora actuală, nu există o meserie specifică de codificator clinic.

Dezvoltarea sistemului de codificare în cadrul secțiilor de statistică medicală spitalicească din R. Moldova poate fi o prioritate, dacă avem în vedere tipul și calitatea datelor pe care sistemul DRG le solicită și le stochează. Aceste date trebuie să fie de calitate și să corespundă cât mai bine realității spitalelor din țară. Baza activității se realizează implicit pe calitate, și necesită consultare înainte de luarea unor decizii, în această perspectivă. În Australia, spre exemplu, există școală postliceală de codificatori cu instruirea pe parcursul a patru ani, care sunt ulterior angajați în secțiile de statistică medicală. Absolvenții acestor instituții, pot codifica pe toate specialitățile medicale, având și responsabilitatea de ceea ce codifică [15].

Necesitatea profesiei de codificator în R. Moldova este foarte mare, avem nevoie de o calitate mai bună a codificării. Toți avem nevoie de date corecte... analiza datelor incorecte este pierdere de timp și concluzii greșite, respectiv decizii și strategii nefuncționale.

Codificarea clinică și interacțiunile din sistemul de sănătate. Modernizarea sistemelor de sănătate implică o orientare continuă a acestora către standardele de calitate atât al actului medical în sine, cât și a activităților adiacente acestuia, precum codificarea datelor clinice.

Codificarea clinică reprezintă una dintre componentele cheie ale procesului coordonării tuturor actorilor din sistemul de sănătate ce sunt implicați în furnizarea sau în finanțarea serviciilor de sănătate și are un impact major în monitorizarea activității furnizorilor serviciilor de sănătate, dar și în evaluarea morbidității și a estimărilor legate de nevoia serviciilor de sănătate.

Pentru a atinge un nivel ridicat de calitate a da-

telor, care să reprezinte un suport solid în luarea deciziilor la nivel instituțional, local sau național, procesul de codificare a datelor trebuie să fie de înaltă calitate. De asemenea, calitatea procesului trebuie să fie prezentă în colectarea, procesarea și interpretarea datelor.

Datele colectate, validate și verificate prezintă un grad mai mare de încredere pentru decidenți în comparație cu datele care nu trec prin acest proces și care pot prezenta erori cu repercusiuni mai mult sau mai puțin importante la nivel de pacient sau la nivel de sistem.

În ceea ce privește sistemul de sănătate, unde finanțarea majorității spitalelor are la bază „case-mix”, impactul pe care îl are calitatea codificării clinice este major. În acest context, relația dintre furnizorul de servicii medicale și finanțator trebuie să fie bazată pe încredere, iar procesul de verificare a calității codificării ar trebui să fie etapa esențială în validarea calității datelor clinice [15, 16, 17].

Codificarea clinică a fost ignorată multă vreme de managerii sistemului medical, fiind adesea un subiect de controverse. Atribuție uneori a medicului, alteori a statisticianului sau a unor codificatori de profesie, codificarea corectă reprezintă o condiție necesară în zilele noastre pentru obținerea unor statistici internaționale, naționale sau locale relevante, desfășurarea unor cercetări comparative transnaționale, aplicarea unor instrumente de monitorizare a managementului sau pentru fundamentarea corectă a solicitărilor de finanțare a serviciilor. Necunoașterea principiilor de bază în codificare determină erori uneori majore, care au ca rezultat insatisfacții, frustrări, sau tentative de trișare a regulilor de codificare [14, 15].

Concluzii:

1. Instruirea continuă a personalului medical din secțiile de statistică medicală a instituțiilor medico-sanitare publice este decisivă în asigurarea codificării corecte a morbidității și procedurilor medicale.

2. Importanța calității codificării este esențială, totodată, acordarea resurselor motivaționale pentru personalul medical care activează în secțiile de statistică medicală poate realiza asigurarea unui serviciu eficient și calitativ.

3. Inițierea unei programe de instruire cu includerea în nomenclatorul de profesii din Republica Moldova a profesiei de codificator clinic, este indispensabilă unei activități corecte a secțiilor de statistică medicală spitalicească.

4. Este esențial suportul legislativ și material în activitatea de succes a personalului medical din sec-

țiile de statistică medicală ale instituțiilor medico-sanitare publice.

Bibliografie

1. Ordinul Ministerul Sanatatii 1023 din 29.12.2011 cu modificările și completările ulterioare).
2. Managementul resurselor umane în domeniul sanatatii - Raport al Curtii de Conturi, Chisinau 21/07/2014.
3. European health for all database, Raport -2012.
4. Radu, C. P., Chiriac, N. D., Vladescu, C., Switching From One DRG Classification to Another – The Romanian Experience, Poster Presentation at the 25th PCSI Conference, Fukuoka, Japan, 2009.
5. HG nr. 1471 din 24.12.2007 cu privire la aprobarea Strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017. MO Nr. 8-10, art. Nr. 43 din 15.01.2008.
6. Working together for health, The World Health Report 2006. Geneva, World Health Organization. 2006. 209 p.
7. Politica Națională de Sănătate (anii 2007-2021) - Proiect aprobat de Guvernul Republicii Moldova din 24-2007.
8. Școala Națională de Sănătate Publică și Management Sanitar – Managementul spitalului – Editura Public HPress București; 2006.
9. Ciobanu I. Managementul strategic al resurselor umane, Ed. Polirom Iași; 2009.
10. Analoui F. Strategic Human Resource Management, Thomson Learning, Londra; 2007.
11. Bratton J., Gold J. Human resource management: Theory and practice, 2nd edition, New Jersey: Macmillan Press Ltd.; 2000.
12. Jelamschi Nicolae - Directiile de optimizarea a managementului resurselor umane din institutiile medico-sanitare publice din Republica Moldova, Chisinau 2013.
13. Etcu C. - Managementul în sistemul de sanatate, Chisinau 2006.
14. Clasificarea Internațională a Maladiilor, Editia a zecea.
15. Preda L., Chriac D., Muset S. - Aspecte privind codificarea clinica - Management and Health, vol 16, nr.3, 2012.
16. Vlădescu C. (coord.) 2004, „Sănătate publică și management sanitar”, Ed. Cartea Universitară, București.
17. Vlădescu C. (coord.) 2000, „Managementul serviciilor de sănătate”, Ed. Expert, București.
18. Medical Coding: What It Is And How It Works, Patricia T. Aalseth, Jones & Bartlett Learning, 2006.
19. CDC Report, ICD-10-CM Field Testing Project, Nelly Leon-Chisen, Melanie Brodник, Carol Osborn, 2003.
20. http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lisa/119514.pdf
21. Bramley, M., Reid, B.-Evaluation standards for clinical coder training programs, Health Information Management Journal, 36(3), 2007.

HEMORAGIILE OBSTETRICALE ŞI NECESITATEA DE A ÎNCEPE TRANSFUZIA

Anatolie Cotelnic – conferențiar universitar, Ștefan Cernei – medic IMSP SCM Nr. 1, Tatiana Florică – medic IMSP SCM Nr. 1, Dumitru Sertineanu – medic IMSP SCM Nr. 1, Viorel Cotelnic – medic IMSP IO

Rezumat

Analiza a 50 fișe medicale a pacienților la care s-a transfuzat sânge, a arătat: Hemoragiile în timpul travaliului frecvent nu sunt apreciate corect. Terapia de substituție se începe tardiv, ceea ce duce la dereglări de coagulare inclusiv sindromul CID. Tărăgănarea cu începutul terapiei intensive infuzionale duce la necesitatea unui efort moral și material mai mare. În unele cazuri decizia de a efectua hemostaza chirurgicală se face cu întârziere.

Cuvinte-cheie: hemoragiile obstetricale, deces matern, hemoragie masivă, dereglări de coagulare, asistență transfuziologică

Summary. Obstetric haemorrhage and early transfusions

Analysis of 50 case histories who were transfused blood components showed that. Bleeding during labour is often not properly assessed. Replacement therapy starts late, which leads to coagulation disorders, including disseminated intravascular coagulation. The delay in the beginning of intensive fluid therapy leads to the need of improving the material and moral effort. In some cases, the decision on surgical haemostasis is delayed.

Key words: obstetric haemorrhage, maternal death, massive hemorrhage, disorders of coagulation, transfusion assistance

Резюме. Акушерские кровотечения и начало трансфузий

Анализ 50 историй болезни пациенток, которым было перелиты компоненты крови, показал, что кровотечения во время родов часто не правильно оцениваются. Заместительная терапия начинается поздно, что приводит к нарушением коагуляции, включая ДВС-синдрома. Задержка с началом интенсивной инфузионной терапии приводит к необходимости повышения материального и морального усилия. В некоторых случаях решение о проведении хирургического гемостаза принимается с задержкой.

Ключевые слова: акушерские кровотечения, материнская смертность, массивное кровотечение, нарушение коагуляции, инфузионная терапия

Actualitatea temei

Hemoragiile uterine reprezintă una din cele mai serioase complicații ale perioadei de gestație, nașterii și perioadei puerperale, fiind una din cauzele principale ale decesului matern din toată lumea [6,7,9,13,16]. Din 530 mii femei care decedează în timpul sarcinii și nașterii aproximativ 200 mii decedează de hemoragii [8,9,13]. Frecvența hemoragiilor obstetricale variază între 2,7 - 8% din totalul nașterilor dintre care 1,9% sunt hemoragii masive care necesită un tratament urgent infuzio-transfuzional. Relațiile anatomice dintre corion iar ulterior placentă și formațiunile structurale ale membranelor fetale sunt de așa natură, că separarea acestora întotdeauna se soldează cu hemoragii [10,11]. Acestea, într-un șir de cazuri pot avea caracter patologic [10,11].

Hemoragiile obstetricale pot induce starea terminală, apariția căreia este condiționată de perturbări hemodinamice, hipovolemie, anemie, hipoxie, CID sindrom [1,2,3]. Hemoragiile obstetricale reprezintă una din principale cauze ale mortalității materne, în-

registrând 20-25% în general, 42% în calitate de cauză concurentă și până la 78% în calitate de cauză de fondal [5].

În ultimii ani majoritatea autorilor tot mai des folosesc noțiunea de „hemoragie masivă”, cele din urmă având alte cauze etiopatologice [15]. Hemoragiile masive permanente sunt ghidate de șoc și dereglări în sistemul de hemocoagulare, care pot fi inițiale sau apar pe parcurs, coagulopatii de consum, cea mai severă fiind sindromul CID [4,12,14,15,17].

Scopul studiului

Evaluarea acordării asistenței transfuziologice și terapiei intensive la lăuzele în perioada post-partum precoce cu hemoragii care prevalează cele fiziologice.

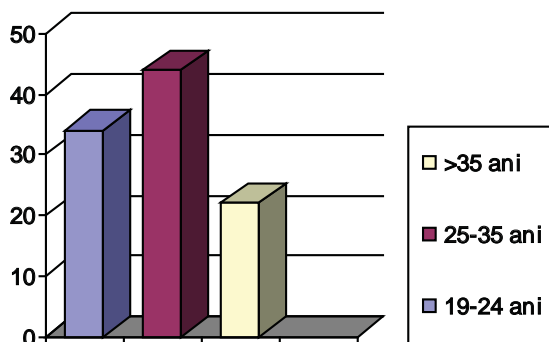
Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de 50 cazuri ocazionale din anul 2014 spitalizate în secțiile obstetricale a IMSP SCM nr.1. Vârsta medie a lăuzelor varia între 19 și 39 de ani. Pentru compararea rezultatelor obținute în urma acestui bloc de cercetări specifice

lăuzele au fost divizate după vârstă, volumul hemoragiei post-partum, datele hemogramei și durata de inițiere a terapiei transfuzionale.

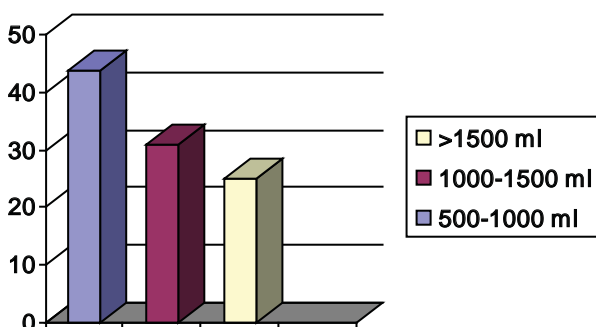
Rezultate

Structura lotului de studiu
Vârsta (%)



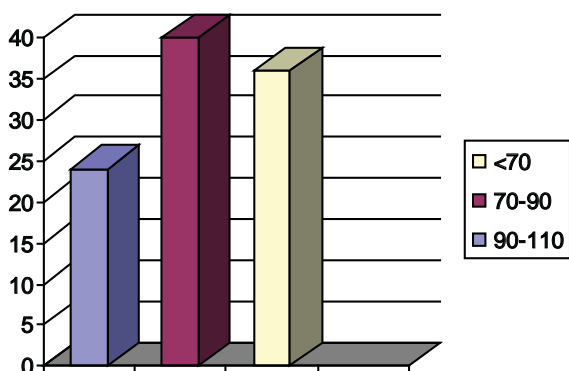
Pacientele în vârstă de 19-24 ani - 34%, 25-35 ani - 44%, mai mari de 35 de ani 22%.

Volumul hemoragiei (%)



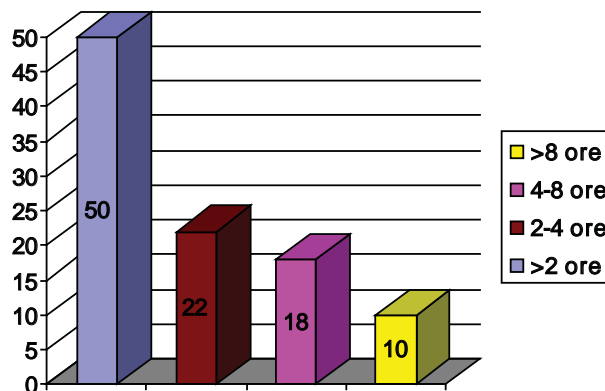
Volumul de hemoragie conform fișelor medicale între 500-1000 s-a înregistrat la 44%, între 1000-1500 ml- 32%, mai mult de 1500- 24%.

Nivelul Hb (%)



Din datele de laborator, după hemoragie anemia de gr. I (Hb 90-110) s-a stabilit la 24%, de gr. II (Hb 70-90) - 40%, de gr. III (Hb < 70) - 36%.

Timpul de inițiere a terapiei transfuzionale (%)



La 50% cazuri din lotul analizat transfuzia a început până la 2 ore. La 22% cazuri între 2-4 ore, la 18% - 4-8 ore și la 10% după 8 ore.

Analiza cazurilor din lotul studiat

Volumul estimat al hemoragiei	Timpul de inițiere a terapiei transfuzionale	Lăuze	Lăuze cu CID sindrom
500-1000 ml	< 2 ore	73%	50%
	2-4 ore		
	4-8 ore	21%	33%
	> 8 ore	8%	100%
1000 - 1500 ml	< 2 ore	46%	17%
	2-4 ore	31%	50%
	4-8 ore	8%	100%
	> 8 ore	15%	100%
>1500 ml	< 2 ore	71%	20%
	2-4 ore		
	4-8 ore	29%	100%
	> 8 ore		

Analiza cazurilor din lotul de bază a arătat că la pacientele cu hemoragie estimată până la 1000 ml (44% paciente) s-a început transfuzia cu componente de sânge în primele 2 ore în 73% de cazuri. Dintre ele, semne de sindrom CID (după datele de laborator) s-a dezvoltat în 50% (8 cazuri). Este de menționat că la aceste paciente s-a diagnosticat: Preeclampsia, sindrom HELLP și într-un caz s-a stabilit sepsis cu șoc toxicoseptic.

Cele din lotul la care s-a început transfuzia cu componente de sânge între 4-8 ore după hemoragie, semne de sindrom CID s-a dezvoltat în 33% cazuri.

Lăuzele, la care s-a efectuat transfuzia după 8 ore în 100% cazuri s-a dezvoltat semne ale sindromului CID.

La pacientele cu hemoragia între 1000-1500 ml (32% paciente) s-a început transfuzia cu componente de sânge în primele 2 ore în 46% din cazuri și sindromul CID s-a diagnosticat la 17% din cazuri.

La pacientele cu începutul transfuziei la 2-4 ore, semne ale sindromului CID s-au dezvoltat la 50% din cazuri, însă după 4 ore la 100%.

La pacientele cu hemoragia mai mare de 1500 ml, unde transfuzia cu componente de sânge s-a început până la 2 ore, CID sindrom s-a dezvoltat la 20% cazuri, după 4 ore la 100% cazuri.

Caz clinic

Pacienta M. a fost internată în SCM Nr. 1 la ora 9:50 cu Diagnoza: Sarcina 28-29 săptămâni S_{II} N_{II}. Decolarea prematură a placentei normal înserată.

La ora 10.05 pacienta a fost transferată în sala de operație. În sala de operație pacienta obnubilată, răspunde la întrebări cu întârzieri. Tegumentele palide, reci, uscate. Auscultativ în pulmoni respirația veziculară, diminuată bazal. FR 22/min. Zgomotele cardiace ritmice FCC 100, 80/50 mm Hg. Abdomenul moale.

Din datele de laborator la internare: Hemoglobina 92 g/l, eritrocitele $3,0 \times 10^{12}$, hematocritul 0,28, trombocite 99×10^9 .

S-a efectuat anestezia generală i/v, la respirație mecanică cu intubarea oro-traheală. Imediat s-a comandat PPC și concentrat eritrocitar.

La ora 10²⁰ a fost extras un copil mort și s-a depistat uterul Couvelaire. A fost chemat profesorul, care împreună cu alți medici a decis să se facă extirparea uterului. Însă medicul operator a decis să amâne executarea.

Exterparea uterului s-a început la ora 11²⁰ după ce Le-Wait a crescut până la 25 minute. Necătând la transfuzia de PPC și crioprecipitat, pe parcursul intervenției starea pacientei instabilă cu tendință spre hipotensiune, TA 80-110/40-60 mm.Hg FCC 84-120.

Pe parcursul operației a fost infuzat 7130 ml inclusiv PPC 2350 ml, concentrat eritrocitar 1140 ml, Crioprecipitat 7 doze. Hemoragia estimată la 3500 ml.

După intervenția chirurgicală pacienta a fost transferată în secția de reanimare, unde s-a mai transfuzat CE 412 ml și PPC 1300 ml. A II zi – s-a transfuzat CE 689 ml și PPC 450 ml.

În total s-a transfuzat CE 2241 ml PPC 4100 ml.

Concluzii:

1. Hemoragiile în timpul travaliului frecvent nu sunt apreciate corect.

2. Terapia de substituție se începe tardiv, ceea ce duce la dereglări de coagulare inclusiv sindromul CID.

3. Tărăgănarea cu începutul terapiei intensive infuzionale duce la necesitatea unui efort moral și material mai mare.

4. În unele cazuri decizia de a efectua hemostaza chirurgicală se face cu întârziere.

Bibliografie

1. Alderson P., Schierhout G., Roberts I., Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software Ltd.

2. Alderson P., Bunn F., Lefebvre C., Li Wan Po A., Li L., Roberts I., Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software Ltd.

3. Bonnar J. Baillieres Best Pract. Res.Clin. Obstetr. Gynaecol. 2000; 14(1):1-18.

4. Braveman F. R. The requisites in anesthesiology. St. Louis; 2006.- 164.

5. Enkin M. et al. A guide to effective care in pregnancy and childbirth. Thurd edition. Oxford Universitz Press. 2000.

6. Ghidul C. Național de perinatologie „Protocoale de îngrijiri și tratament în obstetrică și neonatologie”, în redacția P. Stratulat, E. Gladun, V. Friptu.-Tipografia Sirius, Chișinău, 2003.

7. Ghid practic de diagnostică și conduită în obstetrică/ dr. Marius Moga- Brașov; C2 Design, 2000.

8. Ledee N., Ville Y., Musset D. et al. Management in intractable obstetric haemorrhage:an audit study on 61 cases.//Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.-2001- V.94-N2.

9. Maternity Care in Developping Countries. Edited bz J. Lawson, K. Harrison, S. Bergstrom. RCOG Press. London, 2001.

10. Neilson J.P. Interventions for suspected placenta praevia (Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software Ltd.

11. Neilson J.P. Interventions for treating placental abruption (Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 3,2003..Oxford: Update Software Ltd.

12. Rodica Comendant. Sindromul coagulării intravasculare diseminate în obstetrica. Lecție clinică. Buletin de perinatologie. N1, 2000.

13. V. Friptu, O.Cernețchi, S. Hodoroșea etc. Hemoragiile obstetricale. Tipografia „Reclama” Chișinău, 2006.

14. Кулаков В. И., Серов В. Н., Абубакирова А. М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М., 2001.

15. Острая массивная кровопотеря. Воробьев А. И., Городецкий В. М., Шулуток Е. М., Васильев С. А. М., 2001.

16. Серов В. Н., Маркин С. А. Критические состояния в акушерстве. М., 2003.

17. Юсупова А. Н. и др. Акуш. и гин. 2009; 2:53-57.

STAREA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI SOMATOSENZORIAL TRIGEMINAL LA COPII CU MALOCLUZIE CLASA III-A ANGLE SUB INFLUENȚA TRATAMENTULUI ORTODONTIC

Valentina Trifan – conf. univ., dr. șt. med.,
Catedra Chirurgie OMF Pediatrcă, Pedodontie și Ortodontie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
Tel.: 022 276816, trifan_dent@yahoo.com

Rezumat

Malocluzia de clasa III-a Angle este o disarmonie complexă și manifestările clinice la copii cu această patologie se asociază cu diferite tulburări funcționale, ocluzale, dentare cât și dereglări ale activității sistemului nervos periferic și central. Problema elaborării criteriilor neurofiziologice în diagnosticul și monitorizarea copiilor cu malocluzie clasa III-a Angle este actuală, deoarece în această patologie există o gamă largă de dereglări preclinice cu influențe nocive asupra diferitor funcții ale organismului. De aceea în baza cercetărilor clinico-neurofiziologice realizate ne-am trasat scopul de optimizat diagnosticul și tratamentul ortodontic la copii cu malocluzie clasa III-a Angle prin abordare interdisciplinară. În investigație am inclus două loturi de copii echivalente după vârstă (nr 58). Lotul 1 - copii cu malocluzie clasa III-a Angle criteriul de excludere din studiu a fost tratamentul ortodontic efectuat anterior, lotul 2- copii sănătoși fără patologie ortodontică. Rezultatele obținute demonstrează, că la copii cu malocluzie clasa III-a Angle, valoarea diagnostică la asocierea reflexelor trigeminale (MIR+TCR+BR) este de 87,5% (specificitate) și 83,4% (sensibilitate). Realizarea unui diagnostic complex prin asocierea metodelor tradiționale ortodontice și neurofiziologice moderne conduce la sporirea eficacității reabilitării prin individualizarea tratamentului.

Cuvinte-cheie: malocluzie, algoritm de diagnostic, abordare interdisciplinară

Summary. Functional status of trigeminal somatosensory system in children with Angle class III malocclusion under the influence of orthodontic treatment

Angle Class III malocclusion is a complex disharmony and the clinical manifestations in children with this pathology are associated with various functional, occlusal, dental disorders, as well as disorders in the activity of the peripheral and central nervous system. The actual problem is developing the neurophysiological criteria for the diagnosis and monitoring of children with Angle class III malocclusion, because in this pathology there is a wide range of preclinical disorders with adverse influences upon various functions of the body. Therefore, based on the clinical and neurophysiological research we conducted, our aim was to optimize the diagnosis and orthodontic treatment in children with Angle class III malocclusion, following an interdisciplinary approach. In the investigation, we included two groups of children, in the same age range (nr 58). The first group was comprised of children with Class III malocclusion (exclusion criteria was previous orthodontic treatment), the second group was comprised of healthy children without orthodontic pathology. The results demonstrated that the diagnostic value for children with Class III malocclusion is exhibited by the combination of the trigeminal reflexes (MIR+TCR+BR) has increased the diagnostic value (specificity 87,5%, sensitivity 83,4%). Neurophysiological exams from an orthodontic approach must become an integral part of the traditional diagnosis, monitoring during treatment and assessment of the efficiency of rehabilitation.

Key words: malocclusion, diagnosis algorithm, interdisciplinary approach

Резюме. Функциональное состояние тригемиальной соматосенсорной системы у детей с III классом по Энглю в результате ортодонтического лечения

III класс по Энглю характеризуется как комплексная дисгармония. При данной патологии клиническая картина включает в себя нарушения прикуса, положения зубов, а также функциональные нарушения со стороны тригемиальной соматосенсорной системы. Задача выявления нейрофизиологических критериев заключается в диагностике и мониторинге детей с III классом по Энглю и является актуальной по данным преคลินิกического статуса. Целью данного исследования было на основе применения клинко-нейрофизиологического исследования улучшение эффективности лечения детей с III классом по Энглю при интердисциплинарном подходе. Нейрофизиологическое исследование было проведено в 2-х группах детей (58): 1 группа – дети с III классом по Энглю, без проведенного ранее ортодонтического лечения, 2 группа – здоровые дети без ортодонтической патологии. На основе данных исследования было установлено диагностическое значение группы тригемиальных соматосенсорных рефлексов (MIR + TCR + BR), где определены диагностические значения SP – 87,5%, Se – 83,4%. Комплексный подход в диагностике зубочелюстной аномалии прикуса III класса по Энглю должен быть реализован при сочетании ортодонтических и нейрофизиологических методов лечения, что приводит к улучшению эффективности реабилитации пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: прикус, алгоритм диагностики, интердисциплинарный подход.

Actualitatea temei

Malocluzia de clasa III-a Angle este o disarmonie complexă și manifestările clinice la copii cu această patologie se asociază cu diferite tulburări funcționale, ocluzale, dentare cât și dereglări ale activității sistemului nervos periferic și central. Modificările ocluziei dentare se manifestă prin relație molară mezială și decalaj inciziv invers, ceea ce induce la modificarea esteticii faciale, stabilind un profil concav cu treaptă labială inversată. Un loc deosebit ocupă și dereglările asociate cu structurile trunchiului cerebral, deoarece există o legătură structuro-funcțională ale acestor structuri cu sistemul stomatognat. În ultimii ani se studiază un nou aspect interdisciplinar al malocluziei de clasa III-a Angle – relațiile sistemului stomatognat cu structurile cerebrale implicate în patogeneza, manifestările clinice și evoluția dereglărilor în această patologie. Problema elaborării criteriilor neurofiziologice în diagnosticul și monitorizarea copiilor cu malocluzie de clasa III-a Angle este actuală, deoarece în această patologie există o gamă largă de dereglări preclinice cu influențe nocive asupra diferitelor funcții ale organismului. În ultimii ani metodele neurofiziologice capătă o răspândire mai largă în diagnosticul și monitorizarea copiilor cu malocluzie de clasa III-a Angle. S-a demonstrat că multe din manifestările clinice în această patologie sunt asociate cu activitatea sistemului trigeminal [Proffit, 2012, Guzel, 2006, Schmidt, 2010, Pimenidis, 1977], însă actualmente

nu sunt cunoscute particularitățile de modificare ale activității acestui sistem în dependență de gravitatea maladei, metodele terapeutice aplicate, etc. În ultimii ani, se realizează cercetări referitor la studierea reflexelor trigeminale cu scop de individualizare a tratamentului ortodontic [Machida, 2003, Piancino, 2006, Changsiripun, 2012, Pimenidis, 2009]. Deaceia în baza cercetărilor clinico-neurofiziologice realizate ne-am trasat scopul de optimizat diagnosticul și tratamentul ortodontic la copii cu malocluzie de clasa III-a Angle prin abordare interdisciplinară. În investigație am inclus două loturi de copii echivalente după vârstă și nr. = 58. Lotul 1 - copii cu malocluzie de clasa III-a Angle criteriul de excludere din studiu a fost tratamentul ortodontic efectuat anterior, lotul 2- copii sănătoși fără patologie ortodontică

Introducere

Analiza literaturii a evidențiat câteva etape în studierea și aplicarea în practica ortodontică a metodelor de diagnostic funcțional al sistemului trigeminal somatosenzorial și motor [Proffit, 2012, Lazarov, 2012, Siviero, 2011, Kimura, 1989, Gobel, 1992, Esteban, 1999, Asano, 2007].

Inițial o atenție mai mare se atrăgea dereglărilor senzoriale, deoarece durerea este un fenomen important și uneori greu suportat de pacientul ortodontic. În baza studierii căilor somatosenzoriale trigeminale, în special în neurologie, au fost evidențiate structurile cerebrale implicate în acest proces (fig. 1) [Sesle,

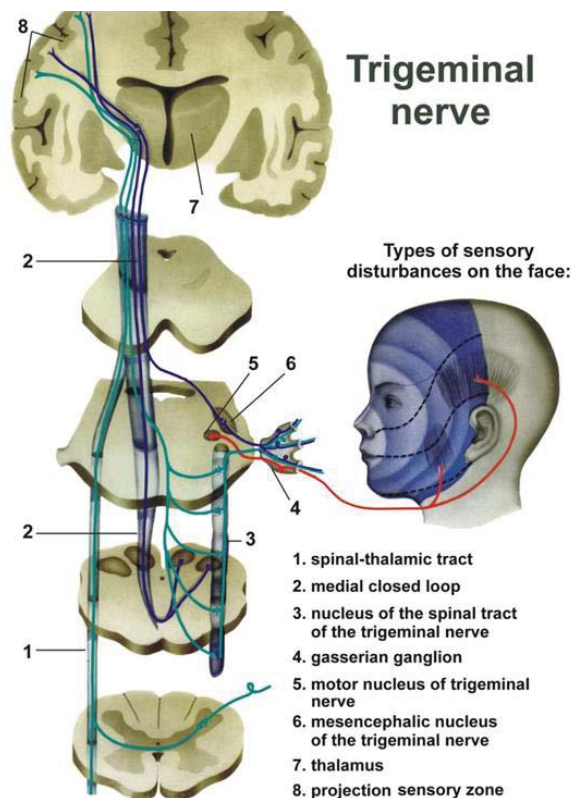


Fig. 1. Căile somatosenzoriale trigeminale din regiunea oromaxilofacială [Sesle, 2011]

2011]. Aceasta a creat baza necesară pentru elaborarea metodelor de diagnostic neurofiziologic în ortodonție [Pimenidis, 2009].

Specificul patologiei ortodontice creează condițiile patogene pentru apariția diferitor disfuncții musculare; redresarea ocluziei, deplasarea dinților în tratamentul ortodontic provoacă nu numai dureri dentare dar și modificări importante în activitatea mușchilor sistemului stomatognat, obiectiv trasat în studiul dat [Proffitt, 2012, Nahm, 2006, Williams, 2008, Xie Y Huo, 2009]. Diverse dereglări de ocluzie sunt asociate cu modificări specifice nu numai în mușchii sistemului stomatognat, dar și în diferite grupe de mușchi aflați la distanță (cervicali, mușchi ai trunchiului, membrilor superioare și inferioare) [Graber, 2011, Singh, 2008].

Material și metode

Investigațiile electroneurofiziologice s-au realizat în clinica universitară Neuronova, sub conducerea profesorului universitar, academician, Om Emerit V. Lacusta. Au fost aplicate soft-uri specializate moderne [Tzvetanov, 2009, Nardone, 2003] cu utilajul neurofiziologic *Neuro-MVP (Neurosoft)*. În investigație am inclus două loturi de copii echivalente după vârstă și nr.=58. Lotul 1 - copii cu malocluzie clasa III-a Angle criteriul de excludere din studiu a fost tratamentul ortodontic efectuat anterior, lotul 2- copii sănătoși fără patologie ortodontică.

Metode neurofiziologice de investigație

Electromiografia de suprafață o metodă electrofiziologică de diagnosticare, care permite evaluarea funcției mușchilor prin determinarea activității electrice. În studiile noastre, am aplicat algoritmul de determinare al capacităților adaptive ale mușchilor în condiții de diferite probe – coeficientul de plasticitate funcțională [Avakyan, Groppa, 2012]. Am aplicat electrozi de suprafață în proiecția mușchiului investigat: *m. temporalis anterior*, *m. masseter*, *m. digastricus*, *m. sternocleidomastoideus*, *m. semispinalis*. Indicii EMG erau determinați în cadrul investigațiilor electromiografice de suprafață și în studierea reflexe-

lor trigeminale trunchiulare (fig. 2). Indicii EMG erau determinați în diferite condiții (confort relativ, stimulare electrică în timpul determinării reflexelor trigeminale, proba masticatorie, angr forțat, deglutiție).

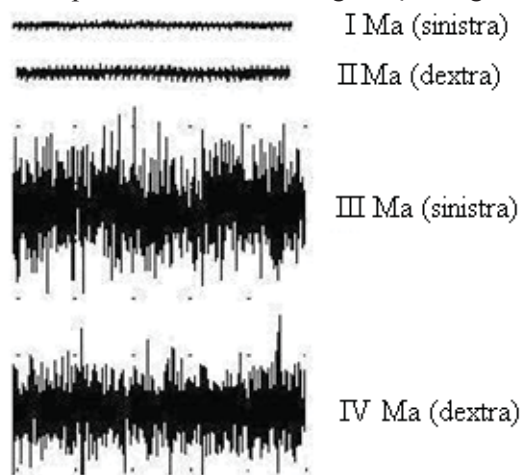


Fig. 2. Indicii EMG de suprafață a *m. masseter (Ma)* la copii cu malocluzie clasa III-a Angle.

Notă: I – *m. masseter* din stânga în stare de relaxare; II – *m. masseter* din dreapta în stare de relaxare; III – *m. masseter* din stânga în stare de mușcare forțată; IV – *m. masseter* din dreapta în stare de mușcare forțată.

Potențiale evocate somatosenzoriale trigeminale (PESST) se determinau prin stimularea lateralizată percutanată a ramurii II a nervului trigeminal. S-a utilizat modalitatea de stimulare, înregistrare și analiză a PESST, conform recomandărilor din literatură [Lacusta, 2010, Гнездицкий, 2004]. Au fost analizate undele negativ-pozitive ale PESST, care au inclus trei intervale: N5-P9, P9-P22, N5-P22.

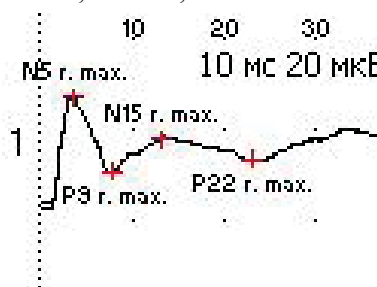


Fig. 3. Potențial evocat somatosenzorial trigeminal.

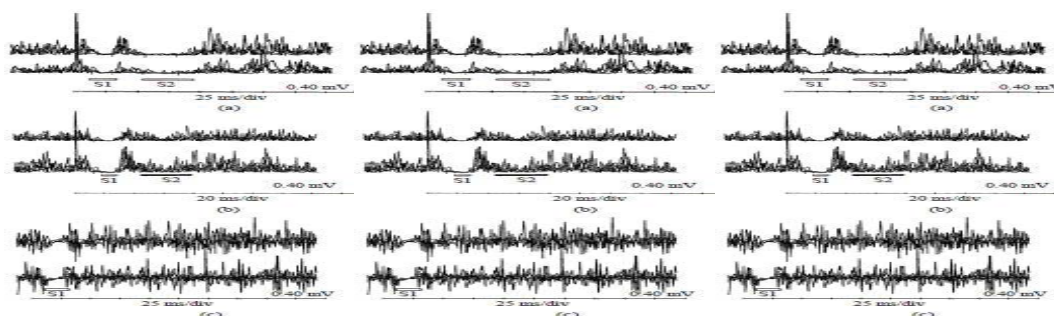


Fig. 4. *Masseter inhibitory reflex (MIR)* cu S2 în limitele normei (a), cu modificări patologice, dar posibil de apreciat (b) și cu absența S2 (c). [Tzvetanov, 2009]

Toți indicii s-au analizat la stimularea separată a nervului trigemen din stânga și din dreapta.

Reflexul maseter inhibitor (MIR – *masseter inhibitory reflex*) se cunoaște în literatură și ca reflex trigemino-trigeminal, reflex inhibitor antinociceptiv al trunchiului cerebral. Acest reflex are o importanță deosebită în dereglările ocluzale, uneori fiind supranumit ca reflex ocluzal. Investigația MIR am realizat conform metodei elaborate de Plamen Tzvetanov et al. [Tzvetanov, 2009]. S-a înregistrat electromiograma mușchilor temporali anteriori din ambele părți prin intermediul electrozilor de suprafață (electrodul activ în proiecția mușchiului, electrodul referent în regiunea arcului zigomatic). Se stimula *n. mentalis* cu impuls electric de 0,1 ms în proiecția *foramen mentale* în condiții de contracție voluntară maximală a *m. masseter*. Stimularea electrică se realiza cu creșterea treptată a intensității, de obicei de 3-5 ori față de pragul individual al persoanei investigate (de la 12 la 24 mA). Subiectiv, pacientul simțea o durere slab pronunțată cu iradierea în dinți. La început se stimula *m. mentalis* din dreapta, apoi din stânga. Perioada de înregistrare constituia 250 ms. După înregistrarea electromiogramelor, analiza se realiza conform criteriului prezența/absența perioadei *muscle silence* S2 cu latența de 40-60 ms și durata minimă de 20 ms (fig. 4).

Reflexul de clipire (blink-reflex) este un reflex de apărare, care poate fi provocat prin aplicarea diferitor stimuli (fotostimulare, stimulare mecanică, chimică, etc.). Pentru obținerea și analiza electrofiziologică a acestui reflex se stimulează în regiunea supraorbitală, în locul de ieșire de ramurii I ale nervului trigemen (*foramen supraorbitale*). Parametrii de stimulare: durata impulsului 0,1-1 ms, intensitatea curentului 5-15mA, frecvența de la 0,1 la 0,4 Hz. În studiile noastre, am realizat o analiză corelativă a indicilor R3 (prezența/absența) cu gradul de expresie a anxietății dentare determinate conform *Corah Dental Anxiety Scale* [Corah, 1978] și indicilor de autoapreciere a durerii conform *Visual Analogue Scale* (VAS). Interpretarea indicilor reflexului de clipire am realizat prin aprecierea vitezei de conducere a impulsului nervos în sistemul trigemeno-facial, analiza stării funcționale a aparatului segmentar a trunchiului cerebral și prin evidențierea influențelor reglatoare din partea structurilor suprasedgmentare ale creierului.

Reflexul trigemeno-cervical (TCR) este studiat mai mult ca reflex patologic, când sunt afectați nucleii trunchiului cerebral și căile corticobulbare. În calitate de reflex fiziologic este studiat insuficient. În studiile noastre pentru aprecierea reflexului trigemeno-cervical, am aplicat metoda elaborată de Ertekin et al. [Ertekin, 2001]. Stimularea s-a realizat în regimul infraorbitală, electrodul bipolar se aplica în două va-

riante de stimulare – fără senzație de durere (0,1-0,2 ms, 50-60 mA) și cu senzație dureroasă (0,5-1 ms, >50 mA). Intensitatea curentului electric se mărea treptat până când pacientul simțea o durere ușoară sau o senzație de disconfort Răspunsul EMG era înregistrat din regiunile paravertebrale (mușchi semispinali), la nivel cervical (vertebrele C3-C7). Se înregistrau cel puțin 12-15 răspunsuri. Timpul de analiză constituia 100 sau 200 ms, filtrare – 50-2000 Hz. Temperatura în cabinetul de investigare – 20-23°C. Unda pozitivă a TCR reflectă inhibiția unităților motorii, fenomen care necesită investigații suplimentare.

Rezultate și discuții

Manifestările clinice la copii cu malocluzie clasa III-a Angle denotă implicarea sistemului trigeminal în procesul patogen. Investigațiile din ultimii ani demonstrează că diferite niveluri cerebrale ale sistemului trigeminal somatosenzorial sunt implicate în diferită măsură la pacienții cu patologii ortodontice, și la animale cu modelarea proceselor patologice ortodontice [Singh, 2008, Breckon, 2014, Takeda, 2005].

Conform obiectivelor propuse am analizat indicii potențialului evocat somatosenzorial la copii cu malocluzie clasa III-a Angle, în comparație cu valorile lor la copii sănătoși.

Tabelul 1

Indicii potențialului evocat somatosenzorial trigeminal (PESST) la copii cu malocluzie clasa III-a Angle sub influența tratamentului

PESST (intervale)	Perioada de investigație	Lateralitate	
		sinistra (n = 58)	dextra (n = 58)
N5-P9, ms	înainte de tratament	3,8 ± 0,28*	4,26 ± 0,27
	3 ani post-tratament	4,52 ± 0,36	4,55 ± 0,30
P9-P22, ms	înainte de tratament	13,9 ± 0,35	13,8 ± 0,37
	3 ani post-tratament	14,4 ± 0,48	14,2 ± 0,49
N5-P22, ms	înainte de tratament	17,7 ± 0,29***	18,06 ± 0,34
	3 ani post-tratament	18,92 ± 0,42	18,75 ± 0,37

Notă: diferențe statistice concludente vs. copii sănătoși: * - p < 0,05; *** - p < 0,001.

Este important că după finalizarea tratamentului, dereglările la nivelul trunchiului cerebral (nivel nuclear-talamic) au atins valorile copiilor sănătoși.

Timpul central senzorial de conducere (intervalul N5-P22) un indice integral al activității a sistemului trigeminal sub influența tratamentului s-a normalizat. Un aspect al acestei probleme este mai puțin studiat – particularitățile adaptive ale mușchilor sistemului stomatognat. În ultimii ani în literatură s-au publicat

cercetări în care aprecierea activității musculare se realizează prin determinarea posibilităților adaptive ale mușchilor (EMG-C_p - coeficientul de plasticitate funcțională) [Avakyan, Groppa, 2012]. În studiile noastre, am aplicat aceste tehnologii cu investigația electromiografiei de suprafață la copii sănătoși și cu malocluzie clasa III-a Angle, în condiții de aplicare a diferitor probe (masticăție, mușcare forțată, deglutiție).

La prima etapă am studiat frecvența cazurilor cu dereglări a EMG-C_p la copii cu malocluzie clasa III-a Angle înainte și după tratament în diferiți mușchi – *m. masseter*, *m. temporalis anterior* și *m. digastricus*. Pentru a evidenția particularitățile plasticității funcționale ale mușchilor am realizat o serie de probe funcționale (masticăție, angrenare forțată a dinților, deglutiție), fiecare timp de 15 secunde, cu înregistrarea EMG și determinarea coeficientului de plasticitate (EMG-C_p) înainte de probă și în timpul efectuării lor. De notat că coeficientul de plasticitate în fiecare mușchi se determina în toate probele funcționale menționate.

Tabelul 2

Frecvența cazurilor de diminuare a indicilor de plasticitate funcțională a m. masseter la copii cu malocluzia clasa III-a Angle sub influența tratamentului

Perioada de investigație	Probe funcționale, EMG-C _p		
	Masticăție	AFD	Deglutiție
Înainte de tratament			
3 ani post-tratament	*	*	

Notă: * - diferențe statistic semnificative (p < 0,05) înainte de tratament vs. post-tratament.

Tabelul 3

Frecvența cazurilor de diminuare a indicilor de plasticitate funcțională a m. temporalis anterior la copii cu malocluzia clasa III-a Angle sub influența tratamentului

Perioada de investigație	Probe funcționale, EMG-C _p		
	Masticăție	AFD	Deglutiție
Înainte de tratament			
3 ani post-tratament	*	*	

Notă: * - diferențe statistic semnificative (p < 0,05) înainte de tratament vs. post-tratament.

Tabelul 4

Frecvența cazurilor de diminuare a indicilor de plasticitate funcțională a m. digastricus la copii cu malocluzia clasa III-a Angle sub influența tratamentului

Perioada de investigație	Probe funcționale, EMG-C _p		
	Masticăție	AFD	Deglutiție
Înainte de tratament			
3 ani post-tratament			*

Notă: * - diferențe statistic semnificative (p < 0,05) înainte de tratament vs. post-tratament.

Rezultatele obținute demonstrează că la copii cu malocluzie clasa III-a Angle, procesele de plasticitate funcțională sunt diminuate în *m. temporalis anterior*, *m. masseter*, *m. digastricus venter anterior* cu agravarea disfuncțiilor în procesul masticăției, angrenării forțate a dinților și deglutiției (dereglări funcțional-disadaptive).

Reieșind din rezultatele obținute am determinat valoarea diagnostică a coeficientului de plasticitate funcțională a mușchilor sistemului stomatognat. Pentru analiză au fost selectați pacienții care au efectuat proba masticatorie, deoarece această probă înainte de tratamentul ortodontic, are valori patologice ale EMG-C_p mai pronunțate. Indicii valorii diagnostice (specificitate – 42,5%, sensibilitate – 30,2%) nu permit recomandarea lor în practica ortodontică, în calitate de monotest (EMG-C_p).

Surprinzător este că capacitățile adaptive ale mușchilor studiați nu au deosebiri esențiale (statistic semnificative) ale indicilor de asimetrie (stânga-dreapta), pe când din literatură se cunoaște că indicii EMG clasici (tonusul muscular) au o asimetrie importantă în patologiiile ocluzale [Кузнецова, Якупов, 2011]. Acest fenomen, posibil, se poate explica prin includerea mecanismelor voluntare (cortico-cerebrale) în realizarea probelor funcționale menționate, care compensează dereglările plasticității funcționale legate de activitatea structurilor trunchiului cerebral.

Se evidențiază două particularități mai importante. Prima – capacitatea de adaptare funcțională a *m. temporalis anterior*, deși are tendințe spre ameliorare, totuși se deosebește statistic semnificativ (p < 0,05) de indicii la copiii sănătoși. Din literatură se cunoaște că activitatea *m. temporalis anterior* crește odată cu sporirea gravității malocluziei și stabilirea relațiilor interocluzale de clasa III-a Angle [Cha, 2007].

De menționat, că la copiii sănătoși nu se atestă valori patologice și asimetrii semnificative Reflexele trigeminale au un potențial diagnostic încă neexplorat, în special în ceea ce privește aprecierea stării funcționale a fibrelor nervoase periferice de diferit tip și calibru, a căilor aferente și eferente la nivelul trunchiului cerebral, aprecierea gradului de hiperalgezie trigeminală și periodontală, evidențierea gradului de asimetrie patologică în activitatea structurilor sistemului stomatognat și nu în ultimul rând folosirea indicilor reflexelor trigeminale pentru aprecierea eficienței tratamentului ortodontic. În acest aspect particularitățile de manifestare ale reflexelor trigeminale dau posibilitatea de a aprecia nu numai dereglările neuromusculare clinic manifestate, dar și a dereglărilor preclinice, fapt care are o importanță mare în

patologiile ortodontice în perioada de creștere a organismului, când încă nu este format definitiv sistemul stomatognat.

Determinarea reflexului maseter inhibitor (MIR) am realizat conform indicilor cantitativi și calitativi cu aprecierea particularităților EMG ale *m. temporalis anterior* (electrozii de suprafață) la stimularea *n. mentalis* în condiții de contracție voluntară maximală a *m. masseter* [Tzvetanov, 2009]. Stimularea electrică se realizează cu creșterea treptată a intensității până la apariția senzației de durere slab pronunțată cu iradiere în dinți. Respectarea acestor condiții după cum au demonstrat autorii, conducea la activarea rețelelor neuronale respective.

Din toți copiii investigați, în 6,9% cazuri (4 copii), indicii au fost în limitele normei (tipul 1 al perioadei *muscle silence*); inhibiția parțială (tip 2 – amplitudinea EMG constituia de la 20 la 80% din amplitudinea inițială) a fost prezentă în 20,7% cazuri (12 copii); lipsa inhibiției (tipul 3 – indice EMG fără modificări vădite în perioada *muscle silence*) s-a înregistrat în 72,4% cazuri (42 copii). Aceste date demonstrează că practic toți copiii (93,1%) cu malocluzie clasa III-a Angle, au dereglări funcționale în circuitul neuronal n. trigemen-neuroni a punții Varolio-formația reticulată-neuroni motori. Pentru a evidenția valoarea diagnostică a diferitor asocieri ale metodelor de diagnostic am realizat un studiu special (tab. 5).

Tabelul 5

Valoarea diagnostică la asocierea metodelor neurofiziologice la copii cu malocluzie clasa III-a Angle înainte de tratament

Asocierea metodelor de diagnostic	Valoarea diagnostică	
	Sp	Se
Blink reflex+MIR+TCR	87,5%	83,4%
PESST+EMG-C _p	62,8%	40,5%
Blink reflex+MIR+TCR+PESST+EMG-C _p	90,3%	87,2%

După cum se vede din tabel cea mai mare valoare diagnostică la copii cu malocluzie clasa III-a Angle o are asocierea blink reflex+MIR+TCR+PESST+EMG-C_p (specificitatea 90,3%, sensibilitatea 87,2%). Aceste rezultate demonstrează că asocierea metodelor poate fi aplicată atât pentru depistarea, cât și excluderea dereglărilor.

Implementarea în practică a metodei de tratament elaborată și brevetată de noi, a demonstrat că examinarea pacientului cu aplicarea metodelor tradiționale ortodontice nu este suficientă pentru aprecierea eficacității tratamentului aplicat. Cercetările neurofiziologice în aspectul ortodontic trebuie să devină o parte

componentă a diagnosticului tradițional, monitorizării pe parcursul tratamentului și aprecierii eficacității reabilitării.

Rezultatele au demonstrat că nu toți indicii sistemului trigeminal și reflexelor trigeminale se normalizează după finisarea tratamentului ortodontic, deși se atestă un efect terapeutic ortodontic satisfăcător. Aceste rezultate nu pot fi ignorate deoarece multe din dereglările neurofiziologice la copii cu malocluzie clasa III-a Angle, au puncte de tangență cu mecanismele patogenetice ale cefalei tensionale, cefalei cervicogene, migrenei cronice, etc. [Lacusta, 200x, Odobescu, 200x]. Aceasta este o problemă științifică care necesită soluționare, atât pe cale experimentală, cât și clinic. Actualmente, diferite cefalei sunt foarte răspândite în populație, ceea ce impune realizarea investigațiilor clinico-neurofiziologice pentru crearea unor programe profilactice eficiente.

Concluzii

1. Metodele neurofiziologice moderne de diagnostic a stării funcționale a sistemului trigeminal la nivelul trunchiului cerebral sunt aplicate cu succes în ortodonție pentru diagnostic, monitorizare și aprecierea eficienței tratamentului aplicat.

2. Metodele de determinare a reflexelor trigeminale (maseter inhibitor, blink reflex, reflex trigemino-cervical) sunt informative pentru aprecierea dereglărilor senzorial-motorii în sistemul stomatognat.

3. Metoda de determinare a plasticității funcționale ale mușchilor sistemului stomatognat este contemporană, inofensivă, poate fi aplicată la copii cu malocluzie clasa III-a Angle pentru evidențierea potențialului adaptiv a mușchilor.

4. Valoarea diagnostică la asocierea reflexelor trigeminale (reflexul de clipire, maseter inhibitor, trigemino-cervical) este de 87,5% (specificitate) și 83,4% (sensibilitate); valoarea diagnostică la asocierea reflexelor trigeminale cu metoda potențialelor evocate somatosenzoriale trigeminale și electromiografiei de suprafață constituie 90,3% (specificitate) și 87,2% (sensibilitate).

5. La copii cu malocluzie clasa III-a Angle, realizarea unui diagnostic complex prin asocierea metodelor tradiționale ortodontice și neurofiziologice moderne conduce la sporirea eficacității reabilitării prin individualizarea tratamentului cu acțiune sanogenă asupra sistemului stomatognat, structurilor trunchiului cerebral, reflexelor trigeminale și proceselor de plasticitate funcțională a mușchiului.

Bibliografie

1. Alfaro-Moctezuma P., Osorno-Escareño M., Nuño-Licon A. Efectos del tratamiento de ortodoncia sobre el reflejo inhibitorio del músculo masetero, 2003.

2. Alhashimi N., Frithiof L., Brudvik P., Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. In: *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2001, vol. 119, p. 307-312.
3. Andersen S., Skorpen F. Variation in the COMT gene: implications for pain perception and pain treatment, 2009.
3. Aramideh M., Ongerboer de Visser B. Brain stem reflexes. Electrodiagnostic technique, physiology, normative data and clinical applications. In: *Muscle Nerve*, 2002, vol. 26, p. 14-30.
4. Asano T., Zeredo J., Toda K., Soma K. Periodontal Masseteric Reflex is Changed by Periodontal Sensory Modification during Occlusal Hypofunction in Rats. In: *Journal of medical and dental sciences*, 2007, vol. 54(1), p. 31.
5. Avakyan G., Groppa C. Neurophysiological investigational methods in neurology, 2012, 280 p.
6. Cruccu G., Biasiotta, A. et al. Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. In: *Neurology*, 2006, vol. 66(1), p. 139-141.
7. Cruccu G., Bowsher D. Intracranial stimulation of the trigeminal nerve in man. II. Reflex responses. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1986, vol. 49(4), p. 419-427.
8. Cruccu G., Pauletti G., Agostino R. Masseter inhibitory reflex in movement disorders. Huntington's chorea, Parkinson's disease, dystonia, and unilateral masticatory spasm. In: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 1991, vol. 81, p. 24-30.
9. D'Aleo G., Rifici C., Sessa E. R3 nociceptive reflex in multiple sclerosis patients with paroxysmal symptoms treated with gabapentin. In: *Functional neurology*, 1999, vol. 15(4), p. 205-209.
10. Di Lazzaro V., Restuccia D. Preliminary clinical observations on a new trigeminal reflex: the trigeminocervical reflex. In: *Neurology*, 1996, vol. 46, p. 479-485.
11. Ertekin C., Çelebisoy N., Uludag B. Trigemino-cervical reflexes elicited by stimulation of the infraorbital nerve: head retraction reflex. In: *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2001, vol. 18(4), p. 378-385.
12. Gunturu S., Tauro S. Electromyographic Activity of Masticatory Muscles in Different Skeletal Profiles. In: *International Journal of Recent Trends in Science And Technology*, 2013, p. 187-94.

IN MEMORIAM

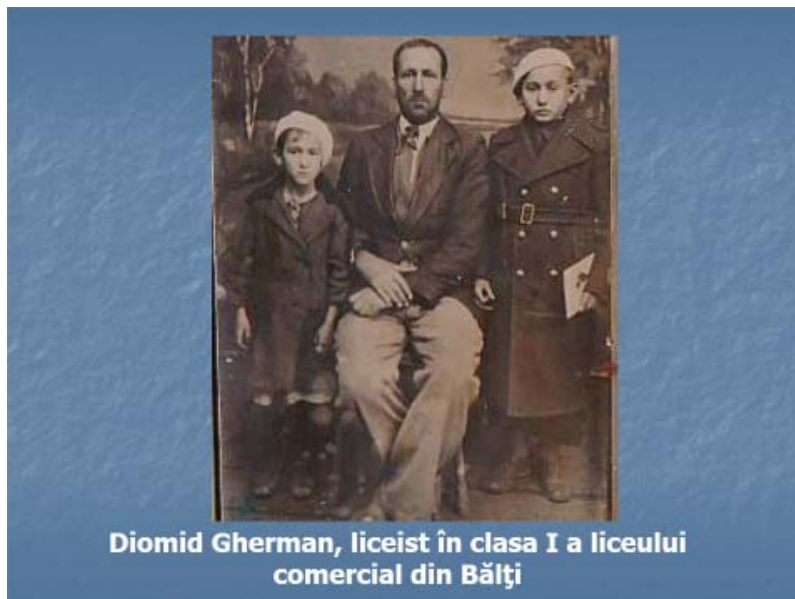
DIOMID GHERMAN – ILUSTRĂ PERSOANĂ A CONTEMPORANEITĂȚII

**Marina Sangheli – d.ș.m., conf.univ., Mihail Gavriliuc – d.h.ș.m., prof.univ.,
Vitalie Lisnic – d.h.ș.m., prof.univ., Oleg Pascal – d.h.ș.m., prof.univ.,
Svetlana Pleșca – d.ș.m., conf.cercet., Lilia Coșciug – d.ș.m.**

Diomid Gherman, patriarhul neurologiei moldave, s-a născut la 10 aprilie 1928 în satul Bocșa, raionul Fălești în familia dascălului Grigore Gherman-Mogoreanu și Elenei din neamul lui Butnaru.



Obișnuit de mic cu munca grea, dragostea pentru învățătură era încurajată și cultivată în familia sa. Acesta își începe studiile la școala din satul natal, după absolvirea căreia își continuă studiile la Liceul Comercial din Bălți (1934-1944), apoi școala nr. 1 din același oraș, pe care a absolvit-o în 1946.



Aici, cunoaște, învață împreună și se împrietenește cu viitoare notorietăți din domeniul medicinei, cea mai influentă fiind personalitatea savantului Nicolae Testemițanu.



Între anii 1946 – 1951 își face studiile superioare la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, ulterior întreaga viață punându-și sufletul într-un domeniu nobil de activitate - Medicina, care a devenit pentru Dlui o adevărată vocație.



Grupa I, anul I, Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, 1947

Diomid Gherman a realizat o carieră de succes printr-o muncă asiduă de zi cu zi și prin dragoste față de om, de pacient, trecând toate treptele posibile într-un domeniu de cercetare și de aplicare medicală.

După absolvirea Facultății de Medicină Generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (1951), lucrează în calitate de medic-șef al spitalului din s. Chirileni, r-nul Ungheni (1951–1952) și al spitalului raional din Congaz (1954–1956), apoi în calitate de inspector al Ministerului Ocrotirii Sănătății al RSSM (1956–1957).



DIOMID GHERMAN

Organizator al Serviciului de Sănătate Publică

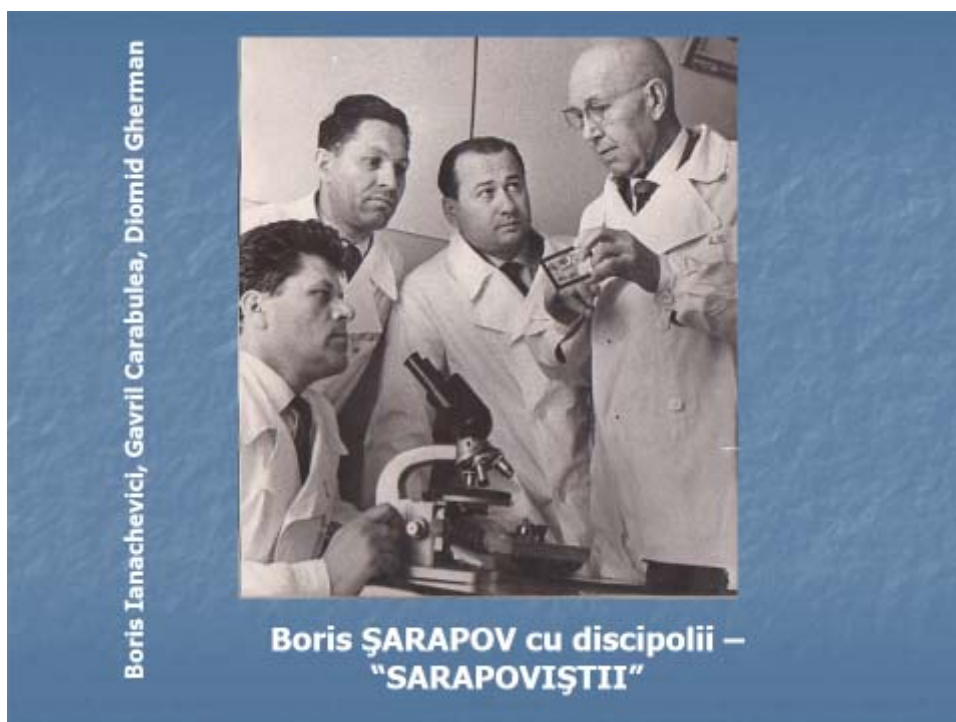
Medic Șef

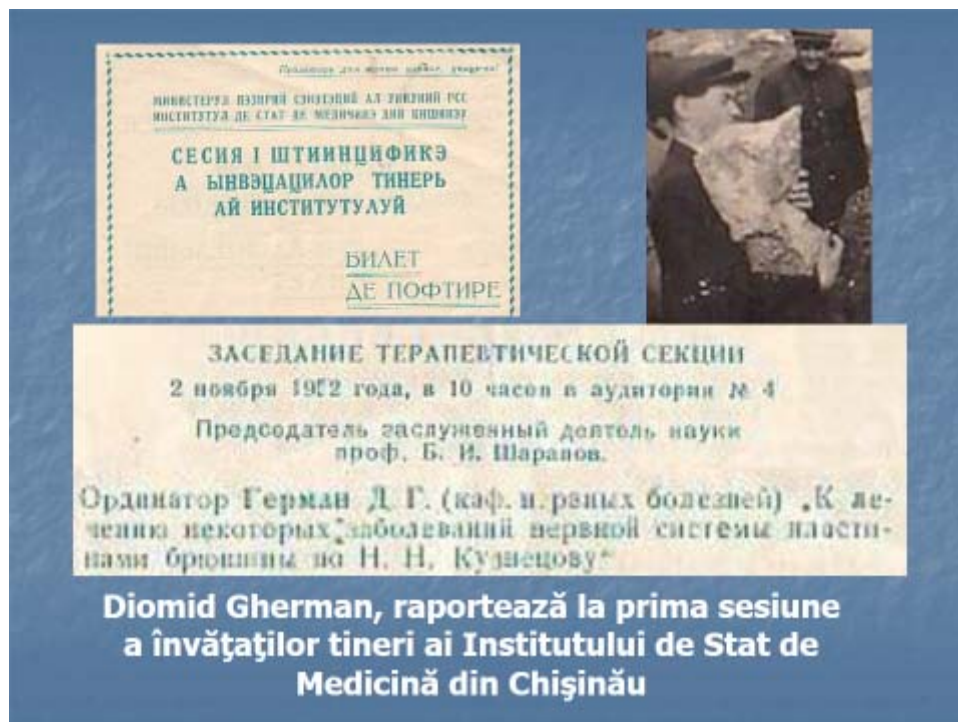
Congaz, 1952

A fost președinte al Comitetului Central al Societății "Crucea Roșie" (1957–1961).

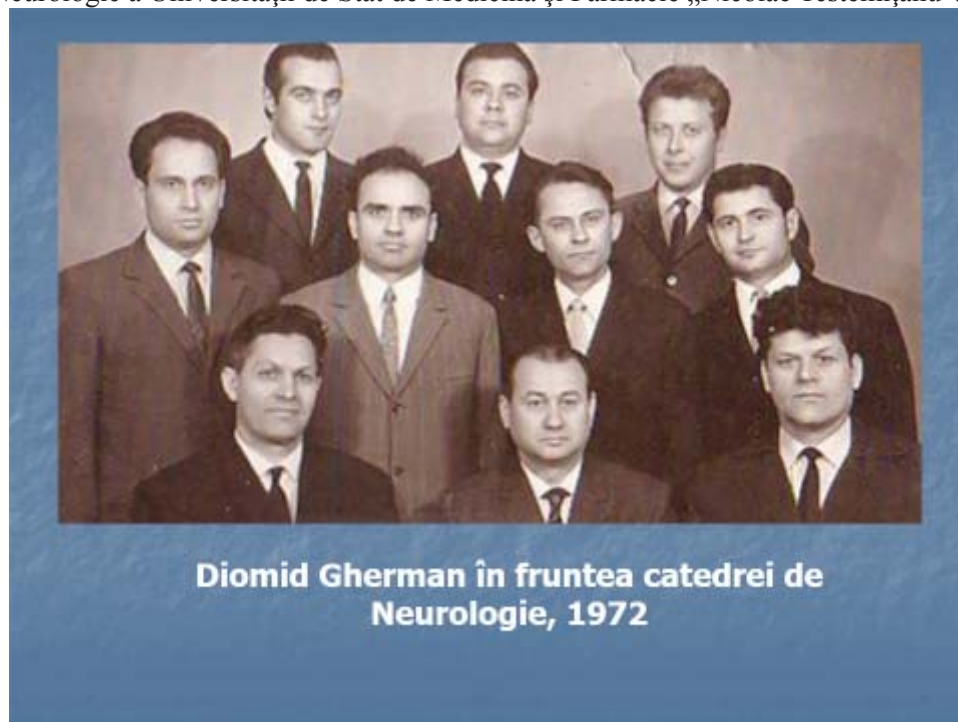


Consacrat deplin medicinei și științei, a continuat studiile în cadrul secundariatului clinic (1952-1954) la catedra de Neurologie sub conducerea renumitului savant, profesor și fondator al Clinicii de neurologie din Chișinău, Boris Șarapov.





Din anul 1961 exercită funcțiile de asistent, conferențiar, profesor, iar în perioada 1969–1998 este șef al Catedrei de Neurologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.



În continuare, a activat ca profesor universitar la aceeași catedră și colaborator științific principal al Laboratorului de Vertebro-neurologie al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie al Ministerului Sănătății. În anul 1962 susține teza de doctor în medicină, iar în 1972 susține teza de doctor habilitat.