

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

5(57)/2017

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 editarea 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 semnatarilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie (Materialele Congresului al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova)

**CHIȘINĂU 2017**





ACADEMIA EUROPEANĂ  
DE NEUROLOGIE



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,  
MUNCII ȘI PROTECȚIEI  
SOCIALE



SOCIETATEA  
NEUROLOGILOR  
REPUBLICII MOLDOVA

# **Materialele Congresului al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova și Primei Zile a Academiei Europene de Neurologie în Moldova**

**02 - 05 Octombrie, 2017  
Chișinău, Republica Moldova**





*Participanții Congresului al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova*

CUPRINS	SUMMARY	СОДЕРЖАНИЕ	
NEUROLOGIE	NEUROLOGY	НЕВРОЛОГИЯ	
REVISTE ALE LITERATURII	LITERATURE REVIEW	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
<i>Mihail Gavriiliuc, Ronen Leker, Pavel Gavriiliuc.</i> Actualități în angiopatia amiloidă cerebrală.	<i>Mihail, Gavriiliuc, Ronen Leker, Pavel Gavriiliuc.</i> Update on Amyloid angiopathy.	<i>Гаврилюк Михаил, Лекер Ронен, Гаврилюк Павел.</i> Актуальность церебральной амилоидной ангиопатии.	10
<i>Oxana Grosu, Viorel Soltan, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru.</i> Durerea cronică – problemă de sănătate publică: politici și strategii internaționale.	<i>Oxana Grosu, Viorel Soltan, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru.</i> Chronic Pain – a public health issue: international policies and strategies.	<i>Гросу Оксана, Солтан Виорел, Молдовану Ион, Одобеску Стела, Ротару Лилия.</i> Хроническая боль – проблема общественного здравоохранения: международные стратегии.	16
<i>Lilia Rotaru.</i> Aspecte patogenetice ale bolii Parkinson. Mecanisme genetice și celulare.	<i>Lilia Rotaru.</i> Pathogenic aspects of Parkinson disease. Genetic and cellular mechanisms.	<i>Ротару Лилия.</i> Патогенные аспекты заболевания Паркинсона. Генетические и клеточные механизмы.	21
<i>Lilia Rotaru.</i> Simptome non-motorii ale pacienților cu boala Parkinson. Sinteză.	<i>Lilia Rotaru.</i> Non-motor symptoms of patients with Parkinson disease. Synthesis.	<i>Ротару Лилия.</i> Недвигательные симптомы пациентов с заболеванием Паркинсона. Синтез.	33
<i>Maria Moldovanu.</i> Imagistica în patologia neurodegenerativă cerebrală.	<i>Maria Moldovanu.</i> Diagnostic imaging in cerebral neurodegenerative diseases.	<i>Молдовану Мария.</i> МРТ диагностика нейродегенеративных заболеваний головного мозга.	53
<i>Lilia Rotaru.</i> Parkinsonismul genetic monogenic. Particularități clinice.	<i>Lilia Rotaru.</i> Monogenic genetic parkinsonism. Clinical features.	<i>Ротару Лилия.</i> Моногенный генетический паркинсонизм. Клинические особенности.	58
STUDII CLINICE	CLINICAL STUDIES	КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>Elena Costru-Tașnic, Tatiana Pleșcan, Elena Manole, Mihail Gavriiliuc, Olesia Odainic.</i> Corelații clinico-imagistice la pacienții cu infarct cerebral în circulația posterioară cerebrală.	<i>Elena Costru-Tașnic, Tatiana Pleșcan, Elena Manole, Mihail Gavriiliuc, Olesia Odainic.</i> Clinical-imagistic correlation in posterior circulation ischemic stroke patients.	<i>Костру-Ташиник Елена, Плешкан Татьяна, Маноле Елена, Гаврилюк Михаил, Одайник Олеся.</i> Клинические и радиологические корреляции у больных с ишемическим инсультом в заднем мозговом кровообращении.	63
<i>Victoria Duca, Mihail Gavriiliuc.</i> Modificarea crizelor epileptice generalizate clonicotonice și crizelor absență: caracteristici clinice și electroencefalografice.	<i>Victoria Duca, Mihail Gavriiliuc.</i> Generalized tonic-clonic and absence seizures changes: clinical and electroencephalographic characteristics.	<i>Дука Виктория, Гаврилюк Михаил.</i> Модификация генерализованных тоникоклонических эпилептических приступов и абсансов: клинические и электроэнцефалографические характеристики.	68

- Elena Manole, Vitalie Lisnic, Stanislav Groppa, Elena Costru-Tașnic, Andrei Filioglo, Olesia Odainic, Natalia Ciobanu, Valeriu More, Gheorghe Dragan.* Registrul RES-Q în Republica Moldova – primele rezultate naționale în cadrul unui proiect internațional. *Elena Manole, Vitalie Lisnic, Stanislav Groppa, Elena Costru-Tașnic, Andrei Filioglo, Olesia Odainic, Natalia Ciobanu, Valeriu More, Gheorghe Dragan.* RES-Q registry in Republic of Moldova – first national results within an international project. *Маноле Елена, Лисник Виталий, Гроппа Станислав, Костру-Ташиник Елена, Филиогло Олесья, Одайник Олесья, Чебану Наталия, Море Валерий, Драган Георгий.* Реестр RES-Q в Республике Молдова – первые национальные результаты в рамках международного проекта. 72
- Violeta Maticiuc.* Aspecte clinice ale subiecților cu migrenă și fenomene ischemice (cerebrale și coronariene). *Violeta Maticiuc.* Clinical aspects of migren subjects and ischemical phenomena (cerebral and coronary). *Матичук Виолета.* Клинические аспекты субъектов с мигренью с ишемическими событиями (церебральные и коронарные). 77
- Violeta Maticiuc.* Migrena și fenomenele ischemice. *Violeta Maticiuc.* Migraine and ischemic phenomena. *Матичук Виолета.* Мигрень и ишемические явления. 82
- Galina Corcea, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Oxana Grosu.* Sindromul disfuncțional respirator la subiecții cu migrenă sincopală. *Galina Corcea, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Oxana Grosu.* Dysfunctional respiratory syndrome in subjects with syncopal migraine. *Корча Галина, Молдовану Ион, Одобеску Стела, Гросу Оксана.* Дисфункциональный респираторный синдром у субъектов с синкопальной мигренью. 86
- Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Galina Corcea, Oxana Grosu.* Hiperventilația ca factor patogenetic în durerea cronică. *Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Galina Corcea, Oxana Grosu.* Hyperventilation as a pathogenic factor in chronic pain. *Молдовану Ион, Одобеску Стела, Корча Галина, Гросу Оксана.* Гипервентиляция как патогенный фактор при хронической боли. 91

## REZUMATE

## SUMMARY

## РЕЗЮМЕ

- Eugen Gavriiliuc, Victor Nemțan, Liuba Munteanu, Vitalie Lisnic, Octavian Misic.* Particularitățile formelor atipice ale polineuropatiilor inflamatorii demielinizante cronice. *Eugen Gavriiliuc, Victor Nemțan, Liuba Munteanu, Vitalie Lisnic, Octavian Misic.* Peculiarities of atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Гаврилюк Евгений, Немцан Виктор, Мунтяну Люба, Лисник Виталий, Мисик Октавиан.* Особенности атипичных форм хронических воспалительных демиелинизирующих полиневропатий. 96
- Cornelia Calcîi, Nineli Revenco, Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Ramina Pasari, Vladimir Iacomî, Alina Bantas, Andriana Gruzinschi, Svetlana Hadjiu.* Riscul de dezvoltare a epilepsiei în urma accidentelor cerebrale vasculare perinatale. *Cornelia Calcîi, Nineli Revenco, Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Ramina Pasari, Vladimir Iacomî, Alina Bantas, Andriana Gruzinschi, Svetlana Hadjiu.* The risk of developing childhood epilepsy after perinatal stroke. *Калкый Корнелия, Ревенко Нинель, Спринчан Мариана, Лупушор Надежда, Пасари Рамина, Иакоми Владимир, Банташ Алина, Грузински Андриана, Хаджиу Светлана.* Риск развития эпилепсии после перинатального инсульта. 96

- Nadejda Lupușor, Nineli Revenco, Cornelia Calcîi, Mariana Sprincean, Ramina Pasari, Vladimir Iacomî, Alina Bantaș, Andriana Gruzinschi, Svetlana Hadjiu.* Factorii de risc ai accidentului vascular cerebral la copii. *Nadejda Lupușor, Nineli Revenco, Cornelia Calcîi, Mariana Sprincean, Ramina Pasari, Vladimir Iacomî, Alina Bantaș, Andriana Gruzinschi, Svetlana Hadjiu.* Risk factors for stroke in children. 97
- Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Cornelia Calcîi, Ramina Pasari, Vladimir Iacomî, Alina Bantaș, Andriana Gruzinschi, Nineli Revenco.* Aspecte clinice ale accidentelor vasculare cerebrale la sugari și copii de vârstă mică. *Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Cornelia Calcîi, Ramina Pasari, Vladimir Iacomî, Alina Bantaș, Andriana Gruzinschi, Nineli Revenco.* Clinical aspects of cerebrovascular accidents in infants and children of slam age. 99
- Mariana Sprincean, Nineli Revenco, Nadejda Lupușor, Cornelia Calcîi, Ramina Pasari, Vladimir Iacomî, Alina Bantaș, Andriana Gruzinschi, Svetlana Hadjiu.* Aspecte etiologice ale accidentelor vasculare cerebrale la copii. *Mariana Sprincean, Nineli Revenco, Nadejda Lupușor, Cornelia Calcîi, Ramina Pasari, Vladimir Iacomî, Alina Bantaș, Andriana Gruzinschi, Svetlana Hadjiu.* Etiological aspects of stroke in children. 100
- Anatolie Vataman, Dumitru Ciolac, Vitalie Chiosa, Stanislav Groppa.* Aspectele morfologice corticale și subcorticale în epilepsia mioclonică. *Anatolie Vataman, Dumitru Ciolac, Vitalie Chiosa, Stanislav Groppa.* Cortical and subcortical morphological aspects in myoclonic epilepsy. 101
- Daniela Catereniuc.* Mutația genică și corelația genotip-fenotip la pacienții cu epilepsie genetică. *Daniela Catereniuc.* Gene mutation and genotype-phenotype correlation in patients with genetic epilepsy. 102
- Viorica Chelban.* Mutația genei NKX6-2 – factor cauzal al ataxiei spastice progresive și hipomielinizare. *Viorica Chelban.* Mutations in NKX6-2 cause progressive spastic-ataxia and hypomyelination. 103
- Dumitru Ciolac, Vitalie Chiosa, Stanislav Groppa.* Conectivitatea talamo-corticală în epilepsia focală. *Dumitru Ciolac, Vitalie Chiosa, Stanislav Groppa.* Intertictal thalamo-cortical connectivity in focal epilepsies. 104
- Cristina Damian.* Tulburările metabolismului cuprului în epilepsia metabolică. *Cristina Damian.* Disturbances of copper metabolism in metabolic epilepsy. 105
- Diana Manea, Cristina Damian.* Tendințe în mortalitatea cauzată de bolile cerebrovasculare în Republica Moldova în anii 2000-2011. *Diana Manea, Cristina Damian.* Trends in mortality caused by cerebro-vascular diseases in the Republic of Moldova in the years 2000-2011. 105
- Lupușor Nadejda, Revenco Nineli, Calcîi Cornelia, Sprincean Mariana, Pasari Ramina, Iacomî Vladimir, Bantaș Alina, Gruzinschi Andriana, Hadjiu Svetlana.* Факторы риска развития инсульта у детей. *Лунушор Надежда, Ревенко Нинель, Калкый Корнелия, Спринчан Мариана, Пасари Рамина, Якоми Владимир, Банташ Алина, Грузински Андриана, Хаджиу Светлана.* Факторы риска развития инсульта у детей. 97
- Хаджиу Светлана, Спринчан Мариана, Лунушор Надежда, Калкый Корнелия, Пасари Рамина, Якоми Владимир, Банташ Алина, Грузински Андриана, Ревенко Нинель.* Клинические аспекты инсультов у младенцев и детей младшего возраста. 99
- Спринчан Мариана, Ревенко Нинель, Лунушор Надежда, Калкый Корнелия, Пасари Рамина, Якоми Владимир, Банташ Алина, Грузински Андриана, Хаджиу Светлана.* Этиологические аспекты инсульта у детей. 100
- Ватаман Анатолие, Челак Думитру, Киоса Виталие, Гроппа Станислав.* Кортиковые и подкорковые морфологические аспекты при миоклонической эпилепсии. *Ватаман Анатолие, Челак Думитру, Киоса Виталие, Гроппа Станислав.* Таламо-кортикальная связь при фокальной эпилепсии. 101
- Катеренюк Даниела.* Генетическая мутация и корреляция генотипа и фенотипа у пациентов с генетической эпилепсии. 102
- Келбан Виорика.* Мутация гена NKX6-2 – причина спастической прогрессирующей атаксии и гипомиелинизации. 103
- Челак Думитру, Киоса Виталие, Гроппа Станислав.* Таламо-кортикальная связь при фокальной эпилепсии. 104
- Дамиан Кристина.* Нарушения метаболизма меди при метаболической эпилепсии. 105
- Манеа Диана, Дамиан Кристина.* Тенденции смертности от cerebrovascularных заболеваний в Республике Молдова в 2000-2011 гг. 105

- Alexandru Gasnaş.** Rolul polimorfismului genei Val66Met în recuperarea funcțională a pacientului după accident vascular cerebral. **Alexandru Gasnaş.** The role of the Val66Met gene polymorphism in functional recovery of the patient after stroke. **Гаснаш Александру.** Роль полиморфизма гена Val66Met в функциональном восстановлении пациента после инсульта. 106
- Irina Smetanca.** Actualități și strategii de utilizare a melatoninei în practica neurologică. **Irina Smetanca.** Updates and strategies for the use of melatonin in neurological practice. **Сметанка Ирина.** Обновления и стратегии использования мелатонина в неврологической практике. 107
- Elena Arhip.** Sindromul Guillain-Barre, forma fulminantă – evoluție și prognostic. **Elena Arhip.** Guillain-Barre Syndrome, the fulminant form – evolution and prognosis. **Архип Елена.** Синдром Гийена-Барре, молниеносная форма – эволюция и прогноз. 108
- Stanislav Groppa, Daniela Efremova.** Factorii de risc pentru accidentul vascular cerebral la adulții tineri în populația Republicii Moldova. **Stanislav Groppa, Daniela Efremova.** Risk factors for stroke in young adults in the population of the Moldovan Republic. **Гронпа Станислав, Ефремова Даниела.** Факторы риска развития инсульта у молодых в Молдавской Республике. 108
- Danu Glavan.** Utilitatea electroencefalografiei de densitate înaltă în evaluarea prechirurgicală în epilepsia farmaco-rezistentă. **Danu Glavan.** Utility of highdensity electroencephalography in the presurgical evaluation in pharmaco-resistant epilepsy. **Главан Дану.** Эффективность электроэнцефалографии высокой плотности при дооперационной оценке фармако-резистентной эпилепсии. 109

## NEUROCHIRURGIE

## NEUROSURGERY

## НЕЙРОХИРУРГИЯ

## REVISTE ALE LITERATURII

## LITERATURE REVIEW

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Alexandru Andruşca, Mihail Gavriiliuc, Grigore Zapuhlîh, Olga Gavriiliuc, Vasile Galearschi.** Stimularea cerebrală profundă în boala Parkinson și alte tulburări de mișcare. **Alexandru Andruşca, Mihail Gavriiliuc, Grigore Zapuhlîh, Olga Gavriiliuc, Vasile Galearschi.** Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease and other movement disorders. **Андрушка Александру, Гаврилюк Михаил, Запухлых Григорье, Галярски Василе.** Глубокая стимуляция мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и другими расстройствами движений. 110
- Angela Leanca, Valeriu Timirgaz.** Evaluarea tratamentului chirurgical al copiilor cu tumori intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructivă (Reviul literaturii). **Angela Leanca, Valeriu Timirgaz.** Evaluation of surgical treatment of intracerebral tumors with obstructive hydrocephalus at children. (The revue of literature). **Лянка Анжела, Тимиргаз Валериу.** Оценка хирургического лечения детей с внутричерепными опухолями и обструктивной гидроцефалией. (Обзор литературы). 116
- Dan Lişii, Valeriu Matcovschi, Valeriu Timirgaz, Grigore Zapuhlîh.** Chimiosensibilitatea și chimiorezistența gliomului malign. Reviu al literaturii. **Dan Lişii, Valeriu Matcovschi, Valeriu Timirgaz, Grigore Zapuhlîh.** Chimiosensitivity and chemioresistence of malignant glioma: literature review. **Лысый Дан, Матковски Валериу, Тимиргаз Валериу, Запухлых Григорий.** Хеморезистентность и хемочувствительность злокачественной глиомы: обзор литературы. 122



STUDII CLINICE	CLINICAL STUDIES	КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>Valeriu Timirgaz, Artur Cauia.</i> Implementarea tehnologiilor laser în tratamentul tumorilor cerebrale.	<i>Valeriu Timirgaz, Artur Cauia.</i> Implementation of laser technologies in treatment of brain tumors.	Тимиргаз Валериу, Кауя Артур. Внедрение лазерных технологий в лечении опухолей головного мозга.	128
CAZURI CLINICE	CLINICAL CASES	КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
<i>Maria Moldovanu, Anna Miron.</i> Hamartom hipotalamic. Caz clinic.	<i>Maria Moldovanu, Anna Miron.</i> Hypotalamic hamartoma. Case report.	Молдовану Мария, Мирон Анна. Гамартома гипоталамуса. Клинический случай.	132
<i>Ion Moldovanu, Alexandru Cernei, Cristina Verdeș, Anastasia Siminenco, Victor Vovc.</i> Inducerea stărilor modificate de conștiință prin diverse tehnici de neurostimulare. Perspective terapeutice.	<i>Ion Moldovanu, Alexandru Cernei, Cristina Verdeș, Anastasia Siminenco, Victor Vovc.</i> Induction of Altered State of Consciousness by Various Neurostimulation Techniques. Therapeutical Perspectives.	Молдовану Ион, Черней Александру, Вердеш Кристина, Симиенко Анастасия, Вовк Виктор. Индукция измененного состояния сознания различными методами нейростимуляции. Терапевтические перспективы.	134
VARIA	OTHERS	РАЗНОЕ	
<i>Victor Cojocar, Anatolie Cotelnic, Adriana Zmeu, Olga Oriol, Ilie Bragarenco.</i> Anestezia gravidei cu malformația Arnold-Chiari.	<i>Victor Cojocar, Anatolie Cotelnic, Adriana Zmeu, Olga Oriol, Ilie Bragarenco.</i> Anesthesia of a pregnant woman with Arnold-Chiari malformation.	Виктор Кожокару, Анатолие Котельник, Адриана Змеу, Олга Ориол, Илие Брагаренко. Анестезия беременных женщин с аномалией Арнольд-Киари.	139
<i>Victor Cojocar, Anatolie Cotelnic, Adriana Zmeu, Olga Oriol, Ilie Bragarenco.</i> Anestezia spinală în operațiile obstetricale și ginecologice.	<i>Victor Cojocar, Anatolie Cotelnic, Adriana Zmeu, Olga Oriol, Ilie Bragarenco.</i> Spinal anesthesia in obstetric and gynecological surgery.	Виктор Кожокару, Анатолие Котельник, Адриана Змеу, Олга Ориол, Илие Брагаренко. Спинальная анестезия в акушерстве и гинекологии.	142

## NEUROLOGIE REVISTA LITERATURII

### ACTUALITĂȚI ÎN ANGIOPATIA AMILOIDĂ CEREBRALĂ

Mihail, Gavriliuc<sup>1</sup>, Ronen Leker<sup>2</sup>, Pavel Gavriliuc<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău,

<sup>2</sup>Departamentul de Neurologie, Centrul Medical Hadassah,  
Universitatea Ebraică, Ierusalim, Israel,

<sup>3</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău

#### Rezumat

Angiopatia amiloidă cerebrală (AAC) este caracterizată prin depozitarea de amiloid beta în vasele de calibru mare și mediu ale creierului și leptomeningelui. Deși, deseori asimptomatică, AAC este o cauză importantă a hemoragiei intracerebrale lobare primare la pacienții vârstnici. Poate apărea sporadic, alteori în asociere cu boala Alzheimer, sau un alt sindrom familial. Pe lângă hemoragia intracerebrală, AAC se mai poate manifesta cu simptome neurologice tranzitorii, leucoencefalită inflamatorie, poate contribui la dezvoltarea dereglărilor cognitive, sau la depistarea incidentală a microhemoragiilor și hemosiderozei la examinare prin rezonanță magnetică. Managementul hemoragiilor cauzate de AAC este similar cu cel din alte hemoragii intracerebrale spontane. Hemoragiile intracerebrale în amiloidoza cerebrală au o tendință mai mare de recurență. Din motiv că antiagregantele și anticoagulatele cresc frecvența și severitatea hemoragiilor, utilizarea acestor grupuri de medicamente este limitată la pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală.

**Cuvinte-cheie:** amiloid, angiopatie, hemoragie, lobară, microhemoragii, demență, AAC

#### Summary. Update on Amyloid angiopathy

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is characterized by deposition of amyloid beta in large vessels and medium sized vessels of the brain and leptomeninges. Although, often asymptomatic, CAA is an important cause of primary lobar intracerebral hemorrhage in elderly patients. It may occur sporadically, sometimes in association with Alzheimer's disease, or another familial syndrome. In addition to intracerebral haemorrhage, CAA may exhibit transient neurological symptoms, inflammatory leucoencephalitis, may contribute to the development of cognitive disturbances, or incidental detection of microbleedings and hemosiderosis in magnetic resonance imaging. Management of bleeding caused by CAA is similar to that of other spontaneous intracerebral hemorrhages. Intracerebral bleeding in cerebral amyloidosis has a higher tendency for recurrence. Due to the fact that antiaggregants and anticoagulants increase the frequency and severity of haemorrhages, the use of these drug groups is limited to patients with cerebral amyloid angiopathy.

**Key words:** amyloid, angiopathy, cerebral, hemorrhage, microbleeds, dementia, CAA

#### Резюме. Актуальность церебральной амилоидной ангиопатии

Амилоидная ангиопатия головного мозга (ААГМ) характеризующаяся внеклеточным отложением аморфных интенсивно-эозинофильных веществ в стенках мелких и средних артерий головного мозга, с высоким риском разрыва сосудов и, как следствие, внутримозговых кровоизлияний. Хотя, часто бессимптомно, ВСА является важной причиной первичного лобарного внутримозгового кровоизлияния у пожилых пациентов. Особенно часто выявляется у пожилых лиц, страдающих болезнью Альцгеймера. В дополнение к внутримозговому кровоизлиянию ААГМ может проявлять кратковременные неврологические симптомы, воспалительным лейкоэнцефалитом, может способствовать развитию когнитивных нарушений или случайного обнаружения микрогеморрагии и гемосидероза при магнитно-резонансной томографии. В связи с тем, что антиагреганты и антикоагулянты увеличивают частоту и тяжесть кровоизлияний, использование этих групп препаратов ограничено у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией.

**Ключевые слова:** амилоид, ангиопатия, кровоизлияние, микрогеморрагии, слабоумие, ААГМ

Angiopatia amiloidă cerebrală (AAC) reprezintă o patologie caracterizată prin depozite de peptid amiloid beta în vasele de calibru mic și mijlociu ale creierului și leptomeningelui. Deși AAC este de obicei asimptomatică, este o cauză importantă a hemoragiei primare lobare intracerebrale la vârstnici [1,2].

Poate apărea sporadic, uneori în asociere cu boala Alzheimer (AD) sau în cadrul unui sindrom familial. În plus, față de hemoragia intracerebrală, AAC poate prezenta simptome neurologice tranzitorii, sau leucoencefalopatie inflamatorie și, poate să contribuie la apariția tulburărilor cognitive, fiind principala cauză

a microhemoragiilor incidentale și hemosiderozei la examinare prin RMN.

Incidența angiopatiei amiloide cerebrale este dependentă de vârstă. În baza unei serii de 784 de cazuri de autopsie, s-a estimat prevalența AAC de la moderată până la severă ca fiind 2,3% pentru pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 74 de ani, 8,0% între vârsta de 75 și 84 de ani și 12,1% peste vârsta de 85 de ani [3]. Deși hemoragiile asociate AAC sunt mai puțin frecvente la vârstele mai mici de 60 până la 65 de ani, acestea pot afecta mai rar persoanele și mai tinere de 50 de ani. Nu există o predilecție pentru gen. Deși asocierea AAC cu hipertensiunea arterială este contradictorie, mulți pacienți cu hemoragie legată de AAC sunt normotensivi [4-6].

Din punct de vedere patogenetic, depunerile de amiloid în angiopatia cerebrală amiloidă sporadică sunt similare biochimic cu materialul ce se conține în plăcile senile din boala Alzheimer (AD) [1]. Constituentul primar al fiecăruia este amiloidul beta, un fragment de 39 până la 43 de aminoacizi din proteina precursor de amiloid. Nu există suprapunere clinică între AAC și amiloidoză sistemică, cum ar fi amiloidoza primară (amiloid AL) și amiloidoza secundară (amiloid AA). Mutațiile din gena care codifică proteina precursor de amiloid (APP) sunt responsabile pentru unele cazuri de AAC „presenilă”. Deși majoritatea acestor mutații sunt, de asemenea, asociate cu trăsăturile ale AD, cel puțin o mutație APP (Leu-34Val) a fost raportată responsabilă de AAC autosomal dominant, fără plăci de amiloid parenchimos sau semne de degenerescență neurofibrilară [7].

Există dovezi *in vitro* că mutațiile olandeze (Dutch), Iowa, italiană și arctică în APP pot crește toxicitatea peptidei față de componentele peretelui vasului [7,8]. Un alt efect potențial patogen al acestor mutații este scăderea sensibilității peptidului amiloid beta la proteoliză [9] sau *clearance*-ul din sistemul nervos central [10]. Cel mai bine studiată a fost relația dintre AAC și alelele apolipoproteinei E (APOE). Pacienții care poartă alelele APOE epsilon 2 ( $\epsilon 2$ ) sau epsilon 4 ( $\epsilon 4$ ) par să prezinte un risc mai mare pentru hemoragia asociată cu AAC decât cei care au doar alela APOE epsilon 3 ( $\epsilon 3$ ) [11]. O revizuire sistematică a constatat că există dovezi convingătoare pentru o asociere dependentă de doză între APOE  $\epsilon 4$  și AAC sporadică [16]. Datele dintr-o cohortă prospectivă indică faptul că una sau ambele alele sunt prezente în aproximativ două treimi din pacienții cu AAC, comparativ cu doar aproximativ un sfert din persoane control fără hemoragie. Aceste alele sunt asociate cu o probabilitate crescută de a avea o hemoragie legată de AAC [12,13], debut mai precoce al bolii (vârsta medie a primei hemoragii 75 față de 82 de ani la pa-

ciienții care nu sunt purtători ai APOE  $\epsilon 2$  sau  $\epsilon 4$ ) și un risc mai mare de recurență a hemoragiilor (rata de recurență cumulativă la doi ani de 28% în purtătorii  $\epsilon 2$  sau  $\epsilon 4$  față de 10% pentru genotipul APOE  $\epsilon 3 / \epsilon 3$ ) [17]. Pacienții cu AAC care au ambele alele APOE  $\epsilon 2$  și  $\epsilon 4$  par să aibă un debut timpuriu al bolii și un risc ridicat de recurență [13,17]. Purtătorii alelei APOE  $\epsilon 2$  au, de asemenea, volume mai mari de hemoragie intracerebrală, mortalitate crescută și rezultate funcționale mai slabe comparativ cu non-purtătorii, în timp ce aceste asociații nu sunt observate pentru purtătorii alelei ale APOE  $\epsilon 4$  [18]. Alți factori care interacționează cu genotipul  $\epsilon 2$  pot favoriza hemoragia cerebrală. Medicamentele antiplachetare sau anticoagulante, hipertensiunea arterială sau traumatismele minore ale capului se pot solda cu hemoragii intracerebrale mai frecvent în rândul purtătorilor  $\epsilon 2$  decât în cazul non- $\epsilon 2$  (81% față de 35%) [19]. Autorii acestui studiu au emis ipoteza că acest fenomen poate rezulta dintr-un efect specific al izoformei APOE asupra vaselor de sânge încărcate cu amiloid, făcând vasele să fie mai predispuse la rupere în prezența altor factori predispozanți. S-a sugerat ideea că alelele  $\epsilon 2$  și  $\epsilon 4$  acționează prin mecanisme separate:  $\epsilon 4$  sporește depunerea beta-amiloidului [20], iar  $\epsilon 2$  determină vasele încărcate cu amiloid să sufere modificări cum ar fi fisurarea și necroza peretelui vascular care la rândul său predispun la ruperea vasului [13,21]. APOE  $\epsilon 4$  alelă promovează de asemenea depunerea beta-peptidului amiloid în AD [20].

Manifestarea clinică principală a angiopatiei amiloide cerebrale este hemoragia spontană lobară [22]. Termenul lobar se referă la localizarea în cortex și materia albă subcorticală. Această localizare este în contrast cu leziunile profunde caracteristice pentru hemoragia hipertensivă, care are loc de regulă în putamen, tuberculul optic, și puntea. Localizarea lobară a hemoragiilor corespunde distribuției depozitelor de amiloid, care se acumulează cu predilecție în vasele corticale, substanța cenușie și trunchiul cerebral. Un studiu ce a analizat distribuția spațială a hemoragiilor în AAC, a arătat că hemoragiile au fost mult mai frecvente în zona temporală și occipitală decât în lobi frontal și parietali [24]. Explicația localizării mai frecvente a hemoragiilor AAC în regiunile posterioare ale creierului este necunoscută, dar poate fi legată de caracteristicile încă necunoscute ale vaselor care influențează eliminarea peptidului beta amiloid sau de creșterea vulnerabilității acestor regiuni la traume minore [24,25]. Hemoragiile lobare mai mici pot cauza deficite focale limitate, convulsii sau cefalee. Hemoragiile mici asimptomatice par a fi frecvente [27]. În plus față de rolul său în hemoragia spontană, AAC este asociată frecvent cu hemoragiile legate de agenții

trombolitici sau anticoagulanți. Studiul TIMI II, care a evaluat utilizarea activatorului de plasminogen tisular pentru infarctul miocardic acut, a identificat AAC sever la examinarea postmortem la doi din cinci pacienți cu hemoragie intracerebrală. Deși tabloul clinic al pacienților acuți poate fi mai bun în cazul hemoragiilor asociate cu AAC, decât în cazul hemoragiei hipertensive, AAC are un risc substanțial mai mare de recurență a hemoragiilor [17].

Examinările neuroimagistice sugerează că hemoragiile subclinice mici, numite microhemoragii cerebrale sunt relativ frecvente în AAC. Gradient Echo sau IRM T2\* poate detecta aceste zone de hemoragie cu depunere de hemosiderină cu dimensiunile de 2-10 mm.

În studiile populaționale, microhemoragiile cerebrale sunt detectate de la 5 până la 23% din vârstnici. Microhemoragiile, în general, nu sunt specifice AAC, însă distribuția care implică în primul rând cortexul cerebral sugerează AAC, în timp ce cele care apar în principal la nivelul ganglionilor bazali, talamus sau punte sunt considerate mai probabil ca urmare a microangiopatiei hipertensive [49]. Asocierea dintre microhemoragiile lobare și APOE ε4 din studiul Rotterdam și alte studii susțin ipoteza că aceste leziuni provin din AAC [15,31,32].

În cohorta de la Rotterdam, microhemoragiile au fost mai frecvente în rândul pacienților care utilizează agenți antiagreganți [34].

Hemoragia superficială în șanțurile corticale (denumită hemosideroză sau sideroză superficială cronică) poate reprezenta, de asemenea, un focar de sângerare legat de AAC. Ca exemple, două studii retrospective au constatat că sideroza superficială a fost frecvent întâlnită la pacienții cu AAC (40 până la 60%), dar nu a fost proprie pacienților cu HIC de altă cauză (de la 0 la 4%) [35,36]. În ultimul studiu, s-a determinat că sideroza superficială apare la pacienții cu sau fără HIC lobar, dar pare a fi asociată cu simptomele neurologice tranzitorii.

Sideroza superficială poate avea și o serie de alte cauze, de exemplu, traumatisme anterioare, malformații vasculare.

O manifestare mai puțin frecventă, dar clinic importantă a AAC sunt simptomele neurologice tranzitorii. Într-un studiu, simptomele neurologice tranzitorii au apărut la 14% dintre pacienții cu AAC, iar simptomele pozitive (aura vizuală pozitivă, contracția membrelor) au fost la fel de frecvente ca și simptomele negative (pierderea vederii, slăbiciunea în membre, disfazia) [37]. Aceste episoade pot reflecta activitatea anormală (fie convulsii focale, fie depresie corticală) a cortexului înconjurător ca răspuns la hemoragiile mici. Observarea că agenții anticonvulsivanți pot

opri atacurile este în concordanță cu această ipoteză.

Inflamația în AAC pare să reprezinte un subgrup distinct al AAC [38,39]. Prezentarea clinică este cea a declinului cognitiv acut sau subacut, mai degrabă decât hemoragia intracerebrală [40,41]. Convulsiile, durerile de cap și semnele neurologice focale sunt frecvente.

Mecanismul exact prin care AAC avansată contribuie la apariția tulburărilor cognitive rămâne necunoscut. Unele observări indică posibilitatea unui mecanism vascular. Pacienții cu AAC extensivă și demență progresivă, de asemenea au modificări ischemice ale substanței albe similare cu cele din cadrul vasculopatiei hipertensive și demenței vasculare subcorticale [45-46]. Alte studii au corelat prezența și numărul hemoragiilor cu tulburările cognitive și demență, aducând argumente în favoarea contribuției acestor leziuni la disfuncția neurologică [47,48, 49]. Un alt mecanism potențial pentru disfuncția cognitivă asociată cu AAC este infarctul cerebral. Un studiu RMN a demonstrat o prevalență relativ ridicată (15%) de infarcte cerebrale subacute clinic silențioase la pacienții cu AAC. AAC este, de asemenea, asociată cu AD. Într-un studiu de autopsie a pacienților cu forme moderate și severe ale AD, 30 din 117 (26%) pacienți studiați prezentau semne ale AAC. AAC cu hemoragie s-a determinat în șase cazuri (5,1%) [43]. Un alt studiu de autopsie a constatat că pacienții atât AAC, cât și AD aveau insuficiență cognitivă mai severă decât pacienții doar cu AD. În mod similar, un studiu RMN la pacienții cu AD a constatat că prezența microhemoragiilor multiple a fost asociată cu performanțe cognitive mai slabe.

**Criterii de diagnostic.** Prezența AAC trebuie suspectată la pacienții cu vârsta peste 60 de ani care prezintă hemoragii lobare multiple în absența unei cauze evidente. Conform criteriilor de diagnostic propuse pentru AAC (*tab. 1*), boala poate fi diagnosticată definitiv numai prin examinarea completă postmortem a creierului.

Includerea microhemoragiilor (sau hemosiderozei) în criteriile RMN pentru AAC crește sensibilitatea criteriilor. Cu toate acestea, este important de reținut, că acceptarea doar a unei singure microhemoragii ca indicație a AAC poate conduce la interpretarea eronată a microhemoragiilor non-amiloide drept AAC. Microhemoragiile pot apărea, de asemenea, în microangiopatia hipertensivă și endocardita infecțioasă, deși au tendința de a avea o distribuție anatomică oarecum diferită în aceste condiții. În plus față de rolul său în diagnosticul AAC, depistarea microhemoragiilor multiple prin RMN gradient-echo poate furniza informații de prognostic. Într-un studiu cu 94 de supraviețuitori cu hemoragie primară lobară, riscul

Tabelul 1

	<b>Criteriile Boston</b>
AAC definitivă	Examinare postmortem ce demonstrează: - Hemoragii corticale, subcorticale, sau cortico/subcorticale; - AAC severă cu vasculopatie; - Absența altor leziuni.
AAC probabilă cu criterii suportive	- Hemoragii corticale, subcorticale, sau corticosubcorticale; - Un anumit grad de încărcare cu amiloid în specimenul biopsat; - Absența altor leziuni.
AAC probabilă	- Multiple hemoragii lobare, corticale, sau cortico/subcorticale (sunt posibile hemoragii cerebeloase); - Vârsta $\geq 55$ de ani; - Nu există alte cauze pentru hemoragii.
AAC posibilă	- Hemoragie unică lobară, corticală, sau cortico-subcorticală; - Vârsta $\geq 55$ ani; - Nu există alte cauze pentru hemoragii.

cumulativ de hemoragie recurentă la trei ani pentru pacienții cu una, două, două-trei, cinci, șase sau mai multe microhemoragii la RMN gradient-echo inițial a fost de 14, 17, 38 și 51% respectiv. Un număr mai mare de hemoragii au prezis, de asemenea, un risc mai mare pentru tulburări cognitive viitoare, pierderea independenței funcționale și deces. Un alt studiu a constatat că depistarea incidentală a microhemoragiilor lobare multiple la un adult în vârstă a fost asociată cu un risc de șapte ori mai mare de deces asociat cu accident vascular cerebral comparativ cu indivizii fără microhemoragii lobare.

Biopsiile cerebrale se fac rar pentru diagnosticul AAC, cu excepția cazului în care se urmărește depistarea inflamației AAC [41]. Hematoamele evacuate și țesutul leptomeningeal sau parenchimatous trebuie examinate cu *roșu Congo* pentru AAC. Pe baza datelor dintr-un model postmortem, aproape toate speciamentele de țesuturi din creierul cu hemoragie asociată cu AAC demonstrează un anumit grad de AAC [3], adesea cu dovezi ale bolii avansate, cum ar fi înlocuirea completă cu amiloid a stratului de mușchi nedetruși sau distrucția vasculară. Semne avansate ale bolii sunt rare în specimente de țesut de la creierul vârstnicilor asimptomatici. Astfel, prezența lor indică un grad de AAC suficient de sever pentru a provoca o hemoragie.

**Alte teste.** Deoarece o altă eventuală predispoziție spre sângerare poate provoca sau contribui la sângerarea inițiată de AAC. Evaluarea unei tulburări de coagulare (numărul de trombocite, timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțială activată) este necesar a fi efectuată la fiecare pacient cu HIC.

Nivelurile scăzute ale amiloidului  $\beta 42$  și ale  $\beta 40$  în lichidul cefalorahidian (LCR) sunt indici de laborator caracteristici pentru boala Alzheimer. Un studiu a constatat că aceste niveluri au scăzut într-o măsură mult mai mare la pacienții cu AAC. În combinație cu constatarea creșterii nivelurilor totale de *tau*, analiza

LCR oferă posibilități de distingere a pacienților cu AAC comparativ de controalele normale.

Tomografia cu emisie de pozitroni utilizând  $^{11}C$ -Pittsburgh B (PIB), un ligand care se leagă de beta-amiloid, demonstrează creșterea absorbției la pacienții cu hemoragie asociată cu AAC, comparativ cu controalele normale. În comparație cu pacienții cu boala Alzheimer, legătura PIB este mai redusă în AAC și poate avea distribuție diferită. Leziunile hemoragice actuale și viitoare la pacienții cu AAC par să apară preferențial în regiunile cu cocentrație crescută de PIB [29,33].

Încă nu există un rol clinic clar definit al testării genetice în AAC. În special, genotipul APOE nu este nici sensibil, nici specific pentru diagnosticul AAC, deoarece alelele  $\epsilon 2$  și  $\epsilon 4$  sunt prezente doar la un subset de pacienți [12,13]. Deși, după cum s-a menționat mai sus, AD este relativ obișnuit în AAC, doar aproximativ 25% dintre pacienții AAC par să aibă istoric clinic de demență înainte de prima lor hemoragie [11]. Astfel, demența nu este inclusă în criteriile de diagnosticare pentru AAC.

Alte cauze relativ comune ale hemoragiei lobare netraumatice includ: Extensia lobară a unei hemoragii hipertensive putaminale, Transformarea hemoragică a unui accident vascular cerebral ischemic, Malformația arteriovenoasă (MAV), Tumorile cu hemoragie.

Diferențierea AAC de aceste condiții depinde de clinică (de exemplu, cele mai multe dintre primele hemoragii legate de MAV apar înainte de vârsta de 35-40 de ani) și aspectul radiografic. Gradient-echo RMN poate fi utilă în acest sens prin stabilirea prezenței și distribuția hemoragiilor anterioare. Un alt studiu util este RMN efectuat la două-trei luni după hemoragia primară pentru a exclude malformația vasculară sau tumora.

#### **Tratamentul AAC**

Hemoragie intracerebrală acută – Hemoragia acută AAC este tratată ca alte hemoragii acute intracere-

brale, atrăgându-se atenție la presiunea intracraniană și controlul tensiunii arteriale. Rezecția chirurgicală a hematomului pare să prezinte un risc mic în AAC în comparație cu alte tipuri de hemoragie intracerebrală și poate fi efectuată atunci când este indicată. Vârsta  $\geq 75$  și hemoragia intraventriculară au fost asociate cu un prognostic mai rău.

Regula generală pentru pacienții cu AAC diagnosticat este de a evita agenții anticoagulanți și antiagreganți, din cauza ratei înalte de recurență. Warfarina crește atât frecvența (de aproximativ 7 până la 10 ori) cât și severitatea (aproximativ 60% mortalitate) a hemoragiei cerebrale [28] și ar trebui evitată, dacă este posibil, la pacienții cu AAC. Aspirina în doze obișnuite crește riscul de hemoragie într-o măsură mai mică. Într-o cohortă prospectivă a pacienților cu HIC lobar primar, aspirina a fost asociată cu un risc crescut de recurență HIC (HR = 3,95; CI 95%: 1,6 până la 8,3) [30]. Se recomandă o precauție similară la utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene.

Deși patologia vasculară din AAC nu pare să fie legată patogenic de hipertensiune arterială, menținerea tensiunii arteriale în limitele normale este totuși recomandată.

Utilizarea statinelor. Nu există date suficiente pentru a recomanda restricții generale privind utilizarea agenților statinici.

Imunosupresia. Pe motiv că datele literaturii de specialitate sunt limitate, dovezile disponibile sugerează că formele inflamatorii rare de AAC (uneori numite angiită asociată cu A-beta) pot fi receptive la terapia imunosupresoare.

#### Bibliografie

1. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 2011; 70:871.
2. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:124.
3. Greenberg SM, Vonsattel JP. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke* 1997; 28:1418.
4. Ferreira JA, Ansbacher LE, Vinters HV. Stroke related to cerebral amyloid angiopathy: the significance of systemic vascular disease. *J Neurol* 1989; 236:267.
5. Broderick J, Brott T, Tomsick T, Leach A. Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminishing importance of hypertension. *Stroke* 1993; 24:49.
6. Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2010; 41:394.
7. Obici L, Demarchi A, de Rosa G, et al. A novel AbetaPP mutation exclusively associated with cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005; 58:639.
8. Melchor JP, McVoy L, Van Nostrand WE. Charge alterations of E22 enhance the pathogenic properties of the amyloid beta-protein. *J Neurochem* 2000; 74:2209.
9. Tsubuki S, Takaki Y, Saido TC. Dutch, Flemish, Italian, and Arctic mutations of APP and resistance of Abeta to physiologically relevant proteolytic degradation. *Lancet* 2003; 361:1957.
10. Davis J, Xu F, Deane R, et al. Early-onset and robust cerebral microvascular accumulation of amyloid beta-protein in transgenic mice expressing low levels of a vasculotropic Dutch/Iowa mutant form of amyloid beta-protein precursor. *J Biol Chem* 2004; 279:20296.
11. Greenberg SM, Briggs ME, Hyman BT, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1996; 27:1333.
12. Nicoll JA, Burnett C, Love S, et al. High frequency of apolipoprotein E epsilon 2 allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1997; 41:716.
13. Greenberg SM, Vonsattel JP, Segal AZ, et al. Association of apolipoprotein E epsilon2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1998; 50:961.
14. Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JP, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1995; 38:254.
15. Maxwell SS, Jackson CA, Paternoster L, et al. Genetic associations with brain microbleeds: Systematic review and meta-analyses. *Neurology* 2011; 77:158.
16. Rannikmäe K, Samarasekera N, Martínez-González NA, et al. Genetics of cerebral amyloid angiopathy: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:901.
17. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342:240.
18. Biffi A, Anderson CD, Jagiella JM, et al. APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study. *Lancet Neurol* 2011; 10:702.
19. McCarron MO, Nicoll JA, Ironside JW, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. Interaction of APOE epsilon2 with putative clinical risk factors. *Stroke* 1999; 30:1643.
20. Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:9649.
21. McCarron MO, Nicoll JA, Stewart J, et al. The apolipoprotein E epsilon2 allele and the pathological features in cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:711.
22. Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:275.
23. Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, et al. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci* 1993; 116:135.

24. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005; 58:459.
25. Weller RO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy: both viper and maggot in the brain. *Ann Neurol* 2005; 58:348.
26. Yamada M, Itoh Y, Otomo E, et al. Subarachnoid haemorrhage in the elderly: a necropsy study of the association with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:543.
27. Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW. Petchial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI. *Neurology* 1996; 46:1751.
28. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55:947.
29. Gurol ME, Dierksen G, Betensky R, et al. Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2012; 79:320.
30. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 75:693.
31. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2011; 42:656.
32. Goos JD, Henneman WJ, Sluimer JD, et al. Incidence of cerebral microbleeds: a longitudinal study in a memory clinic population. *Neurology* 2010; 74:1954.
33. Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2010; 68:545.
34. Vernooij MW, Haag MD, van der Lugt A, et al. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol* 2009; 66:714.
35. Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 74:1346.
36. Charidimou A, Jäger RH, Fox Z, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2013; 81:626.
37. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, et al. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43:2324.
38. Eng JA, Frosch MP, Choi K, et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004; 55:250.
39. Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007; 68:1411.
40. Greenberg SM, Rapalino O, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-2010. An 87-year-old woman with dementia and a seizure. *N Engl J Med* 2010; 363:373.
41. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, et al. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:20.
42. Wengert O, Harms L, Siebert E. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a treatable cause of rapidly-progressive dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24:E1.
43. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol* 2011; 69:320.
44. Auriel E, Greenberg SM. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14:343.
45. Smith EE, Nandigam KR, Chen YW, et al. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010; 41:1933.
46. Gurol ME, Viswanathan A, Gidicsin C, et al. Cerebral amyloid angiopathy burden associated with leukoaraiosis: a positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 2013; 73:529.
47. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2012; 78:326.
48. van Norden AG, van den Berg HA, de Laat KF, et al. Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study. *Stroke* 2011; 42:3382.
49. Gregoire SM, Scheffler G, Jäger HR, et al. Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2013; 44:1267.

## DUREREA CRONICĂ – PROBLEMĂ DE SĂNĂTATE PUBLICĂ: POLITICI ȘI STRATEGII INTERNAȚIONALE

Oxana Grosu<sup>1,2</sup> – dr. șt. med., cercet. șt.,  
Viorel Soltan<sup>2</sup> – dr. șt. med., conf. univ.,  
Ion Moldovanu<sup>1</sup> – dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
Stela Odobescu<sup>1</sup> – dr. hab. șt. med., conf. cercet.,  
Lilia Rotaru<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. cercet.,

<sup>1</sup>Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

<sup>2</sup>Școala de Management în Sănătate Publică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Email: nicolenco.oxana@gmail.com, tel: 079562814

### Rezumat

*Obiectiv.* Durerea cronică este o nosologie de sinestătătoare, cu prevalență crescută în populația generală, impact major individual, social și economic, din care motiv devine o problemă de sănătate publică și trebuie abordată prin prisma modelului biopsihosocial. Scopul lucrării a fost analiza politicilor și strategiilor de management al durerii cronice pentru elucidarea modelelor de abordare existente a problemei la nivel internațional. *Material și metodă.* A fost efectuată o analiză a resurselor electronice disponibile iar rezultatele au fost prezentate sub formă de sinteză bibliografică. *Rezultate și discuții.* Schimbarea paradigmei de abordare a durerii cronice cu trecerea de la modelul biomedical la cel biopsihosocial, declararea durerii ca problemă de sănătate publică ce trebuie să fie prioritate la nivel național și internațional a determinat modificarea și ajustarea modelului de asistență medicală acordată acestor pacienți cu accentul pe profilaxie, prevenție, detectare timpurie, implicare personală și comunitară. Ca urmare a survenit necesitatea de modificare a politicilor și strategiilor de management al durerii, ce se produce în mai multe țări. *Concluzii.* Politicile și strategiile de management al durerii cronice tind să abordeze problema din prisma modelului sănătății publice asigurând dreptul fundamental al fiecăruia la ameliorarea durerii, accesul la servicii de calitate ajustate la persoană în limita resurselor disponibile, conform aspectelor etice și culturale specifice fiecărui stat.

**Cuvinte-cheie:** durere cronică, politici de sănătate, model biopsihosocial

### Summary. Chronic Pain – a public health issue: international policies and strategies

*Objective.* Chronic pain is a separate entity, with high prevalence in the population, major individual, social and economic impact, which is why it becomes a public health issue and needs to be addressed through the biopsychosocial model. The aim of the paper was to analyze chronic pain management policies and strategies to elucidate the existing approaches to the problem at international level. *Material and method.* An analysis of the available electronic resources was carried out and the results were presented as a bibliographic synthesis. *Results and Discussions.* Changing the paradigm of addressing chronic pain with the shift from the biomedical to the biopsychosocial model, declaring pain as a public health problem and a priority at national and international level has led to the modification and adjustment of the model of healthcare provided to these patients with accent on prevention, prophylaxy, early detection, personal and community involvement. As a result, there has been a need to change pain management policies and strategies, which occurs in several countries. *Conclusions.* Chronic pain management policies and strategies tend to address the issue through the public health model by ensuring everyone's fundamental right to pain relief, access to quality services tailored to personal need, with available resources according to each specific ethical and cultural aspects.

**Key words:** chronic pain, health policies, biopsychosocial model

### Резюме. Хроническая боль – проблема общественного здравоохранения: международные стратегии

*Цель.* Хроническая боль это отдельная, самостоятельная нозология, широко распространенная, которая влияет на индивидуум, общество и экономику, поэтому она становится проблемой общественного здравоохранения и должна быть решена с помощью биопсихосоциальной моделью боли. Целью этой работы было проанализировать политики и стратегии борьбы с хронической болью для выяснения существующих подходов к проблеме на международном уровне. *Материал и метод.* Проведен анализ имеющихся электронных ресурсов, и результаты были представлены в виде библиографического синтеза. *Результаты и обсуждение.* Изменение парадигмы подхода к хронической боли переходом от биомедицинской к биопсихосоциальной модели, декларации боли проблемой общественного здравоохранения, которая должна быть приоритетной задачей на национальном и международном уровне вызвало изменения в системе здравоохранения ставя акцент на профилактике, раннем выявлении, участии пациента и общества. В результате возникла необходимость в изменении политик и стратегий борьбы с хронической болью, которая происходит в некоторых странах. *Выводы.* Политики и стратегии борьбы с хронической болью используя модели общественного здравоохранения желают обеспечения основополагающего права каждого на облегчение боли, доступ к качественным медицинским услугам в пределах имеющихся ресурсов и этических или культурных проблем, характерных для каждого государства.

**Ключевые слова:** хроническая боль, политика здравоохранения, биопсихосоциальная модель



**Introducere.** Istoric durerea acută a fost considerată un simptom de alarmă a unei patologii sau traume ce odată cu rezolvarea problemei primare dispărea [1]. Durerea conform definiției dată de Asociația Internațională de Studiu a Durerii este „o experiență senzorială și emoțională neplăcută asociată cu afectare reală sau potențială a țesuturilor sau descrisă astfel”. Este un fenomen complex și multilateral – deoarece persistă după vindecarea țesuturilor (>3 luni), răspunde insuficient la tratamentul medicamentos și este asociată cu o deteriorare semnificativă și progresivă a calității vieții pacientului, poate fi acompaniată de manifestări psihoemoționale, cerință crescută în medicație și dezadaptarea socială a persoanei [2]. Cercetările experimentale și clinice de ultimă oră descriu modelul biopsihosocial al durerii cronice – care este o combinație de factori biologici (sistem nervos central, periferic, autonom, endocrin, predispoziție genetică), psihologici (cunoștințe, convingeri, strategii de înfruntare a durerii, suferință, comportament dureros) și factori sociali (activitățile zilnice, factori de stres din mediu, relațiile interpersonale, mediul familial, suport/izolare socială, așteptări sociale, factori culturali, aspecte medico-legale, de asigurare, experiențele de tratament anterioare, istoricul de lucru) [1–3].

Studiile de prevalență demonstrează că de la 10-60% din populație suferă de durere cronică, accentul este la vârstnici, preponderent femeii și grupurile dezavantajate. OMS menționează că 1 din 10 persoane prezintă durere cronică pe parcursul unui an. Datele din SUA arată că durerea afectează mai mulți pacienți decât diabetul, cancerul și patologia cardiacă împreună [4] iar în Europa 1 din 5 subiecți suferă de durere cronică [5–7]. Pacienții cu durere cronică mai des prezintă comorbidități psihiatrice ce diminuează activitatea fizică și starea de sănătate mintală în consecință consumă mai frecvent servicii medicale iar scăderea productivității muncii crește povara asupra economiei și societății [7]. Studii numeroase au demonstrat că durerea cronică costă mult, de exemplu durerea de spate în Marea Britanie costă 12.3 bln lire sterline/an, marea majoritate datorată absenteismului de la locul de lucru, în SUA 560-630 bln \$/an comparativ cu anul 1998 când a costat 100 bln/an [8]. Conform cercetării “Pain in the Europe” efectuat în 2004 durerea cronică este responsabilă de 50% din absențele de la serviciu iar povara economică este estimată la 2% GDP în Europa [5].

În pofida progreselor științifice marcante și eforturilor internaționale de până acum durerea rămâne a fi insuficient tratată și diagnosticată atât de medicii

practicieni cât și de sistemele de sănătate. Datorită prevalenței înalte, distribuției largi în populația generală, impactul major asupra comunităților, sistemelor de sănătate și economiilor naționale durerea a devenit o problemă de sănătate publică și solicită atenție corespunzătoare. Schimbarea paradigmei durerii cronice prin prisma modelului biopsihosocial determină modificarea asistenței medicale ce trebuie acordată acestor pacienți și necesită abordarea durerii cronice mult mai larg decât doar a medicinei clinice. Abordarea durerii cronice prin prisma sănătății publice ar permite dezvoltarea strategiilor de prevenție, profilaxie, tratamente precoce, implicarea largă a comunității, devierea cercetărilor de la studii experimentale și clinice la cele populaționale [9].

**Material și metodă.** A fost efectuată o analiză detaliată a resurselor electronice disponibile pentru evaluarea metodelor de abordare a durerii cronice, tipurile de asistență medicală existentă pentru acești pacienți, viziunea contemporană asupra modelului de prezentare și studiu al durerii cronice, elucidarea politicilor și strategiilor de sănătate existente în diferite state. A fost efectuată căutarea după cuvintele: „chronic pain management”, „chronic pain policy”, „pain care system”, „chronic pain and public health”, „national pain strategies”, „pain treatment services”. Rezultatele obținute în urma căutării după cuvintele cheie au fost selectate conform gradului de corespundere cu tema cercetată, analizate și prezentate sub formă de sinteză bibliografică.

**Rezultate și discuții.** Durerea cronică este un fenomen complex biopsihosocial cu impact major asupra indivizilor, comunității, economiei ce prezintă o provocare la nivel național și internațional. Odată cu modificarea structurii demografice a populației cu prevalența celei vârstnice, avansarea medicinei clinice ce permite supravețuirea mai îndelungată, dezvoltarea unei „epidemii” de patologii cronice neinfecțioase, creșterea cerințelor populației față de calitatea serviciilor medicale prestate, în contextul cheltuielilor crescânde în sănătate cu resurse limitate, a crescut prevalența și impactul durerii. Astfel, durerea a devenit o problemă de sănătate publică și trebuie să fie o prioritate la nivel de comunitate, societate, națiuni. Este și o problemă medicală deoarece măsurarea durerii este dificilă, educația în managementul durerii este insuficientă iar sistemul medical este nepregătit să trateze acești pacienți [1].

Asociația Internațională de Studiu a Durerii susține părerea că fiecare țară trebuie să posede politici de management al durerii care ar descrie povara bolii, impactul său și măsurile necesare de întreprins.

Îngrijorările că avansarea în cercetarea științifică nu aduce după sine îmbunătățiri în tratamentul pacienților a determinat multe organizații naționale și internaționale să adopte anumite strategii care au la bază trei principii: a) durerea indiferent de tipul său este insuficient tratată din motive culturale, etice, de atitudine, economice, educație, politică, religie și logistică; b) durerea inadecvat tratată are impact major fiziologic, psihologic, economic și consecințe sociale pentru pacienți, familie și societate; c) toate țările dezvoltate și în curs de dezvoltate au capacități de îmbunătățire a managementului durerii [10].

Nu putem trata un pacient cu durere fără a lua în considerație aspectele psihologice ale persoanei și determinatele sociale ale sănătății, acest model se numește modelul biopsihosocial și presupune o abordare complexă, integrată și multilaterală ce pune accent pe management, nu pe eradicarea durerii – pacientul învață să trăiască cu durerea, să dezvolte abilități de înfruntare a ei. Tratarea pacientului din prisma modelului biopsihosocial al durerii schimbă paradigma serviciilor medicale ce trebuie prestate acestor pacienți și plasează durerea cronică în spațiul sănătății publice aplicând asupra ei legitățile de abordare specifice. Astfel modelul de asistență medicală prestată acestor pacienți ar trebui:

- Să recunoască interacțiunea dintre factorii biologici, psihologici și sociali în perceperea și promovarea durerii și să posede un set de intervenții și terapii ce ar influența acești factori.
- Să susțină principiile de promovare a sănătății, prevenție a bolilor, evaluare și intervenție timpurie.
- Să fie direcționate către promovarea auto-ajutorului în managementul pacientului.
- Să colaboreze strâns cu comunitatea și sectorul primar.
- Să fie multidisciplinar și să acționeze pe toate aspectele sănătății populației, incluzând asistența medicală primară, sănătate publică, sectorul de asistență medicală urgentă.
- Să presteze servicii specializate în managementul durerii pentru toți, atât asistență spitalicească, ambulatorie cât și informarea/educarea populației.
- Să fie orientate pe indicatori de sistem și individuali.
- Să fie informat din medicina bazată pe dovezi.

Pe parcursul anilor mai multe state au aprobat politici și strategii naționale de management al durerii pornind de la resursele posedate, voința politică, aspectele culturale, etice și juridice specifice fiecărei țări.

**Franța** a fost prima din Europa ce a adresat pro-

blema managementului durerii la nivel de țară. Ministerul francez de Sănătate a emis primul set de regulamente despre durerea cronică în anul 1991. În 1998 apare primul program național de luptă contra durerii, ce a inclus toată țara și în cadrul căruia au fost dezvoltate echipe multidisciplinare pentru detectarea și tratamentul durerii cronice. Al doilea program național a inclus anii 2002-2005 în cadrul căruia au fost create 96 clinici de management al durerii. În anul 2002 a fost adoptată legea 2002-303, ce recunoștea dreptul pacienților la ameliorarea durerii. În acest program a fost indicat că fiecare instituție medicală privată sau publică trebuie să instituie un Comitet de luptă cu durerea ce ar avea scopul de a oferi personalului medical informații și consultanță referitor la managementul durerii. Al treilea plan național de management al durerii include anii 2006-2010 care presupune restructurarea sistemului de sănătate pentru a îmbunătăți managementul durerii. La bază stau câteva măsuri propuse: a) reevaluarea principiilor de management al durerii cronice; b) creșterea accesului la clinicile de management al durerii; c) împărtășirea experienței acumulate de structurile existente în special cu regiunile; d) îmbunătățirea politicilor de sănătate în acest domeniu; e) definirea și integrarea în sistemul de sănătate a obiectivelor și indicatorilor de îmbunătățire a calității managementului durerii [11].

**Portugalia** este a doua țară din Europa, după Franța, care are un program național de stat adoptat pentru lupta cu durerea. Primele tentative au fost în 1999 când a fost format un grup de lucru dedicat managementului durerii pe lângă ministerul sănătății, a fost înființată diviziunea Portugheză a Asociației Internaționale de Studiu a Durerii și a fost instituită o zi națională de luptă cu durerea. În anul 2001 – 2007 derulează primul program național de luptă cu durerea, în cadrul căruia 75% dintre spitale publice au instituit centre de luptă cu durerea acută/cronică și au fost stabilite principiile generale de organizare a serviciului național de management al durerii. În anul 2003 – este declarată de către Ministerul sănătății durerea ca al V-lea semn vital, de aceea a devenit o bună practică și obligatoriu de evaluat și înregistrat în toate serviciile medicale. În a. 2004 a fost recunoscut competențele în medicina durerii iar în anul 2008 este efectuat studiul populațional de prevalență a durerii în Portugalia. Din anul 2008–2012 derulează Programul național de management al durerii în cadrul căruia sunt publicate ghiduri naționale, organizate unități de tratament al durerii acute. Planul național de prevenire și control al durerii (2010–2012) pune accentul

pe durerea la copii și adolescenți, organizarea de unități de durere cronică și îmbunătățirea interacțiunii cu asistența medicală primară și schimbarea paradigmei în educația pentru durere [12].

A fost elaborat un set de recomandări pentru guvernele naționale în vederea dezvoltării strategiilor de management al durerii. Printre recomandările de bază se menționează că este necesar accesul la educație în managementul durerii atât pentru personalul medical cât și pentru populația generală, o coordonare bună a sistemului de sănătate pentru a asigura accesul în timp util la suportul necesar, implementarea unui program de îmbunătățire a calității serviciilor medicale prestate și finanțarea cercetării în domeniul durerii. Pentru a putea dezvolta o politică de sănătate de management al durerii, guvernele naționale ar avea nevoie de informație despre povara bolii asupra națiunii (cercetare epidemiologică), informație despre accesul populației la servicii medicale specifice, ar fi necesară dezvoltarea unei politici de stat referitor la servicii de management al durerii prin implicarea tuturor părților interesate (stat, prestatori de servicii medicale, pacienți) și elaborarea unui plan exact cu termeni limită de atingere a obiectivelor strategice [13].

O cercetare a politicilor existente de management al durerii a fost efectuată în 19 țări pentru a determina care sunt factorii care împiedică acordarea unei asistențe medicale suficiente pacienților cu durere. Au fost determinate bariere profesionale, publice și de sistem pentru implementarea unui management adecvat al durerii printre care: măsurarea durerii este neglijată, personalul implicat nu are cunoștințele și abilitățile necesare, alocarea resurselor în sistemul de sănătate este direcționat către tratarea cauzei durerii și nu a persoanei cu durere (abordarea biomedicală și nu biopsihosocială), coordonarea dintre sistemul de sănătate și cel de asistență socială este defectă, cercetarea în domeniul durerii este slab finanțată, asigurarea cu medicamente este limitată, durerea nu este o prioritate a statului. În rezultatul acestei cercetări se recomandă ca fiecare politică sau strategie de sănătate în managementul durerii să conțină:

- Educația pentru durere.
- Accesul pacientului și coordonarea în cadrul sistemului de sănătate.
- Monitorizarea și îmbunătățirea calității.
- Cercetare.

Asociația Internațională de studiu al Durerii alături de alte organizații internaționale a promovat cercetările științifice, a desfășurat o campanie mare de mediatizare a necesității managementului durerii ca drept fundamental al omului (Declarația de la Monre-

al, 2010), a dezvoltat ghiduri clinice de management al durerii, a dezvoltat curricula medicinei durerii (Pain Medicine) și a susținut deschiderea facultăților de medicină a durerii, a chemat guvernele naționale și organizațiile internaționale să recunoască durerea cronică ca entitate clinică separată, să dezvolte strategii naționale de luptă cu durerea. Recent această organizație a reușit dezvoltarea unei platforme europene largi de comunicare a specialiștilor, pacienților, guvernelor naționale, Comisiei Europene și partenerilor din industrie pentru a elucida impactul social al durerii (SIP 2017, Malta). La această conferință au fost discutate provocările actuale ale politicilor de sănătate: necesitatea unor platforme europene și naționale ce adresează impactul social al durerii, durerea și angajarea în câmpul muncii, durerea ca indicator de calitate în sistemul de sănătate, provocările, modelele și bune practici în politicile de management al durerii, conceptul și definiția durerii cronice.

Împreună cu Organizația Mondială a Sănătății au dezvoltat propunerea de includere în Clasificarea Internațională a Nosologiilor, revizia 11-a a durerii cronice, ceea ce va permite recunoașterea durerii cronice ca patologie de sinestătătoare, va facilita codificarea și respectiv monitorizarea ei prin registrele administrative. În ultimii ani mai multe țări sub influența organizațiilor notorii internaționale au reevaluat politicile de sănătate existente în managementul durerii și au inițiat reforme în sistemele de sănătate pentru a răspunde mai exact provocărilor. Printre țările lideri în dezvoltarea noilor strategii de management al durerii cronice sunt Australia și SUA.

În Australia strategia națională de luptă cu durerea este prima inițiativă atât de largă la nivel de țară și internațional, ce reglementează aspecte de management al tuturor formelor de durere. Pentru elaborarea acestei strategii au participat 150 de organizații timp de 15 luni. Misiunea strategiei este de a îmbunătăți calitatea vieții pentru persoanele ce trăiesc cu durere și a familiilor lor cât și scăderea poverii bolii asupra indivizilor și comunității. Această strategie vine din necesitatea ameliorării calității vieții persoanelor cu durere deoarece: a) boala lor nu este recunoscută ca nosologie separată sau problemă de sănătate publică; b) familia, prietenii, colegii, angajatorii, școala și personalul medical nu cred că ei suferă; c) personalul medical nu este instruit cum să trateze acești pacienți; d) timpul de așteptare la clinicile specializate ajunge până la 1 an; e) nu au suport din partea comunității; f) scăderea productivității muncii poate duce la șomaj și sărăcie; g) ei suportă mai mult de 50% din costurile tratamentului.

Obiectivele strategiei sunt: a) persoanele cu durere – prioritate a sistemului de sănătate național; b) consumatori educați, implicați și susținuți; c) profesioniști experimentați și asistență medicală bazată pe dovezi; d) acces la asistență medicală inerdisciplinară la toate nivelele; e) îmbunătățirea calității serviciilor medicale și evaluarea continuă; f) cercetare [14,15].

În anul 2010 Institutul național de Sănătate din SUA a efectuat un studiu și a elaborat recomandarea „de a crește recunoașterea durerii ca problemă de sănătate publică în SUA”. Raportul rezultat a chemat pentru transformare culturală în prevenția, tratamentul, educația și cercetarea durerii cu dezvoltarea unei strategii populaționale naționale în acest domeniu. Pentru a reduce povara acestei boli în populație este necesar de investit substanțial în cercetarea experimentală și clinică a mecanismelor biopsihosociale ce produc și mențin durerea cronică. Au purces la dezvoltarea Strategiei Naționale de management al durerii ce ulterior va fi suplimentată de o strategie federală. Strategia are câteva obiective: a) cercetarea populațională – cunoașterea importanței (impactului) problemei în populație este responsabilitatea primordială a sănătății publice; b) prevenția și îngrijirea – accentul se pune pe strategii de prevenție primară la toate nivelele de asistență medicală, măsurarea durerii și evaluarea indicatorilor; c) abordarea inechităților în managementul durerii – durerea este mai prevalentă sau dizabilitantă în populații mai vulnerabile, cu acces redus la servicii medicale, minorități, nivel scăzut de venit și educație, copii, vârstnici, cu risc de traumatizare crescut la serviciu sau locuință, sau cu tulburări de comunicare; d) prestarea de servicii medicale și rambursarea – se recomandă abordarea populațională, biopsihosocială bazată pe dovezi, integrată, multimodală, inerdisciplinară, ajustată la necesitățile persoanei; e) instruire profesională – asigurarea personalului medical cu datele recente pe căi diferite; f) educarea publicului și comunicare [16].

Tot mai des se menționează că durerii cronice trebuie aplicate principiile managementului maladiilor cronice: adoptarea unei abordări populaționale pentru sănătate și reducerea inechității, prioritate pentru promovarea sănătății și prevenția bolilor, obținerea modelului de sănătate bazat pe persoană și optimizarea auto-managementului, asigurarea cu metodele cele mai eficiente de tratament, facilitarea abordării coordonate, integrate și inerdisciplinare la toate nivelele, obținerea modificărilor măsurabile și monitorizarea progresului.

În Republica Moldova nu avem o politică sau strategie de sănătate referitor la durerea cronică, nu

este cunoscut impactul acestei boli asupra populației deoarece nu este înregistrată și nici monitorizată de către stat. În urma eforturilor conjugate a unor organizații non-guvernamentale și specialiști în domeniu au fost făcute progrese științifice remarcabile: susținute teze de doctor în științe și doctor habilitat, editate monografii, publicat protocolul național „Îngrijiri paliative – durerea în cancer”, a fost modificată legea pentru creșterea accesului la medicamente opioide și modificată curricula universitară pentru a introduce ore de „îngrijiri paliative”. În cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie au fost dezvoltate centre de excelență în cefalee și dureri spinale, a fost fondată Societatea de Cefalee din Republica Moldova și Societatea de Studiu al Durerii din Republica Moldova care încearcă să promoveze problema durerii la nivel de stat și societate.

### Concluzii

Durerea cronică este o nosologie de sinestătătoare ce reflectă un fenomen biopsihosocial complex ce necesită o abordare integrată, multilaterală, inerdisciplinară, axată pe necesitățile persoanei.

1. Datorită prevalenței crescute, impactului major individual, social și economic devine o problemă de sănătate publică și trebuie să fie o prioritate la nivel comunitar, național și internațional.

2. Politicile și strategiile de sănătate prezente în multe state nu asigură pe deplin dreptul pacienților la ameliorarea durerii, nu asigură cantitatea și calitatea necesară de servicii medicale ce ar corespunde necesităților fiecărui pacient deoarece au fost lansate chemări de modificare a modelului de asistență medicală existent.

3. Abordarea durerii cronice prin prisma modelului sănătății publice pune accentul pe prevenție, profilaxie, depistare precoce și tratament la toate nivelele asistenței medicale, cu implicarea și educarea pacientului și comunității.

4. Republica Moldova urmează să adere la grupul de state care consideră că ameliorarea durerii este un drept fundamental al omului ce trebuie respectat, durerea este al V-lea semn vital care trebuie înregistrat și monitorizat, educația în managementul durerii este o necesitate pentru personalul medical și pacienții care au dreptul să se nască, să trăiască și să moară cu demnitate.

### Bibliografie

1. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The Biopsychosocial Approach to Chronic Pain : Scientific Advances and Future Directions. *Psychological Bull.* 2007;133(4):581–624.

2. IASP. Chronic pain underlying symptom or a disease in its own right? 2016;10(4):19146872. A
3. Myra J. Christopher. What is biopsychosocial pain care? Why should you care? [Internet]. PAINS project. 2015. p. 1–8. Available from: [www.painsproject.org](http://www.painsproject.org)
4. Sanders SH, Turk DC, Carr DB. American Pain Society Recommendations for Improving the Quality of Acute and Cancer Pain Management. 2005;165:1574–80.
5. Breivik H, Eisenberg E, Brien TO. The individual and societal burden of chronic pain in Europe : the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. BMC Public Health [Internet]. 2013;13:1229. Available from:
6. Smith D, Wilkie R, Uthman O, Jordan JL, McBeth J. Chronic pain and mortality: A systematic review. Vol. 9, PLoS ONE. 2014.
7. Häuser W, Wolfe F, Henningsen P, Schmutz G, Brähler E, Hinz A. Untying chronic pain: prevalence and societal burden of chronic pain stages in the general population - a cross-sectional survey. BMC Public Health [Internet]. 2014;14(1):352.
8. Goldberg DS, Mcgee SJ. Pain as a global public health priority. BMC Public Health [Internet]. 2011;11(1):770. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/770>.
9. Morlion B, J VG, Votta M, Wells C, Petersen G. Societal impact of pain (SIP) 2016. Policy recommendation: time to action. ISPOR. 2016;2016.
10. IASP. Declaration that Access to Pain Management Is a Fundamental Human Right. 2010;
11. HAS. Douleur chronique: les aspects organisationnels. Le point de vue des structures spécialisées. 2009.
12. Pain Policy in Portugal. 2011.
13. IASP. Desirable Characteristics of National Pain Strategies. Available from: [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org)
14. National Pain Summit Initiative. National Pain Strategy: Pain Management for All Australians. ProQuest. 2013;102:34–7.
15. Interagency Pain Research Coordinating Committee. National Pain Strategy. 2016;1–83. Available from: [http://www.painaustralia.org.au/images/pain\\_australia/NPS/National\\_Pain\\_Strategy\\_2011.pdf](http://www.painaustralia.org.au/images/pain_australia/NPS/National_Pain_Strategy_2011.pdf)
16. Lohman D, Schleifer R, Amon JJ. Access to pain treatment as a human right. 2010.

## ASPECTE PATOGENETICE ALE BOLII PARKINSON. MECANISME GENETICE ȘI CELULARE

**Lilia Rotaru – dr. în șt. med., conf. cercet.,  
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie**

*069229543, liliarotaru@yahoo.com*

### Rezumat

Până în prezent au fost descoperite o varietate de mecanisme patogenice pentru pierderea neuronilor dopaminergici. S-au acumulat dovezi de implicare a stresului oxidativ, disfuncției mitocondriale, excitotoxicității, inflamației și apoptozei. Se consideră că o serie de factori etiologici presupuși (factori genetici, de mediu și endogeni) pot declanșa diferite mecanisme patogene. Pare să fie importantă interacțiunea între gene și factorii de mediu și endogeni. Astfel, anumite mutații genetice pot crește susceptibilitatea către leziuni neuronale. Aproximativ 10% dintre pacienții nou diagnosticați cu boala Parkinson (BP) raportează și alți membri ai familiei ca suferind de această boală. Prin analize de linkaj au fost determinate și descrise ca fiind implicate în patogeneza BP familiale o serie de gene, desemnate drept PARK și numerotate de la 1 la 15.

**Cuvinte-cheie:** boala Parkinson genetică, boala Parkinson familială, genele PARK, mecanisme patogenetice genetice și celulare

### Summary. Pathogenic aspects of parkinson disease. Genetic and cellular mechanisms

To date, a variety of pathogenic mechanisms have been discovered for the loss of dopaminergic neurons. There has been accumulated evidence of involvement of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, excitotoxicity, inflammation and apoptosis. It is believed that a number of presumed aetiological factors (genetic, environmental and endogenous factors) can trigger different pathogenic mechanisms. The interaction between genes and environmental and endogenous factors seems to be important. Thus, certain genetic mutations may increase the susceptibility to neuronal damage. Approximately 10% of patients newly diagnosed with Parkinson's disease (PD) also report other family members suffering from this disease. By linkage analysis, a series of genes designated as PARK and numbered from 1 to 15 were determined and described as being involved in the pathogenesis of familial PD.

**Key words:** genetic Parkinson's disease, familial Parkinson's disease, PARK genes, genetic and cellular pathogenic mechanisms

**Резюме. Патогенные аспекты заболевания Паркинсона. Генетические и клеточные механизмы**

На сегодняшний день обнаружено множество патогенных механизмов потери дофаминергических нейронов. Накоплены доказательства участия окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, эксцитотоксичности, воспаления и апоптоза. Считается, что ряд предполагаемых этиологических факторов (генетических, экологических и эндогенных факторов) могут активировать различные патогенные механизмы. Является важным взаимодействие между генами и экологическими и эндогенными факторами. Таким образом, некоторые генетические мутации могут повысить восприимчивость к повреждению нейронов. Приблизительно 10% пациентов, впервые диагностированных с заболеванием Паркинсона (ЗП), также сообщают о других членах семьи, страдающих этим заболеванием. Посредством анализа связи была определена и описана серия генов, обозначенных как PARK и пронумерованных от 1 до 15, которые участвуют в патогенезе семейного ЗП.

**Ключевые слова:** генетическая болезнь Паркинсона, семейная болезнь Паркинсона, гены PARK, генетические и клеточные патогенетические механизмы

**Introducere**

Boala Parkinson (BP) a fost descrisă pentru prima dată în 1817, odată cu publicarea de către James Parkinson a unei cărți intitulată "Un eseu despre paralizia tremblantă". În acest eseu James Parkinson a descris șase persoane cu caracteristici clinice care au ajuns să fie recunoscute ca o entitate nozologică. Una dintre aceste persoane a fost monitorizată în detaliu pentru o perioadă lungă de timp, celelalte cinci cazuri au constat din scurte descrieri, dintre care două persoane autorul le-a întâlnit pe stradă, iar o altă persoană – o observase de la distanță. Astfel de observații îndepărtate, fără o examinare medicală demonstrează cât de ușor poate fi recunoscută această boală. Aspectul fizic cu postura flexată, tremorul de repaos și mersul caracteristic sunt ușor de recunoscut. Descrierea dată Parkinson conține trăsăturile esențiale ale bolii: "Mișcarea involuntar tremurătoare, cu putere musculară redusă, tremor parțial și în acțiune sau când membrul este susținut; cu o tendință de înclinare înainte a trunchiului și tendința de a trece de la pas la fugă; simțurile și intelectul nefiind afectate". În monografia sa mică, Parkinson a oferit o descriere detaliată a simptomelor și a discutat, de asemenea, despre agravarea progresivă a tulburării, pe care el a numit-o "paralizie tremblantă", termenul latin fiind "paralysis agitans" [52].

După publicarea eseului lui Parkinson, boala a fost acceptată pe scară largă în comunitatea medicală. A fost nevoie de 70 de ani pentru ca boala să fie denumită "boala Parkinson", așa cum a recomandat neurologul francez Charcot (1879) care a criticat, de fapt, termenul "paralizie agitantă" și a recomandat ca tulburarea să fie numită în cinstea lui James Parkinson. Charcot a argumentat că nu există o adevărată paralizie, ci mai degrabă "putere musculară redusă" ceea ce astăzi este numit akinezie, hipokinezie sau bradykinesie; toți acești trei termeni sunt folosiți de către clinicieni, deși se referă în mod specific la lipsa de mișcare, mișcare în volum mic și mișcare lentă, respectiv. Acești termeni reprezintă o lipsă de mișcare care nu este datorată slăbiciunii sau paraliziei. Char-

cot a subliniat că tremorul nu trebuie să fie neapărat prezent în această boală, așa că "agitans" și "tremblant" nu sunt adecvate ca și parte a numelui bolii [16].

Deși BP se poate dezvolta la orice vârstă, acesta începe cel mai frecvent la adulți, cu o vârstă medie la debut în jurul a 60 de ani. Probabilitatea dezvoltării BP crește odată cu vârsta, cu un risc de aproximativ 2%. O istorie familială pozitivă dublează riscul dezvoltării BP la aproximativ 4%. O sinteză a mai multor studii populaționale din diferite țări europene a indicat că prevalența globală a BP la persoanele cu vârsta peste 65 de ani este de 1,8%, cu o creștere de la 0,6% pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 65-69 ani până la 2,6% pentru persoanele cu vârste cuprinse între 85-89 ani. BP cu un debut sub vârsta de 50 de ani are mai multe șanse de a avea o etiologie genetică decât BP cu o vârstă mai înaintată la debut. Bărbații au o prevalență mai mare (raportul bărbați : femei este de 3 : 2) și rate de incidență mai mari decât femeile. Ratele de incidență variază în funcție de studii, dar în medie sunt între 11,0 și 13,9 / 100 000 de populație pe an. Ratele de incidență variază și în funcție de etnie, fiind cele mai mari la hispanici, apoi albi non-hispanici, apoi asiatici și cele mai scăzute la afro-americieni. Atât ratele de prevalență, cât și incidența cresc odată cu vârsta. La vârsta de 70 de ani, prevalența este de aproximativ 550 la 100 000, iar incidența este de 120 la 100 000/an. Numărul de pacienți este așteptat să crească odată cu îmbătrânirea populației – vârsta avansată fiind singurul cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea BP sporadice. În epoca pre-levodopa, mortalitatea la pacienții cu BP era de trei ori mai mare decât la restul populației. După introducerea levodopei rata mortalității a fost redusă, și a ajuns să fie de 1,6 ori mai mare la pacienții cu BP decât la indivizii non-BP de aceeași vârstă. Actualmente, pacienții cu BP pot trăi 20 sau mai mulți ani, în funcție de vârsta la debutul bolii. Moartea la pacienții cu BP se datorează, de obicei, unei oarecare boli concomitente sau efectelor mobilității scăzute, aspirației sau unei căderi traumatice cu lezi-

uni fizice ulterioare. Sindroamele Parkinson plus, de obicei, progresează într-un ritm mai rapid și cauzează de multe ori moartea în decursul a 9 ani. Astfel, diagnosticul de BP față de alte forme de parkinsonism este de importanță prognostică, precum și de semnificație terapeutică, deoarece aproape întotdeauna răspunde cel puțin la un nivel moderat terapiei cu levodopa, contrar tulburările de tip Parkinson plus [85].

Simptomele ce corelează cel mai bine cu pierderea progresivă de dopamină striatală sunt bradykinezia și rigiditatea care indică un deficit de dopamină striatală, pierdere de neuroni dopaminergici în SNC și corelează cu scăderea progresivă a vizualizării dopaminergice prin PET sau SPECT. Deoarece aceste simptome sunt două dintre trăsăturile cardinale ale bolii, eforturile de cercetare s-au concentrat asupra mecanismelor patogene care determină degenerarea sistemului de dopamină nigrostriatală. Mecanisme similare ar putea implica și celelalte sisteme monoaminergice (noradrenergice și serotoninergice). Dar există puține cunoștințe despre patogeniza pierderii neuronale pentru neuronii nonaminergici. Se pare că pierderea acestor alte monoamine ar putea contribui la creșterea ratei de depresie [64] și anxietate la pacienții cu BP. Se cunosc puține despre asociațiile anatomice sau biochimice pentru celelalte caracteristici clinice ale bolii, incluzând trăsăturile motorii ale tremorului, freezing-ului, posturii flexate și pierderii reflexelor posturale, precum și multitudinea de simptome nonmotorii. Au fost descoperite o varietate de mecanisme patogenice pentru pierderea neuronilor dopaminergici. S-au acumulat dovezi de implicare a stresului oxidativ, disfuncției mitocondriale, excitotoxicității, inflamației și apoptozei ca având loc în SNC. Mai recent, agregarea proteinelor sub formă de corpi Lewy și neurii Lewy a pus un accent deosebit pe acumularea de proteine toxice ca fiind cel mai important factor patogen. Fiecare dintre acești factori interacționează cu ceilalți pentru a contribui la patogeniza morții celulare. Proteinele toxice se acumulează din cauza unei degradări insuficiente sau a unei sinteze în exces pe care procesul de degradare normal nu îl poate gestiona.

#### **Mecanisme patogene interconectate ale BP**

**Stresul oxidativ.** O sursă esențială de stres oxidativ în neuronii monoaminergici este metabolizarea monoaminelor și autooxidarea. Deoarece majoritatea cercetărilor în neurodegenerarea din BP au fost aplicate neuronilor dopaminergici, ne vom concentra pe dopamină. Protecția antioxidantă apără celulele și unul dintre cei mai importanți antioxidanți este glutathionul redus (GSH), iar acesta este în cantități reduse în SNC al pacienților cu BP la examinarea postmortem [83]. Această reducere a GSH este specifică creierului

bolnav de BP și nu este observată în parkinsonismul atipic cu degenerare nigrală. Reducerea GSH reflectă probabil o utilizare în exces a acestui agent reductor, ceea ce implică un grad ridicat de stres oxidativ. Scăderea GSH în SNC are loc în BP, sugerând că stresul oxidativ a avut loc înainte de pierderea celulelor nervoase. Unele dovezi sugerează că epuizarea GSH în sine poate juca un rol activ în patogeniza BP [61]. Acumularea de fier în nigra contribuie, de asemenea, la stresul oxidativ. Produsele oxidate ale lipidelor, ADN-ului și proteinelor sunt de asemenea observate în nigra pacienților cu BP, furnizând dovezi postmortem de stres oxidativ. Formarea neuromelaninei în neuronii dopaminergici este derivată din condensarea produselor dopaminate oxidate și reprezintă astfel un mecanism de protecție al celulei împotriva stresului oxidativ [102]. Una dintre genele care, fiind mutante, poate cauza BP - DJ-1 – în mod normal funcționează pentru a proteja împotriva stresului oxidativ. Este interesant faptul că o substanță endogenă, acidul uric, care are proprietăți antioxidante, a fost corelată cu o reducere a dezvoltării BP [108]. Studiile ulterioare care au evaluat nivelurile de uree în plasmă – PRECEPT [94] și LCR - DATATOP [3] au constatat că nivelurile mai mari de uree la bărbați au fost asociate cu o rată mai lentă de progresie a BP.

**Disfuncția mitocondrială.** Mitocondria pare să joace un rol important în patogeniza BP [4]. Constatarea faptului că intoxicația cu 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină (MPTP) provoacă parkinsonism [50] și descoperirea faptului că MPTP distruge selectiv neuronii dopaminici și afectează activitatea complexului I în mitocondrii [75] au condus la studiul mitocondriilor la pacienții cu BP. Activitatea scăzută a complexului I este observată în exclusivitate în SNC al creierului afectat de BP și nu se atestă în alte forme de parkinsonism [91]. Un alt produs toxic pentru complexul I – rotenone – utilizat drept pesticid, deteriorează, de asemenea, neuronii SNC la animale [7]. Există două gene legate de BP, respectiv parkin și PINK1, care ajută la menținerea integrității și funcției mitocondriilor, iar pierderea funcției acestor gene generează BP. Disfuncția mitocondrială afectează producția de ATP, ceea ce împiedică mecanismele dependente de energie de degradare a proteinelor patologice de către sistemul ubiquitin-proteozomal. Disfuncția mitocondrială este atât o cauză cât și o consecință a stresului oxidativ. Dereglarea respirației mitocondriale conduce la generarea de specii reactive de oxigen, contribuind la stresul oxidativ, în timp ce stresul oxidativ și nitrosativ afectează funcția mitocondrială. Un eveniment timpuriu în toxicitatea MPTP este stresul oxidativ, care este consecința unei incapacități de a transporta electroni datorită inhibării

complexului mitocondrial I. Electronii care se acumulează sunt o sursă de stres oxidativ [111]. Pe lângă rolul lor în transportul de electroni și în fosforilarea oxidativă, mitocondriile sunt o sursă majoră de radicali liberi, influențează homeostazia calciului și instigă la moarte celulară prin apoptoză [38,92].

*Alte mecanisme.* Excitotoxicitatea determinată de activitatea excesivă glutamatergică duce la o creștere a calciului și poate afecta mitocondriile. Acest lucru a fost determinat în BP [5]. Stresul nitrosativ este indus de oxidul nitric care formează peroxiditrit, conducând la nitrarea proteinelor și a fost de asemenea sugerat ca un factor patogen [103]. Inflamația este observată în SN în BP, dar nu este considerată un eveniment timpuriu. Mai degrabă, inflamația pare să sporească degenerarea continuă [88]. Se consideră că anume apoptoza reprezintă mecanismul de moarte celulară în BP [37].

*Acumularea proteinelor toxice.* Acumularea de proteine în exces în celulă a invocat conceptul că aceste proteine sunt toxice și pot duce la moartea celulelor. Conceptul de proteine nedorite acumulate, provine din studiile genetice care au descoperit că proteina  $\alpha$ -synucleina este prezentă în corpii Lewy. Celula încearcă să repare proteinele care nu funcționează normal sau să le elimine prin degradare fie prin sistemul ubiquitin-proteasomal, fie prin autofagia lizozomală. Astfel, proteinele greșite, deteriorate sau modificate sunt fie reparate, fie îndepărtate din celulă, altfel s-ar acumula și ar acționa ca toxine care ar deteriora celula. Primul pas pentru a elimina astfel de proteine este de a încerca să le repare prin mecanisme chaperon-mediate. Dacă aceasta nu reușește, sistemul ubiquitin-proteasomal încearcă să elimine proteina nedorită. Dacă aceasta nu este capabilă să înlăture proteina, atunci are loc autofagia prin lizozom [79]. Autofagia pare să joace un rol major în eliminarea  $\alpha$ -synucleinei și a altor proteine nedorite.

Se consideră că o serie de factori etiologici presupuși (factori genetici, de mediu și endogeni) pot declanșa diferite mecanisme patogene. Pare să fie importantă interacțiunea între gene și factorii de mediu și endogeni. Astfel, anumite mutații genetice pot crește susceptibilitatea către leziuni neuronale.

#### **GENETICA – FACTOR ETIOLOGIC AL BOLII PARKINSON**

*Boala Parkinson familială.* Familiile în care boala Parkinson (BP) apare la mai mulți membri au fost recunoscute de-a lungul anilor; aproximativ 10% dintre pacienții nou diagnosticați raportează și alți membri ai familiei ca suferind de BP. Unul dintre primii autori care a descris o familie cu mai mulți membri afectați a fost Allen (1937) [2]. Cea mai mare fami-

lie cu BP descrisă până în prezent, cu multe generații afectate, a fost raportată de către Mjones (1949) [67] – familie suedeză-americană. Mjones (1949) a constatat un model autosomal dominant de moștenire în această familie, cu o penetrare de 60%. Dar, în general, deoarece majoritatea pacienților BP sunt sporadici, fără un istoric familial pozitiv, boala nu a fost considerată ca având o etiologie genetică.

*Studiile pe gemeni.* Pentru a studia eventualitatea unei etiologii genetice a BP, Duvoisin, Eldridge și colegii lor (1981) [19] au evaluat gemenii cu BP. Ei nu au constatat vreo concordanță la cei 12 perechi de gemeni monoziгоți studiați și au concluzionat că “factorii genetici par să nu joace un rol major în etiologia BP”. Acest grup a continuat să analizeze perechile de gemeni și, la 43 gemeni monoziгоți (MZ) și 19 perechi de gemeni dizigiгоți (DZ), având BP definită, au constatat o frecvență a BP la gemenii MZ similară cu cea dintr-un grup de control independent, comparabil după vârstă și sex. Autorii din nou au concluzionat că “factorii majori în etiologia BP sunt nongenetici”. Un studiu finlandez al gemeniilor, 5 ani mai târziu [60], a găsit, de asemenea, o concordanță scăzută în perechile de gemeni MZ și a concluzionat de asemenea că PD pare a fi “o boală dobândită, care nu este cauzată de un proces ereditar”. Totuși, concluziile studiilor pe gemeni au fost puse la îndoială [41], fiind prea mici pentru a fi concludente din punct de vedere statistic și a fost recomandată efectuarea studiilor de linkaj.

*Premizele etiologiei genetice a BP.* În 1990, Golbe, Duvoisin și colegii lor [30] au descris o familie mare cu BP autosomal dominantă originară din Contoursi, Italia, care a emigrat în SUA. Acest lucru l-a determinat pe Duvoisin să-și regândească concluziile anterioare precum că BP este în mare parte nongenetică [18]. În acel moment existau, de asemenea, rapoarte despre scanările FDOPA PET care au detectat scăderea absorbției FDOPA la unele rude neafectate, inclusiv la gemeni cu un co-geamăn afectat [9]. Un studiu mare PET a indicat faptul că concordanța pentru scăderea absorbției striatale a FDOPA la gemenii cu BP este mai mare decât cea realizată anterior [10]. Odată cu disponibilitatea familiilor mari afectate și a instrumentelor de analiză de linkaj, a demarat identificarea mutațiilor genetice în cadrul BP familiale.

*Prima mutație genetică în BP.* Analiza de lincaj a fost efectuată în cadrul familiei Contoursi, iar după câțiva ani de căutare, s-a găsit legătura cu cromozomul 4q21-q23 (Polymeropoulos et al., 1996) [85]. Până în anul următor, Polymeropoulos și colegii (1997) [86] au identificat gena mutantă, SNCA, pentru proteina  $\alpha$ -synuclein. Familia Contoursi își are originea în Grecia și a emigrat în Italia. Mutația (Ala53Thr) a fost de asemenea găsită în trei familii grecești mici,



independente. Ulterior, alte două mutații au fost găsite în gena SNCA, responsabile pentru BP autosomal dominantă: Ala30Pro într-o familie germană [48] și Glu46Lys într-o familie spaniolă [110]. Familiile cu mutații SNCA au o vârstă mai tânără la debutul bolii (de obicei, în decursul primilor patruzeci de ani) și o evoluție cu înrăutățire mai rapidă a BP, precum și unele tulburări cognitive timpurii. Deci, mutația genei, în general, cauzează o formă mai severă a bolii decât cazul sporadic tipic pentru adulți. Gena SNCA a fost inițial etichetată ca PARK1.

Deși toate aceste mutații SNCA sunt rare în provocarea cazurilor de PD, atât familiale cât și sporadice, proteina  $\alpha$ -synucleina a preluat un rol primar și cel mai important ca fiind foarte probabil implicată în patogeneza bolii, inclusiv în cazurile sporadice. Imediat după descoperirea mutației genetice [86, 101] s-a descoperit că  $\alpha$ -synucleina fibrilară este o componenta majora a corpului Lewy, o constatare confirmată în anul următor [65]. De fapt, colorarea frotiurilor cerebrale cu anticorpi anti- $\alpha$ -synucleină a devenit instrumentul morfopatologului pentru detectarea corpiilor Lewy și a condus la constatarea că boala difuză cu corpi Lewy (DLBD), cunoscută și sub numele de demență cu corpi Lewy (DLB) este a doua cea mai frecventă cauză de demență după boala Alzheimer. Anterior colorarea pentru identificarea  $\alpha$ -synucleinei se efectua cu anticorpii anti-ubiquitin, deoarece ubiquitina este o altă proteină găsită în corpul Lewy. Ubiquitina este localizată în mijloc, iar  $\alpha$ -synucleina în haloul din jur. Autopsiile la pacienții cu  $\alpha$ -synucleină mutantă sau cu exces de  $\alpha$ -synucleină constată o abundență de corpuri Lewy [95].

**Alte mutații genetice în BP.** După ce s-a găsit mutația genei SNCA, alți cercetători au început să colecteze familii cu PD și să efectueze analize de linkaj în cadrul acestora, iar apoi – să cloneze gena pentru a obține legătura. Cercetătorii japonezi au descoperit cea de-a doua genă care provoacă BP, denumită parkin și desemnată ca PARK2, și o proteină numită de asemenea parkin [45]. Mutația genetică a fost raportată inițial într-o familie cu parkinsonism juvenil autosomal recesiv fără corpi Lewy și a fost legată de cromozomul 6q25.2-q27 [63]. Descoperirea a fost facilitată de faptul că mulți pacienți au avut deleții ale unor secțiuni mari ale cromozomului 6, unde se află gena. Parkin-mutațiile nu au fost identificate pan-etnic și sunt considerate a fi cauza a aproximativ 50% din BP familială cu debut tânăr și 15-20% din BP sporadică cu debut tânăr (<50 ani). Au fost identificate peste 70 de mutații, inclusiv rearanjarea exonului, mutații punctiforme și deleții, multe dintre ele recurente în diferite populații. Identificarea mutațiilor parkin este invers corelată cu vârsta de debut. Cu toate

acestea, PARK2 nu pare să se limiteze la BP cu debut tânăr; mutațiile parkin au fost identificate la persoane cu vârsta peste 50 de ani (Lücking et al., 2000).

BP cu debut tânăr parkin-relaționată este asociată cu mutații în ambele alele parkin (homozigot sau heterozigot). Unii heterozigoți, s-a constatat că au BP cu debut adult asociată cu corpi Lewy [21, 87]. O singură mutație parkin (heterozigotă) poate fi responsabilă pentru un debut mai tardiv al BP [25] și au fost găsite numeroase astfel de cazuri heterozigote [87]. Aceasta este o constatare crucială în identificarea cauzei BP idiopatice și este clar că parkin joacă un rol important. Frecvența și penetrarea mutațiilor parkin nu au fost încă determinate. PARK2, în special în cazurile juvenile, a fost caracterizată prin progresie clinică lentă, răspuns susținut la levodopa, probabilitate mare a diskineziei induse de levodopa, distonie, beneficiu de la somn și hiperreflexie. Rata de pierdere a absorbției striatale FDOPA este mult mai lentă la purtătorii parkin simptomatici și asimptomatici, compatibilă cu înrăutățirea lentă a acestei forme de BP [82].

Locusul pentru PARK3 a fost localizat prin linkaj pe cromozomul 2p13 la un mic grup de familii europene cu BP autozomal dominantă cu penetrare incompletă [29]. Persoanele afectate au semne clinice și patologice similare cu BP sporadică cu debut tardiv, inclusiv vârsta de debut. Gena reductazei sepiapterin este un candidat probabil pentru PARK3 [43,96]. Sepiapterin reductaza este o enzimă în lanțul sintezei tetrahidrobiopterinei, un cofactor pentru hidrolaza tirozinei. În prezent, PARK3 este considerată o genă de susceptibilitate.

Evoluția identificării genelor pentru PARK4 este o poveste fascinantă. Waters and Miller (1994) [107] au descris o familie cu parkinsonism autosomal dominat cu corpi Lewy în patru generații, cu o vârstă fragedă la debut (PARK4). La fel, tremorul de acțiune asemănător cu tremorul esențial și demența au fost proeminente în cadrul familiei, iar corpurii Lewy au fost depistați răspândit în cortexul cerebral [70,20, 32]. Linkajul a indicat spre cromozomul 4p, dar acest haplotip a apărut și la indivizi din pedigree care nu au avut parkinsonism cu corpi Lewy, ci au suferit doar de tremor postural [20]. O alta căutare în genomul acestei familii a constatat implicarea cromozomului 4q, iar mutația a fost o triplicare a unei regiuni a cromozomului care include gena SNCA [100], aceeași genă care este mutantă în PARK1. În loc de o mutație, totuși, această triplicare produce o dublare a proteinei  $\alpha$ -synucleina wild-type. A fost raportată o a doua familie cu BP (suedeză-americană) cu demență, cu triplicare SNCA [23]. Familia suedeză mare, raportată inițial de Mjones (1949) [67] a fost analizată genetic și s-a constatat că prezintă duplicări și triplicări ale

SNCA [26]. Remarcabil în legătură cu aceasta este faptul că familia avea o duplicare a  $\alpha$ -synucleinei pe un brat și o triplicare pe celălalt, cu o imagine clinică diferită (debut tardiv versus debut precoce, respectiv).

PARK5, o mutație autosomal dominantă a genei ubiquitin-carboxi-terminal-hidrolaza L1 (UCHL1), a fost găsită într-o singură familie și a fost localizată pe cromozomul 4p14 [54]. Mai sunt necesare familii cu această mutație, înainte de a concluziona că UCHL1 este o genă cauzală definită. Dar, deoarece această enzimă este o parte a sistemului ubiquitin-proteasomal, ea este importantă în patogeneza BP. Un alt mecanism patogenetic potențial îl reprezintă asocierea UCH-L1 cu membranele celulare, inclusiv reticulul endoplasmatic [57]. Forma membranar-asociată a UCH-L1 a fost corelată cu nivelul intracelular al  $\alpha$ -synucleinei.

Familiiile cu BP autozomal recesivă cu debut tânăr din sudul Europei au fost cartografiate pe cromozomul 1p35-p36, etichetat ca PARK6 [105]. Valente și colegii ei (2004) [104] au identificat două mutații homozigote ale genei Kinaza 1 PTEN-indusă (PINK1). Noi mutații homozigote în această genă au fost găsite ulterior la șase familii asiatice neafiliate [34]. Au fost raportate și alte asemenea familii în întreaga lume, iar heterozigozitatea pare să crească sensibilitatea pentru dezvoltarea BP [37]. PINK1 este o serină/treonin kinază mitocondrială și pare importantă în combaterea stresului oxidativ. Pacienții cu mutații PINK1 se aseamănă cu cei cu mutații parkin. Parkinul excesiv poate păstra fenotipul PINK1 mutant, indicând faptul că parkin funcționează în aval cu PINK1 pe o cale comună. O autopsie a unui pacient cu BP cu debut tânăr datorită mutațiilor PINK1, a constatat prezența corpiilor Lewy [90].

PARK7, mutația genei DJ-1, este o altă cauză a BP autosomal recesive cu debut precoce și se datorează mutațiilor pe cromozomul 1p36 [8]. Mutațiile și gena au fost găsite într-o familie olandeză și în familii olandeze din Italia și Uruguay. PARK7, precum parkin și PINK1, se caracterizează prin progresie lentă și un răspuns bun la levodopa. Nu au fost raportate autopsii ale persoanelor cu DJ-1. DJ-1 poate fi activată în prezența unor forme reactive de oxigen în condiții de stres oxidativ. De aceea, DJ-1 este un important intermediar de reacție redox care controlează stresul oxidativ [42]. DJ-1 și PINK1 sunt importante pentru funcția mitocondrială [13]. Mutațiile DJ-1 knock-out intensifică stresul oxidativ mitocondrial produs de activitatea neuronilor SNC [31].

Cea mai frecventă genă mutantă în BP găsită până în prezent a fost PARK8, genă localizată pe cromozomul 12p11.2-q13.1 a proteinei leucine-rich repeat kinasa 2 (LRRK2) (Zimprich et al., 2004) numită și dardarina. Inițial, legătura cu cromozomul 12 a fost ra-

portată într-o familie japoneză mare cu BP autosomal dominantă, fără corpi Lewy [27]. O mutație LRRK2-G2019S – este cea mai frecventă și este observată la mai mult de 2% din pacienții sporadici din America de Nord și Anglia [74]. Cea mai mare frecvență este la pacienții portughezi, Ashkenazi evrei și pacienții din Africa de Nord [55] chiar și în absența unei istorii familiale de BP. Epidemiologia clinică, patologică și genetică a LRRK2 a fost revăzută de Haugarvoll K. și col. [35] și au fost constatate modificări patologice mixte asemănătoare BP tipice, tauopatiei și atrofiei multisistemice (MSA). Cu toate acestea, nu s-a constatat că pacienții cu MSA tipică au mutația LRRK2 G2019S. În populația chineză, mutația G2019S este rară, dar aproximativ 9% dintre pacienții cu BP au o mutație heterozigotă G2385R [24]. LRRK2 are o vârstă tipică de debut [12]. Penetrarea nu este completă și au fost raportate rate variabile. Penetrarea crește odată cu vârsta. Într-un studiu, aceasta crește de la 28% la vârsta de 59 de ani, până la 51% la 69 ani și 74% la 79 de ani [36]. În ce mod mutațiile din LRRK2 cauzează BP nu este clar. Pare să fie implicată creșterea activității kinazei. Inhibitorii LRRK2 kinazei au fost identificați a fi protectori atât în modele *in vitro*, cât și *in vivo* ale neurodegenerării induse de LRRK2. Aceste rezultate stabilesc că degenerarea indusă de LRRK2 a neuronilor *in vivo* este dependentă de kinază [53].

PARK9 este mai degrabă un Parkinsonism-plus decât o BP. Forma autozomal recesivă a bolii presupune o mutație pe cromozomul 1q36, cunoscută sub numele de PARK9. Există un debut juvenil, iar tulburarea a fost inițial cunoscută sub numele de sindromul Kufor-Rakeb, după satul din Iordania unde locuiesc familiile afectate [71]. Acest sindrom are caracteristici de Parkinson plus cu semne piramidale, distonie și paralizie supranucleară. Tulburarea este levodopa-responsivă, iar unele cazuri prezintă acumulări de fier în putamen și caudat, ceea ce o definește drept neurodegenerare cu acumulare de fier în creier (NBIA) [93].

Un screen-ing genomic a 117 pacienți islandezi cu BP cu debut clasic și 168 de rude neafectate din 51 de familii a dus la identificarea cromozomului 1p32 [39]. Această genă de susceptibilitate pentru BP a fost desemnată ca PARK10.

Alt screen-ing genomic la 150 de familii cu BP a identificat o genă de susceptibilitate a cromozomului 2q36-q37, desemnată ca PARK11 [80]. S-au raportat mutații în gena care codifică proteina GYF2 care interacționează cu GRB10 (GIGYF2) [51].

O căutare la nivel genomic a găsit, de asemenea, un scor pozitiv LOD pentru un locus de pe cromozomul Xq21-q25 [81], care a fost desemnat ca PARK12.

Utilizând abordarea “genă-candidat” bazată pe fenotipul degenerării neuronului motor la șoareci, o investigare genomică pe pacienții germani cu BP a găsit o mutație nouă a serin proteazei mitocondriale HTRA2 [84]. Această mutație a fost menționată ca PARK13.

Homozygizitatea pentru o mutație de tip missense în gena PLA2G6 a fost descoperită într-o familie pakistaneză mare, consangvină, cu neurodegenerare cu acumulare de fier în creier (NBIA2), o afecțiune cunoscută sub numele de distrofia neuroaxonală infantilă [68]. Spasticitatea, ataxia cerebeloasă și atrofia optică sunt frecvente la acești copii. Dar spectrul fenotipic s-a dovedit a fi mult mai larg. Aceasta poate provoca distonie autosomal recesivă la toate vârstele, inclusiv la adulți și fără dovezi ale acumulării de fier în creier [78]. Această genă a fost desemnată PARK14.

Parkinsonismul cu spasticitate care apare în prima decadă a vieții a fost numit sindrom pallido-piramidal. Este o tulburare recesivă care răspunde bine la terapia cu levodopa. De asemenea, a fost numit sindromul parkinsonism-piramidal, iar mutația a fost găsită în gena FBXO7 care codifică proteina 7 [17]. Această genă a fost desemnată PARK15.

PARK16 a fost descoperită pe cromozomul 1q32 printr-un studiu larg de asociere la nivelul genomului în populația japoneză. Această constatare a fost reprodusă într-un studiu larg de asociere la nivelul genomului la populația europeană, precum și un alt studiu de replicare, care a arătat o asociere în etnia chineză, dar nu a avut o asociere la caucazieni de origine europeană [106]. Natura genei anormale nu este cunoscută.

O mutație a genei EIF4G1 de pe cromozomul 3q27 a fost recent descoperită în familiile europene și americane, toate cu același haplotip ancestral [11]. Deși nu sunt desemnate cu o etichetă PARK, mutațiile heterozigote ale enzimei lizozomale a genei  $\beta$ -glucocerebrozidază (GBA) de pe cromozomul 1q21, au fost asociate cu BP. Mutațiile GBA sunt cele mai frecvente în populația evreiască Ashkenazi. Între 17 și 30% din pacienții BP sporadici din Ashkenazi sunt heterozigoți pentru mutația GBA [13]. Mutația GBA este asociată cu debut la o vârstă mai mică de 50 de ani, comparativ cu debutul la vârstă mai înaintată în BP sporadică (Clark et al., 2007). Au fost găsite mutații heterozigote la pacienții cu BP în toate grupurile etnice și a fost desemnată drept factor de risc pentru BP. Fiind o enzimă lizozomală, aceasta implică o legătură între disfuncția autofagică și BP.

Evaluând opt mutații ale GBA la 420 pacienți cu BP și 4138 subiecți-control de origine izraeliană Ashkenazi, frecvența relativă a purtătorilor de muta-

ție a fost de 18% față de 4%, iar mutațiile severe au fost asociate cu un risc de 13 ori mai crescut de BP, comparativ cu creșterea dublă a riscului la subiecții cu mutații ușoare [28]. În plus, 14% dintre pacienții studiați au avut mutația G2019S LRRK2. Astfel, mai mult de o treime din totalul pacienților evrei din Ashkenazi cu BP au avut mutația GBA sau LRRK2. Într-un studiu care a implicat o populație japoneză de 534 pacienți cu BP și 544 subiecți control, 55 de pacienți cu BP (9,4%) și doar 2 subiecți-control (0,37%), rata de șanse (OR) 28,0 au avut cel puțin una dintre cele 11 variante patogene ale genei GBA [66]. Într-un alt studiu, care a implicat 790 pacienți britanici (non-evrei) cu BP și 257 subiecți-control, au fost găsite mutații GBA la 33 pacienți (4,18%) și 3 (1,17%) subiecți-control. Pacienții cu GBA pozitivi au fost mai tineri la debut și 45% au avut halucinații vizuale, iar 48% au avut declin cognitiv sau demență. Patologia neocorticală cu corpi Lewy a apărut mai frecvent la cei 17 pacienți GBA pozitivi examinați la autopsie decât la cei control. Un proiect de colaborare la nivel mondial, cu 16 centre, implicând 5691 pacienți cu BP și 4898 de control, a relevat un risc OR de 5,43 pentru orice mutație GBA la pacienți comparativ cu lotul martor [99].

În comparație cu populația generală, parkinsonismul la pacienții cu boală Gaucher este mai frecvent, apare la o vârstă mai tânără, răspunde mai puțin la levodopa și este mai frecvent asociat cu disfuncția corticală [47]. Terapia de substituție cu enzime și terapia de reducere a substratului au fost ineficiente. Riscul independent de creștere a mutațiilor GBA la pacienții cu BP, împreună cu identificarea mutațiilor într-o genă ATPază de tip P lizozomal tip 5 responsabilă de locusul PARK9, sugerează legătura dintre neurodegenerarea care produce fenotipul BP și mecanismele lizozomale autofagice. Dintre pacienții cu boala Gaucher, 5-7% dezvoltă BP la vârsta de 70 de ani și 9-12% înainte de vârsta de 80 de ani [89].

Familii cu heterozigizitate a ADN polimerazei gamma 1 (POLG1) au fost descoperite ca având un BP precoce în asociere cu polineuropatie [76]. Această enzimă este implicată în replicarea ADN-ului mitocondrial, ceea ce indică faptul că afectarea funcției mitocondriale poate duce la BP.

Sindromul Perry este o boală progresivă rapidă, cu parkinsonism familial, hipoventilație, depresie și scădere în greutate [109]. În plus față de pierderea severă a neuronilor în substantia nigra și locus coeruleus, există și pierderea unor neuroni respiratorii în medulla ventrolaterală și în nucleul raphe. Există incluziuni neuronale și gliale care se colorează pozitiv pentru proteina TAR-binding TAR-43 (TDP-43), precum în ALS și în demența frontotemporală. Au

fost găsite mutații ale genei DCTN1, care codifică dy-nactina 1. Complexul dynactin este important pentru multe funcții celulare de transport, incluzând transportul axonal al veziculelor.

A fost raportată o tulburare infantilă de distonie-parkinsonism datorată mutațiilor homozigote de pierdere a funcției în gena SLC6A3 care codifică transportorul de dopamină [49]. Astfel de mutații au fost asociate cu tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție. S-ar aștepta o creștere a dopaminei sinaptice și, prin urmare, o tulburare hiperkinetică, mai degrabă decât o tulburare parkinson-distonie, care este de obicei asociată cu o deficiență a dopaminei striatale și, prin urmare, o reducere a dopaminei sinaptice care ajunge la receptorul dopaminei. LCR conține un nivel ridicat de acid homovanilic (HVA), metabolitul final al dopaminei, indicând o fluctuație mare a dopaminei. Se pare că dopamina sinaptică este metabolizată rapid de monoaminooxidază (MAO) și catechol-O-metiltransferază. Răspunsul la tratamentul cu levodopa a fost slab.

Alte distonii-parkinsonisme familiale cu debut în copilărie sunt cele datorate mutațiilor homozigote ale genei pentru hidroxilaza tirozinei și mutațiile heterozigote ale genei pentru cofactorul tirozin hidroxilazei, GTPCH1.

Există dovezi emergente că unii pacienți cu parkinsonism se nasc cu mai puțini neuroni dopaminergici, ca urmare a unor evenimente intrauterine sau perinatale sau ca urmare a unor mutații ale genelor care codifică diferiți factori de transcriere, cum ar fi nuclear receptor-related 1 [6], human achaete-scute homolog 1 (HASH1), paired-like homeodomain transcription factor 3 (PITX3), și alte gene necesare pentru dezvoltarea și întreținerea sistemului dopaminergic [52].

#### BP MONOGENICĂ – INDICII PATOGENETICE

***PARK1 (SNCA) și PARK4 (SNCA) - acumula-rea de  $\alpha$ -synucleină ca neurii Lewy și corpi Lewy.*** Bazându-ne pe prezența  $\alpha$ -synucleinei în corpurile Lewy și pe modelul formării neuritului Lewy progresiv din zonele caudale în zona rostrală a creierului, este clar că  $\alpha$ -synucleina are un loc special în patogeneza BP. Cu toate acestea, funcția normală a  $\alpha$ -synucleinei, poate avea prea puțin sau nimic în comun cu patogeneza BP. Abilitatea sa de autoagregare, prezența sa în corpurile Lewy, capacitatea aparentă a mutațiilor patologice sau a proteinelor nitate să fie mai predispușe la agregare, capacitatea protofibrililor de a întrerupe membrana și identificarea PARK4 ca triplicare a regiunii cromozomiale care conține gena  $\alpha$ -synucleinei, toate par să indice o funcție toxică a

$\alpha$ -synucleinei în sine. Această ipoteză este, de asemenea, susținută de constatarea că șoarecii care nu au  $\alpha$ -synucleină sunt rezistenți la toxicitatea MPTP, deși absorbția veziculelor neuronale și sinaptice pare neschimbată [15]. Expresia  $\alpha$ -synucleinei mutante determină, de asemenea, o creștere aparentă a nivelurilor de DA citosolice, sugerând o legătură între căile de stres genetic și oxidativ [58]. Astfel, este posibil ca boala să provină din degradarea inadecvată sau disregulată a acestei proteine.  $\alpha$ -synucleina agregată acumulată, insolubilă, pare să joace un rol vital în patogeneza BP, ceea ce duce la sugestia că degradarea proteinelor afectate poate fi o problemă-cheie. O modalitate de a trata toxicitatea ce survine din acumularea de  $\alpha$ -synucleină, ar fi utilizarea inhibitorilor sirtuinei 2. Sirtuinele sunt membri ai familiei proteinelor de deacetilază a histonei care participă la o varietate de funcții celulare și joacă un anumit rol în procesul de îmbătrânire. Inhibarea SIRT2 a redus toxicitatea  $\alpha$ -synucleinei și a modificat morfologia incluziunilor intracelulare la un model de Drosophilă al BP [77]. Aceste rezultatele sugerează o legătură între neurodegenerare și îmbătrânire.

***PARK2 (PRKN), PARK5 (UCHL1) și sistemul ubiquitin-proteasomal (UBS).*** Mecanismele cheie prin care sunt degradate proteinele patologice sau toxice sunt: sistemul ubiquitin-proteasomal (UBS) și autofagia prin intermediul lizozomului. Celula încearcă inițial să restaureze astfel de proteine folosind chaperone specifice (proteine de șoc termic) [46], dar dacă acest lucru nu reușește, celula degradează proteina. Prima încercare a celulei de a elimina aceste proteine nedorite este prin sistemul ubiquitin-proteasomal. Dacă acest lucru nu reușește, este utilizat procesul de autofagie, folosind lizozomii [79]. Inițial atenția a fost îndreptată către UBS din cauza funcției normale a proteinelor codificate de PARK 2 (parkin) și PARK5 (UCHL1). Prima este o ligază E3, iar cea din urmă separă lanțul de polubiquitin în componentele sale, ambele fiind procese active în UBS. Mai recent, studiile au arătat că parkin este de asemenea legat de integritatea și funcția mitocondriilor [69]. PINK1 reglează localizarea parkinului în mitocondrii prin fosforilarea sa [44]. Ambele mutații parkin și PINK1 conduc la umflarea mitocondriilor. Parkin, de asemenea, stabilizează PINK1 [97] pentru a menține mitocondriile. Când este exprimată într-un model de Drosophilă a BP, wild-type parkin protejează împotriva neurodegenerării dopaminergice induse de LRRK2 G2019S [73]. Parkin de asemenea promovează macroautofagia mitocondriilor deteriorate [72]. Acesta este un alt exemplu al rolului important al autofagiei de către lizozomi în BP. Proteina parkin poate juca un rol și în BP sporadică deoarece este inactivată prin

stresul nitrosativ, oxidativ și dopaminergic [16].

*Degradarea proteinei prin autofagie – importanța acesteia în BP descoperită prin studierea degradării  $\alpha$ -synucleinei mutante.*

Lizozomul degradează produsele celulare prin trei mecanisme diferite – macroautofagia, microautofagia și autofagia mediată de chaperone [62,79].

1. *Macroautofagia* implică degradarea “în masă” a regiunilor întregi ale citozolului. Inițial, aceste regiuni sunt sechestrate de o membrană limitativă, care se închide pentru a forma un compartiment cu membrană dublă, cunoscut sub numele de autofagozom. Deoarece această veziculă nu are enzime, conținutul prins nu este degradat până când autofagozomul nu fuzionează cu un lizozom, care asigură toate hidrolazele necesare pentru degradarea conținutului. Macroautofagia are loc în condiții de stres și are două scopuri majore: ca sursă de generare a macromoleculor esențiale și a energiei în condiții de deficit nutrițional sau ca mecanism pentru îndepărtarea componentelor intracelulare alterate.

2. *Microautofagia* implică sechestrarea regiunilor citosolice direct în lizozom prin invaginări în lumenul lizozomal unde acestea sunt rapid degradate. Microautofagia participă la o continuă schimbare a componentelor celulare în condiții celulare normale.

3. *Autofagia chaperon-mediată* este un mecanism de îndepărtare a proteinelor selectate, care sunt recunoscute de către chaperoni și care le livrează la suprafața lizozomului. Proteinele respective interacționează cu o proteină receptor de pe membrana lizozomală și, asistate de un chaperon situat în interiorul lizozomilor, traversează membrana după care urmează să fie degradate în lumenul lizozomal. La defectarea sistemului ubiquitin-proteasomal și a CMA, proteina defectuoasă ar putea forma fibre sau oligomeri și ar urma să fie înlăturată prin macroautofagie. În condiții în care nici măcar macroautofagia nu poate îndepărta proteinele modificate, aceste agregate captează, de obicei, alte proteine încă funcționale în interiorul agregatelor – un eveniment grav ce poate duce la moartea celulelor.

A-synucleina wilde-type este degradată prin sistemul ubiquitin-proteasomal și prin autofagia mediată de chaperon [14]. A-synucleina mutantă nu poate intra în lizozom; acesta rămâne prinsă pe suprafața lizozomală și blochează intrarea altor materiale în lizozom pentru degradarea lor. Astfel,  $\alpha$ -synucleina mutantă nu este degradată și “blochează” procesul pentru alte substrate. Aceeași problemă există și pentru  $\alpha$ -synucleina modificată ( $\alpha$ -synucleina fosforilată, nitrată sau oxidată) – acești compuși se leagă de membrana lizozomală cu o afinitate sporită și nu sunt translocate în lizozom. Blocarea de către  $\alpha$ -synu-

cleină a translocării altor proteine atașate de CMA în lizozom duc la o vulnerabilitate selectivă a neuronilor dopaminergici.

**PARK6 (PINK1), PARK7 (DJ-1) și PARK8 (LRRK2).** Mutația PARK8 este cu cea mai mare prevalență pentru BP comparativ cu toate mutațiile genetice cunoscute. Proteina dardarina (cunoscută și sub numele de kinaza repetată bogată în leucină 2 (LRRK2) are domenii enzimatică GTPază și kinază plus cel puțin două domenii de interacțiune proteină-proteină [33]. Mutația comună G2019S și încă o mutație adițională sunt localizate la porțiunea N-terminală din domeniul kinazei. Acest sit conține ionul de  $Mg^{2+}$  + necesar pentru funcția kinazei. LRRK2 mutantă este dezinhibată, are o activitate crescută a kinazei și induce o reducere progresivă a lungimii și ramificării neuritului atât în culturile neuronale primare cât și în creierul rozătoarelor intacte [59]. Deoarece majoritatea pacienților cu PARK8 au corpi Lewy, defectele biochimice par a fi în relație cu  $\alpha$ -synucleina, dar pentru că unii pacienți nu au corpi Lewy și pot avea alte incluziuni, cum ar fi incluziunile tau, efectul patogenic exact al PARK8 nu este încă clar.

Proteina PINK1 pare să se acumuleze în spațiul intermembranar al mitocondriilor. Există o interacțiune genetică între PINK1 și parkin. *Drosophila* cu deficiență în PINK1 poate fi restabilită la starea de sănătate prin supraexprimarea proteinei parkin, dar nu și invers [1]. Acest lucru sugerează o cale genetică, cu funcționarea parkin în aval de PINK1.

DJ-1 pare să joace un rol în protejarea împotriva stresului oxidativ, inclusiv cel produs de dopamină [56]. Deficitul de DJ-1 sensibilizează neuronii dopaminei la factorii de stres oxidativ *in vitro* și în creierul intact [1,5]. Supraexprimarea proteinei DJ-1 pare să protejeze împotriva stresurilor oxidative.

**Concluzii.** S-au acumulat dovezi de implicare a stresului oxidativ, disfuncției mitocondriale, excitotoxicității, inflamației și apoptozei în patogeneza BP. Se consideră că o serie de factori etiologici presupuși (genetici, de mediu, endogeni) pot declanșa diferite mecanisme patogene. Este importantă interacțiunea între gene și factorii de mediu și endogeni. Anumite mutații genetice pot crește susceptibilitatea către leziuni neuronale. Au fost determinate și descrise ca fiind implicate în patogeneza BP familiale o serie de gene, desemnate drept PARK și numerotate de la 1 la 15. Proteinele patologice care se sintetizează în urma activității defectuoase a genelor mutante periclitează mecanismele celulare de regenerare și degradare a structurilor proteice patologic modificate, contribuind la apoptoza celulelor dopaminergice, producând pierdere de neuroni dopaminergici în SNc exprimate

clinic prin bradikinezie rigiditate și alte simptome ale BP.

#### Bibliografie

1. Abeliovich A., Beal M.F.: Parkinsonism genes: culprits and clues. *J Neurochem.* 99(4):1062-1072 20066.
2. Allen W.: Inheritance of the shaking palsy. *Arch Intern Med.* 60:424-436 1937.
3. Ascherio A. LeWitt P.A., Xu K., et al.: Parkinson Study Group DATATOP Investigators. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 66(12):1460-1468 2009.
4. Banerjee R., Starkov A.A., Beal M.F., Thomas B.: Mitochondrial dysfunction in the limelight of Parkinson's disease pathogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 1792(7):651-653 2009.
5. Beal M.F.: Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Ann Neurol.* 44 (Suppl 1):S110-S114 1998.
6. Bensinger S.J., Tontonoz P.: A Nurr1 pathway for neuroprotection. *Cell.* 137:26-28 2009.
7. Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G., et al.: Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci.* 3 (12):1301-1306 2000.
8. Bonifati V., Rizzu P., van Baren M.J., et al.: Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science.* 299 (5604):256-259 2003.
9. Brooks D.J.: Detection of preclinical Parkinson's disease with PET. *Geriatrics.* 46 (Suppl 1):25-30 1991
10. Burn D.J., Mark M.H., Playford E.D., et al.: Parkinson's disease in twins studied with 18 F-dopa and positron emission tomography. *Neurology.* 42 (10):1894-1900 1992 1407569.
11. Chartier-Harlin M.-C., Dachsel J., Hulihan M., et al.: EIF4G1 mutations in familial parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 13 (Suppl 3):S145-S146 2009.
12. Clark L.N., Nicolai A., Afridi S., et al.: Pilot association study of the beta-glucocerebrosidase N370S allele and Parkinson's disease in subjects of Jewish ethnicity. *Mov Disord.* 20 (1):100-103 2005 15517591.
13. Clark L.N., Ross B.M., Wang Y., et al.: Mutations in the glucocerebrosidase gene are associated with early-onset Parkinson disease. *Neurology.* 69 (12):1270-1277 200717875915.
14. Cuervo A.M., Wong E.S., Martinez-Vicente M.: Protein degradation, aggregation, and misfolding. *Mov Disord.* 25 (Suppl 1):S49-S54 2010.
15. Dauer W., Kholodilov N., Vila M., et al.: Resistance of alpha-synuclein null mice to the parkinsonian neurotoxin MPTP. *Proc Natl Acad Sci USA.* 99 (22):14524-14529 2002.
16. Dawson T.M., Dawson V.L.: The role of parkin in familial and sporadic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 25 (Suppl 1):S32-S39 2010.
17. Di Fonzo A., Dekker M.C., Montagna P., et al.: FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology.* 72 (3):240-245 2009.
18. Duvoisin R.C., Johnson W.G.: Hereditary Lewy-body parkinsonism and evidence for a genetic etiology of Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2 (4):309-320 1992.
19. Duvoisin R.C., Eldridge R., Williams A., et al.: Twin study of Parkinson disease. *Neurology.* 31:77-80 1981.
20. Farrer M., Gwinn-Hardy K., Muentner M., et al.: A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Hum Mol Genet.* 8:81-85 1999.
21. Farrer M., Chan P., Chen R., et al.: Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol.* 50:293-300 2001 11558785.
22. Farrer M.J., Hulihan M.M., Kachergus J.M., et al.: DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nat Genet.* 41 (2):163-165 2009 19136952.
23. Farrer M., Kachergus J., Forno L., et al.: Comparison of kindreds with parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications. *Ann Neurol.* 55 (2):174-179 2004 14755720.
24. Farrer M.J., Stone J.T., Lin C.H., et al.: Lrrk2 G2385R is an ancestral risk factor for Parkinson's disease in Asia. *Parkinsonism Relat Disord.* 13 (2):89-92 2007.
25. Foroud T., Uniacke S.K., Liu L., et al. Parkinson Study Group: Heterozygosity for a mutation in the parkin gene leads to later onset Parkinson disease. *Neurology.* 60(5):796-801 2003.
26. Fuchs J., Nilsson C., Kachergus J., et al.: Phenotypic variation in a large Swedish pedigree due to SNCA duplication and triplication. *Neurology.* 68 (12):916-922 2007.
27. Funayama M., Hasegawa K., Kowa H., et al.: A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol.* 51 (3):296-301 2002.
28. Gan-Or Z., Giladi N., Rozovski U., et al.: Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology.* 70:2277-2283 2008.
29. Gasser T., Muller-Myhsok B., Wszolek Z.K., et al.: A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet.* 18:262-265 1998.
30. Golbe L.I., Di Iorio G., Bonavita V., et al.: A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 27:276-282 1990.
31. Guzman J.N., Sanchez-Padilla J., Wokosin D., et al.: Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1. *Nature.* 468 (7324):696-700 2010.
32. Gwinn-Hardy K., Mehta N.D., Farrer M., et al.: Distinctive neuropathology revealed by alpha-synuclein antibodies in hereditary parkinsonism and dementia linked to chromosome 4p. *Acta Neuropathol (Berl).* 99 (6):663-672 2000.
33. Hardy J., Cai H., Cookson M.R., et al.: Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann Neurol.* 60 (4):389-398 2006.
34. Hatano Y., Li Y., Sato K., et al.: Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol.* 56 (3):424-427 2004.

35. Haugarvoll K., Wszolek Z.K.: PARK8 LRRK2 parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 6(4):287-294 2006.
36. Healy D.G., Falchi M., O'Sullivan S.S., et al.: International LRRK2 Consortium. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 7 (7):583-590 2008.
37. Hedrich K., Hagenah J., Djarmati A., et al.: Clinical spectrum of homozygous and heterozygous PINK1 mutations in a large German family with Parkinson disease: role of a single hit? *Arch Neurol.* 63 (6):833-838 2006.
38. Henchcliffe C., Beal M.F.: Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol.* 4 (11):600-609 2008.
39. Hicks A.A., Petursson H., Jonsson T., et al.: A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 52 (5):549-555 2002.
40. Hirsch E.C., Hunot S., Faucheux B., et al.: Dopaminergic neurons degenerate by apoptosis in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 14 (2):383-385 1999.
41. Johnson W.G., Hodge S.E., Duvoisin R.: Twin studies and the genetics of Parkinson's disease: A reappraisal. *Mov Disord.* 5:187-194 1990.
42. Kahle P.J., Waak J., Gasser T.: DJ-1 and prevention of oxidative stress in Parkinson's disease and other age-related disorders. *Free Radic Biol Med.* 47 (10):1354-1361 2009.
43. Karamohamed S., DeStefano A.L., Wilk J.B., et al. GenePD Study Group: A haplotype at the PARK3 locus influences onset age for Parkinson's disease: the GenePD study. *Neurology.* 61 (11):1557-1561 2003.
44. Kim Y., Park J., Kim S., et al.: PINK1 controls mitochondrial localization of Parkin through direct phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 377 (3):975-980 2008.
45. Kitada T., Asakawa S., Hattori N., et al.: Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.* 392:605-608 1998.
46. Kopito R.R.: Aggresomes, inclusion bodies and protein aggregation. *Trends Cell Biol.* 10(12):524-530 2000.
47. Kraoua I., Stirnemann J., Ribeiro M.J., et al.: Parkinsonism in Gaucher's disease type 1: ten new cases and a review of the literature. *Mov Disord.* 24:1524-1530 2009 19513999.
48. Krüger R., Kuhn W., Müller T., et al.: Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet.* 18:106-108 1998.
49. Kurian M.A., Zhen J., Cheng S.Y., et al.: Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia. *J Clin Invest.* 119 (6):1595-1603 2009.
50. Langston J.W., Ballard P., Tetrud J.W., Irwin I.: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 219:979-980 1983.
51. Lautier C., Goldwurm S., Dürr A., et al.: Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet.* 82 (4):822-833 2008.
52. Le W., Chen S., Jankovic J.: Etiopathogenesis of Parkinson's disease: A new beginning? *Neuroscientist.* 15:28-35 2009 19008336.
53. Lee B.D., Shin J.H., Van Kampen J., et al.: Inhibitors of leucine-rich repeat kinase-2 protect against models of Parkinson's disease. *Nat Med.* 16 (9):998-1000 2010.
54. Leroy E., Boyer R., Auburger G., et al.: The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature.* 395:451-452 1998.
55. Lesage S., Dürr A., Tazir M., et al.: LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med.* 354:422-423 2006 16436781.
56. Lev N., Ickowicz D., Barhum Y., et al.: DJ-1 protects against dopamine toxicity. *J Neural Transm.* 116 (2):151-160 2009.
57. Liu Z., Meray R.K., Grammatopoulos T.N., et al.: Membrane-associated farnesylated UCH-L1 promotes alpha-synuclein neurotoxicity and is a therapeutic target for Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 106 (12):4635-4640 2009.
58. Lotharius J., Barg S., Wiekop P., et al.: Effect of mutant alpha-synuclein on dopamine homeostasis in a new human mesencephalic cell line. *J Biol Chem.* 277:38884-388942002.
59. MacLeod D., Dowman J., Hammond R., et al.: The familial Parkinsonism gene LRRK2 regulates neurite process morphology. *Neuron.* 52 (4):587-593 2006.
60. Martilla R.J., Kaprio J., Kostenvuo M.D., Rinne U.K.: Parkinson's disease in a nationwide twin cohort. *Neurology.* 38 (1):217-219 1988.
61. Martin H.L., Teismann P.: Glutathione—a review on its role and significance in Parkinson's disease. *FASEB J.* 23 (10):3263-3272 2009.
62. Martinez-Vicente M., Cuervo A.M.: Autophagy and neurodegeneration: when the cleaning crew goes on strike. *Lancet Neurol.* 6 (4):352-361 2007.
63. Matsumine H., Yamamura Y., Kobayashi T., et al.: Early onset parkinsonism with diurnal fluctuation maps to a locus for juvenile parkinsonism. *Neurology.* 50:1340-1345 1998.
64. Mayeux R., Stern Y., Cote L., Williams J.B.W.: Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 34:642-646 1984.
65. Mezey E., Dehejia A.M., Harta G., et al.: Alpha synuclein is present in Lewy bodies in sporadic Parkinson's disease. *Mol Psychiatry.* 3 (6):493-499 1998.
66. Mitsui J., Mizuta I., Toyoda A., et al.: Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol.* 66:571-576 2009.
67. Mjones H.: Paralysis agitans. A clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol.* 54:1-1951949.
68. Morgan N.V., Westaway S.K., Morton J.E., et al.: PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet.* 38 (7):752-754 2006.
69. Mortiboys H., Thomas K.J., Koopman W.J., et al.: Mitochondrial function and morphology are impaired

- red in parkin-mutant fibroblasts. *Ann Neurol.* 64 (5):555-5652008.
70. Muentner M.D., Forno L.S., Hornykiewicz O., et al.: Hereditary form of parkinsonism-dementia. *Ann Neurol.* 43:768-781 1998.
71. Najim al-Din A.S., Wriekat A., Mubaidin A., et al.: Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand.* 89 (5):347-352 1994.
72. Narendra D., Tanaka A., Suen D.F., Youle R.J.: Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol.* 183 (5):795-803 2008.
73. Ng C.H., Mok S.Z., Koh C., et al.: Parkin protects against LRRK2 G2019S mutant-induced dopaminergic neurodegeneration in *Drosophila*. *J Neurosci.* 29 (36):11257-11262 2009.
74. Nichols W.C., Pankratz N., Hernandez D., et al. Parkinson Study Group-PROGENI investigators: Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease. *Lancet.* 365 (9457):410-412 2005.
75. Nicklas W.J., Youngster S.K., Kindt M.V., Heikkilä R.E.: MPTP, MPP+ and mitochondrial function. *Life Sci.* 40:721-729 1987.
76. Orsucci D., Caldarazzo Lenco E., Mancuso M., Siciliano G.: POLA1-related and other "Mitochondrial Parkinsonisms": an overview. *J Mol Neurosci.* 44 (1):17-24 2011.
77. Outeiro T.F., Kontopoulos E., Altmann S.M., et al.: Sirtuin 2 inhibitors rescue alpha-synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease. *Science.* 317 (5837):516-519 2007.
78. Paisan-Ruiz C., Bhatia K.P., Li A., et al.: Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol.* 65 (1):19-23 2009.
79. Pan T., Kondo S., Le W., Jankovic J.: The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain.* 131:1969-1978 2008.
80. Pankratz N., Nichols W.C., Uniacke S.K., et al. Parkinson Study Group: Significant linkage of Parkinson disease to chromosome 2q36-37. *Am J Hum Genet.* 72 (4):1053-1057 2003a 12638082.
81. Pankratz N., Nichols W.C., Uniacke S.K., et al. Parkinson Study Group: Genome-wide linkage analysis and evidence of gene-by-gene interactions in a sample of 362 multiplex Parkinson disease families. *Hum Mol Genet.* 12 (20):2599-2608 2003b.
82. Pavese N., Khan N.L., Scherfler C., et al.: Nigrostriatal dysfunction in homozygous and heterozygous parkin gene carriers: an 18 F-dopa PET progression study. *Mov Disord.* 24 (15):2260-2266 2009.
83. Perry T.L., Godin D.V., Hansen S.: Parkinson's disease: a disorder due to nigral glutathione deficiency?. *Neurosci Lett.* 33:305-310 1982.
84. Plun-Favreau H., Gandhi S., Wood-Kaczmar A., et al.: What have PINK1 and HtrA2 genes told us about the role of mitochondria in Parkinson's disease? *Ann. NY Acad Sci.* 1147:30-36 2008.
85. Polymeropoulos M.H., Higgins J.J., Golbe L.I., et al.: Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science.* 274:1197-1199 1996 8895469.
86. Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., et al.: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 276:2045-2047 1997 9197268.
87. Pramstaller P.P., Schlossmacher M.G., Jacques T.S., et al.: Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol.* 58 (3):411-422 2005.
88. Przedborski S.: Inflammation and Parkinson's disease pathogenesis. *Mov Disord.* 25(Suppl 1):S55-S57 2010.
89. Rosenbloom B., Balwani M., Bronstein J.M., et al.: The incidence of Parkinsonism in patients with type 1 Gaucher disease: Data from the ICGG Gaucher Registry. *Blood Cell Mol Dis.* 46 (1):95-102 2011.
90. Samaranch L., Lorenzo-Betancor O., Arbelo J.M., et al.: PINK1-linked parkinsonism is associated with Lewy body pathology. *Brain.* 133 (Pt 4):1128-1142 2010.
91. Schapira A.H.V., Cooper J.M., Dexter D., et al.: Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 54:823-827 1990.
92. Schapira A.H.: Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 7:97-109 2008 18093566.
93. Schneider S.A., Paisan-Ruiz C., Quinn N.P., et al.: ATP13A2 mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord.* 25 (8):979-984 2010.
94. Schwarzschild M.A., Schwid S.R., Marek K., et al. Parkinson Study Group PRECEPT Investigators: Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 65 (6):716-723 2008.
95. Seidel K., Schöls L., Nuber S., et al.: First appraisal of brain pathology owing to A30P mutant alpha-synuclein. *Ann Neurol.* 67 (5):684-689 2010 20437567.
96. Sharma M., Mueller J.C., Zimprich A., et al. European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease (GSPD): The sepiapterin reductase gene region reveals association in the PARK3 locus: analysis of familial and sporadic Parkinson's disease in European populations. *J Med Genet.* 43 (7):557-562 2006.
97. Shiba K., Arai T., Sato S., et al.: Parkin stabilizes PINK1 through direct interaction. *Biochem Biophys Res Commun.* 383 (3):331-335 2009.
98. Sian J., Dexter D.T., Lees A.J., et al.: Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol.* 36:348-355 1994.
99. Sidransky E., Nalls M.A., Aasly J.O., et al.: Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 361 (17):1651-1661 2009.
100. Singleton A.B., Farrer M., Johnson J., et al.: alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science.* 302 (5646):841 2003.
101. Spillantini M.G., Schmidt M.L., Lee V.M.Y., et al.: alpha-Synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 388:839-840 1997.



102. Sulzer, D., Bogulavsky, J., Larsen, K.E., Behr, G., Karatekin, E., Kleinman, M.H., et al., 2000. Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles. *Proc Natl Acad Sci USA* 97, 11869–11874.

103. Tsang A.H., Chung K.K.: Oxidative and nitrosative stress in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*. 1792 (7):643-650 2009.

104. Valente E.M., Abou-Sleiman P.M., Caputo V., et al.: Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 304 (5674):1158-1160 2004 15087508.

105. Valente E.M., Brancati F., Ferraris A., et al.: PARK6-linked parkinsonism occurs in several European families. *Ann Neurol*. 51 (1):14-18 2002 11782979.

106. Vilariño-Güell C., Ross O.A., Ansly J.O., et al.: An independent replication of PARK 16 in Asian samples. *Neurology*. 75 (24):2248-2249 2010 21172849 Ward et al., 1983).

107. Waters C.H., Miller C.A.: Autosomal dominant Lewy body parkinsonism in a four-generation family. *Ann Neurol*. 35:59-64 1994.

108. Weisskopf M.G., O'Reilly E., Chen H., et al.: Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 166 (5):561-567 2007.

109. Wider C., Wszolek Z.K.: Rapidly progressive familial parkinsonism with central hypoventilation, depression and weight loss (Perry syndrome) – a literature review. *Parkinsonism Relat Disord*. 14 (1):1-7 2008.

110. Zarranz J.J., Alegre J., Gomez-Esteban J.C., et al.: The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol*. 55 (2):164-173 2004.

111. Zhou C., Huang Y., Przedborski S.: Oxidative stress in Parkinson's disease: a mechanism of pathogenic and therapeutic significance. *Ann NY Acad Sci*. 1147:93-104 2008.

## SIMPTOME NON-MOTORII ALE PACIENȚILOR CU BOALA PARKINSON. SINTEZĂ

Lilia Rotaru – dr. în șt. med., conf. cercet.,  
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

069229543, liliarotaru@yahoo.com

### Rezumat

De rând cu simptomele motorii, pacienții cu boala Parkinson au și simptome nonmotorii. Uneori ele reprezintă acuza de bază în BP. Odată cu avansarea bolii, simptomele nonmotorii devin mai frecvente și pot constitui cele mai supărătoare simptome. Distribuția simptomelor nonmotorii corespund modelului Braak [20] de evoluție a bolii. Din studiile pacienților cu BP reiese că cei mai importanți trei factori care au impact asupra calității vieții sunt depresia, tulburările de somn și simțul gradului scăzut de independență, ceea ce indică importanța simptomelor non-motorii ale BP.

**Cuvinte-cheie:** boala Parkinson, simptome non-motorii, calitatea vieții

### Summary. Non-motor symptoms of patients with parkinson disease. Synthesis

Along with motor symptoms, patients with Parkinson's disease also experience non-motor symptoms. Sometimes they are the core complaints in PD. With the progression of the disease, non-motor symptoms become more common and can be the most troublesome symptoms. The distribution of non-motor symptoms corresponds to the Braak model [20] of disease progression. From the studies of PD patients, the three most important factors that impact the quality of life, are depression, sleep disturbance and a low degree of independence, which indicate the importance of PD's non-motor symptoms.

**Key words:** Parkinson's disease, non-motor symptoms, quality of life

### Резюме. Невигательные симптомы пациентов с заболеванием паркинсона. Синтез

Наряду с двигательными симптомами, пациенты с болезнью Паркинсона также испытывают не двигательные симптомы. Иногда они являются основными жалобами в ЗП. С прогрессированием заболевания не двигательные симптомы становятся более распространенными и могут быть самыми неприятными симптомами. Распределение не двигательных симптомов соответствует модели Браак [20] прогрессирования заболевания. Из исследований пациентов с ЗП тремя наиболее важными факторами, влияющими на качество жизни, являются депрессия, нарушение сна и низкая степень независимости, которые указывают на важность не двигательных симптомов ЗП.

**Ключевые слова:** заболевание Паркинсона, не двигательные симптомы, качество жизни

### Introducere

În timp ce simptomele motorii ale bolii Parkinson domină tabloul clinic - și chiar definesc sindromul parkinsonian - mulți pacienți cu BP au și alte acuze care au fost clasificate ca și nonmotorii [29]. Acestea includ oboseala, depresia, anxietatea, tulburările de somn, constipația, disfuncția vezicii urinare și alte tulburări autonome (sexuale, gastro-intestinale), precum și acuzele de ordin sensorial, inclusiv durerea. Hipotensiunea ortostatică poate duce la sincopă. Modificările comportamentale și psihice includ modificări ale dispoziției, lipsa de motivație sau apatia, încetinirea în gândire (bradyphrenia) și o capacitate cognitivă în scădere. Într-un sondaj efectuat asupra pacienților cu BP nondemenți, s-a constatat că simptomele nonmotorii (SNM) apar la majoritatea pacienților (*tab. 1*). Atât formele genetice, cât și cele sporadice ale BP se asociază cu SNM [79]. Există chiar sugestia că prezența simptomelor nonmotorii care apar frecvent la pacienții cu BP, dar fără nici unul dintre semnele cardinale ale BP, pot fi considerate parte din spectrul aceleiași boli [87]. Lang (2011) utilizează termenul premotor pentru simptomele nonmotorii care fac parte din BP și preced simptomele motorii. Acest lucru se bazează pe ipoteza Braak. Braak și colegii săi estimează că boala (patologia neuronilor Lewy) începe în sistemul olfactiv și autonom cu aproximativ 20 de ani înainte de debutul simptomelor motorii ale BP, generând multiple simptome nonmotorii [63].

Tabelul 1

**Frecvența simptomelor nonmotorii în boala Parkinson. Date din: Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16:507-510**

Simptome	Frecvența
Depresia	36%
Anxietatea	33%
Fatigabilitatea	40%
Tulburările de somn	47%
Simptomele senzoriale	63%
Simptomele non-nonmotorii	12%

Un studiu italian mare, cu 1072 pacienți cu BP a constatat că 98,6% dintre pacienții cu BP au raportat prezența SNM [13]. Cele mai frecvente au fost: oboseala (58%), anxietatea (56%), durerile în picioare (38%), insomnia (37%), urgența urinară și nicturia (35%), hipersalivarea (31%) și dificultățile de menținere a concentrației (31%). Numărul mediu de SNM per pacient a fost de 7,8 (interval, 0-32). SNM din domeniul psihiatric au fost cele mai frecvente (67%). Frecvența SNM a crescut împreună cu durata bolii și severitatea bolii. De multe ori un simptom nonmotor

este cel mai supărător. Ajutarea pacienților cu BP în a face față acestor dificultăți este la fel de importantă ca și ajustarea terapiei pentru a asigura controlul asupra simptomelor motorii. În plus, medicamentele antiparkinsoniene induc frecvent efecte nedorite și agravează astfel de plângeri. Și așa-numitele "off-uri" senzoriale sunt adesea subapreciate, dar sunt, de obicei, o sursă mai mare de disconfort decât stările "off" motorii. Simptomele non-motorii pot deveni dizabilitante odată cu creșterea duratei bolii.

Simptomele nonmotorii foarte frecvent pot fi acuzate de bază în BP. La 91/433 (21%) dintre pacienții cu BP confirmată morfopatologic, au fost prezente simptome nonmotorii, dintre care cele mai frecvente au fost durerea (53%), disfuncția urinară (16,5%) și anxietatea sau depresia (12%) [107]. Prezența simptomelor nonmotor a fost asociată cu un diagnostic întârziat al BP. Acești pacienți au fost diagnosticați eronat inițial și au fost direcționați către chirurghi ortopezi sau reumatologi și nu către neurologi. Comparând pacienții cu BP recent diagnosticați cu un grup control, Miller și colegii (2011) [103] au descoperit un număr statistic semnificativ mai mare de simptome autonome și senzoriale în grupul BP, în special tulburări de olfacție, urinare, salivare, constipație și plângeri senzoriale.

Odată cu avansarea BP, simptomele nonmotorii devin mai frecvente și pot deveni simptomele majore și cele mai supărătoare [65]. În plus, medicamentele pentru tratarea simptomelor motorii ale BP pot determina simptome nonmotorii, inclusiv probleme de control al impulsurilor, confuzie, halucinații și psihoze paranoide. Problemele comportamentale, starea de spirit și cele cognitive se pot dezvolta ca și complicații ale intervenției chirurgicale pentru BP, cum ar fi stimularea cerebrală profundă [152]. Distribuția simptomelor nonmotorii ca și parte a BP se potrivesc cu modelul localizării neuronilor Lewy descrise de Braak [20]. Doi factori de risc proeminenți pentru mortalitatea în BP sunt: simptomele nonmotorii de psihoză și demență [48].

### SIMPOTEMELE SENZORIALE

**Durerea.** O durere constantă, plictisitoare în membrul afectat inițial poate fi prima acuză. Disconfortul în umăr și braț este un simptom comun în trecut în BP și este adesea atribuit în mod incorect bursitei sau unui umăr înghețat. Când durerea apare în șold sau picior, aceasta este adesea atribuită artritei, în timp ce aceasta ar putea fi un simptom al BP. Faptul că această durere se datorează BP este confirmat de ameliorarea ei cu medicamente antiparkinsoniene. Odată ce se realizează dozarea adecvată, indiferent dacă mobilitatea este restabilită sau nu, această durere

de obicei se reduce. Desigur, pacienții cu BP pot avea și o boală articulară, astfel încât, dacă durerea persistă, pacienții necesită investigații adecvate.

Tabelul 2

**Simptomele senzoriale în boala Parkinson**

1. Durere
2. Parestezii
3. Amorțeli
4. Arsură
5. Acatizie
6. Sindromul picioarelor neliniștite
7. Hiposmie
8. Urgența de a urina

O altă plângere inițială, în special în cazul pacienților mai tineri, pot fi crampele distonice dureroase la nivelul picioarelor, mai ales la mersul pe jos. Rareori, crampe dureroase similare pot apărea în mâini. În timpul crampelor, poate fi văzută extensia degetului mare sau înțepenirea degetelor mici. În studiile recente, aproximativ două treimi dintre pacienți prezintă durere cronică [32]. Atunci când pacienții cu BP dezvoltă fluctuații și diskinezie, durerea poate deveni o trăsătură majoră. Distonia “off” este adesea dureroasă. Aceasta se poate manifesta prin crampe dureroase dimineața devreme, afectând în special picioarele. Crampe distonice dureroase similare pot apărea în timpul perioadelor “off” din timpul zilei și pot fi foarte deranjante. Unii pacienți pot prezenta dureri generalizate în perioadele “off”, de multe ori o durere profundă, uneori cu caracter arzător. Ele dispar atunci când pacientul este indus în faza “on” prin medicamente adecvate. Durerea “off” poate fi o indicație pentru utilizarea preparatelor de levodopa cu acțiune rapidă, sau a injecțiilor salvatoare cu apomorfina.

**Arsura, amorțeala și parestezia.** Alte simptome senzoriale specifice, cum ar fi arsuri, amorțeală și parestezii, sunt mai puțin frecvente în BP. Cu toate acestea, unii pacienți pot descrie parestezie nonspecifică în membrele afectate, dar semnele obiective nu sunt evidente. Foarte rar pacienții pot avea tulburări senzoriale în legătură cu tratamentul cu levodopa, în absența distoniei. Terapia electroconvulsivă (TEC) poate fi eficientă în atenuarea problemei. În cazul în care durerea din BP se produce în timpul unei faze “off” sau datorită parkinsonismului, trebuie crescută doza medicamentelor pentru a evita stările “off”. Dacă durerea apare în timpul distoniei de vârf de doză, dozele trebuie micșorate. Dacă durerea este secundară administrării agonistului de levodopa sau a dopaminei, este necesară reducerea sau eliminarea agentului cauzal. Ocazional, agonistii de dopamină derivați de ergot – bromocriptina și pergolidul – pot

provoaca o durere arzătoare cu sectoare de inflamație ale pielii pe diferite părți ale corpului, cunoscută sub numele de “focul Sfântului Anthony”. Dacă se întâmplă acest lucru, agonistul trebuie suspendat.

**Acatizia.** Un simptom comun senzorial este acatizia sau un sentiment de neliniște internă. Aceasta se concentrează uneori asupra picioarelor cu parestezii inconfortabile și nevoia de a le mișca pentru a obține o ușurare, caz în care se poate numi chiar adevărat sindrom al picioarelor neliniștite. De cele mai multe ori, există un sentiment de disconfort interior generalizat, neliniște, care necesită mers pe jos pentru ușurare, și atunci acatizia este cel mai potrivit termen pentru a descrie această stare. Acatizia poate fi acuză cu care se prezintă un pacient cu BP. Atât sindromul picioarelor neliniștite, cât și acatizia pot răspunde terapiei de substituție cu dopamină. Acatizia poate apărea și în timpul perioadei “off”. Poate fi dificil să se facă o distincție între acatizie și sindromul picioarelor neliniștite. Probabil, acatizia apare mai frecvent în BP decât este recunoscută. Aceasta poate fi o plângere senzorială a bolii însăși sau un efect advers al levodopei. Lang și Johnson [86] au constatat că 86% dintre pacienții specifici anchetați au avut această plângere subiectivă. La majoritatea pacienților, aceasta a apărut după introducerea medicamentelor antiparkinsoniene, dar un număr mic a prezentat acest simptom și până la începutul tratamentului pentru BP. Este posibil ca levodopa și alți agenți antiparkinsonieni să contribuie, la apariția acestei acuze, deoarece a apărut și la pacienții cu distonie primară după inițierea acestor medicamente dopaminergice.

**Sindromul picioarelor neliniștite (SPN)** este întâlnit destul de des la pacienții cu BP. Într-un studiu, 24% dintre pacienții cu BP au avut SPN [115]. SPN constă din senzații neplăcute la nivelul picioarelor, în special în timpul șederii și relaxării seara, și dispăre în timpul sau după mersul pe jos. Este sau nu SPN-ul un epifenomen al BP (ambele reacționează la dopaminergice), nu este clar. La fel ca în BP, în SPN sporadic, legarea transportorului de dopamină este redusă în striat [38]. SPN sporadic și familial răspund la tratamentul cu agonisti ai dopaminei și levodopa, dar în același timp aceste medicamente pot provoca o agravare a simptomelor picioarelor neliniștite, așa numitul fenomen de augmentare – senzații mai severe, care apar mai devreme în timpul zilei și se răspândesc în alte părți ale corpului. Acest fapt crește posibilitatea ca unele cazuri de SPN la pacienții cu BP să fie rezultatul acțiunii medicamentelor dopaminergice utilizate pentru tratamentul BP. Opioidul sunt eficiente în tratarea SPN și a mișcărilor periodice în somn, fie la pacienții cu BP, fie în SPN sporadic și familial, și aceștia pot fi utilizați în siguranță în BP. Propoxife-

nul, oxycodona, tramadolul și metadona sunt eficiente fără a cauza augmentare [135].

**Hiposmia.** De obicei pacienții nu acuză senzația mirosului scăzut, dar dacă este testată olfacția, la majoritatea pacienților cu BP se detectează olfacție scăzută. Într-un studiu, 45% dintre pacienți au fost cu anosomie, 51,7% – cu hiposmie și doar 3,3% – cu normosmie [59]. Aceasta indică faptul că 96,7% dintre pacienții cu BP prezintă o pierdere olfactivă semnificativă în comparație cu subiecții normosmi tineri. Această cifră scade totuși la 74,5%, în funcție de normele legate de vârstă. Hiposmia precede adesea apariția simptomelor motorii [60] și este studiată pentru a determina dacă poate fi un semn predictiv de apariție a BP în viitor. Hiposmia are o valoare predictivă mai mare decât disfuncția executivă [118]. Un studiu al bărbaților tineri, arată că hiposmia poate prezice BP cu până la 4 ani înainte de apariția caracteristicilor motorii ale bolii [126], iar un studiu morfopatologic a arătat că pacienții cu o reducere mai mare a mirosului au mai multe șanse de a avea corpi Lewy la autopsie [125]. O problemă în calitate de test predictive, este că hiposmia nu este specifică; olfacția este redusă și în alte boli neurodegenerative, inclusiv în degenerarea corticobazală [114]. Hiposmia a fost asociată cu deficitul de dopamină striatală [158], dar a arătat o corelație mai bună cu activitatea colinergică scăzută în zonele corticale și limbice [18].

#### DISFUNȚIILE AUTONOME: DISFUNȚII ALE VEZICII URINARE ȘI SEXUALE

Pacienții cu BP se plâng adesea de disfuncție gastrointestinală, urinară, cardiovasculară, termoregulatorie și sexuală, în comparație cu o populație de control, cu cele mai mari diferențe în domeniul gastro-intestinal și urinar [149]. Aceste simptome s-au dovedit a fi în creștere odată cu vârsta, severitatea bolii și utilizarea medicamentelor.

Disfuncțiile autonome la pacienții cu BP pot fi segregate în probleme urogenitale și cele care afectează alte funcții, cum ar fi tensiunea arterială, tractul gastro-intestinal și pielea (*tab. 3*).

Tabelul 3

#### Disfuncția autonomă în boala Parkinson

- |                                 |
|---------------------------------|
| 1. Probleme ale vezicii urinare |
| 2. Disfuncție sexuală           |
| 3. Hipotensiunea                |
| 4. Tulburări gastro-intestinale |
| 5. Seboreea                     |
| 6. Transpirații                 |
| 7. Rinoreea                     |
| 8. Balonarea abdominală         |

**Disfuncția vezicii urinare și sexuală.** Prevalența simptomelor vezicii urinare la pacienții cu BP este

ridicată; cea mai frecventă plângere este nicturia urmată de urinarea frecventă și urgența de a urina [157]. Desigur, pacienții cu BP sunt de obicei de vârstă la care problemele legate de prostată la bărbați și incontinența de stres la femei pot să apară oricum. Dar BP în sine afectează controlul vezicii urinare, datorită hiperreflexiei detrusorului. Ca urmare, contracțiile precoce neinhibitate ale vezicii urinare determină frecvența și urgența de a urina, care pot fi deosebit de supărătoare pe timpul nopții și în perioadele “off”. Araki și Kuno (2000) [11] au evaluat funcția de golire a vezicii urinare la 203 pacienți consecutivi cu BP și au constatat că 27% au avut disfuncție simptomatică de golire. Gravitatea sa corelează cu severitatea BP și nu cu durata bolii, vârsta sau sexul.

Obstrucția prostatică poate contribui la agravarea problemei. Adevărata incontinență neurogenă la cineva cu parkinsonism sugerează diagnosticul de atrofie multisistemică (AMS) [142]. În acest caz, studiile electromiografice ale sfîcterului prezintă de obicei semne de denervare datorită implicării nucleului Onuf din maduva sacrală, ceia ce nu apare la BP.

Diagnosticul de mărire semnificativă a prostatei în BP este dificil, iar prostatectomia duce deseori la rezultate dezastruoase. Prostatectomia trebuie luată în considerare numai în cazul celor cu obstrucție dovedită a fluxului de evacuare. Un test simplu de screening la pacienții cu BP este estimarea neinvazivă cu ultrasunete a volumului rezidual post-micturic și măsurarea mecanică simplă a debitului urinar. Dacă există un volum rezidual semnificativ după urinare (> 100 ml) sau dacă debitul este redus, poate fi vorba despre obstrucția evacuării vezicii urinare și sunt necesare investigații ulterioare prin studii urodinamice mai ample, plus alte teste urologice. Dacă nu există un volum rezidual semnificativ sau o reducere a debitului, frecvența urinară și urgența pot fi combătute cu un medicament antimuscarinic periferic, cum ar fi oxibutinina (Driptan), 5-10 mg pe timp de noapte sau de 5 mg de trei ori pe zi. Aportul de lichide ar trebui redus noaptea. Un antidepresiv triciclic cu proprietăți anticholinergice, cum ar fi amitriptilina, poate ajuta nu numai prin acțiunile sale sedative, dar și prin reducerea iritabilității vezicii urinare. Desmopresina intranasal seara poate, de asemenea, reduce nocturua.

Impotența la pacienții de sex masculin cu BP provoacă disconfort ambilor parteneri. BP în sine nu produce, în mod normal, impotență, dar aceasta este o plângere precoce comună în AMS. Pierderea libidoului și eșecul de a obține sau de a susține erecțiile pot avea și alte cauze în această grupă de vârstă, fie psihologică, vasculară, hormonală sau neurogenică și este necesară o investigație adecvată. Unele medicamente antidepresive, inhibitori de monoaminoxidază și

medicamente antihipertensive pot afecta performanța sexuală. Eșecul erecției poate fi depășit printr-o varietate de medicamente intravenoase sau orale, cum ar fi sildenafilul (Viagra) [160]. Sildenafilul poate fi eficient în tratamentul disfuncției erectile atât la BP cât și la AMS, dar, poate exacerba hipotensiunea în AMS [73]. Simptomele BP nu sunt influențate, dar a fost raportat un beneficiu colateral de reducere a diskineziei [143]. Hipersexualitatea, în special la bărbați, este un efect secundar rar și inacceptabil al terapiei de substituție a dopaminei în BP, atât cu agoniști de levodopa, cât și cu dopamină și, de obicei, necesită reducerea dozelor medicamentelor antiparkinsoniene.

Levodopa în sine poate afecta funcția vezicii urinare [23]. Într-un studiu al pacienților cu BP levodopa-naivi, testul acut cu carbidopa / levodopa 50/200 mg, a înrăutățit semnificativ hiperactivitatea vezicii urinare (hiperactivitatea detrusorului) și capacitatea vezicii urinare (32% și, respectiv, 22%). Când testul acut a fost repetat după 2 luni de tratament cu levodopa, a existat o îmbunătățire a funcției vezicii urinare. Comparativ cu valorile obținute anterior, activitatea și capacitatea vezicii urinare au crescut cu 93% și respectiv 33%. În plus, senzația de umplere a vezicii urinare a avut o îmbunătățire de 120%.

#### ALTE SIMPTOME AUTONOME

Degenerarea cu corpi Lewy afectează sistemul nervos autonom în cadrul BP. Atât neuronii ganglionilor simpatici, cât și plexurile parasimpatice mezenteric și cardiac pot fi implicați. Nervii simpatici postganglionari ai cordului degenerază devreme în cursul bolii și într-o manieră centripetală, cu acumulare de sinucleină, nu numai în BP, ci și la persoane cu corpi Lewy ocazionali [113]. Pierderea acestor neuroni simpatici se reflectă în absorbția cardiacă a 123I-meta-iodobenzilguanidinei (MIBG), un analog fiziologic al norepinefrinei, la pacienții cu BP și demența cu corpi Lewy [108]. În contrast, fibrele simpatici postganglionare rămân intacte în AMS și, astfel, absorbția MIBG în AMS este normală. Nucleele centrale autonome, cum ar fi cele ale hipotalamusului și nucleul motor dorsal al vagului, pot fi de asemenea afectate în degenerarea cu corpi Lewy.

*Ortostaza:* Controlul tensiunii arteriale poate fi compromis de insuficiența simpatică cu vasoconstricție și volum intravascular necorespunzător. Pre-sincope și pierderea conștienței în timpul ortostațiunii (sincopă posturală) pot apărea datorită hipotensiunii ortostatice (HO). HO poate provoca, de asemenea, oboseală și slăbiciune indusă postural, încețoșarea vederii, durere și îcordare în regiunea gâtului și umărului. Hipotensiunea poate apărea, de asemenea, postprandial datorită vasodilatației gastrointestinale.

Levodopa, agoniștii dopaminergici și selegilina pot agrava hipotensiunea posturală. Oka și colegii [109] au comparat pacienții cu BP cu și fără HO și au descoperit o asociere mai mare cu sexul masculin, vârsta mai înaintată, durata mai lungă a bolii, fenotipul bolii cu instabilitate posturală și tulburări de mers, scorurile mici la examinarea MMSE și cu halucinațiile vizuale. Captarea 123I-MIBG în cord a fost mai scăzută la pacienții cu HO. Hipotensiunea posturală apărută timpuriu în cursul bolii este, bineînțeles, unul dintre semnele distinctive ale AMS, astfel că această acuză poate pune la îndoială diagnosticul de BP. Severitatea hipotensiunii posturale în BP rar este la fel de gravă ca cea observată în AMS. Cu toate acestea, tratamentul ar putea fi necesar. Un antagonist selectiv al dopaminei periferice, cum ar fi domperidona, uneori ajută, la fel ca și creșterea aportului de lichide și sare, precum și o înclinare a corpului în timpul nopții, care reduce poliuria nocturnă. Administrarea intranasală de desmopressină (5-40 μg) pe timp de noapte reduce de asemenea poliuria nocturnă, dar poate provoca hiponatremie. Ar putea fi necesară o doză mică de fludrocortizonă (0,1-0,5 mg) (pentru sporirea retenției de sare) sau midodrină (un agonist selectiv) (2,5-5 mg de trei ori pe zi) pentru a menține o presiune sangvină adecvată. S-a constatat că piridostigmina îmbunătățește hipotensiunea ortostatică, probabil datorită creșterii neurotransmisiei ganglionare simpatică [136].

*Problemele gastrointestinale* provoacă dizabilități semnificative în BP. Disfagia se datorează, în principal, controlului muscular masticator și orofaringian redus, ceea ce face dificilă mestecarea și propulsarea bolusului alimentar în faringe și esofag. Mâncarea moale este mai ușor de manevrat, iar medicamentele antiparkinsoniene îmbunătățesc înghițirea. Eșecul parasimpatic poate contribui la problemele gastro-intestinale în BP, determinând întârzierea motilității esofagiene și gastrice. Senzația de balonare, indigestia și refluxul gastric sunt frecvente în BP. O serie de factori contribuie la golirea gastrică întârziată, incluzând imobilitatea, insuficiența parasimpatică, constipațiile și medicamentele antiparkinsonice (anticholinergicele și agoniștii dopaminergici). Levodopa este absorbită în intestinul subțire superior, astfel încât staza gastrică poate încetini sau împiedica asimilarea levodopei, ducând la "întârzieri" și la "no-on" (eșecuri de doză) după doze orale unice (fie există un interval de latență excesiv înainte de a acționa medicamentul, fie el nu acționează defel).

Constipația este o altă acuză frecventă în BP [80] și este și ea multifactorială. Iarși, imobilitatea, medicamentele, reducerea consumului de lichide și alimente și implicarea parasimpatică, care prelungesc timpul de tranzit al colonului, pot contribui la apa-

riția constipației. În plus, funcționarea defectuoasă a mușchilor striati ai planșeului pelvin datorită BP în sine, poate face dificilă evacuarea intestinului. Constipația poate exacerba staza gastrică. Medicamentele anticholinergice trebuie sistate și introduse exercițiile fizice. Rolul levodopei în provocarea sau tratarea constipației este incert. De obicei, acest medicament nu ameliorează problema, în timp ce unii pacienți cred că o agravează. Constipația este ameliorată prin aportul adecvat de lichide, fructe, legume, fibre și lactuloză (10-20 g/zi) sau alte laxative ușoare. Pyridostigmina, prin creșterea tonusului parasimpatic poate, de asemenea, ajuta la creșterea peristaltismului și tratamentul constipației. Pentru pacienții care au balonare abdominală din cauza suprimării peristaltismului în faza “off”, ajustarea tratamentului cu levodopa sau alte dopaminergice este benefică.

Excesul de sebum (seborrhea) se datorează, probabil, mai mult imobilității faciale, ceea ce duce la supraproducție. Pielea grasă contribuie la dermatita seboreică și mătreața. Blefarita este, de asemenea, datorită scăderii clipitului. Pot ajuta picăturile cu lacrimi artificiale.

Excesul de transpirație poate fi o problemă, în special sub forma transpirațiilor bruște (crize de transpirații). Acestea par să apară ca parte a unui fenomen “off” [121].

Salivarea excesivă (sialorhea) se datorează mai degrabă eșecului de înghițire a salivei decât supraproducției. Curgerea salivei poate fi micșorată prin utilizarea gumei de mestecat (ajută, de asemenea și celor cu gura uscată) sau prin utilizarea medicamentelor anticholinergice cu acțiune periferică (glicopirrolatul, propanthelinele). În cazul în care acestea nu ajută, se utilizează injecțiile intraparotidice cu toxina botulinică B [111].

Rinoreea nu este rară în cazul pacienților cu PD și a fost raportată că apare la aproape 50% pacienți [49]. Pacienții cu BP cu rinoree sunt mai în vârstă și au un stadiu mai mare Hoehn și Yahr. Durata bolii nu a fost diferită la cei cu și fără rinoree. Majoritatea pacienților cu rinoree au raportat că simptomul se înrăutățește în timpul alimentației.

### INSUFICIENȚA RESPIRATORIE

Tulburările respiratorii, cum ar fi dispneea, pot apărea ca și simptom al BP la anumiți pacienți, preponderent în timpul perioadei “off”. De asemenea, poate să apară ca o complicație a distoniei, de obicei a distoniei de vârf de doză [22], precum și la administrarea unori agonști ai dopaminei, în special a pergolidului. În așa caz îndepărtarea medicamentului incriminat este necesară. Dispneea de fază “off” este dificil de tratat, cu excepția încercării de a menține pacientul

cât mai mult timp în faza “on”. În ciuda senzației de dispnee, saturația cu oxigen nu este afectată, deoarece pacientul are un oftat voluntar sau o respirație mai profundă voluntară atunci când simte că nu poate respira. În unele forme de sindroame parkinsonism-plus pot avea loc apnee adiționale care pun în pericol viața, cum ar fi în: parkinsonismul postencefalitic [39], demența frontotemporală [31, 92], boala Joseph (SCA3) [82] și alte sindroame parkinsoniene familiale [116].

### DIFICULTĂȚILE NOCTURNE ȘI SOMNOLENȚA ÎN TIMPUL ZILEI

Tabelul 4 prezintă unele dintre problemele de somn observate în BP. Pacienții au adesea nopți perturbate din mai multe motive. Problema cea mai frecventă este dificultatea de menținere a somnului (așa-numita fragmentare a somnului). Trezirile frecvente pot fi cauzate de reapariția tremurului în stadiile mai superficiale de somn, dificultățile de întoarcere în pat din cauza akineziei nocturne, ca rezultat al epuizării efectului medicamentelor dopaminergice administrate în timpul zilei, precum și de nocturie. În plus, mișcărilor periodice ale picioarelor în somn (uneori asociate cu picioarele neliniștite), mioclonusul nocturn fragmentar, apneea de somn, tulburările comportamentale ale somnului REM (probleme motorii intense și problemele comportamentale) și parasomniile (halucinații nocturne și somnambulismul nocturn cu comportament perturbator) pot conduce la întreruperea somnului în BP. Inversarea ritmului de somn cu adormirea la apusul soarelui este, de asemenea, obișnuită în BP [16]. Multe dintre aceste tulburări de somn apar mai frecvent la pacienții cu BP decât la alte populații de aceeași vârstă. Ca urmare, pacienții cu BP și îngrijitorii lor se confruntă cu nopți perturbate, ceea ce conduce la o calitate proastă a vieții și un parkinsonism mai exprimat a doua zi. De fapt, de rând cu depresia, somnul rău este un factor major în evaluarea de către pacientul cu BP a calității vieții (QoL) [147]. Un somn nocturn bun reduce severitatea parkinsonismului în timpul zilei și mulți pacienți comentează beneficiile somnului, descriind o mobilitate mai bună în dimineața după o noapte liniștită. Într-adevăr, pacienții cu beneficii semnificative după somn ar putea să nu necesite medicamente antiparkinsoniene timp de câteva ore după ce se trezesc și unii pacienți cu BP consideră că un somn nocturn calitativ “încarcă bateriile.” Aceștea sunt pacienții cu debut tânăr al bolii cu mutații în gena parkin, care prezintă, de obicei, beneficii după somn [41].

O altă cauză a somnului perturbat este revenirea simptomelor parkinsoniene în timpul nopții după ce efectul ultimei doze de medicament a fost epuizat. Tremorul nocturn și akinezia datorată BP, precum

și nocturiam la vârstnici pot provoca treziri. Depresia, care este frecventă în BP, poate provoca insomnie și este un factor major asociat problemelor de somn nocturn [149]. Medicamentele administrate pentru a trata simptomele BP pot interfera cu somnul.

Tabelul 4

**Tulburările de somn în boala Parkinson**

- |   |
|---|
| 1. Fragmentarea somnului                                    |
| 2. Tulburarea de comportament în timpul somnului REM        |
| 3. Somnolența excesivă în timpul zilei                      |
| 4. Modificarea ciclului de somn-veghe                       |
| 5. Accesele de somnolență induse de consumul de medicamente |

BP poate fi, de asemenea, asociată cu tulburare de comportament în timpul somnului REM (RBD) și parasomnii, în special la pacienții cu demență incipientă sau manifestă. RBD este o condiție asociată cu lipsa atoniei musculaturii somatice, permițând astfel unor astfel de indivizi să se miște în timp ce visează, acționând în visele lor. Dezvoltarea RBD poate fi un marker timpuriu pentru declansarea ulterioară a BP [119]. Postuma și colegii [119] au urmărit pacienții cu RBD idiopatic și au constatat că riscul de apariție a oricărei boli neurodegenerative (PD, demența cu corpul Lewy, AMS sau boala Alzheimer) este de 17,7% până la 5 ani, 40,6% la 10 ani și 52,4% la 12 ani. Numai 14 din cei 93 pacienți au dezvoltat BP. La o perioadă mai lungă de urmărire, aproximativ 50% din cazurile RBD idiopatice au dezvoltat BP și cu atât mai gravă era pierderea atoniei la polisomnogrammele inițiale, cu atât mai sigură a fost prezicerea dezvoltării BP [120]. RBD este de obicei tratată cu succes cu o doză de clonazepam la culcare 0,5 mg este adesea suficient, dar uneori este necesară o doză mai mare pentru a obține un efect complet.

Tratamentul tulburărilor de somn în BP este foarte important. Este importantă igiena somnului prin evitarea alcoolului, cafeinei și nicotinei, precum și și aportului excesiv de lichide pe timp de seară; selegilina, care este metabolizată în metamfetamină și amfetamină, nu trebuie administrată seara. Poate fi necear tratamentul depresiei. Un antidepresiv sedativ, cum ar fi amitriptilina (10-25 mg pe timp de noapte), mirtazapina sau trazodona, pot fi foarte utile, nu numai pentru a induce și a menține somnul, ci și pentru a reduce frecvența urinării. O doză de preparat de levodopa cu acțiune îndelungată înainte de culcare, poate îmbunătăți akinesia nocturnă. Cu toate acestea, administrarea levodopei înainte de somn poate provoca la unii pacienți vise excesive și tulburări de somn [105]. O benzodiazepină, în special clonazepam, poate reduce tulburările comportamentului în timpul somnului REM. O doză mică de 0,5 mg la culcare este, de

obicei, eficientă. Propoxifenul este util pentru mișcărilor periodice ale membrelor de somn și a picioarelor neliniștite [66]. O doză mică de clozapine la culcare [122] sau de quetiapină poate fi foarte eficientă pentru îmbunătățirea somnului. Pentru pacienții care nu au probleme cu adormirea, dar care se trezesc peste 2-3 ore de la adormire, zolpidemul - hipnotic cu durată scurtă - este util atunci când este luat imediat după trezirea nocturnă; îl ajută pe pacient să readormă și să fie odihnit dimineața.

Somnolența diurnă excesivă (SDE) apare la aproximativ 15% dintre pacienții cu BP și este asociată cu BP mai severă și cu declin cognitiv. Într-un studiu, SDE a fost identificată la 50% dintre pacienții cu BP [133]. SDE este determinată de latența scurtă a somnului și de perioadele REM la debutul somnului. SDE la pacienții cu BP nu corelează cu severitatea bolii, timpul total de somn sau procentajul stadiilor somnului, ci cu tulburările primare ale trezirii și expresia somnului REM [127]. Agoniștii de dopamină sunt mai predispuși să se asocieze cu SDE [53]. Modafinilul poate fi uneori benefic pentru depășirea SDE la pacienții cu BP [61].

Unii pacienți care dorm foarte mult pe parcursul zilei s-ar putea să aibă această problemă legată de somnolența indusă de doza de levodopa. Acest fenomen este de obicei observat la pacienții cu demență în curs de dezvoltare sau demență mai exprimată. Având somnolență post-levodopa, pacienții pot dormi în timpul zilei, fiind ulterior trei noaptea. Acest ciclu modificat de somn-veghe poate face viața insuportabilă pentru îngrijitorul care are nevoie de somn adecvat noaptea. Dacă un pacient devine somnolent după fiecare doză de medicament, acesta este un semn de supradozaj. Reducerea dozei poate corecta această problemă. Uneori, înlocuirea cu preparatului de levodopa cu eliberare standard printr-un preparat cu eliberare lentă (ex: Madopar – Madopar HBS), va ajuta, deoarece acesta asigură o creștere mai lentă a nivelurilor plasmatică și cerebrale de levodopa. Dacă problema de somn a pacientului a avansat la cea a unui ciclu de somn-veghe modificat, este important să-l aduceți la un program de somn, care să se potrivească cu cel al restului familiei. Pentru a corecta problema, ar putea fi necesară utilizarea unei combinații de abordări. Trebuie depuse eforturi pentru a stimula pacientul fizic și mental în timpul zilei pentru a-l forța să rămână treaz, altfel nu va putea să doarmă noaptea. Dacă acest lucru nu reușește, ar putea fi necesară utilizarea stimulentele dimineața și sedativele seara pentru a inversa starea modificată. Medicamentele cum ar fi metilfenidat și amfetamina sunt de obicei bine tolerate de pacienții cu BP. O doză de 10 mg din oricare dintre aceste două medicamente, repe-

tată o dată dacă este necesar, poate fi de ajutor. Pentru a induce somnul pe timp de noapte ar putea fi necesar, un hypnotic în afară de utilizarea stimulentele în timpul zilei. Trebuie remarcat faptul că sedativele puternice, cum ar fi barbituricele, sunt puțin tolerate de pacienții cu BP. Hipnoticele mai slabe, cum ar fi benzodiazepinele, sunt de obicei administrate fără dificultate. Benzodiazepinele cu durată scurtă de acțiune ar fi de preferat, dar dacă pacientul se trezește prea devreme, este posibil să fie necesar un preparat cu o acțiune mai lungă.

*Atacurile de somn.* Adormirea subită în timpul conducerii reprezintă o problemă gravă întâlnită la administrarea agonistilor dopaminergici; mai probabil să apară la administrare de pramipexol și ropinirol, dar nu se limitează doar la aceste medicamente [129]. După apariția atacurilor de somn, pacientul nu ar trebui să conducă, cu excepția călătoriilor scurte sau medicamentele ar trebui să fie schimbate. Din fericire, modafinilul a fost raportat ca fiind util în prevenirea atacurilor de somn [62]. O revizuire a literaturii de specialitate [68] a arătat că atacurile de somn au fost raportate în legătură cu toate medicamentele dopaminergice, inclusiv levodopa, cel mai mare număr fiind asociat cu pramipexolul și ropinirolul.

*Somnul și stimularea profundă a creierului din zona pedunculopontină (PPN).* O consecință a stimulării experimentale profunde a creierului în PPN, în încercarea de a trata tulburările de mers în parkinsonism, a fost efectul pe care această procedură l-a avut asupra somnului. S-a constatat că stimularea cu frecvență joasă a zonei PPN a sporit vigilența, în timp ce stimularea de înaltă frecvență a determinat somnul cu mișcări rapide ale ochilor [12].

### OBOSEALA

Deși oboseala poate fi un simptom al somnolenței sau depresiei, este, de asemenea, un simptom care poate fi neasociat cu aceste stări. Clinicianul ar trebui să distingă între oboseală și somnolență. La pacienții cu BP, oboseala este adesea o plângere în prima fază a bolii, înainte ca simptomele motorii, cum ar fi rigiditatea și lentoarea, să devină proeminente. Într-un studiu comunitar al vârstnicilor din Norvegia, 44% dintre pacienții cu BP și 18% din subiecții control sănătoși au raportat oboseală [77]. Într-un studiu japonez care a implicat 361 pacienți cu BP, oboseala a fost prezentă la 41,8%, iar depresia nu a fost un factor care a contribuit la ea [110]. La pacienții nou diagnosticați cu BP, oboseala a fost identificată la 36% pacienți și nu s-a agravat, dacă pacientul a administrat levodopa în comparație cu cei ce au administrat placebo [130]. Tratamentul depresiei și somnolenței din timpul zilei ar fi de ajutor, doar că atunci când oboseala este un

simptom independent, niciun tratament nu va avea un efect satisfăcător. În ciuda avantajului revendicat al amantadinei în tratarea oboselii în scleroza multiplă, nici acest medicament, nici inhibitorul de monoaminooxidază – selegilina – nu s-au dovedit deosebit de benefice în tratarea oboselii la pacienții cu BP. Nici modafinilul evaluat într-un studiu mic nu s-a dovedit a fi eficient [91]. Un studiu clinic a dovedit că methylphenidatul în doză de 30 mg/zi poate reduce oboseala la pacienții cu BP [100]. Oxybatul la culcare de asemenea s-a raportat că poate fi util [112].

### DEPRESIA, ANXIETATEA ȘI MODIFICĂRILE DE PERSONALITATE

**Pierderea motivației.** Modificările de personalitate sunt frecvente la pacienții cu BP (*tab. 5*), și aceste modificări pot precede simptomele motorii, dar, de obicei se dezvoltă și se agravează odată cu evoluția BP. Pacienții cu funcții executive, implicați în luarea deciziilor, ar putea constata că nu-și mai pot continua munca. Pasivitatea, dependența și lipsa de motivație sunt adesea mai dificile pentru conviețuitor decât pentru pacient. Lipsa de motivație, pe măsură ce devine mai severă, se transformă în apatie; iar când apatia devine mai severă, se transformă în abulia. Abulia este o formă severă de apatie mentală și motorică, asociată nu doar cu o pierdere de inițiativă și de impuls, ci și cu o restrângere generală a activităților, inclusiv reticența de a vorbi. Abulia este un sindrom clinic bine cunoscut, datorat disfuncției caudate și prefrontale, astfel încât acesta ar putea să fie parte din simptomatologia generală a BP. În forma sa mai blândă (apatia), pierderea de inițiativă, atât psihică, cât și motorică, este adesea raportată de către soț sau rudele apropiate, care percep o schimbare a personalității. Soții se plâng în special de lipsa de dorință a pacientului de a comunica cu prietenii și de a comunica liber. Când soțul vrea să iasă, să ia masa sau să se întâlnească cu prietenii, pacientul apatic vrea doar să stea acasă și să nu participe la aceste activități. Astfel de modificări ale activității s-ar putea datora depresiei, dar nu rareori, apar în lipsa unei tulburări de dispoziție. Apatia în absența depresiei s-a întâlnit la 29% din pacienții unui studiu [81]. Evaluarea la 175 de pacienți cu BP netratată a constatat 37% pacienți cu depresie, 27% – cu apatie, 18% – cu tulburări de somn și 17% – cu anxietate [4]. Apatia nu răspunde terapiei de substituție cu dopamină, precum și antidepresivelor, cu excepția cazului în care însăși depresia este cauza apatiei.

Într-un studiu efectuat pe 164 pacienți cu BP, 52 pacienți (32%) au suplinit criteriile de diagnosticare pentru apatie [137]. Dintre acestea, 83% aveau depresie comorbidă, iar 56% aveau demență. Patruzeci



dintre cei 164 pacienți cu BP nu aveau nici depresie, nici demență; doar 5 pacienți (13%) dintre cei 40 au avut apatie. Un alt studiu a constatat că apatia pare a fi un factor predictiv pentru demența sau declinul cognitiv peste timp [37].

Tabelul 5

**Personalitatea și comportamentul în boala Parkinson**

1. Depresie
2. Frică
3. Anxietate
4. Pierderea asertivității (loss of assertive drive)
5. Dependență
6. Incapacitate de a lua decizii
7. Pierderea motivației, apatie
8. Abulie

**Depresia** este frecventă în BP – cel puțin o treime dintre pacienți prezintă simptome depresive semnificative în studiile transversale [33]. Anguenot și colegii [10] au raportat că mai mult de jumătate dintre pacienții lor cu BP aveau depresie. La subiecții înscriși în studiile clinice pentru BP timpurie, a fost aplicată scala geriatric de depresie; în rezultat la 28% pacienți s-a constatat prezența depresiei [123]. 40% pacienți nu au necesitat tratament. Cu toate acestea, depresia a fost un predictor al afectării activităților cotidiene și a crescut necesitatea terapiei simptomatice a BP. Într-un alt studiu, toți pacienții cu BP timpurie s-au dovedit a avea disfuncții executive, iar cei cu depresie majoră au avut, de asemenea, tulburări ale memoriei de lucru și tulburări de limbaj [139]. Cu toate acestea, este adesea dificil să se distingă depresia adevărată de apatia (abulia) asociată cu BP, în special în prezența feței caracteristice fără expresie, a posturii flectate și a încetării mișcării, care seamănă cu retardarea psihomotorie din cadrul unei boli depresive primare. Este foarte important de stabilit dacă pacientul are o perturbare reală a dispoziției (disforie), cu stare de spirit scăzut, pierderea interesului, senzația unei perspective sumbre, tulburări de somn tipice unei depresii, rumații paranoide și, chiar, gânduri suicidale.

Motivele pentru apariția depresiei în BP sunt discutabile. Pe de o parte, simptomele depresive nu sunt ceva surprinzător în cazul unor persoanelor vulnerabile care se confruntă cu dizabilitățile și handicapurile impuse de BP, cu activități și independență reduse și cu perspectivele unei condiții cronice incurabile. O asemenea deprimare reactivă contribuie cu siguranță la această problemă. Dar, un studiu sugerează că depresia din BP este mai puternic influențată de percepțiile pacienților asupra handicapului decât de handicapul real [132]. Cu toate acestea, există, de aseme-

nea, probabilitatea ca BP în sine să predisună la depresie, în special modificările care implică sistemele serotoninergice și noradrenergice, care sunt implicate în substratul neurochimic al bolilor depresive primare. Substanța nigra, în sine, este implicată în apatia depresiei, fapt confirmat de faptul că stimularea profundă a acestei structuri a unui pacient cu BP a indus depresie severă acută [15].

Recunoașterea și tratamentul depresiei la pacienții cu BP este importantă deoarece depresia are un impact major asupra handicapului general impus de boală. De fapt, depresia comportă un risc de 2,66 pentru creșterea mortalității în BP [71]. Majoritatea medicamentelor antidepresive pot fi utilizate în siguranță în BP. Cu toate acestea, inhibitorii neselectivi ai monoaminooxidazei sunt contraindicați la pacienții care administrează levodopa din cauza reacțiilor pre-soare potențiale. De asemenea, au existat preocupări legate de utilizarea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), care în câteva cazuri au fost raportate că interacționează cu levodopa, inducând sindromul “serotoninergic” (confuzie, mioclonie, rigiditate și agitație), agravând simptomele BP. În ciuda acestor îngrijorări, mulți pacienți depresivi cu BP au fost tratați în siguranță și cu succes cu ISRS, de exemplu fluoxetină sau paroxetină (20-40 mg pe zi). Prin amplificarea “tonusului” serotoninergic și prin inhibarea potențială a neuronilor dopaminergici din substanția nigra, există un potențial, mai ales în absența tratamentului cu medicamente dopaminergice, ca ISRS să amplifice simptomele parkinsoniene, dar astfel de evenimente sunt rare [144]. De asemenea, pot fi utilizate și antidepresivele triciclice tradiționale, deși proprietățile lor sedative și anticholinergice pot fi dăunătoare pentru pacienții vârstnici. Un studiu clinic care a testat eficacitatea pramipexolului a constatat că medicamentul este superior față de placebo în tratarea depresiei pacienților cu BP [14]. Dacă un pacient cu BP și depresie severă nu răspunde tratamentului cu medicamente antidepresive, poate fi utilizată terapia electroconvulsivă (TEC) [34]. Într-adevăr, TEC în sine poate îmbunătăți temporar mobilitatea în BP. Tranilcromina, un inhibitor necompetitiv al monoaminooxidazei tip A și B, este un antidepresiv eficient [46], dar nu poate fi administrat în prezența levodoeia din cauza creșterii probabilității hipertensiunii.

**Anxietatea.** Anxietatea și panica pot fi majore în BP [140]. Mulți pacienți, chiar și la începutul bolii, se plâng de pierderea încrederii în sine. În special, ei se tem de ocazii sociale și expunere publică la locul de muncă și tind să se retragă din viața socială. În parte, acest lucru se datorează anxietății vis-a-vis de prietenii și cunoștințele lor care vor percepe că suferă de

BP, precum și pierderii mobilității și răspunsurilor emoționale nonverbale la interacțiunile sociale. Cu toate acestea, unii dezvoltă, de asemenea, o stare de anxietate generalizată și deranjantă, care poate necesita tratament psihoterapeutic și tratament anxiolitic. Pacienții cu stadii mai avansate ale bolii pot prezenta anxietate profundă și chiar panică în perioadele “off” [106].

Adesea, anxietatea poate fi ușurată printr-o terapie antiparkinsoniană, dar, dacă este necontrolată și pervasive, poate necesita un antidepresiv și o benzodiazepină. Anxietatea și stresul agravează tremorul, iar alprazolam 0,25 mg în timpul acestor perioade poate oferi o ușurare. Cu toate acestea, toate aceste medicamente pot crește confuzia la cei care sunt afectați cognitiv. Mulți pacienți au perioade “off” senzoriale sau comportamentale, care însoțesc sau înlocuiesc stările “off” motorii. Simptomele comportamentale pot consta din depresie, anxietate, panică; simptomele senzoriale constau în principal din durere sau acatizie. Aceste “off-uri” senzoriale sau comportamentale sunt cele mai deranjante pentru pacient. În timp ce “off-urile” motrii reprezintă un “tonus” dopaminergic insuficient în neostriatum, “off-urile” comportamentale și senzoriale reprezintă probabil un “tonus” dopaminergic insuficient în zonele dopaminergice limbice ale creierului, cum ar fi nucleul accumbens, amigdala și cortexul cingular. Ca și “off-urile” motorii, aceste “off-uri” senzoriale răspund la administrarea medicamentelor dopaminergice. Menținerea permanentă a pacientului în starea “on” ar împiedica apariția acestor “off-uri” senzoriale, dar aceasta este o sarcină dificilă. Nu este clar dacă stimularea profundă a creierului poate depăși “off-urile” senzoriale. Adesea, pacienții cu “off-uri” senzoriale tind să administreze din ce în ce mai multă levodopa pentru a se menține în faza “on”. Acest lucru poate duce la sindromul de disfuncție a dopaminei și acești pacienți pot fi considerați ca și “dependenți de levodopa” [45].

### TULBURĂRILE COGNITIVE

Așa cum este prezentat în *tab. 6*, încetinirea gândirii (bradyphrenia) și tulburarea de a găsi cuvinte (“fenomenul pe vârful limbii”) sunt frecvente la pacienții cu BP. Dacă aceste deficite sunt căutate în mod specific, aproximativ două treimi dintre pacienții cu BP timpurie vor prezenta anomalii ale funcției cognitive detectate prin teste neuropsihologice formale. În special, acești pacienți sunt slabi la efectuarea testelor care sunt sensibile la disfuncția lobului frontal (funcția executivă), cum ar fi fluența verbală, testul de sortare al cărților Wisconsin, testul Tower of London și variantele sale și testele memoriei de lucru. Performanța slabă la teste, precum acestea, sugerează ano-

malii ale funcțiilor executive ale lobului frontal, care pot fi cauzate de aferențele defectuoase din regiunile ganglionale bazale nonmotor (prin thalamus) în zonele corticale cerebrale prefrontale. Astfel, unii pacienți cu BP precoce pot prezenta un sindrom cognitiv frontal, care, uneori este descris, mai degrabă în mod incorrect, ca o demență subcorticală, în absența oricărui defect major de limbaj, memorie episodică sau disfuncție visuospatială. Substratul morfopatologic al unui astfel de sindrom cognitiv frontal în BP este discutabil. Deficiența dopaminei în regiunile nonmotorii ale striatumului, în special în nucleul caudat care primește de la și se proiectează spre cortexul cerebral prefrontal; pierderea proiecțiilor dopaminei din zona tegmentală ventrală spre lobii frontali; pierderea proiecțiilor colinergice corticale de la substantia innominata, pierderea proiecțiilor corticale noradrenergice de la locus coeruleus și degenerarea corticală cu corpi Lewy – toate pot contribui.

*Tabelul 6*

#### **Cogniția și demența în boala Parkinson**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bradifrenia</li> <li>2. Fenomenul “vârful limbii”</li> <li>3. Confuzia</li> <li>4. Demența</li> </ol> |
|---|

S-a dovedit că Evaluarea cognitivă de la Montreal (MoCA) este un instrument util de screening pentru disfuncția cognitivă în BP și cu mult mai sensibilă decât MMSE [69]. Utilizând teste neuropsihologice mai formale la pacienții nou diagnosticați cu BP și la subiecți control, [4] au constatat că 18,9% dintre pacienții cu BP au avut tulburare cognitivă ușoară, cu un risc relativ de 2,1. Până la urmă, majoritatea pacienților cu BP prezintă probleme de cognitive și, eventual, demență. Într-un studiu, 13 din 126 (10%) pacienți recent diagnosticați cu BP au dezvoltat demență la în mediu de 3,5 ani de la diagnosticare, corespunzând unei incidențe de demență anuală de 30,0 la 1000 persoane-ani; dezvoltarea rapidă a demenței a fost asociată cu fenotipul instabilitate posturală – tulburări de mers a BP [156]. Hely și colegii [64] au raportat deteriorare cognitivă la 84% și demență la 48% dintre pacienții cu un stadiu de 15 ani de BP. La un stadiu de 20 de ani, 83% pacienți aveau demență [65]. Aarsland și colegii [1], supraveghind pacienții timp de 8 ani, au descoperit că până în acel moment, 78% au avut declin cognitiv. Într-un alt studiu norvegian, în care pacienții cu BP au fost supravegheați timp de 12 ani, 60% au dezvoltat demență, demența crescând constant odată cu vârsta, ajungând la 80-90% până la vârsta de 90 de ani [27].

O abordare pentru a determina corelarea patoanatomică cu declinul cognitiv este măsurarea rețele-

lor funcționale detectate de tomografia cu emisie de pozitron cu fluorodioxlucoză (FDG PET). În timp ce manifestările motorii ale BP au fost legate de un model de covarianță anormal care implică căi talamocorticale ale ganglionilor bazală, un model de covarianță care a corelat cu memoria afectată și disfuncția executivă a fost o reducere metabolică în zonele de asociere frontale și parietale asociative și o creștere relativă în regiunea vermisului cerebelar și nucleele dentate [70].

Întrebarea este în ce măsură aceste defecte neuropsihologice interferează cu viața de zi cu zi a pacienților cu BP. În acest context, două trăsături clinice ale BP merită un comentariu suplimentar, și anume bradifrenia și abulia. Bradifrenia sau încetinirea gândirii este probabil o componentă reală a BP la mulți pacienți. De exemplu, pacienții ar putea să acuze o încetinire a procesării mentale și reamintirii, iar examinarea performanței prin teste neuropsihologice ar putea să arate întârzierea deciziei privind alegerile, cu toate că deciziile finale sunt corecte. Găsirea cuvântului potrivit sau răspunsul la o întrebare pot fi lente. Fenomenul “pe vârfului limbii” se referă la faptul că pacientul cunoaște un anumit cuvânt, dar nu și-l poate aminti ca să-l spună în acel moment – o problemă adesea întâlnită în BP [93]. Unii pacienți cu BP observă că au o capacitate mai mică de a face față problemelor mentale, în special unor sarcini multiple în același timp. Cu toate acestea, măsura în care depresia ar putea contribui la astfel de probleme este controversată. Conceptul general de bradifrenie ar putea fi luat în considerare în problema mai largă a abuliei.

Impresia de ansamblu referitor la disfuncția cognitivă a pacienților nondemenți cu BP poate fi rezumată astfel: (1) Mulți, dar nu toți, pacienții cu BP precoce manifestă tulburări cognitive avansate, dar, pentru început, acestea nu interferează neapărat cu activitățile din viața de zi cu zi. (2) Cu toate acestea, un număr semnificativ de pacienți cu BP timpurie se plâng de unele schimbări cognitive, în special de încetinirea gândirii, de dificultate sau de întârziere în reamintire și de probleme legate de manipularea concomitentă a mai multor sarcini. (3) Asemenea tulburări cognitive se pot datora depresiei, atunci când există o schimbare a dispoziției, dar adesea nu există o disfuncție de acest fel. Un sondaj multicentric al pacienților nondemenți cu BP a arătat că 26% din ei au avut disfuncție cognitivă ușoară [5].

Din păcate, aceste tulburări cognitive nu par să răspundă terapiei de substituție cu dopamină, în contrast cu tulburările motorii specifice BP. Nu au efect nici antidepresivele, cu excepția cazurilor în care depresia este prezentă și anume ea este cauza încetinirii gândirii. Este foarte important să se evalueze și să se

indice tratament pentru orice depresie concomitentă. De asemenea, este important să se revizuiască terapia curentă cu medicamente. Anticolinergicele, amantadina, agonistii dopaminergici și chiar levodopa în exces ar putea afecta de asemenea funcția cognitivă, în special la pacienții vârstnici cu BP. Nu se cunoaște cert dacă aceste dificultăți cognitive sunt precursorii unei demențe. Este destul de probabil ca o minoritate din pacienții cu astfel de acuze în stadiile incipiente ale BP să progreseze spre o demență francă. Factorii de risc pentru dezvoltarea demenței sunt: factorul de creștere epidermal scăzut în ser [30], beta-amiloidul scăzut în LCR [134] și severitatea afectării olfactive [141].

### DEMENȚA ȘI CONFUZIA

Din păcate, o proporție considerabilă din pacienții cu BP dezvoltă în cele din urmă o demență multifocală, pervazivă. Aceasta se întâmplă, de obicei, la pacienții vârstnici. Studiile transversale au sugerat că dintre cei cu vârsta de peste 65 de ani, aproximativ 20% vor fi demenți, comparativ cu aproximativ 10% dintre indivizii non-BP din aceeași grupă de vârstă [22]. Studiile longitudinale prospective au evidențiat faptul că până la 40% din pacienți dezvoltă demență pe măsură ce îmbătrânesc [72]. Aarsland și colegii [2] au constatat că rata de incidență a demenței este de 95,3 la 1000 persoane-an, ceea ce reprezintă un risc de șase ori mai mare decât cel al indivizilor non-BP. Evaluând pacienții cu BP în decursul a 8 ani, Aarsland și colegii [1] au descoperit că 78,2% au dezvoltat demență și, că halucinațiile, fenotipul akinetic dominant și cu tremor mixt al BP au fost factori de risc înalt pentru demență. Un alt studiu a constatat că demența a fost mai probabilă în categoria pacienților cu fenotipul instabilitate posturală – tulburări de mers al BP [25]. De fapt, în studierea incidenței demenței, Alves și colegii [9] au descoperit că pacienții cu subtipul tremor-dominant nu au dezvoltat demență până când nu au evoluat către subtipul instabilitate posturală – tulburări de mers al BP. Alte corelații pentru dezvoltarea demenței sunt: vârsta înaintată, severitatea mai mare și durata mai lungă a BP, precum și sexul masculin. Cu toate acestea, majoritatea pacienților cu BP, în special cei tineri, nu prezintă demență. Aarsland și colegii [4] au urmărit evoluția în timp a scorurilor MMSE și au constatat că declinul mediu anual pentru pacienții cu BP a fost de 1 punct. Dar, s-a mai constatat și o variație semnificativă între pacienți. La pacienții cu BP și demență, scăderea medie anuală a fost de 2,3 puncte – similară cu scăderea observată la pacienții cu boala Alzheimer. Evaluarea cognitivă de la Montreal (MoCA) a fost mai sensibilă ca și instrument de screening decât MMSE [69].

Dezvoltarea demenței se asociază cu un răspuns mai slab la terapia cu levodopa în controlul simptomelor motorii [8]. La pacienții fără demență, funcția motorie în faza “off” s-a înrăutățit la o rată anuală de 2,2% din scorul maxim de dizabilitate, iar răspunsul la levodopa a fost bine conservat pe măsură ce boala a progresat. În mod obișnuit, pacienții care au dezvoltat fluctuații motorii au menținut funcția motorie în faza “off” mai bună decât pacienții non-fluctuanți ( $P = 0,01$ ). În același timp, demența a fost asociată cu scoruri mai slabe “on” și “off” cu disfuncționalități motorii ( $P < 0,001$ ) și o magnitudine mai mică a răspunsului la levodopa după 14 ani ( $P = 0,008$ ).

Grupul de lucru al Societății pentru Tulburări de Mișcare privind Demența a elaborat un set de criterii pentru diagnosticarea demenței la pacienții cu BP [43]. Demența din BP (DBP) este caracterizată prin afectarea atenției, memoriei, funcțiilor executive și visuospatiale, iar simptomele comportamentale, cum ar fi schimbările afective, halucinațiile și apatia sunt frecvente. Grupul de lucru al Societății pentru Tulburări de Mișcare privind Demența a propus criterii clinice de diagnostic pentru DBP “probabilă” și “posibilă” [43]. De asemenea, a fost propus un ghid pentru evaluarea acestor pacienți [36].

Boala Alzheimer concomitentă, probabil coincidentă, explică în mod evident o parte din demența din BP [19]. Cu toate acestea, în ultimii ani, prin utilizarea de colorării anticorp antisinucleină pentru a detecta corpii Lewy, a devenit evident că degenerarea cu corpi Lewy este o altă cauză comună a demenței [28] – a doua ca și frecvența după boala Alzheimer. La pacienții cu BP anterioară, se poate urmări progresia și răspândirea distribuției neuritului Lewy observată de Braak și colegi [21]. Demența din BP (DBP) este acum termenul aplicat celor la care simptomele BP au început cu cel puțin un an înainte de debutul demenței. Vorbim despre demența cu corpi Lewy (DCL) [96], când demența precede sau apare în decursul unui an după apariția caracteristicilor motorii parkinsoniene [90].

DCL poate coexista cu modificările patologice ale bolii Alzheimer, în special cu plăci de amiloid, mai degrabă decât cu incluziuni neurofibrilare. O ipoteză ar fi că cele două patologii, degenerarea cu corpi Lewy în cortexul cerebral și substanția innominată colinergică și boala Alzheimer se pot înlocui, coexistă întâmplător, dar se însumează pentru a determina demența. O altă ipoteză este aceea că una predispoziție la cealaltă și este interesant faptul că  $\alpha$ -synucleina este o componentă atât a plăcilor (componenta non-amiloidă) cât și a corpiilor Lewy. Oricare ar fi mecanismul patogen, această combinație (pe care unii au numit-o varianta cu corpi Lewy a bolii Alzheimer) este o ca-

uză comună a demenței în BP. Demența pură cu corpi Lewy este probabil mai puțin frecventă. Dar, s-a demonstrat morfopatologic, că corpii Lewy corticali pot fi asociați cu disfuncție cognitivă independentă de patologia de tip boală Alzheimer [94].

Astfel, există cel puțin trei substraturi comune pentru demența din BP: boala Alzheimer, boala Alzheimer cu corpi Lewy și boala difuză cu corpi Lewy (denumită de asemenea demență cu corpi Lewy) (DCL). O a patra posibilitate este demența cu doar patologia standard a BP (DBP), de obicei cu corpi Lewy în cortexul cerebral. În plus, toate celelalte cazuri ale demenței pot apărea la pacienții cu BP, incluzând: boala cerebrovasculară, degenerescențe mai rare cum ar fi demența frontotemporală și boala Pick, tumorile cerebrale și alte leziuni de masă intracraniană, hidrocefalia și anomalii metabolice, endocrine și ale vitaminelor. În unul dintre studiile patologice, scorul corpiilor Lewy a fost semnificativ asociat cu rata declinului cognitiv [7].

Demența din BP (DBP) prezintă caracteristici clinice identice cu demența cu corpi Lewy (DCL); ambele entități pot fi distinse de boala Alzheimer [51]. O caracteristică de personalitate care distinge DCL/DBP de boala Alzheimer este pasivitatea (răspunsul emoțional diminuat, renunțarea la hobby-uri, apatia în creștere și hiperactivitatea fără scop) [50]. Neuroimageria cu ligandul Pittsburgh Compound B (PIB) prin PET poate constata prezența amiloidului fibrilar Abeta, care este specific pacienților cu DBP [24]. Acesta este prezent la autopsie în absența bolii Alzheimer.

În consecință, primul pas în evaluarea unui pacient cu BP care are demență este de a efectua investigațiile pentru elucidarea unor cauze de demență cunoscute, în special tratabile. Depresia care determină o pseudo-demență trebuie, de asemenea, evaluată cu atenție. Medicamentele anticholinergice par să accelereze declinul cognitiv [40], iar retragerea unor astfel de agenți ar putea îmbunătăți funcția cognitivă. După excluderea unor astfel de cauze simptomatice ale demenței, imaginea clinică poate da indicii importante cu privire la starea degenerativă care cauzează demența. Problemele de memorie timpurie proeminente cu tulburări de limbaj, praxis și tulburări visuospatiale care indică localizarea temporo-parietală sugerează boala Alzheimer. Un curs variabil, fluctuant, cu halucinații proeminente (în special vizuale), confuzie și o sensibilitate neobișnuită la neuroleptice ar putea indica demența cu corpi Lewy [97], adică boala difuză cu corpi Lewy. Dificultatea comportamentală, de vorbire și memorie ar putea indica o demență frontotemporală sau o boală Pick.

Investigațiile PET FDG au fost corelate cu sco-

rul de demență din UPDRS. S-a constatat o corelație cu structurile limbice stânga cum ar fi girusul cingulat, girusul parahipocampal și girusul frontal medial [159].

Indiferent de substratul patologic al demenței în BP, combinația cauzelor ridică probleme de gestionare. Dificultatea este de a menține mobilitatea cu doze adecvate de medicamente antiparkinsoniene, fără a exacerba problemele mentale și comportamentale. Tulburările comportamentale, inclusiv agresivitatea verbală și fizică, pribegiile, agitația, comportamentul sexual inadecvat, lipsa de cooperare și incontinența urinară cauzează dificultăți majore. Asistența generală structurată într-un mediu familiar este esențială. Poate fi necesară utilizarea judiciară a facilităților de îngrijire și a asistenților la domiciliu. Terapia medicamentoasă trebuie simplificată, eliminând selegilina, agenții anticholinergici, amantadina și agoniștii dopaminergici. Depresia poate necesita un tratament specific, evitând, de preferință, antidepressivele cu proprietăți anticolinergice marcate. Poate fi necesară quetiapina, care asigură atât efecte de sedare, cât și efecte antihalucinogene. Clozapina are același efect, dar necesită o verificare săptămânală pentru neutropenie. Pot fi eficiente hipnotice precum benzodiazepinele și zolpidemul. Donepezilul, care oferă un beneficiu modest în boala Alzheimer, acționează la fel și la pacienții cu BP, fără să agraveze simptomele motorii [124]. Rivastigmina și alți inhibitori ai colinesterazei active la nivel central au prezentat o îmbunătățire a apatiei, anxietății, iluziilor și halucinațiilor la pacienții cu DCL [95] și pot ameliora demența [52]. Într-un studiu clinic controlat, multicentric, placebo controlat, s-a constatat că rivastigmina oferă o îmbunătățire moderată a demenței asociate BP [42]. Memantina sa dovedit a fi superioară unui placebo în câteva studii mici [89].

Demența, cu sau fără stări de confuzie marcată, este cea mai frecventă cauză de plasare în instituții de îngrijire a pacienților cu BP, și scurtează speranța de viață [55].

### COMPORTAMENTELE COMPULSIVE

O evaluare multicentrică transversală a tulburărilor de control al impulsurilor (TCI) a evaluat 3090 de pacienți cu BP [154]. Valorile de prevalență punctiformă pentru patru TCI au fost de 5,0% pentru jocurile de noroc patologice, 3,5% pentru hipersexualitate, 5,7% pentru cumpărutul compulsiv și 4,3% pentru hiperrexie. TCI au fost mai frecvente la pacienții tratați cu un agonist de dopamină decât la pacienții care nu au administrat agonist al dopaminei (17,1% față de 6,9%, rata probabilității 2,72,  $P < 0,001$ ). Frecvența TCI a fost similară pentru pramipexol și ropinirol

(17,7% față de 15,5%). TCI-urile au devenit o problemă, în special pentru tinerii tratați cu un agonist al dopaminei.

În categoria comportamentelor compulsive, cele mai recente au fost jocurile de noroc patologice [35], care sunt acum recunoscute pe scară largă. Probabil este legată de stimularea dopaminergică din sistemul mezolimbic [58]. Tratamentul BP cu un agonist de dopamină mărește riscul de viață al unui pacient cu BP pentru jocurile de noroc patologice de la 3,4% la 7,2 [150]. La pacienții cu vârsta mai mică la debutul BP, cu trăsături de curiozitate sporită, cu antecedentele personale sau familiale de alcoolism, s-a constatat un risc mai mare pentru jocurile de noroc patologice în legătură cu administrarea agoniștilor dopaminei [153]. Jocurile de noroc patologice nu se limitează doar la pacienții cu BP care consumă agoniști dopaminergici. Această TCI s-a observat și la pacienții cu sindromul picioarelor neliniștite tratați cu agoniști dopaminergici [146]. Într-un studiu PET al pacienților BP în timpul jocurilor de noroc, cei cu TCI de tip jocuri de noroc patologice au avut o scădere mai mare a legării raclopridei în striatarul ventral în timpul jocurilor (13,9%) decât pacienții din lotul martor (fără TCI) (8,1%), reflectând probabil o eliberare mai mare dopaminergică [138].

Într-un sondaj al altor comportamente generatoare de recompense, la 297 pacienți cu BP, prevalența hipersexualității patologice a fost de 2,4%, iar a cumpăraturii compulsiv a fost de 0,7% [151]; combinate cu datele patologice privind jocurile de noroc, prevalența pe parcursul vieții a acestor comportamente s-a dovedit a fi de 6,1% și a crescut la 13,7% la pacienții ce se tratau cu agoniști ai dopaminei. În cadrul unui alt studiu efectuat pe 272 pacienți cu BP, s-a constatat că aceste comportamente compulsive au apărut la 6,6% pacienți [155]. Agoniștii dopaminei și antecedentele simptomelor de TCI înainte de debutul BP s-au dovedit a fi factori de risc.

Și mâncatul compulsiv cu creștere în greutate a fost raportat în cazul terapiei cu agoniști dopaminergici, în special cu pramipexol [83]. Acest lucru este în contrast cu pierderea tipică în greutate observată adesea la pacienții cu BP. Într-un studiu, s-a constatat că pacienții cu BP au pierdut în medie de 7,7% din greutatea corporală pe o perioadă medie de 13,1 ani de BP [148].

Termenul “punding” a fost utilizat pentru a descrie un comportament motor anormal, în care există o fascinație în legătură cu îndeplinirea unor sarcini mecanice repetitive, cum ar fi asamblarea și dezamblarea, colectarea sau sortarea obiectelor casnice etc. [98]. “Punding” a fost raportat în legătură cu tratamentul atât cu levodopa, cât și cu agoniști,

inclusiv pentru tratamentul sindromului picioarelor neliniştite [44]. O manifestare comună este comportamentul repetitiv de curăţare/rearanjare, care poate fi dizabilitant. Acesta are caracteristicile asociate ale hipomaniei, apare în timpul perioadelor motorii “on” şi adesea se produce nocturn [85]. Comportamentul repetitiv răspunde slab inhibitorilor recaptării serotoninei, dar poate beneficia de antipsihotice atipice [85]. “Punding”, un termen care a fost folosit pentru prima oară pentru abuzatorii de amfetamine, este considerat o tulburare de dizregulare a dopaminei [44]. Acest comportament pare să fie o formă de tulburare compulsivă. În epocă tehnologică modernă, utilizarea excesivă a calculatorului este o formă particulară de comportament repetitiv raportată a fi cauzată de terapia cu levodopa [47]. Ponderea incidenţei este însă mai mică decât a altor comportamente compulsive [102].

Într-un mic studiu transversal, s-a constatat că amantadina reduce jocurile de noroc patologice [145], în acelaşi timp există şi publicaţii care au arătat că jocurile de noroc patologice şi alte TCI-uri sunt mai des asociate cu tratamentul cu amantadină [88].

### PSIHOZELE: HALUCINAŢIILE ŞI PARANOIA

Au fost elaborate criteriile pentru diagnosticarea psihozei în BP şi diferenţierea acesteia de alte cauze ale psihozei (tab. 7).

Halucinaţiile apar într-o proporţie semnificativă de pacienţi cu BP, în special la cei vârstnici. Într-un studiu comunitar din Norvegia, 10% dintre pacienţii cu BP au avut halucinaţii cu discernământ prezent şi alte 6% au prezentat halucinaţii sau delirări mai severe [6]. Forsaa şi colegii săi [48] au monitorizat pacienţii norvegieni cu BP pe parcursul a 12 ani şi au descoperit că 60% din ei au prezentat halucinaţii sau deluzii, cu o rată de incidenţă de 79,7 la 1000 persoane-an. Factorii de risc au fost vârsta mai mare la debutul bolii, doza dopaminergicilor şi tulburarea de comportament în timpul somnului REM la momentul iniţial.

Elementele psihotice par să se datoreze unei interacţiuni complexe între: substratul morfopatologic progresiv şi răspândit al bolii (degenerarea corticală Lewy difuză, plăcile şi incluziunile Alzheimer concomitente şi denervarea corticală colinergică, noradrenergică şi serotoninergică), efectele nedorite ale medicamentelor (anticolinergice, levodopa şi agonişti ai dopaminei) şi bolile intermitente (cum ar fi infecţii sau tulburări metabolice).

Halucinaţiile vizuale izolate sunt destul de frecvente [104]. Halucinaţiile auditive sunt foarte rare [74]. Halucinaţiile vizuale iau adesea forma unor oameni sau animale cunoscute, pe care pacienţii le ştiu şi sunt false halucinaţii (pseudo-halucinaţii). Chiar şi atunci când halucinaţiile nu perturbă pacientul, deoarece imaginile vizuale sunt prietenoase şi nu sunt

Tabelul 7

**Criterii de diagnostic propuse pentru psihoza asociată cu PD. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. Mov Disord 2007; 22(8):1061-1068**

<b>Simptome caracteristice</b>
Prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele simptome (Criteriul A) (specificaţi care dintre simptome îndeplinesc criteriile):
Iluzii
Sentiment de falsă prezenţă
Halucinaţii
Deluzii
<b>Diagnosticul primar</b>
Criteriile UK brain bank pentru BP
<b>Cronologia declanşării simptomelor de psihoză</b>
Simptomele din Criteriul A apar după apariţia BP
<b>Durata</b>
Simptomul (simptomele) din Criteriul A este recurent sau continuu timp de 1 lună
<b>Excluderea altor cauze</b>
Simptomele din Criteriul A nu sunt mai bine explicate de o altă cauză a parkinsonismului, cum ar fi demenţa cu corpi Lewy, tulburările psihiatrice cum ar fi schizofrenia, tulburarea schizoafectivă, tulburarea delirantă sau tulburarea de dispoziţie cu trăsături psihotice sau o afecţiune generală,
<b>Simptome asociate (specificaţi dacă sunt asociate):</b>
Cu / fără discernământ
Cu / fără demenţă
Cu / fără tratament pentru BP (specificaţi medicamente, chirurgicale, altele)

însăpământătoare (halucinații benigne), aceste forme mai blânde se pot agrava [54]. Astfel de halucinații pot progresa într-o stare paranoică delusională (adesea în ceea ce privește infidelitatea) sau într-o stare de confuzie, cu afectarea atenției și dezorientare. FDG PET relevă faptul că pacienții cu BP și halucinații vizuale au o rată metabolică redusă în regiunile occipitotemporoparietale, cu excepția polului occipital [17]. Când apar astfel de simptome, deși terapia medicamentoasă antiparkinsonică este cea mai probabilă cauză, este mai bine să fie căutate mai întâi unele afecțiuni intercurrente, cum ar fi leziuni ischemice sau alte leziuni cerebrale, o infecție toracică sau urinară, perturbări ale electroliților, disfuncții renale sau hepatice, anemie sau disfuncție endocrină. Psihoza datorată medicamentelor antiparkinsonice poate fi, de obicei, contracarată de antipsihotice atipice, medicamente care, de obicei, nu agravează parkinsonismul la o doză care are un beneficiu terapeutic în tratarea psihozei, și anume quetiapina și clozapina. Quetiapina pare să fie eficientă doar în psihozele mai blânde, cum ar fi halucinațiile, nu și în formele mai severe de psihoză [84]. Într-un studiu, quetiapina a avut un beneficiu clinic similar cu clozapina [101]. Deoarece quetiapina nu provoacă agranulocitoză și nu necesită monitorizarea numărului de leucocite [76] spre deosebire de clozapina, este practică inițierea tratamentului cu quetiapină dacă halucinațiile sunt ușoare. O doză de 25-50 mg pe seară poate controla confuzia și psihoza fără agravarea parkinsonismului. Quetiapina poate fi utilizată ca și hipnotic la pacienții vârstnici cu BP și pentru suprimarea dezvoltării halucinațiilor la această populație susceptibilă. În cazul în care quetiapina este ineficientă sau produce prea multă somnolență în timpul zilei sau alte efecte adverse, inclusiv agravarea parkinsonismului, ar trebui să fie încercată clozapina, începând cu 12,5 mg pe timp de noapte, pentru a evita somnolența în timpul zilei și creșterea dozei până când apar beneficiile sau efectele adverse. Este mai eficientă decât quetiapina, dar utilizarea sa necesită o monitorizare regulată a numărului de leucocite pentru a preveni riscul de agranulocitoză, care este de 1-2% [117].

O alternativă pentru antipsihoticele atipice sunt medicamentele anticholinesterazice active la nivel central care sunt utilizate în tratamentul demenței. Acestea au fost raportate ca având o eficacitate similară asupra psihozei ca și quetiapina [26].

Dacă psihoza continuă, fără un beneficiu adecvat de la antipsihotice, selegilina, anticholinergicul și amantadina ar trebui retrase din tratament. Necesitatea de anxiolitice și antidepressive trebuie reconsiderată. Dacă simptomele persistă, agonistul de dopamină trebuie redus sau oprit. Dacă este necesar, doza de

levodopa trebuie să fie scăzută lent. Cu toate acestea, de cele mai multe ori, deoarece medicamentele sunt reduse pentru a îmbunătăți starea mentală, mobilitatea se deteriorează. Se ajunge la un echilibru fragil, în care pacientul fie este mobil, dar confuz, paranoic sau halucinant, fie este clar mental, dar imobil. Mai multe terapii de substituție cu dopamină sunt necesare pentru a menține mobilitatea, dar acest lucru cauzează o reparație a confuziei și este foarte dificil să se ajungă la un compromis. În această situație, o mini-vacanță terapeutică, cu retragerea medicamentelor dopaminergice timp de 1-2 zile în fiecare săptămână, ar putea contribui la eliminarea psihotoxicității, permițând o doză rezonabilă de medicamente pentru a menține mobilitatea în celelalte zile ale săptămânii. Retragerea levodopei pentru un termen îndelungat poate agrava cu mult parazonismul și, uneori, mai ales dacă levodopa este retrasă brusc, poate provoca un sindrom "neuroleptic malign" [67]. Când vine vorba de echilibrarea psihozei induse de medicamente sau a parkinsonismului, este important de menționat că o funcție mentală intactă este mai importantă decât funcția motorie intactă.

### CALITATEA VIEȚII

Măsurarea calității vieții (QoL) la 124 pacienți cu BP [131] a arătat că ea s-a deteriorat semnificativ prin severitatea bolii, măsurată prin chestionarele: PDQ-39, EQ-5D și SF 36. Cea mai mare afectare a fost observată în zonele legate de funcționarea fizică și socială, în timp ce rapoartele privind durerea și tulburările emoționale au avut o prevalență similară la pacienții cu BP și populația generală. Deteriorarea QoL a fost observată la toate grupele de vârstă și a fost similară la bărbați și femei, dar diferențele dintre pacienții cu BP și populația generală au fost cele mai semnificative pentru grupurile mai tinere de pacienți.

Din studiul QoL al pacienților cu BP efectuat în Norvegia de către Karlsen și colegii săi [78], reiese că cei mai importanți trei factori care au avut impact asupra calității vieții au fost depresia, tulburările de somn și simțul gradului scăzut de independență, ceea ce indică importanța simptomelor non-motorii ale BP. Independența ar fi afectată predominant de tulburările de mers și de echilibru. Sexualitatea face parte din calitatea vieții, iar pacienții cu BP sunt mai nemulțumiți de funcția și relația lor sexuală decât persoanele din lotul control [75].

Căderile și fracturile afectează și ele QoL. În comparație cu un număr egal de subiecți non-BP de aceeași vârstă și sex, pacienții cu BP s-au dovedit a avea un risc de fracturi de 2,2 ori mai mare și un risc de fracturi de șold de 3,2 ori mai mare [99]. Ajustând grupele de pacienți conform vârstei, predictorii inde-

pendenții ai riscului global de fractură la subiecții BP au fost sexul feminin și demența, ambele cu rapoarte de risc de 1,6. Depresia cronică a fost asociată cu un risc redus (rata de risc 0,4) – posibil că pacienții deprimați sunt mai precauți în mersul pe jos. Fracturile de șold au fost prezise de demență (gradul de risc 2.2). Sato și colegii [128] au arătat că incidența fracturilor ar putea fi redusă prin tratarea cu rîbifosonați, ergocalciferol și cu vitamina D2 [128].

Pacienții cu BP tind să uite să-și ia medicamentele sau le administrează cu întârziere, ceea ce se soldează cu “wearing-off” (epuizarea efectului dozei). Ingestia eratică a medicamentelor este o problemă frecventă, care afectează negativ controlul performanței motorii și calitatea vieții [56]. Monitorizarea electronică a administrării comprimatelor este o metodologie exactă care crește complanța [57]. Îmbunătățirea calității vieții ar putea fi realizată printr-o bună respectare a orarului medicației, în special în cazul pacienților cu fluctuații motorii.

### Concluzii

Simptomele nonmotorii foarte frecvent pot fi acuzate de bază în BP, cele mai frecvente fiind durerea, disfuncția urinară și anxietatea sau depresia. Prezența simptomelor nonmotor se asociază cu un diagnostic întârziat al BP, acești pacienți fiind diagnosticați eronat inițial și direcționați către alți specialiști și nu către neurologi. Modificările de personalitate sunt frecvente la pacienții cu BP, ele pot precede simptomele motorii, dar, de obicei se dezvoltă și se agravează odată cu evoluția BP.

Demența este cea mai frecventă cauză de plasare în instituții de îngrijire a pacienților cu BP, și le scurtează speranța de viață. Pentru a menține mobilitatea sunt necesare mai multe terapii de substituție cu dopamină, dar acest lucru cauzează reacții adverse și este foarte dificil să se ajungă la un compromis. Când vine vorba de echilibrarea psihozei induse de medicamente sau a parkinsonismului, este important de menționat că o funcție mentală intactă este mai importantă decât funcția motorie intactă.

Îmbunătățirea calității vieții ar putea fi realizată printr-o bună respectare a orarului medicației, în special în cazul pacienților cu fluctuații motorii.

### Bibliografie

1. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., et al.: Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease – an 8-year prospective study. *Arch Neurol.* 60 (3):387-392 2003.
2. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., et al.: Risk of dementia in Parkinson's disease – a community-based, prospective study. *Neurology.* 56:730-736 2001.
3. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., et al.: The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 61 (12):1906-1911 2004.
4. Aarsland D., Brønnick K., Alves G., et al.: The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 80(8):928-930 2009.
5. Aarsland D., Brønnick K., Williams-Gray C., et al.: Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology.* 75 (12):1062-1069 2010.
6. Aarsland D., Larsen J.P., Cummings J.L., Laake K.: Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease – a community-based study. *Arch Neurol.* 56:595-601 1999.
7. Aarsland D., Perry R., Brown A., et al.: Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol.* 58 (5):773-776 2005.
8. Alty J.E., Clissold B.G., McColl C.D., et al.: Longitudinal study of the levodopa motor response in Parkinson's disease: relationship between cognitive decline and motor function. *Mov Disord.* 24 (16):2337-2343 2009.
9. Alves G., Larsen J.P., Emre M., et al.: Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 21 (8):1123-1130 2006.
10. Anguenot A., Loll P.Y., Neau J.P., et al.: Depression and Parkinson's disease: a study of 135 parkinsonian patients. *Can J Neurol Sci.* 29 (2):139-146 2002.
11. Araki I., Kuno S.: Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 68:429-433 2000.
12. Arnulf I., Ferraye M., Fraix V., et al.: Sleep induced by stimulation in the human pedunculopontine nucleus area. *Ann Neurol.* 67 (4):546-549 2010.
13. Barone P., Colosimo C., et al. PRIAMO study group: The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 24 (11):1641-1649 2009.
14. Barone P., Poewe W., Albrecht S., et al.: Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 9 (6):573-580 2010.
15. Bejjani B.P., Damier P., Arnulf I., et al.: Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med.* 340:1476-1480 1999.
16. Bliwise D.L., Watts R.L., Watts N., et al.: Disruptive nocturnal behavior in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 8:107-110 1995.
17. Boecker H., Ceballos-Baumann A.O., Volk D., et al.: Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch Neurol.* 64 (7):984-988 2007.
18. Bohnen N.I., Müller M.L., Kotagal V., et al.: Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain.* 133 (Pt 6):1747-1754 2010.
19. Boller F., Mizutani T., Roessmann U., Gambetti P.:



Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations. *Ann Neurol.* 7:329-335 1980.

20. Braak H., Bohl J.R., Muller C.M., et al.: Stanley Fahn Lecture 2005: the staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord.* 21:2042-2051 2006.

21. Braak H., Del Tredici K., Rub U., et al.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 24 (2):197-211 2003.

22. Brown R.G., Marsden C.D.: How common is dementia in Parkinson's disease?. *Lancet.* 2:1262-1265 1984.

23. Brusa L., Petta F., Pisani A., et al.: Acute vs chronic effects of l-dopa on bladder function in patients with mild Parkinson disease. *Neurology.* 68 (18):1455-1459 2007.

24. Burack M.A., Hartlein J., Flores H.P., et al.: In vivo amyloid imaging in autopsy-confirmed Parkinson disease with dementia. *Neurology.* 74 (1):77-84 2010.

25. Burn D., Emre M., McKeith I., et al.: Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 21(11):1899-1907 2006.

26. Burn D.J., Rowan E.N., Allan L.M., et al.: Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 77 (5):585-589 2006.

27. Buter T.C., van den Hout A., Matthews F.E., et al.: Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology.* 70 (13):1017-1022 2008.

28. Byrne E.J., Lennox G., Lowe J., Godwin-Austen R.B.: Diffuse Lewy body disease: Clinical features in 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 52:709-717 1989.

29. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H.: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 5:235-245 2006.

30. Chen-Plotkin A.S., Hu W.T., Siderowf A., et al.: Plasma epidermal growth factor levels predict cognitive decline in Parkinson disease. *Ann Neurol.* 69 (4):655-663 2011.

31. Chester C.S., Gottfried S.B., Cameron D.I., Strohl K.P.: Pathophysiological findings in a patient with Shy-Drager and alveolar hypoventilation syndromes. *Chest.* 94:212-214 1988.

32. Defazio G., Berardelli A., Fabbrini G., et al.: Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol.* 65 (9):1191-1194 2008.

33. Dooneief G., Chen J., Mirabello E., et al.: An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 49:305-307 1992.

34. Douyon R., Serby M., Klutchko B., Rotrosen J.: ECT and Parkinson's disease revisited: a "naturalistic" study. *Am J Psychiatry.* 146:1451-1455 1989.

35. Driver-Dunckley E., Samanta J., Stacy M.: Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology.* 61 (3):422-423 2003.

36. Dubois B., Burn D., Goetz C., et al.: Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 22 (16):2314-2324 2007.

37. Dujardin K., Sockeel P., Dellioux M., et al.: Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 24 (16):2391-2397 2009.

38. Earley C.J., Kuwabara H., Wong D.F., et al.: The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep.* 34 (3):341-347 2011.

39. Efthimiou J., Ellis S.J., Hardie R.J., Stern G.M.: Sleep apnea in idiopathic and postencephalitic parkinsonism. *Adv Neurol.* 45:275-276 1987.

40. Ehrt U., Broich K., Larsen J.P., et al.: Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 81(2):160-165 2010.

41. Elibol B., Hattori N., Atac F.B., et al.: Distinguishing clinical features in patients with parkin mutations. *Neurology.* 54 (Suppl 3): A444 2000.

42. Emre M., Aarsland D., Albanese A., et al.: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 351 (24):2509-2518 2004.

43. Emre M., Aarsland D., Brown R., et al.: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 22 (12):1689-1707 2007.

44. Evans A.H., Stegeman J.R.: Punding in patients on dopamine agonists for restless leg syndrome. *Mov Disord.* 24 (1):140-141 2009.

45. Fahn S., Jankovic J., Hallett M. Principles and Practice of Movement Disorders, 2nd Edition. Ed. Expert Consult. 556 p.

46. Fahn S., Chouinard S.: Experience with tranylcypromine in early Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 52 (Suppl):49-61 1998.

47. Fasano A., Elia A.E., Soleti F., et al.: Punding and computer addiction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 21 (8):1217-1218 2006.

48. Forsaa E.B., Larsen J.P., Wentzel-Larsen T., Alves G.: What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology.* 75(14):1270-1276 2010.

49. Friedman J.H., Amick M.M., Chou K.L.: Rhinorrhea and olfaction in Parkinson disease. *Neurology.* 70 (6):487-489 2008.

50. Galvin J.E., Malcom H., Johnson D., Morris J.C.: Personality traits distinguishing dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Neurology.* 68 (22):1895-1901 2007.

51. Galvin J.E., Pollack J., Morris J.C.: Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology.* 67 (9):1605-1611 2006.

52. Giladi N., Shabtai H., Gurevich T., et al.: Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 108 (5):368-373 2003.

53. Gjerstad M.D., Alves G., Wentzel-Larsen T., et al.: Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease?. *Neurology.* 67 (5):853-858 2006.

54. Goetz C.G., Fan W., Leurgans S., et al.: The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 63 (5):713-716 2006.

55. Goetz C.G., Stebbins G.T.: Risk factors for nur-

- sing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 43:2227-2229 1993.
56. Grosset K.A., Bone I., Reid J.L., Grosset D.: Measuring therapy adherence in Parkinson's disease: a comparison of methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 77 (2):249-251 2006.
57. Grosset K.A., Reid J.L., Grosset D.G.: Medicine-taking behavior: implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 20 (11):1397-1404 2005.
58. Gschwandtner U., Aston J., Renaud S., Fuhr P.: Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 24:170-172 2001.
59. Haehner A., Boesveldt S., Berendse H.W., et al.: Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 15 (7):490-494 2009 19138875.
60. Haehner A., Hummel T., Hummel C., et al.: Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 22 (6):839-842 2007.
61. Happe S., Pirker W., Sauter C., et al.: Successful treatment of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease with modafinil. *J Neurol*. 248:632-634 2001.
62. Hauser R.A., Wahba M.N., Zesiewicz T.A., Anderson W.M.: Modafinil treatment of pramipexole-associated somnolence. *Mov Disord*. 15:1269-1271 2000.
63. Hawkes C.H., Del Tredici K., Braak H.: A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 16 (2):79-84 2010.
64. Hely M.A., Morris J.G.L., Reid W.G.J., Trafficante R.: Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 20 (2):190-199 2005.
65. Hely M.A., Reid W.G., Adena M.A., et al.: The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 23 (6):837-844 2008.
66. Hening W., Walters A., Kavey N., et al.: Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: Treatment with opioids. *Neurology*. 36:1363-1366 1986.
67. Hirschorn K.A., Greenberg H.S.: Successful treatment of levodopa-induced myoclonus and levodopa withdrawal-induced neuroleptic malignant syndrome: A case report. *Clin Neuropharmacol*. 2:278-281 1988.
68. Homann C.N., Wenzel K., Suppan K., et al.: Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *Br Med J*. 324 (7352):1483-1487 2002.
69. Hoops S., Nazem S., Siderowf A.D., et al.: Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 73 (21):1738-1745 2009.
70. Huang C., Mattis P., Tang C., et al.: Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*. 34 (2):714-723 2007.
71. Hughes T.A., Ross H.F., Mindham R.H.S., Spokes E.G.S.: Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand*. 110 (2):118-123 2004.
72. Hughes T.A., Ross H.F., Musa S., et al.: A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 54:1596-1602 2000.
73. Hussain I.F., Brady C.M., Swinn M.J., et al.: Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 71:371-374 2001.
74. Inzelberg R., Kipervasser S., Korczyn A.D.: Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 64:533-535 1998.
75. Jacobs H., Vieregge A., Vieregge P.: Sexuality in young patients with Parkinson's disease: a population based comparison with healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 69:550-552 2000.
76. Juncos J.L., Roberts V.J., Evatt M.L., et al.: Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 19 (1):29-35 2004.
77. Karlsen K., Larsen J.P., Tandberg E., Jorgensen K.: Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 14:237-241 1999.
78. Karlsen K.H., Larsen J.P., Tandberg E., Maeland J.G.: Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 66:431-435 1999.
79. Kasten M., Kertelge L., Brüggemann N., et al.: Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease. *Arch Neurol*. 67 (6):670-676 2010.
80. Kaye J., Gage H., Kimber A., et al.: Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord*. 21 (8):1270-1273 2006.
81. Kirsch-Darrow L., Fernandez H.H., Marsiske M., et al.: Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*. 67 (1):33-38 2006.
82. Kitamura J., Kubuki Y., Tsuruta K., et al.: A new family with Joseph disease in Japan. Homovanillic acid, magnetic resonance, and sleep apnea studies. *Arch Neurol*. 46:425-428 1989.
83. Kumru H., Santamaria J., Valldeoriola F., et al.: Increase in body weight after pramipexole treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 21 (11):1972-1974 2006.
84. Kurlan R., Cummings J., Raman R., Thal L. Alzheimer's Disease Cooperative Study Group: Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*. 68 (17):1356-1363 2007.
85. Kurlan R.: Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 19 (4):433-437 2004.
86. Lang A.E., Johnson K.: Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 37:477-481 1987.
87. Langston J.W.: The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*. 59 (4):591-596 2006.
88. Lee J.Y., Kim H.J., Jeon B.S.: Is pathological gambling in Parkinson's disease reduced by amantadine? *Ann Neurol*. 69 (1):213-214 2011.
89. Leroi I., Overshott R., Byrne E.J., et al.: Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 24 (8):1217-1221 2009.

90. Lippa C.F., Duda J.E., Grossman M., et al. DLB/PDD Working Group: DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 68 (11):812-819 2007.
91. Lou J.S., Dimitrova D.M., Park B.S., et al.: Using modafinil to treat fatigue in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Neuropharmacol*. 32(6):305-310 2009.
92. Lynch T., Sano M., Marder K.S., et al.: Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition dementia parkinsonism amyotrophy complex. *Neurology*. 44:1878-1884 1994.
93. Matison R., Mayeux R., Rosen J., Fahn S.: 'Tip-of-the-tongue' phenomenon in Parkinson disease. *Neurology*. 32:567-570 1982.
94. Mattila P.M., Rinne J.O., Helenius H., et al.: Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 100:285-290 2000.
95. McKeith I., DelSer T., Spano P., et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 356:2031-2036 2000.
96. McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K., et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies: report of the consortium on DLB International Workshop. *Neurology*. 47:1113-1124 1996.
97. McKeith I.G., Perry E.K., Perry R.H.: Report of the second dementia with Lewy body international workshop – diagnosis and treatment. *Neurology*. 53:902-905 1999
98. McKeon A., Josephs K.A., Klos K.J., et al.: Unusual compulsive behaviors primarily related to dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 13 (8):516-519 2007.
99. Melton L.J. 3rd, Leibson C.L., Achenbach S.J., et al.: Fracture risk after the diagnosis of Parkinson's disease: Influence of concomitant dementia. *Mov Disord*. 21 (9):1361-1367 2006.
100. Mendonça D.A., Menezes K., Jog M.S.: Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 22 (14):2070-2076 2007.
101. Merims D., Balas M., Peretz C., et al.: Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 29 (6):331-337 2006.
102. Miyasaki J.M., Al Hassan K., Lang A.E., Voon V.: Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 22 (8):1179-1181 2007.
103. Müller B., Larsen J.P., Wentzel-Larsen T., et al.: Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Mov Disord*. 26(1):65-72 2011.
104. Naimark D., Jackson E., Rockwell E., Jeste D.V.: Psychotic symptoms in Parkinson's disease patients with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 44:296-299 1996.
105. Nausieda P.A., Weiner W.J., Kaplan L.R., et al.: Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 5:183-194 1982.
106. Nissenbaum H., Quinn N.P., Brown R.G., et al.: Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med*. 17:899-904 1987.
107. O'Sullivan S.S., Williams D.R., Gallagher D.A., et al.: Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord*. 23 (1):101-106 2008.
108. Oka H., Yoshioka M., Morita M., et al.: Reduced cardiac 123 I-MIBG uptake reflects cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body disease. *Neurology*. 69 (14):1460-1465 2007.
109. Oka H., Yoshioka M., Onouchi K., et al.: Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain*. 130 (Pt 9):2425-2432 2007.
110. Okuma Y., Kamei S., Morita A., et al.: Fatigue in Japanese patients with Parkinson's disease: a study using Parkinson fatigue scale. *Mov Disord*. 24 (13):1977-1983 2009.
111. Ondo W.G., Hunter C., Moore W.: A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology*. 62 (1):37-40 2004.
112. Ondo W.G., Perkins T., Swick T., et al.: Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol*. 65(10):1337-1340 2008.
113. Orimo S., Uchihara T., Nakamura A., et al.: Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain*. 131 (Pt 3):642-650 2008.
114. Pardini M., Huey E.D., Cavanagh A.L., Grafman J.: Olfactory function in corticobasal syndrome and frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 66 (1):92-96 2009.
115. Peralta C.M., Frauscher B., Seppi K., et al.: Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 24 (14):2076-2080 2009.
116. Perry T.L., Wright J.M., Berry K., et al.: Dominantly inherited apathy, central hypoventilation, and Parkinson's syndrome: clinical, biochemical, and neuropathologic studies of 2 new cases. *Neurology*. 40:1882-1887 1990.
117. Pollak P., Tison F., Rascol O., et al.: Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75 (5):689-695 2004.
118. Ponsen M.M., Stoffers D., Twisk J.W., et al.: Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*. 24 (7):1060-1065 2009.
119. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M., et al.: Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 72(15):1296-1300 2009.
120. Postuma R.B., Gagnon J.F., Rompré S., Montplaisir J.Y.: Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*. 74(3):239-244 2010.
121. Pursiainen V., Haapaniemi T.H., Korpelainen J.T.,

- et al.: Sweating in Parkinsonian patients with wearing-off. *Mov Disord.* 22 (6):828-882 2007
122. Rabey J.M., Treves T.A., Neufeld M.Y., et al.: Low-dose clozapine in the treatment of levodopa-induced mental disturbances in Parkinson's disease. *Neurology.* 45:432-434 1995
123. Ravina B., Marder K., Fernandez H.H., et al.: Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 22 (8):1061-1068 2007
124. Ravina B., Putt M., Siderowf A., et al.: Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 76 (7):934-939 2005
125. Ross G.W., Abbott R.D., Petrovitch H., et al.: Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord.* 21 (12):2062-2067 2006
126. Ross G.W., Petrovitch H., Abbott R.D., et al.: Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 63 (2):167-173 2008
127. Rye D.B., Bliwise D.L., Dihenia B., Gurecki P.: Daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Sleep Res.* 9:63-69 2000
128. Sato Y., Honda Y., Iwamoto J.: Risedronate and ergocalciferol prevent hip fracture in elderly men with Parkinson disease. *Neurology.* 68 (12):911-915 2007
129. Schapira A.H.V.: Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet.* 355:1332-1333 2000
130. Schifitto G., Friedman J.H., Oakes D., et al. Parkinson Study Group ELLDOPA Investigators: Fatigue in levodopa-naïve subjects with Parkinson disease. *Neurology.* 71 (7):481-485 2008
131. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N.: How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord.* 15:1112-1118 2000
132. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N.P.: What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med.* 31:65-73 2001
133. Shpirer I., Miniovitz A., Klein C., et al.: Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord.* 21 (9):1432-1438 2006
134. Siderowf A., Xie S.X., Hurtig H., et al.: CSF amyloid  $\beta$  1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology.* 75 (12):1055-1061 2010
135. Silver N., Allen R.P., Senerth J., Earley C.J.: A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med.* 12 (5):440-444 2011
136. Singer W., Opfer-Gehrking T.L., Nickander K.K., et al.: Acetylcholinesterase inhibition in patients with orthostatic intolerance. *J Clin Neurophysiol.* 23 (5):476-481 2006
137. Starkstein S.E., Merello M., Jorge R., et al.: The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 24 (8):1211-1216 2009
138. Steeves T.D., Miyasaki J., Zurowski M., et al.: Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11 C] raclopride PET study. *Brain.* 132 (Pt 5):1376-1385 2009
139. Stefanova E., Potrebic A., Ziropadja L., et al.: Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 248 (1-2):131-137 2006
140. Stein M.B., Heuser I.J., Juncos J.L., Uhde T.W.: Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 147:217-220 1990
141. Stephenson R., Houghton D., Sundararajan S., et al.: Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 25 (13):2099-2104 2010
142. Stocchi F., Carbone A., Inghilleri M., et al.: Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 62:507-511 1997
143. Swope D.M.: Preliminary report: Use of sildenafil to treat dyskinesias in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 54 (Suppl 3):A90-A91 2000
144. Tesei S., Antonini A., Canesi M., et al.: Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: A prospective study. *Mov Disord.* 15:986-989 2000
145. Thomas A., Bonanni L., Gambi F.: Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol.* 68 (3):400-404 2010
146. Tippmann-Peikert M., Park J.G., Boeve B.F., et al.: Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology.* 68 (4):301-303 2007
147. Trenkwalder C., Kohlen R., Högl B., et al.: Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 26 (4):644-652 2011
148. Uc E.Y., Struck L.K., Rodnitzky R.L., et al.: Predictors of weight loss in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 21 (7):930-936 2006
149. Verbaan D., van Rooden S.M., Visser M., et al.: Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 23 (1):35-41 2008
150. Voon V., Hassan K., Zurowski M., et al.: Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology.* 67 (7):1254-1257 2006
151. Voon V., Hassan K., Zurowski M., et al.: Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology.* 66 (11):1750-1752 2006
152. Voon V., Kubu C., Krack P., et al.: Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord.* 21 (Suppl 14):S305-S327 2006
153. Voon V., Thomsen T., Miyasaki J.M., et al.: Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 64 (2):212-216 2007
154. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N., et al.: Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 67 (5):589-595 2010
155. Weintraub D., Siderowf A.D., Potenza M.N., et al.: Association of dopamine agonist use with impulse

control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 63 (7):969-973 2006.

156. Williams-Gray C.H., Foltynie T., Brayne C.E., et al.: Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 130 (Pt 7):1787-1798 2007.

157. Winge K., Fowler C.J.: Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord.* 21 (6):737-745 2006.

158. Wong K.K., Muller M.L., Kuwabara H., et al.: Ol-

factory loss and nigrostriatal dopaminergic denervation in the elderly. *Neurosci Lett.* 484 (3):163-167 2010.

159. Wu J.C., Iacono R., Ayman M., et al.: Correlation of intellectual impairment in Parkinson's disease with FDG PET scan. *Neuroreport.* 11:2139-2144 2000.

160. Zesiewicz T.A., Helal M., Hauser R.A.: Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 15:305-308 2000.

## IMAGISTICA ÎN PATOLOGIA NEURODEGENERATIVĂ CEREBRALĂ

**Maria Moldovanu – medic imagist,**

**Centrul Diagnostic German**

068639039, moldmari@gmail.com

### Rezumat

Evaluarea imagistică a creierului la pacienții cu afecțiuni neurodegenerative rămâne a fi extrem de dificilă, constatările imagistice fiind subtile și echivoce. Deseori rezultatele evaluării imagistice ale creierului sunt clare și fără patologie anatomică vizibilă, dar clinic diagnosticul este stabilit sau cel puțin suspectat. Patologia neurodegenerativă cerebrală cuprinde o varietate largă de afecțiuni lent progresive cu disfuncții neurologice variabile și modificări imagistice diferite. Rezonanței Magnetice Nucleare îi revine un rol esențial în studierea patologiei neurodegenerative prin detectarea precoce a schimbărilor structurale și funcționale cauzate de patologia dată. Tehnicile avansate prin Rezonanță Magnetică Nucleară prezintă potențial crescut pentru caracterizarea schimbărilor neurodegenerative cerebrale și monitorizarea progresului patologiei.

**Cuvinte-cheie:** patologia neurodegenerativă cerebrală, rezonanța magnetică nucleară, imagistica

### Summary. Diagnostic imaging in cerebral neurodegenerative diseases

Imaging of the brain in patients with suspected neurodegenerative disorders remains extremely difficult, the imagistic findings being subtle and equivocal. Often the results of the brain imaging are normal and without visible anatomical pathology, but the diagnosis is clinically diagnosed or at least suspected. Cerebral neurodegenerative pathology comprises a wide variety of slow progressive disorders with variable neurological dysfunctions and different imaging changes. Nuclear Magnetic Resonance has an essential role in studying neurodegenerative pathology by early detection of structural and functional changes caused by this pathology. Advanced Magnetic Resonance Techniques have increased potential for characterizing brain neurodegenerative changes and monitoring the progress of pathology.

**Key words:** cerebral neurodegenerative pathology, nuclear magnetic resonance, imaging

### Резюме. МРТ диагностика нейродегенеративных заболеваний головного мозга

МРТ обследование головного мозга у пациентов с подозрением на нейродегенеративные заболевания остается чрезвычайно сложной, а результаты неоднозначные. Часто изображение головного мозга являются нормальными, без видимой анатомической патологии, но диагноз клинически поставлен, или по крайней мере подозревается. Нейродегенеративная патология головного мозга включает широкий спектр медленных прогрессирующих расстройств с переменными неврологическими расстройствами и различными анатомическими изменениями. Магнитно-резонансная томография играет важную роль в изучении нейродегенеративной патологии путем раннего выявления структурных и функциональных изменений, вызванных данной патологией. Усовершенствованные методы Ядерного Магнитного Резонанса имеют хороший потенциал для характеристики нейродегенеративных изменений мозга и динамического наблюдения над развитием патологических изменений.

**Ключевые слова:** церебральная нейродегенеративная патология, ядерный магнитный резонанс, диагностика

**Introducere.** Maladiile neurodegenerative implică sistemul nervos central prin afectarea structurală cât și a funcției celulelor neuronale, frecvent asociat cu atrofia structurilor cerebrale.

Patologia neurodegenerativă cerebrală la adulți

cuprinde o varietate largă de afecțiuni lent progresive cu disfuncții neurologice variabile și modificări imagistice diferite printre care se enumeră: maladia Alzheimer, demența vasculară (angiopatia cerebrală), degenerarea lobară fronto-temporală, maladia Cre-

utzfeldt Jakob, maladia Parkinson, atrofia sistemică multiplă, scleroza amiotrofică laterală, degenerarea Walleriană, degenerarea olivară hipertrofică, maladia Fahr ș.a.

Evaluarea creierului prin IRM contribuie la excluderea patologiilor ce se manifestă prin demență cu posibilă intervenție chirurgicală, diagnosticarea precoce a maladiilor neurodegenerative, orientarea în diagnosticul diferențial.

Anumite schimbări neuroimagistice sunt utile în diferențierea diferitor maladii neurodegenerative și sunt utile în confirmarea diagnosticului clinic și evaluarea progresiei maladii.

Având în vedere impactul personal și social al acestor boli, determinarea cauzelor, diagnosticul precoce, tratamentul și monitorizarea progresului au un aspect major în cercetarea clinică și imagistică.

Evaluarea Imagistică a creierului a pacienților cu patologie neurodegenerativă prin Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) este metoda de elecție, fiind net superioară altor examinări radiologice, precum Tomografia Computerizată, datorită posibilității evaluării structurale cu o rezoluție înaltă, în secțiuni fine, în plan tridimensional a tuturor structurilor anatomice ale creierului, cu posibilitatea reconstrucției în 3D. Ca metode suplimentare utilizate în scopul evaluării funcționale ale creierului este posibil de aplicat secvențe prin RMN precum DWI (Diffusion weighted imaging), SWI (Susceptibility weighted imaging), DTI (Diffusion Tensor Imaging), fMRI (functional MRI) sau PET-CT/PET-MRI. Fiecare secvență utilizată în protocolul de scanare prin RMN își are scopul său și informație imagistică. Respectiv, în dependență de rezultatele evaluării complexe ale creierului, medicul radiolog interpretează schimbările cerebrale într-o anumită direcție de diagnostic, cu oferirea diagnosticilor diferențiale pentru a ajuta medicul clinicist în stabilirea diagnosticului final [1,2].

**Boala Alzheimer.** Una din cele mai frecvente maladii neurodegenerative se consideră Boala Alzheimer, iar 43% dintre persoanele cu vârsta de 85 ani sau mai mari sunt considerate a suferi de Alzheimer în Statele Unite, >30 milioane a populației în lume, cu o predispunere de afectare a femeilor (M:F=1:2).

Boala Alzheimer reprezintă o maladie degenerativă progresivă a creierului cu afectarea celulelor neuronale/gliale, din contul asocierii schimbărilor atrofice de vârstă cu depuneri de beta-amiloid și tau proteine în structurile cerebrale [4,5]. Rolul esențial a Investigării prin Rezonanță Magnetică (IRM) constă în evaluarea schimbărilor atrofice cerebrale cu localitate specifică, cu o acuratețe de pînă la 87%. Totodată schimbările atrofice nu sunt evidente la debutul maladii [2].

Din modificări structurale la pacienții cu maladia Alzheimer imagistic se determină:

1. Atrofia mezială temporală (aria hipocampală) – ce se prezintă prin diminuarea volumetrică a hipocampului cu ștergerea diferențierii corticomedulare (fig. 1), evaluat în special în plan coronar. În secvențele adiționale funcționale prin IRM Spectroscopie vom determina scăderea nivelului NAA (N-acetilaspartinat), care poate fi util în monitorizarea progresiei maladii (fig. 2).

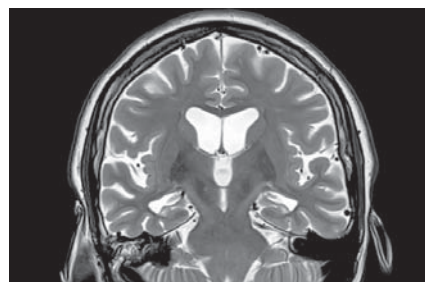


Fig. 1. IRM T2WI, cor. Atrofia ariei hipocampale bilaterală

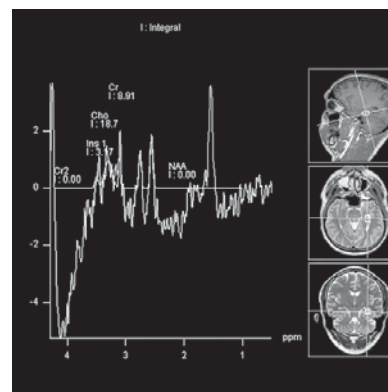


Fig. 2. IRM Spectroscopia aplicată pe hipocampusul stâng. Lipsa NAA

2. Atrofia temporo-parietală corticală-prezentată prin atrofie corticală a lobilor parietali și temporali, de obicei bilateral, relativ simetric cu diminuarea evidentă a stratului cortical (fig. 3).

Scopul curent al examinării prin IRM a pacienților cu maladia Alzheimer constă în excluderea sau diagnosticarea precoce a altor patologii neurodegenerative și aplicarea tratamentului inovativ posibil [2].

**Demenția vasculară (multiinfarct)** – deteriorarea treptată progresivă a funcției cognitive în urma multiplelor ischemii cerebrale.

Imagistic se prezintă prin multiple leziuni ischemice polimorfe după dimensiuni ce implică materia cenușie corticală, materia albă subcorticală, ganglionii bazali, puntea (fig. 4). Afectarea emisferelor cerebrale și ganglionilor bazali este bilaterală, rareori unilaterală. În secvențe SWI pot fi observate multiple microhemoragii punctiforme. Secvențele DWI sunt utilizate pentru diferențierea leziunilor acute și suba-

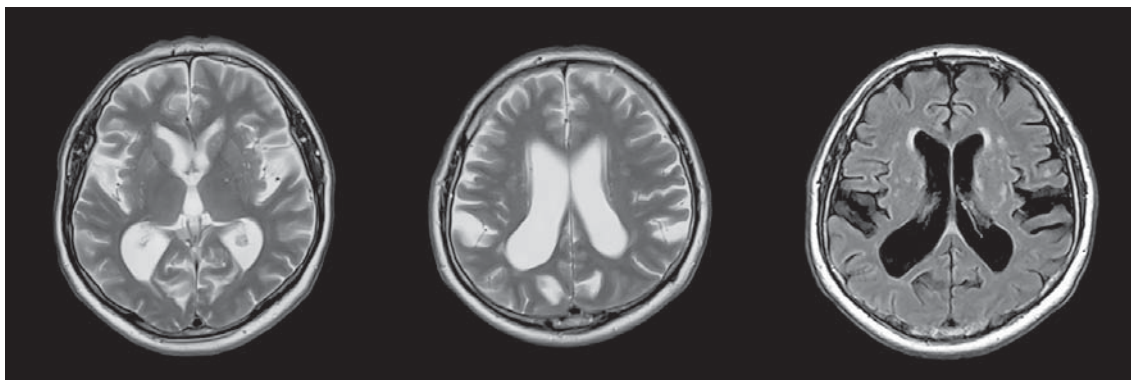


Fig. 3. În secvențele prin IRM T2 WI axial și FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery) axial vizualizăm dilatarea spațiului subarahnoidal temporo-parietal din contul schimbărilor atrofice ale lobilor temporo-parietali bilateral

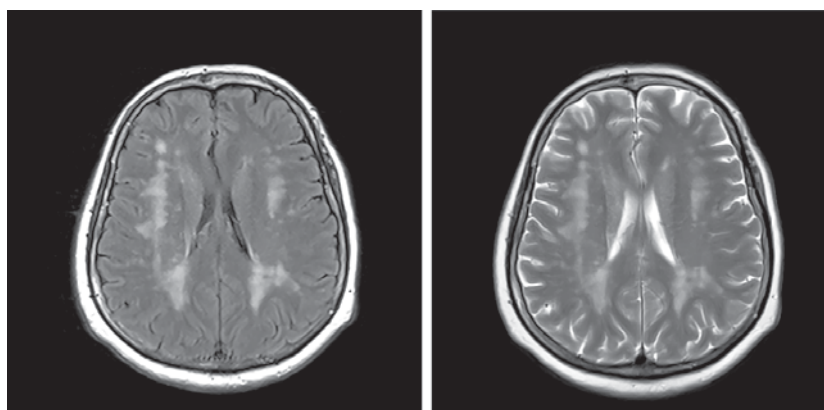


Fig. 4. IRM FLAIR axial, T2WI axial prezintă multiple focare gliotice, defecte lacunare cu afectarea materiei albă periventriculară, subcortical

cute de cele cronice. Secvențele prin DTI sunt utilizate pentru evaluarea afectării tracturilor corticospinale și monitorizarea progresiei. În examinarea prin Angiografie a vaselor intra- și extra-cerebrale de obicei se se determină stenoze ale arterelor vertebrale și arterelor carotide. Angiopatia cerebrală se manifestă la pacienții cu ateroscleroză și hipertensiune cronică.

**Atrofia fronto-temporală (maladia Pick)** - prezentată prin atrofia lobilor fronto-temporali, posibil asimetrică în special dependent de emisfera dominantă. Imagistic determinăm dilatarea spațiului subarahnoidal fronto-temporal semnificativ atrofiei lobare cu semnal hiperintens în T2 WI și FLAIR al materiei albe subcorticale ale lobilor afectați. IRM Spectroscopia materiei albe ale lobilor afectați relevă diminuarea evidentă a NAA corespunzător pierderii neuronale.

**Maladia Creutzfeldt-Jakob** (encefalopatia spongiformă transmisibilă) - encefalopatie spongiformă progresivă, cu fatalitate de până la 1 an.

Imagistic se prezintă prin semnal hiperintens în T2 WI și FLAIR, progresiv în timp cu implicarea simetrică/asimetrică a nucleilor bazali (nucleilor caudat, putamenului globii palizi), talamusului și cortexului cerebral; materia albă de obicei este neschim-

bată. Atrofie cerebrală moderată. În secvențele prin DWI nu sunt semne de restricție a difuziei [6,7,8].

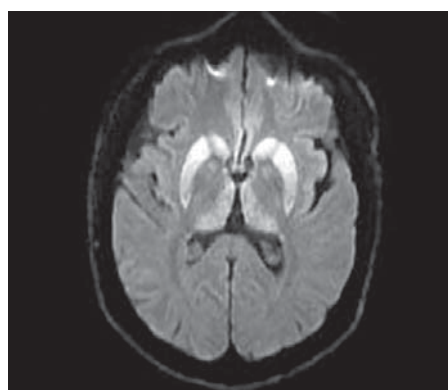


Fig. 5. Semnal hiperintens în DWI cu implicarea simetrică a nucleilor bazali (nucleilor caudat, putamenului globii palizi), talamusului. Case courtesy of Dr Brad Hayhow, Radiopaedia. org, rID: 43970

**Maladia Parkinson** - maladie neurodegenerativă progresivă în urma afectării neuronilor dopaminergici din substanța nigra. Afectează aproximativ 1% din populația după 60 de ani.

Neuronii din pars compacta ai substanței nigra sunt afectați precoce în maladia Parkinson, cu pierderea a 60-80% din neuroni înainte de manifestarea

simptomelor motorii. Celule dopaminergice din substanța nigră sănătoasă sunt numiți nigrosomi. Cel mai mare nigrosom al celor cinci nigrosomi descriși este denumit nigrosom-1 și poziționat în substanța nigra caudală și medio-laterală. În ciuda dimensiunii mici de numai câțiva mm, modificarea patologică a nigrozomului-1 în maladia Parkinson poate fi demonstrată prin rezonanță magnetică cu rezoluție înaltă  $\geq 3T$ , secvența T2 \*(SWI) [10,11].

Un semn imagistic descris este ștergerea semnului „coadă de rândunică” vizualizat în secvențele axiale SWI, prin modificarea intensității semnalului în substanța nigra. Studiile efectuate au demonstrat că ștergerea semnului dat are o precizie de diagnosticare de pînă la 90% pentru maladia Parkinson (fig. 7).

Utilizarea acestei tehnici la sistemele de RMN 3T, pentru a suspectarea diagnosticului maladii Parkinson este foarte importantă. În plus, acesta oferă posibilitatea confirmării diagnosticului de degenerare nigrală în maladia Parkinson cu tehnici promițătoare de IRM pentru diferențierea altor condiții parkinsoniene [9].

**Atrofie multisistemică**-maladie neurodegenerative sporadică progresivă a adulților, de etiologie neclară prin afectarea cerebelară/piramidală/extrapiramidală.

Schimbările structurale la pacienții cu atrofie multisistemică implică trunchiul cerebral și cerebelul. Semnul cel mai strident în secvențele prin IRM este atrofia putamenului cu semnal hiperintens marginal în

secvențele T2 WI. Asociat cu atrofia trunchiului cerebral, pediculilor cerebelari medii și a cerebelului. Un semn imagistic este „crucifixul” la nivelul pontin ce reprezintă atrofia pontină (degenerarea neuronilor pontini și fibrelor pontocerebelare transverse), olivele inferioare și cerebelului.

**Scleroza amiotrofică laterală (maladia neuro-nului motor)** - degenerarea selectivă a neuronilor motori somatică a trunchiului cerebral/cordonului spinal (neuronul motor inferior), a neuronilor piramidali și cortexului motor; pierderea eventuală a fibrelor tracturilor corticospinale.

Imagistic se prezintă prin semnal hiperintens în T2 WI și FLAIR pe traseul tracturilor corticosinale de la coroana radiata spre trunchiul cerebral. Secvențele DWI axiale prezintă creșterea semnalului materiei albe subcorticale a girusurilor precentrale (motorii) bilateral cu extindere caudală spre tracturile corticospinale. În secvențele T2 WI se remarcă semnal hipointens al materiei cenușii a girusurilor precentrale.

**Degenerarea Walleriană**-degenerarea secundară anterogradă a axonilor și tecii lor mielinice cauzate de leziuni axonale proximale sau leziuni ale celulelor neuronale.

Imagistic se prezintă prin hiperintensitate în T2 WI pe traseul topografic al tracturilor piramidale din capsula internă și trunchiul cerebral la pacienții cu leziuni cerebrale diverse. În stadiile tardive e asociază cu schimbări atroifice. În secvențele DTI se determină scăderea difuziei anizotropice caracteristic lezării

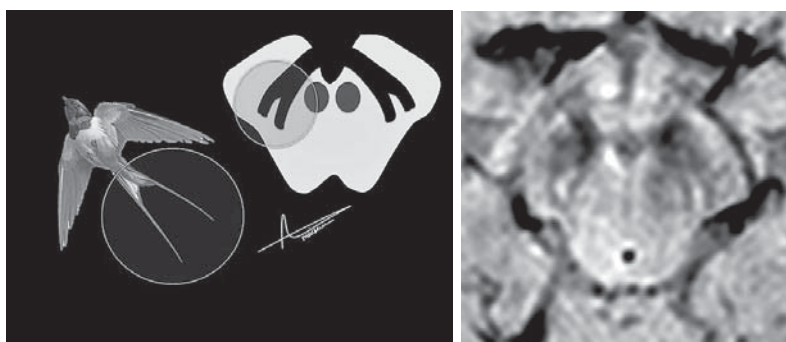


Fig. 6. Semnul „coadă de rândunică”. Case courtesy of Dr. Reem Alketbi, Radiopaedia. org, rID: 54700. Case courtesy of Dr Andrew Dixon, Radiopaedia. org, rID: 31112

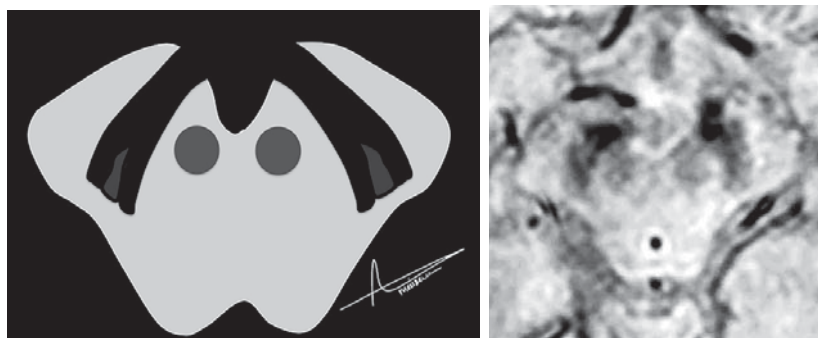


Fig. 7. Absența semnului „coadă de rândunică”. Case courtesy of Dr. Reem Alketbi, Radiopaedia. org, rID: 54700. Case courtesy of Dr Andrew Dixon, Radiopaedia. org, rID: 31115



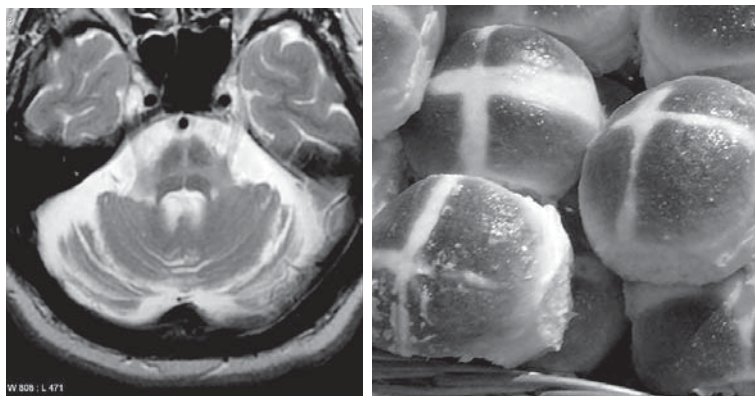


Fig. 8. Semnul crucifixului la nivelul pontin. Case courtesy of A. Prof Frank Gaillard, Radiopaedia. org, rID: 13007. Case courtesy of A. Prof Frank Gaillard, Radiopaedia. org, rID: 5465

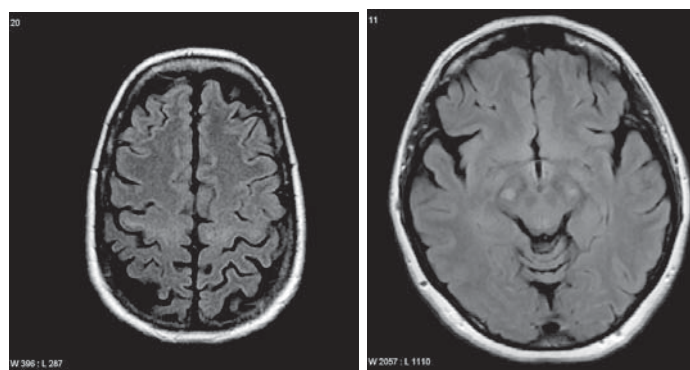


Fig. 9. Semnal hiperintens în T2 WI și FLAIR pe traseul tracturilor corticosinale de la coroana radiata spre trunchiul cerebral. Case courtesy of A. Prof Frank Gaillard, Radiopaedia. org, rID: 4717. Case courtesy of A. Prof Frank Gaillard, Radiopaedia. org, rID: 5373

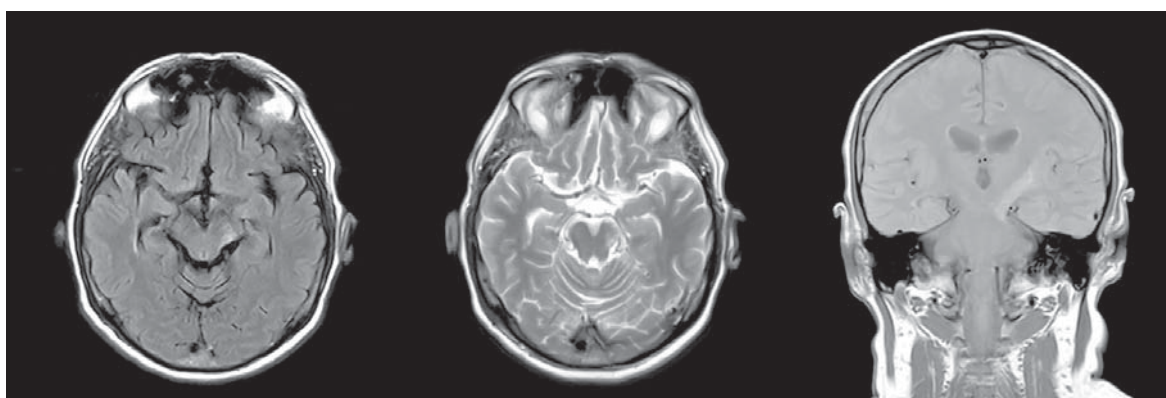


Fig. 10. În secvențele prin IRM: a. FLAIR axial, b. T2WI axial, c. PD coronar vizualizăm hiperintensitate pe traseul topografic al tracturilor piramidale pe stânga, din capsula internă, pediculul cerebral stâng și trunchiul cerebral

tecii mielinice [12]. Cauzele etiologice la acești pacienți sunt leziuni de tip ischemii cerebrale, hemoragii, tumori, traume, malformații, encefalite, leziuni demielinizante [13].

**Degenerarea hipertrofică olivară** – degenerarea secundară a nucleului olivar inferior (NOI), de obicei cauzată de leziunea primară a căii dento-rubro-olivare (triunghiul anatomic Guillain și Mollaret). Imagistic se prezintă prin hipertrofia și semnal hiperintens al nucleilor olivari inferiori. Triunghiul anatomic Guillan și Mollaret este definit anatomic

prin 3 structuri: nucleul dentinat al cerebelului, nucleul roșu contralateral, nucleul olivar inferior ipsilateral nucleului roșu.

Paternal de afectare a nucleului olivar inferior este corelat de leziunea primară:

**NOI ipsilateral** – leziunea primară este în limitele trunchiului cerebral (central tegmental tract).

**NOI contralateral** – leziunea primară este la nivelul cerebelului sau implică pediculul cerebelar superior.

**NOI bilateral** – leziunea primară implică ambe-

le și tractul tegmental central și pedicolul cerebelar superior.

Clasificarea imagistică conform vizualizării în secvențele T2 WI este următoarea:

- Semnal hiperintens fără hipertrofia NOI: până la 6 luni de la ictus;
- Semnal hiperintens și hipertrofia NOI: 6 luni-3-4 ani după ictus;
- Semnal ușor crescut al NOI: începe când hipertrofia s-a rezolvat și poate persista.

Leziunile asociate cele mai frecvente sunt: ischemiile primare ale trunchiului cerebral, hemoragiile pontine în urma traumei (inclusiv postchirurgical), hipertensiunea, tumori [14,15].

**Concluzii:** Neuroimagingistica prin RMN permite depistarea și evaluarea schimbărilor degenerative ale creierului în diferite stadii. Combinarea prezentării clinice și neuroimagingistice ale maladiilor cerebrale poate oferi posibilități noi de tratament până la apariția schimbărilor neurologice severe și ireversibile. În special, sunt remarcate posibilitățile sistemului de scanare prin RMN 3T, cu aplicarea diferitor secvențe suplimentare la pacienții neurologici, ce permite depistarea unor schimbări subtile, greu de diagnosticat. Corelarea clinico-imagistică este extrem de importantă la pacienții cu maladii neurodegenerative suspecte.

#### Bibliografie

1. Koikkalainen J., Barkhof F.: Differential diagnosis of neurodegenerative diseases using structural MRI data. *Neuroimage Clin.* 11: 435-449 2016.
2. Agosta F., Galantucci S.: Advanced magnetic resonance imaging of neurodegenerative diseases. *Neurological Sciences.* Volum 38, Issue 1, pp. 41-51 2017.
3. Roussote F., Daianu M.: Neuroimaging and Genetic Risk for Alzheimer's Disease and Addiction-Related Degenerative Brain Disorders. *Brain Imaging Behav.* 217-233 8(2) Iulie 2014.

4. Mandelkow E.: Biochemistry and Cell Biology of Tau Protein in Neurofibrillary Degeneration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* a006247 Jul; 2(7) 2012.

5. Avila J., Perez M.: Role of Tau Protein in Both Physiological and Pathological Conditions. *Physiological Reviews* 361+384, Vol 84 no 2 Apr. 2004.

6. Mao-Draayer Z.: Diffusion Weighted MR Imaging in Creutzfeldt-Jakob Disease: Case Report and Review of the Literature. *Am J Neuroradiology* 23:550-556, 2002.

7. Kallenberg K. Creutzfeldt-Jakob Disease: Comparative Analysis of MR Imaging Sequences. *American Journal of Neuroradiology.* 27 (7) 1459-1462, August 2006.

8. Ukisu R., Kushihashi T.: Diffusion-weighted MR Imaging of Early-Stage Creutzfeldt-Jakob Disease: Typical and Atypical Manifestations. *RadioGraphics,* 26:A191-S204 RSNA 2006.

9. Mahlknecht P., Hotter A.: Significance of MRI in Diagnosis and Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Dis.* 7:300-318, 2010.

10. Schwary S., Morgan P.: The 'Swallow Tail' Appearance of the Healthy Nigrosome – A New Accurate Test of Parkinson's Disease: A Case-Control and Retrospective Cross-Sectional MRI Study at 3T. *Jurnal. pone.* 0093814 2014.

11. Pyatigorskaya N., Gallea C.: A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 7(4) 206-220 2014.

12. Puig J., Blasco G.: Wallerian Degeneration in the Corticospinal Tract Evaluated by Diffusion Tensor Imaging Correlates with Motor Deficit 30 Days after Middle Cerebral Artery Ischemic Stroke. *American Journal of Neuroradiology* 31 (7) 1324-1330 August 2010.

13. Muzumdar A., Miller J.: Diffusion-Weighted Imaging of Acute Corticospinal Tract Injury Preceding Wallerian Degeneration in the Maturing Human Brain. *American Journal of Neuroradiology,* 24 (6) 1057-1066; 2003.

14. Vyas S., Bilateral hypertrophic olivary degeneration. *Annals of Indian Academy of Neurology* 16(3): 404-405 2013 2013.

15. Elnekiady A.: MRI and neurological presentation of hypertrophic olivary degeneration. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* Volume 47, Issue 3, 2016.

## PARKINSONISMUL GENETIC MONOGENIC. PARTICULARITĂȚI CLINICE

Lilia Rotaru – dr. în șt. med., conf. cercet.,  
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

#### Rezumat

Cele mai multe cazuri de boală Parkinson (BP) sunt probabil rezultatul unei interacțiuni complexe ale factorilor de mediu și ai celor genetici. Aceste cazuri sunt clasificate ca și sporadice și apar la persoanele fără istoric aparent de astfel de tulburări din familia lor. Cauza acestor cazuri sporadice rămâne neclară. Aproximativ 15% dintre persoanele cu BP au un istoric familial pozitiv. Cazurile familiare ale BP pot avea la bază mutații ale genelor LRRK2, PARK7, PINK1, PRKN

sau SNCA sau modificări ale genelor care nu au fost identificate. Mutațiile din unele dintre aceste gene pot, de asemenea, să joace un rol în cazurile care par a fi sporadice (nu sunt moștenite).

**Cuvinte-cheie:** parkinsonism genetic

#### Summary. Monogenic genetic parkinsonism. Clinical features

Most cases of Parkinson's disease (BP) are probably the result of a complex interaction of environmental and genetic factors. These cases are classified as sporadic and occur in people with no apparent history of such disorder in their family. The cause of these sporadic cases remains unclear. Approximately 15% of people with BP have a positive family history. Familial BP cases can be based on mutations of the LRRK2, PARK7, PINK1, PRKN or SNCA genes or gene changes that have not been identified. Mutations in some of these genes can also play a role in cases that appear to be sporadic (not inherited).

**Key words:** genetic parkinsonism

#### Резюме. Моногенный генетический паркинсонизм. Клинические особенности

Большинство случаев болезни Паркинсона (БП), вероятно, являются результатом сложного взаимодействия экологических и генетических факторов. Эти случаи классифицируются как спорадические и встречаются у людей, у которых нет очевидной истории такого расстройства в их семье. Причина этих спорадических случаев остается неясной. Примерно 15% людей с БП имеют положительный семейный анамнез. Семейные случаи БП могут быть основаны на мутациях генов LRRK2, PARK7, PINK1, PRKN или SNCA или генных изменений, которые не были идентифицированы. Мутации в некоторых из этих генов также могут играть роль в случаях, которые кажутся спорадическими.

**Ключевые слова:** генетический паркинсонизм

Modificările anumitor gene, inclusiv GBA și UCHL1, nu cauzează BP, dar par să modifice riscul dezvoltării ei în unele familii. Variațiile altor gene care nu au fost identificate probabil contribuie, de asemenea, la modificarea riscului bolii Parkinson.

Nu este pe deplin înțeles modul în care modificările genetice provoacă BP sau influențează riscul dezvoltării acestei tulburări.

Unele mutații genetice par a perturba mecanismele celulare care degradează proteinele nedorite în neuronii producători de dopamină. Ca rezultat, proteinele nedegradate se acumulează, ducând la afectarea sau moartea acestor celule. Alte mutații pot afecta funcția mitocondriilor, structuri producătoare de energie din celule. Ca rezultat secundar al producției de energie, mitocondriile crează molecule instabile numite radicali liberi care pot afecta celulele. Celulele, în mod normal, contracarează efectele radicalilor liberi înainte ca acestea să provoace daune, dar anumite mutații pot perturba acest proces. În rezultat, radicalii liberi se pot acumula și distrug neuronii producători de dopamină.

În cele mai multe cazuri de BP, depozite de proteine numite corpi Lewy apar în neuronii producători de dopamină deja "morți" sau pe moarte. Nu este clar dacă corpii Lewy joacă un rol în distrugerea celulelor nervoase sau dacă fac parte din răspunsul celular la boală.

*Modelul moștenirii.* Majoritatea cazurilor de BP apar la persoane fără istoric familial aparent al acestei tulburări. Aceste cazuri sporadice sau nu sunt moștenite sau au un model de moștenire necunoscut. Printre cazurile familiare de BP, modelul de moștenire dife-

ră în funcție de gena care este modificată. Dacă este implicată gena LRRK2 sau SNCA, tulburarea este moștenită într-un model autosomal dominant, ceea ce înseamnă că o copie a unei gene modificate în fiecare celulă este suficientă pentru a provoca tulburarea. În cele mai multe cazuri, o persoană afectată are un părinte cu această afecțiune. Dacă este implicată gena PARK7, PINK1 sau PRKN, BP este moștenită într-un model autosomal recesiv. Acest tip de moștenire înseamnă că două copii ale genei din fiecare celulă sunt modificate. Cel mai adesea, ambii părinți ai individului cu BP autosomal recesivă poartă câte o copie a genei modificate, dar nu prezintă semne și simptome ale tulburării.

Atunci când modificările genetice modifică riscul de a dezvolta boala Parkinson, modelul de moștenire este de obicei necunoscut.

*Clasificarea genetică a BP.* Nomenclatorul genetic actual al BP stipulează 18 regiuni cromozomiale specifice, numite și locus cromozomiale, denumite PARK (pentru a defini legătura lor presupusă cu BP) care sunt numerotate în ordinea cronologică a identificării lor (PARK1, PARK2, PARK3 etc.) [4,20].

O listă a genelor și locus-urilor asociate cu PARK-BP este dată în *tab. 1*.

#### FORMELE MONOGENICE ALE BP SNCA (PARK1-4)

SNCA a fost prima genă cu mutații raportate drept cauză a BP autosomal-dominantă. Pacienții cu mutații SNCA au de obicei BP cu debut precoce (BPDP, vârsta de debut  $\leq 50$  ani), cu un răspuns inițial bun la tratamentul cu levodopa. Cu toate acestea, boala are

Tabelul 1

**Locusurile desemnate PARK, relaționate cu boala Parkinson**

Simbol	Locusul genei	Boala	Moștenirea	Gena	Remarcă
PARK1	4q21-22	BPDP	AD	SNCA	Confirmat
PARK2	6q25.2-q27	BPDP	AR	Parkin	Confirmat
PARK3	2p13	BP clasică	AD	Necunoscută	Neconfirmat; poate reprezenta factor de risc
PARK4	4q21-q23	BPDP	AD	SNCA	Identica cu PARK1
PARK5	4p13	BP clasică	AD	UCHL1	Neconfirmat
PARK6	1p35-p36	BPDP	AR	PINK1	Confirmat
PARK7	1p36	BPDP	AR	DJ-1	Confirmat
PARK8	12q12	BP clasică	AD	LRRK2	Confirmat
PARK9	1p36	Sindrom Kufor-Rakeb; BP atipică cu demență, spasticitate și paralizie supranucleară a privirii	AR	ATP13A2	Confirmat
PARK10	1p32	BP clasică	Factor de risc	Necunoscută	Confirmat locusul susceptibil
PARK11	2q36-27	BP cu debut tardiv	AD	Necunoscută; not GIGYF2	Posibil reprezintă un factor de risc
PARK12	Xq21-q25	BP clasică	Factor de risc	Necunoscută	Confirmat locusul susceptibil, posibil reprezintă un factor de risc
PARK13	2p12	BP clasică	AD sau factor de risc	HTRA2	Neconfirmat
PARK14	22q13.1	Distonie-Parkinsonism cu debut precoce	AR	PLA2G6	Confirmat
PARK15	22q12-q13	Sindrom Parkinsonian-Piramidal cu debut precoce	AR	FBX07	Confirmat
PARK16	1q32	BP clasică	Factor de risc	Necunoscută	Confirmat locusul susceptibil
PARK17	16q11.2	BP clasică	AD	VPS35	Confirmat
PARK18	3q27.1	BP clasică	AD	EIF4G1	Neconfirmat

AD - autosomal dominant; AR - autosomal recesiv, BP - boala Parkinson, BPDP - boala Parkinson cu debut precoce.

o progresie rapidă și adesea se prezintă cu demență și declin cognitiv, uneori cu caracteristici atipice cum ar fi hipoventilație centrală și mioclonii. Corpii Lewy sunt prezenți și răspândiți prin substantia nigra, locus ceruleus, hipotalamus și cortexul cerebral [16].

**LRRK2 (PARK8)**

Mutațiile în gena LRRK2 sunt cele mai frecvente cauze cunoscute ale BP cu transmitere autozomal-dominantă și BP sporadică cu o frecvență de mutație variind de la 2% până la 40% în diferite populații [2,11,14]. Din punct de vedere clinic, BP relaționată cu LRRK2 prezintă, de obicei, debut la vârstă medie sau avansată și progresează lent. Pacienții răspund favorabil tratamentului cu levodopa, iar demența nu este tipică. Constatările neuropatologice sunt în mare parte inconsecvente, demonstrând atât corpi Lewy (și, uneori, incluziunile care conțin tau și ubiquitină), cât și degenerarea pură a substanței nigra fără corpi Lewy, cu sau fără incluziuni neurofibrilare [5].

**Parkin (PARK2)**

Parkin a fost cea de-a doua genă BP identificată, și

prima genă care a provocat în mod inevitabil o formă AR a BP. Boala începe, de obicei, în al treilea sau al patrulea deceniu al vieții pacienților și este, de obicei, lent progresivă, cu un răspuns excelent la tratamentul dopaminergic. Cu toate acestea, unii dintre purtătorii de mutații Parkin au un debut chiar și în copilărie, iar mutațiile homozigote în Parkin sunt cea mai frecventă cauză a BP juvenile (vârsta debutului  $\leq 21$  ani). Fenotipul clinic al BP cu implicarea genelor Parkin-, PINK1- și DJ-1 este identic. Rapoartele postmortem indică faptul că substantia nigra prezintă pierderi neuronale și glioză, cu toate acestea, adesea lipsesc corpii Lewy. Mutațiile Parkin sunt cea mai frecventă cauză cunoscută a BPDP, reprezentând până la 77% din cazurile familiale cu vârsta de debut  $< 30$  ani [13] și 10%-20% din pacienții cu BPDP în general [10].

**PINK1 (PARK6)**

Mutațiile genei PINK1 sunt a doua cauză cea mai comună a BP AR. Frecvența mutațiilor PINK1 se situează în intervalul 1%-9%, cu variații considerabile între diferite grupuri etnice [1,7,18,21].

**DJ-1 (PARK7)**

DJ-1 este a treia genă asociată cu BP AR și este patologic modificată în aproximativ 1%–2% din cazurile de BPDP [15]. Având în vedere că BP legată de DJ pare să fie rară, foarte puțini pacienți au fost raportați în literatură. Cu toate acestea, au fost descrise aproximativ 10 mutații punctuale diferite și deleții exonice, mai ales în starea homozigotă sau heterozigotă compusă. Având în vedere că mutațiile sunt atât de neobișnuite, nu există suficiente date pentru a se ajunge la nicio concluzie cu privire la rolul posibil al mutațiilor heterozygioase în această genă [3,9].

**ATP13A2 (PARK9)**

Au fost găsite mutații homozigote și heterozigote compuse în ATP13A2 ca o formă atipică de parkinsonism AR numit sindrom Kufor-Rakeb [17]. Acest sindrom are un debut juvenil, cu o evoluție rapidă a bolii, însoțită de demență, paralizie supranucleară și semne piramidale.

*GENE CU UN ROL POSIBIL IN BP.* În afară de genele care cauzează cele șase forme monogene ale PD, modificările în cadrul unui număr mare de gene suplimentare au fost considerate BP-cauzale. Unele dintre aceste gene au luat chiar o denumire „PARKIP” (UCHL1 [PARK5], GYGF2 [PARK11], OMI / HTRA2 [PARK13], PLA2G6 [PARK14] și FBXO7 [PARK15]). Cu toate acestea, legătura dintre unele dintre aceste gene și PD este incertă și nu este confirmată. În plus, mutațiile în unele PARK-uri (i) cauzează PD care este o caracteristică inconsistentă sau doar o caracteristică minoră a unui fenotip mai complex sau (ii) sunt o cauză foarte rară a PD (responsabilă doar de câteva apariții PD).

*GESE ASOCIATE (FACTORI DE RISC).* Variante ale mai multor gene PARK (SNCA, UCHL1, LRRK2, PARK 16, GAK) și alte câteva gene (MAPT, GBA, NAT2, INOS2A, GAK, HLA-DRA și APOE) au fost asociate cu un risc crescut pentru dezvoltarea BP [8,19].

*TESTAREA GENETICĂ: CINE ȘI CÂND?* Până în prezent, nu au fost elaborate criteriile unificate pentru indicarea testării genetice. Dintre toate formele monogene ale BP, mutațiile din LRRK2, Parkin și PINK1 sunt cel mai probabil întâlnite în practica clinică. Testarea genetică s-ar putea dovedi utilă pentru a reduce la minimum tratamentul ulterior al pacienților, pentru a clarifica abordările de tratament și / sau pentru a ajuta la planificarea familială viitoare în următoarele cazuri: (1) BP cu debut juvenil, indiferent de istoricul familiei; (2) BP cu debut precoce cu caracteristici atipice și / sau un istoric familial pozitiv al acestei boli; sau (3) BP cu debut tardiv cu un istoric familial puternic de BP (Klein și Schlossmacher 2006). Ghidurile publicate de Federația Europeană a

Societăților Neurologice recomandă: (1) screening-ul genei LRRK2 pentru mutații la pacienții europeni care prezintă moștenire dominantă a BP, (2) testarea mutației LRRK2 p.G2019S în cazuri familiale și sporadice de PD la populații specifice și (3) analiza Parkin, PINK1 și DJ-1 la pacienții cu vârsta <35 ani cu BP moștenită recesiv [6].

Testarea genetică pentru genele PD nu ar trebui să fie recomandată ușor sau din curiozitate academică. Testarea trebuie oferită întotdeauna doar în cadrul consilierii genetice și pe baza unui acord informat.

**Concluzii.** Formele genetice ale PD sunt rare în general, dar de o importanță majoră pentru o mai bună înțelegere a patofiziologiei BP idiopatice. Datorită similitudinii clinice și, în multe cazuri, și patologice, PD genetică servește drept model uman excelent pentru condiția mult mai frecventă idiopatică și permite identificarea indivizilor cu risc în fazele mai timpurii, chiar premotorii ale bolii. Perspectivele viitoare includ dezvoltarea unor modele celulare umane îmbunătățite pentru screening-ul de medicamente și medicina regenerativă, generarea de modele animale care să reproducă constatările clinice și patologice și dezvoltarea de terapii etiologice.

**Bibliografie**

1. Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C, Tavella A, Marconi R, Nicholl DJ, Chien HF, et al. 2005. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: Frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 65: 87–95 [PubMed].
2. Brice A 2005. Genetics of Parkinson's disease: LRRK2 on the rise. *Brain* 128: 2760–2762 [PubMed].
3. Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, Ahmad R, McLendon C, Bandyopadhyay S, Baptista MJ, Ringe D, Petsko GA, Cookson MR 2004. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci* 101: 9103–9108 [PMC free article] [PubMed].
4. Farrer M, Kachergus J, Forno L, Lincoln S, Wang DS, Hulihan M, Maraganore D, Gwinn-Hardy K, Wszolek Z, Dickson D, et al. 2004. Comparison of kindreds with parkinsonism and  $\alpha$ -synuclein genomic multiplications. *Ann Neurol* 55: 174–179 [PubMed].
5. Giasson BI, Murray IV, Trojanowski JQ, Lee VM 2001. A hydrophobic stretch of 12 amino acid residues in the middle of  $\alpha$ -synuclein is essential for filament assembly. *J Biol Chem* 276: 2380–2386 [PubMed].
6. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, De Jonghe P, Lossos A, Lynch T, Mariotti C, et al. 2009. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: General issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol* 16: 777–785 [PubMed].
7. Healy DG, Abou-Sleiman PM, Gibson JM, Ross OA, Jain S, Gandhi S, Gosal D, Muqit MM, Wood NW,

- Lynch T 2004. PINK1 (PARK6) associated Parkinson disease in Ireland. *Neurology* 63: 1486–1488 [PubMed].
8. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E 2008. Gaucher disease: Mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 29: 567–583 [PubMed].
  9. Junn E, Taniguchi H, Jeong BS, Zhao X, Ichijo H, Mouradian MM 2005. Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity and cell death. *Proc Natl Acad Sci* 102: 9691–9696 [PMC free article] [PubMed].
  10. Klein C, Lohmann-Hedrich K 2007. Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 20: 453–464 [PubMed].
  11. Lesage S, Durr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenecker AL, Janin S, Pollak P, Brice A 2006. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med* 354: 422–423 [PubMed].
  12. Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, Kitaguchi M, Sasaki S, Kawaguchi S, Miyajima H, et al. 2005. Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology* 64: 1955–1957 [PubMed].
  13. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Deneffe P, Wood NW, et al. 2000. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med* 342: 1560–1567 [PubMed].
  14. Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M, Hunt AL, Klein C, Hennis B, Hailpern SM, et al. 2006. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 354: 424–425 [PubMed].
  15. Pankratz N, Pauciulo MW, Elsaesser VE, Marek DK, Halter CA, Wojcieszek J, Rudolph A, Shults CW, Foroud T, Nichols WC 2006. Mutations in DJ-1 are rare in familial Parkinson disease. *Neurosci Lett* 408: 209–213 [PMC free article] [PubMed].
  16. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, et al. 1997. Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045–2047 [PubMed].
  17. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, et al. 2006. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 38: 1184–1191 [PubMed].
  18. Rogaeva E, Johnson J, Lang AE, Gulick C, Gwinn-Hardy K, Kawarai T, Sato C, Morgan A, Werner J, Nussbaum R, et al. 2004. Analysis of the PINK1 gene in a large cohort of cases with Parkinson disease. *Arch Neurol* 61: 1898–1904 [PubMed].
  19. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A, et al. 2009. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361: 1651–1661 [PMC free article] [PubMed].
  20. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, et al. 2003.  $\alpha$ -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302: 841. [PubMed].
  21. Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Caputo V, Romito L, Albanese A, Dallapiccola B, Bentivoglio AR 2004. PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 56: 336–341 [PubMed].

## STUDII CLINICE

## CORELAȚII CLINICO-IMAGISTICE LA PACIENȚII CU INFARCT CEREBRAL ÎN CIRCULAȚIA POSTERIOARĂ CEREBRALĂ

Elena Costru-Tașnic<sup>1</sup> – asist. univ.,  
Tatiana Pleșcan<sup>2</sup> – medic-imagist,  
Elena Manole<sup>1</sup> – conf. univ., dr. șt. med.,  
Mihail Gavriliuc<sup>1</sup> – prof. univ., dr. hab. șt. med.,  
Olesea Odainic<sup>2</sup> – dr. șt. med.,

<sup>1</sup>Catedra de neurologie nr. 1, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup>IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

tel.: +373-68-17-66-76, elena.costru@usmf.md

**Rezumat**

Circa 1 din 5 pacienți cu infarcte cerebrale dezvoltă evenimentul vascular la nivelul circulației cerebrale posterioare. Manifestările clinice nespecifice sau atipice ale accidentelor vasculare cerebrale ischemice din circulația vertebro-bazilară pun deseori dificultăți de management diagnostic și/sau terapeutic. Scopul studiului efectuat a fost de a evidenția particularitățile clinice și imagistice ale pacienților cu accidente vasculare cerebrale localizate în teritoriul de vascularizare posterioară. Materiale și metode. Au fost analizați, în mod retrospectiv, 31 de pacienți consecutivi, diagnosticați cu accident vascular cerebral în teritoriul de irigare vertebro-bazilar. Au fost analizați parametrii clinici și imagistici ai pacienților. Datele colectate au fost analizate statistic prin intermediul programului Microsoft-Excel 2007, cu ilustrare în tabele și diagrame. Rezultate obținute: în studiu au fost incluși 16 bărbați (51,62%) și 15 femei (48,38%). Vârsta medie a fost de 62,58±1,7 ani. 28 de pacienți (90,32%) au fost diagnosticați cu AVC ischemic. Acuzele principale prezentate la internări au fost vertijul și/sau senzația de amețală (26/31 pacienți), instabilitatea la mers (21/31), cefaleea (19/31), disartria (15/31), deficitul motor (14/31), greața și voma (14/31). Valoarea medie a scorului imagistic pc-ASPECTS, a fost de 6,96 puncte, corelând astfel cu punctajul conform scalei mRS la externare – în mediu, 3,65 puncte. Concluzii. Scorul pc-ASPECTS poate servi drept instrument util și accesibil de pronostic al evoluției pacienților cu AVC ischemic la nivelul circulației cerebrale posterioare și ar putea optimiza managementul infarctelor cerebrale.

**Cuvinte-cheie:** sistemul vertebro-bazilar, infarct cerebral în circulația cerebrală posterioară, scor pc-ASPECTS (posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score)

**Summary. Clinical-imagistic correlation in posterior circulation ischemic stroke patients**

About 1 in 5 patients with ischemic stroke has an event within posterior cerebral circulation. Given the nonspecific or atypical clinical manifestations of ischemic stroke in the vertebro-basilar system, some important diagnosis and treatment management difficulties can occur. The aim of the study was to highlight the clinical and imaging features of patients with posterior circulation ischemic stroke. Materials and Methods: We retrospectively analysed 31 consecutive patients with ischemic stroke in the vertebro-basilar system. Clinical parameters and imaging data of the patients were included in the study. The collected material was statistically analysed by means of Microsoft Excel 2007 with illustration in tables and charts. Results: the study included 16 men (51.62%) and 15 women (48.38%). The average age was 62.58 ± 1,7 ani. 28 patients (90.32%) were diagnosed with ischemic stroke. The main admission complaints were vertigo and/or dizziness (26/31), unstable gait (21/31), headache (19/31), dysarthria (15/31), muscular weakness (14/31), nausea and vomiting (14/31). The mean pc-ASPECTS score value was 6.96 points. The pc-ASPECTS score correlated with the discharge mRS results - average 3.65 points. Conclusions: pc-SPECTS score can serve as a useful and accessible prognostic tool for posterior circulation ischemic stroke evolution and could, therefore, optimize the stroke management.

**Key words:** vertebro-basilar system, posterior circulation cerebral infarction, pc-ASPECTS score (posterior circulation Prognosis Acute Stroke Early CT Score)

**Резюме. Клинические и радиологические корреляции у больных с ишемическим инсультом в заднем мозговом кровообращении**

У 1 из 5 пациентов с ишемическим инсультом имеется событие в заднем мозговом кровообращении. Учитывая неспецифические или атипичные клинические проявления ишемического инсульта в вертебробазиллярной системе, вызывая затруднение в диагнозе и лечении. Целью исследования было выявить клинические и радиологические особенности пациентов с ишемическим инсультом в задних мозговых сосудах. Материалы

и методы: Мы ретроспективно проанализировали 31 последовательных пациентов с ишемическим инсультом в вертебро-базиллярной системе. Клинические параметры и радиологические данные пациентов были включены в исследование. Собранный материал был статистически проанализирован с помощью Microsoft Excel 2007 с иллюстрациями в таблицах и диаграммах. Результаты: исследование включило 16 мужчин (51,62%) и 15 женщин (48,38%). Средний возраст -  $62,58 \pm 1,7$  лет. У 28 пациентов (90,32%) был диагностирован ишемический инсульт. Основными жалобами при приеме были головокружение (26/31), нестабильная походка (21/31), головная боль (19/31), дизартрия (15/31), мышечная слабость (14/31), тошнота и рвота (14/31). Среднее значение показателя pc-ASPECTS составляло 6,96 балла. Оценка pc-ASPECTS коррелировала с результатами mRS (3,65 балла в среднем). Выводы: показатель pc-ASPECTS может служить полезным и доступным прогностическим инструментом для эволюции ишемического инсульта в заднем мозговом циркуляции и, следовательно, может оптимизировать управление инсультом.

**Ключевые слова:** вертебро-базиллярная система, инфаркт в задней мозговой циркуляции, показатель pc-ASPECTS

**Introducere.** Conform datelor Biroului Național de Statistică, accidentele vasculare cerebrale (AVC) reprezintă cea de-a treia cauză de morbiditate și a doua cauză de mortalitate în Republica Moldova, de unde și necesitatea studierii factorilor de risc, dar și a particularităților acestei maladii în rândul populației țării noastre pentru asigurarea unui management diagnostic și terapeutic optimal și reduce astfel urmările acestei maladii (reducerea ratei de mortalitate și dizabilitate).

AVC-urile cu localizare în sistemul de circulație posterioară reprezintă circa 15-20% din totalitatea ictusurilor ischemice cerebrale [1,6]. Drept accident vascular cerebral în circulația posterioară este definit infarctul cerebral ce are loc în teritoriul de vascularizare vertebro-bazilar. Arterele vertebrale își au originea din arterele subclaviculare dreaptă și stângă, după care se orientează cranial prin orificiile transverse ale vertebrelor cervicale până la orificiul mare (foramen magnum), unde străbat foițele meningiene, începând astfel traiectul intracranian. La nivelul joncțiunii pontobulbare cele două artere vertebrale fuzionează formând artera bazilară, care își continuă traseul până la nivelul joncțiunii pontomezencefalice, unde aceasta se finisează prin dividere în cele două artere cerebrale posterioare [2].

Diagnosticul de AVC-ului vertero-bazilar acut poate fi o provocare, date fiind pattern-urile clinice diferite, semnele și simptomele nespecifice ale bolii, inclusiv: vertij, diplopie, dizartrie, ataxie. Astfel, anamnestical bolii și manifestările clinice sunt frecvent insuficiente pentru a stabili diagnosticul de infarct cerebral infratentorial. De asemenea, este cunoscut faptul că scorul NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) are o sensibilitate mai mare pentru diagnosticul infarctelor cerebrale anterioare, decât pentru cele posterioare. Importanța diagnosticului rapid și exact al AVC-urilor din circulația reiese din riscul mare de progresie negativă, mai ales în caz de ocluzie a arterei bazilare [5].

Ocluzia de arteră bazilară face parte din grupul infarctelor cerebrale posterioare, cu o incidență de 1-4% din toate accidentele vasculare cerebrale ischemice, dar care, prin diversitatea și lipsa de specificitate a simptomelor, pune importante dificultăți de management diagnostic și terapeutic [6]. Fără terapie de perfuzie (tromboliză intravenoasă sau intraarterială), până la 80% din cazurile de ocluzie a arterei bazilare, duc inevitabil la deces sau dizabilitate severă. Pentru infarctele cerebrale din fosa posterioară actualmente nu au fost încă identificați factori predictivi ai volumului final al focarului cerebral și/sau ai transformării hemoragice (TH), spre deosebire de AVC-urile anterioare, unde semnele precoce de infarct cerebral de pe TC nativă corelează atât cu volumul ulterior al infarctului cerebral, cât și cu riscul pentru TH determinat pe TC repetate [4].

În anul 2000 a fost validat scorul ASPECTS (Acute Stroke Prognosis Early CT Score), iar în 2008 - pc-ASPECTS (posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score), care apreciază, în mod cantitativ, volumul infarctelor cerebral din teritoriul carotidian și, respectiv, vertebro-bazilar, cu un punctaj maxim de 10 puncte, echivalând cu lipsa modificărilor precoce de infarct în zonele de interes. Pentru sporirea sensibilității acestor scoruri, aplicate inițial pe TC nativ, acestea au fost calculate utilizând alte metode tomografice (perfuzie, angiografie), cât și regimului de difuzie prin IRM, toate fiind mai sensibile decât în versiunea inițială [4,6,8,10,11,12].

Studiile precoce au descris scorul ASPECTS drept factor de predicție a recuperării funcționale, dar și al hemoragiilor intracraniene simptomatice post-tromboliză, cu o valoare prag de 7 puncte. Totuși, valoarea prag de stabilire a prognosticului negativ post-AVC variază de la un studiu la altul (aplicarea scorului pe tehnici diferite), fiind necesară o uniformizarea și standardizare a acestei valori [9].

Pornind de la manifestările deseori atipice și/sau nespecifice ale infarctelor cerebrale vertebro-ba-



zile, dar și de la dificultățile logistice întâlnite în țara noastră în managementul AVC-urilor ischemice acute, inclusiv disponibilitate redusă de efectuare a IRM în mod urgent, este necesară evaluarea scorurilor clinice și a celor imagistice potențial aplicabile pe tomografia computerizată cerebrală nativă, pentru optimizarea diagnosticului și, ulterior, tratamentului accidentelor vasculare cerebrale ischemice din circulația posterioară.

Scopul studiului efectuat a fost de a evidenția particularitățile clinice și imagistice ale pacienților cu accidente vasculare cerebrale localizate în teritoriul de vascularizare posterioară.

**Material și metode.** Pentru realizarea scopului propus, au fost analizați, în mod retrospectiv, 31 de pacienți consecutivi, diagnosticați cu accident vascular cerebral în teritoriul de irigare vertebro-bazilar, internați în secția Neurourgente a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Chișinău, Republica Moldova în perioada iunie 2014-ianuarie 2016. A fost realizat un formular de analiză a cazurilor, care cuprindea următorii parametrii: tipul accidentului vascular cerebral (ischemic, hemoragic), intervalul dintre apariția primelor simptome și internarea primară, durata spitalizării, inclusiv în secția TI Stroke, acuzele la internare, complicațiile intraspitalicești, patologiiile concomitente și particularitățile imagistice (teritoriu afectat, scorul pc-ASPECTS). Datele colectate au fost analizate statistic prin intermediul programului Microsoft-Excel 2007, cu ilustrare în tabele și diagrame.

**Rezultate și discuții.** În lotul analizat au fost incluși 16 bărbați (51,62%) și 15 femei (48,38%). Vârsta medie a pacienților studiați a fost de 62,58±1,7 ani. Analizând intervalul de la apariția simptomelor până la internarea pacienților (internarea primară), am stabilit faptul că doar 19,35% (6/31 pacienți) au fost internați în primele 3 ore de la debut, majoritatea (45,16% - 14/31) fiind internați în primele 6 ore de la debut, iar 11 pacienți (35,48%) după acest interval (fig. 1).

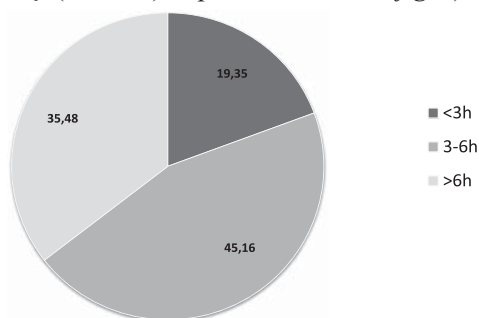


Fig. 1. Repartizarea pacienților conform intervalului: debut simptome-internare (%)

În lotul analizat, 28 de pacienți (90,32%) au fost diagnosticați cu AVC ischemic, inclusiv 15 cu AVC

tip cardioembolic (I63.4 - 48,39%) și 13 pacienți cu AVC tip aterotrombotic (I63.3 - 41,93%). Doar 3 pacienți au prezentat AVC hemoragic (9,68%) (fig. 2).

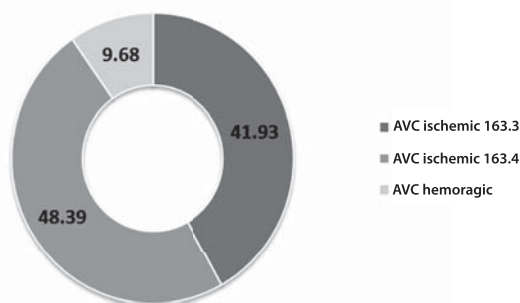


Fig. 2. Repartizarea pacienților conform diagnosticului de externare (%). AVC ischemic aterotrombotic (I63.3), AVC ischemic cardioembolic (I63.4)

Este de menționat că la 2 din cei 28 de pacienți cu AVC ischemic (7,15%), s-au identificat manifestări imagistice de transformare hemoragică la efectuarea tomografiei cerebrale primare, fără corelații clinice particulare ulterioare.

Durata medie de spitalizare a fost de 12,58±1,25 zile. Printre pacienții studiați, 29,03% (9/31) au fost internați inițial sau pe durata spitalizării în secția Terapie Intensivă Stroke. Au fost înregistrate 3 cazuri de deces intraspitalicesc (9,68%), toți 3 pacienți prezentând AVC ischemic.

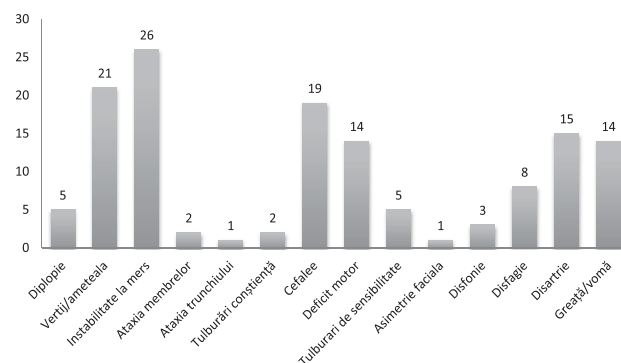


Fig. 3. Diversitatea acuzelor la internare (număr absolut pacienți)

Printre acuzele principale prezentate la momentul internării se numără vertijul și/sau senzația de amețeală (26/31 pacienți), instabilitatea la mers (21/31), cefaleea (19/31), disartria (15/31), deficitul motor (14/31), greața și voma (14/31) (fig. 3). Mai puțin frecvent s-au înregistrat așa acuze ca: disfagie, disfonie, diplopie, tulburări de sensibilitate (hipoestezie, parestezii), tulburări de conștiență (coma I), ataxie trunchiară și a membrilor; doar un singur pacient a menționat asimetria facială (fig. 2).

Evaluarea stării generale a pacienților la externare, conform scalei de evaluare a dizabilității Rankin

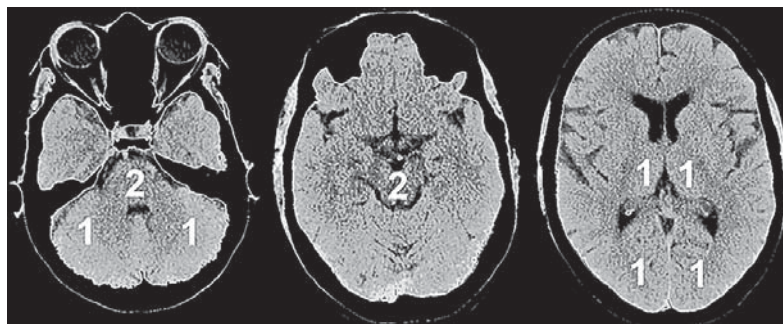


Fig. 4. Scorul pc-ASPECTS. Este calculat prin sumarea aritmetică a punctelor conform zonelor analizate: câte 1 punct pentru fiecare emisferă cerebeloasă, talamus sau teritoriile de vascularizare a arterei cerebrale posterioare; câte 2 puncte pentru punte și mezencefal. Punctajul maxim de 10 puncte semnifică o imagine CT normală, fără modificări ischemice, iar 0 puncte – manifestări ischemice în toate regiunile analizate [11]

modificată (mRS – modified Rankin scale), a indicat un scor mediu de 3,65 puncte, ceea ce corelează cu un pronostic negativ privind recuperarea funcțională la distanță. Analiza pe subgrupuri a evidențiat că 25,81% din pacienți (8/31) au avut un punctaj  $\leq 2$  puncte (corelând cu un pronostic funcțional bun), iar 74,19% (23/31) – un punctaj  $> 3$  puncte (pronostic negativ).

Evoluția pacienților analizați a fost influențată de mai mulți factori, un rol primordial având profilaxia primară, cât și prezența multiplelor stări somatice.

Astfel, doar 11 pacienți (35,48%) au primit preparate antiagregante până la dezvoltarea infarctului cerebral și 5 pacienți (9,75%) administrau anticoagulante orale, în contextul în care 14 pacienți prezentau fibrilație atrială (45,16%), 2 pacienți (6,45%) – valvulopatie reumatică și 1 pacient (3,22%) – foramen ovale patent, factori de risc importanți pentru dezvoltarea evenimentelor ischemice cerebrale. În mediu, pacienții analizați prezentau câte  $5,1 \pm 0,4$  patologii somatice concomitente.

Starea pacienților la externare a fost, de asemenea, influențată de complicațiile intraspitalicești înregistrate la 20 din cei 31 de pacienți studiați (64,51%), inclusiv 15 pacienți (48,38%) au dezvoltat infecții urinare, iar 5 pacienți (16,13%) – infecții respiratorii.

Toți pacienții incluși în studiu au fost investigați

prin tomografie computerizată la internare, urmată sau nu de investigația prin rezonanță magnetică cerebrală, ceea ce a permis identificarea modificărilor ischemice și/sau hemoragice în toate cazurile analizate. De asemenea, în cazul pacienților cu modificări ischemice cerebrale a fost posibilă calcularea scorului pc-ASPECTS (posterior circulation Alberta stroke program early CT score), scor ce evaluează modificările ischemice precoce la nivelul circulației cerebrale posterioare, valorile acestuia corelând cu prognosticul pacienților. Pentru calcularea acestuia au fost analizate 8 regiuni din sistemul de vascularizare cerebrală posterioară (fig. 4), cu acumularea unui scor maxim (țesut sănătos) de 10 puncte. Valorile  $\leq 7$  puncte sunt considerate a fi asociate cu pronostic negativ.

Valoarea medie a scorului pc-ASPECTS în studiul efectuat a fost de 6,96 puncte (0-9), ceea ce corespunde unui pronostic negativ, fiind confirmat de punctajul conform mRS (la externare) acumulat de către pacienții evaluați, ceea ce corespunde datelor obținute în studii similare [7,8]. Repartizarea pacienților studiați, conform valorilor absolute ale pc-ASPECTS, a evidențiat că 16 din cei 28 pacienți cu AVC ischemic (57,14%) au avut un scor  $\leq 7$  puncte (fig. 5a), iar ceilalți 12 (42,85%) – un scor  $> 7$  puncte (fig. 5b).

Când am contrapus punctajele acumulate la eva-

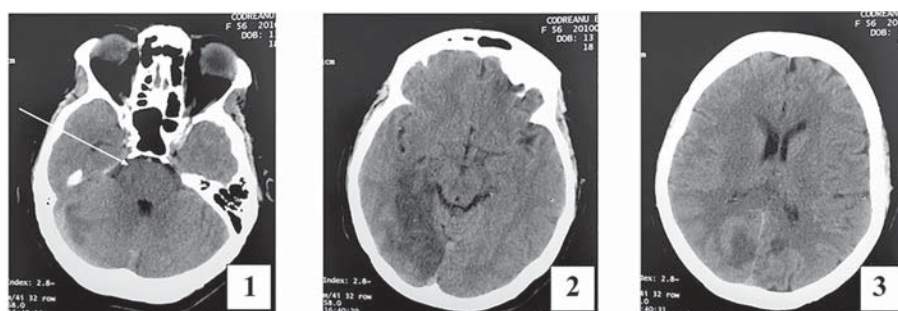


Fig. 5a. ASPECTS scor (TC nativă) 4 puncte (-1 punct pentru fiecare din focarele ischemice din teritoriul arterei cerebeloase posterioare inferioare drepte (1), arterei cerebeloase superioare drepte (2), ambelor artere cerebrale posterioare (3); minus 2 puncte pentru focarul din punte (săgeata de pe imaginea 1)

luarea primară prin scorul pc-ASPECTS și cea finală – prin mRS, am observat corelarea dintre aceste două scoruri (fig. 6).

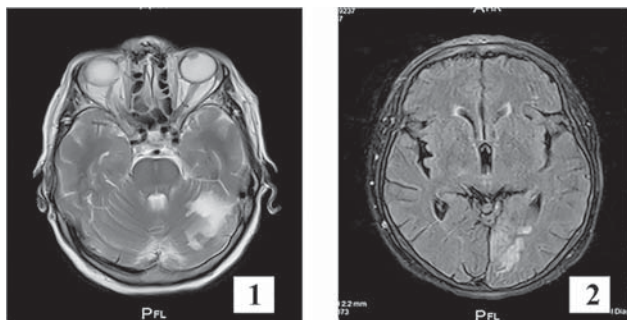


Fig. 5b. ASPECTS scor (IRM, regim T2) 8 puncte (-1 punct pentru focarul ischemic din teritoriul arterei cerebeloase superioare stângi (1) și -1 punct pentru focarul din teritoriul arterei cerebrale posterioare pe stânga (2))

Astfel, pacienții cu scor pc-ASPECTS mai mic și egal cu 7 puncte la internare (ceea ce corelează cu pronostic negativ la externare și în timp) au prezentat o pondere mai mare a pacienților cu valori mai mari de 3 puncte ale mRS la externare (ceea ce semnifică

recuperare și pronostic funcțional negativ) – 81,25% (13/28), față de pacienții cu un scor pc-ASPECTS mai mare de 7 puncte la internare (corelând cu un pronostic pozitiv) – 58,33% (7/28) (fig. 6), date similare datelor bibliografice analizate [7,8,11,12].

De asemenea, am determinat rata pacienților funcțional independenți ( $\leq 2$  puncte), dar și a celor cu evoluție favorabilă ( $\leq 3$  puncte) conform scalei mRS calculată la externare, corelată la scorul pc-ASPECTS al acestor pacienți (fig. 7).

Reprezentarea schematică a rezultatelor obținute (fig. 7) relevă faptul că pacienții cu scor pc-ASPECTS mai mare de 7 puncte la internare prezintă o pondere mai mare, atât a pacienților independenți funcționali la externare ( $\leq 2$  puncte: 41,67 vs 18,75%), cât și a celor cu pronostic funcțional favorabil ( $\leq 2$  puncte: 66,67 vs 41,67%).

**Concluzii:** scorul pc-ASPECTS poate servi drept instrument util și accesibil de pronostic al evoluției pacienților cu AVC ischemic la nivelul circulației cerebrale posterioare și ar putea optimiza managementul infarctelor cerebrale. Validarea rezultatelor

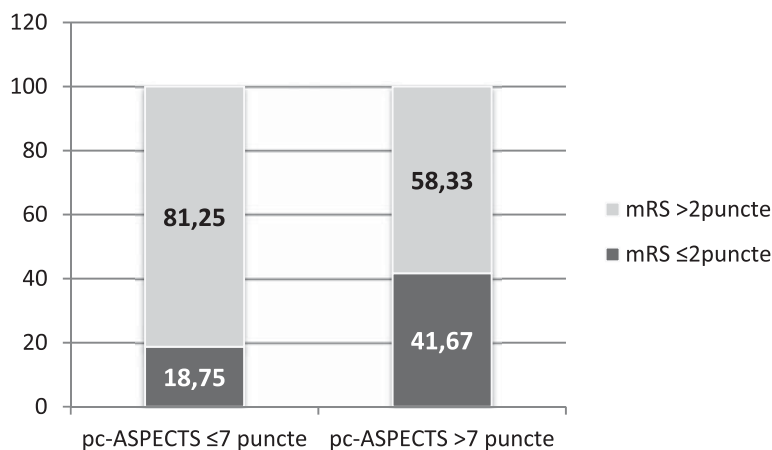


Fig. 6. Evaluarea comparativă a punctelor obținute conform scorurilor pc-ASPECTS și mRS (%)

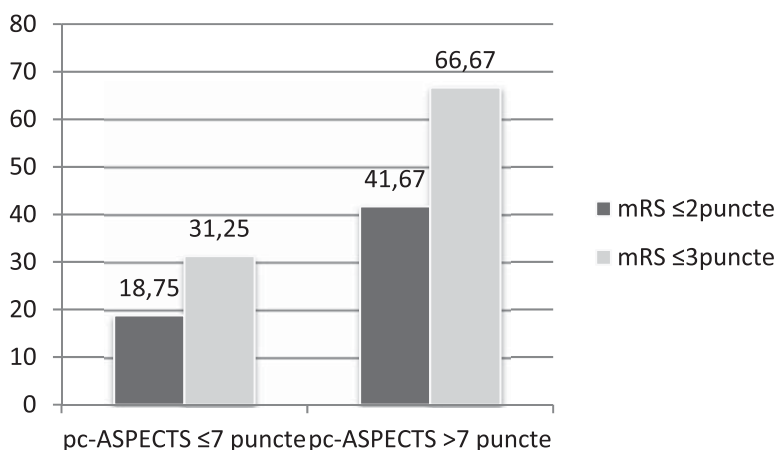


Fig. 7. Analiza pacienților cu pronostic pozitiv conform scalei mRS în dependență de scorul pc-ASPECTS (%)

necesită a fi efectuată pe un lot mai mare de pacienți, într-un studiu analitic prospectiv.

#### Bibliografie

- Schulz UG, Fischer U., *Posterior circulation cerebrovascular syndromes: diagnosis and management*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2017; 88:45–53.
- Nouh A., Remke J., Ruland S., *Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management*, Frontiers in Neurology, Neurocritical and Neurohospitalist Care, 2014, Volume 5, Article 30.
- Puetz V., Sylaja P.N., Hill M. D., et al., *CT Angiography Source Images Predict Final Infarct Extent in Patients with Basilar Artery Occlusion*, Am. J. Neuroradiol., 2009, 30:1877– 83.
- Sporns P., Schmidt R., Minnerup J. et al., *Computed Tomography Perfusion Improves Diagnostic Accuracy in Acute Posterior Circulation Stroke*, Cerebrovasc. Dis., 2016, 41:242–247.
- Hwang D., Silva G., Furie K., Greer D., *Comparative Sensitivity of Computed Tomography vs. Magnetic Resonance Imaging for Detecting Acute Posterior Fossa Infarct*, J. Emerg. Med., 2012, 42(5): 559–565.
- Demel S., Broderick J., *Basilar Occlusion Syndromes: An Update*, The Neurohospitalist 2015, Vol. 5(3) 142-150.
- Pallesen L.-P., Gerber J., Dzialowski I., et al., *Diagnostic and Prognostic Impact of pc-ASPECTS Applied to Perfusion CT in the Basilar Artery International Cooperation Study*, J. Neuroimaging 2015, 25:384-389.
- Mundiyanapurath S., Möhlenbruch M., Ringleb P.A., Bösel J., et al., *Posterior Circulation Acute Stroke Prognosis Early Computed Tomography Score Using Hypointense Vessels on Susceptibility Weighted Imaging Independently Predicts Outcome in Patients with Basilar Artery Occlusion*, PLoS ONE 10(7): e0132587.
- Schröder J., Thomalla G., *A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging*, Front. Neurol., 2017, 7:245.
- McTaggart R., Jovin T., Lansberg M., et al., *Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Scoring Performance in a Series of Patients Undergoing Computed Tomography and MRI, Reader Agreement, Modality Agreement, and Outcome Prediction*, Stroke, 2015, 46:407-412.
- Barber P. et al., *Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy*, The Lancet, 2000; 355(9216):1670-1674.
- Puetz V, Sylaja P., Coutts S. et al., *Extent of Hypoattenuation on CT Angiography Source Images Predicts Functional Outcome in Patients With Basilar Artery Occlusion*, Stroke, 2008; 39:2485-2490.

## MODIFICAREA CRIZELOR EPILEPTICE GENERALIZATE CLONICOTONICE ȘI CRIZELOR ABSENȚĂ: CARACTERISTICE CLINICE ȘI ELECTROENCEFALOGRAFICE

**Victoria Duca – doctorand catedra de Neurologie nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău**  
**Mihail Gavriluc – prof. univ., șef catedră USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău**

069115829 neurov@yahoo.com

#### Rezumat

Scopul studiului este de a examina și compara modificarea caracteristicilor clinice și electroencefalografice (EEG) ale crizelor epileptice generalizate tonico-clonice (CGTC) și crizelor absență (CA) în evoluția bolii epileptice. S-a monitorizat dinamica fenomenologiei crizei epileptice [CE] și activității electrice cerebrale. S-au selectat pacientele cu CGTC și CA. Au fost analizate datele a 2 examinări clinico - neurologice și EEG la interval de 3 ani. Pacientele sunt femei cu vârsta între 15–49 ani, vârsta de debut a CE în limitele 2–15 ani. În funcție de vârstă pacientele au fost repartizate în 3 grupe și în funcție de tipul CE [8] la prima vizită în 2 grupuri: I grupă - paciente cu CTGC, II grupă – CA. Înregistrarea EEG la debut a confirmat CA prin paroxisme de vârfuri ascuțite și unde lente câte 3/secundă; ulterior înregistrările EEG au arătat o trecere a paroxismelor patologice vârf-ascuțit/undă de 3 Hz/sec în ritm alfa de fond cu secvențe diminuate ale amplitudinii, supresia ritmului beta, unde ascuțite unice EEG înregistrate interictal. La debutul CTGC EEG a arătat descărcări de vârfuri ascuțite generalizate, polivârfuri, unde-vârf-undă multiple și unde lente; ulterior s-a înregistrat modificarea EEG prin apariția paroxismelor de unde ascuțite focale, alternând cu unde lente specifice CFC. Conform datelor de literatură și a studiului dat observațional putem spune că, activitatea epileptică cerebrală este un fenomen modificabil [2]. În baza observării crizelor epileptice din studiul dat, am putea remarca faptul, că activitatea epileptică electroencefalografică care determină apariția crizelor poate diminua. În același timp, se poate modifica caracterul paroxismelor EEG epileptice. Ceea ce s-a observat este că, descărcările patologice generalizate se pot focaliza și invers.

**Cuvinte-cheie:** crize epileptice generalizate, crize epileptice focale, evoluția bolii, dinamica EEG

**Summary. Generalized tonic-clonic and absence seizures changes: clinical and electroencephalographic characteristics**

The role of this study is to examine and compare the changes of clinical and electroencephalographic particularities of generalized tonic-clonic seizures (GTCS) and absence seizures (AS) during the evolution of the epileptic disease. The patients were included in the study in order to observe the dynamics of epileptic seizures and cerebral electric activity phenomenology. The data represent the patients with GTCS and AS, collected during a 3 year period in 2 clinical, neurological and electroencephalographic follow-ups. The patients are women in the age range of 15 and 49 years old, with the onset of the disease between 2 and 15 years old. The patients were assigned to 3 groups according to the age factor and according to the type of seizure present at the first follow-up they were divided into 2 groups. The onset EEG confirmed the diagnose of AS by the presence of 3Hz/s of paroxysmal sharp spike and wave complexes; afterwards the EEG showed a transition of the complexes to alpha rhythm background activity with diminished amplitude, the beta rhythm suppression and single sharp waves interictal. At the onset of GTCS the EEG pattern showed epileptic discharges in the form of generalized sharp spikes, polyspikes, multiple wave-spike-wave complexes and slow waves; the follow-up showed EEG changes as paroxysmal focal sharp waves alternating with slow waves specific to complex focal seizures. According to literature data and this observational study the cerebral epileptic activity is a modifiable phenomenon [2]. By analyzing the pattern of the epileptic seizures from this study we can conclude that the epileptic activity on EEG which induces the clinical seizure, can diminish in time and the generalized discharges can become focalized and vice-versa.

**Key words:** seizures dynamics, generalized seizure, complex focal seizure, disease evolution, EEG dynamics

**Резюме: Модификация генерализованных тоникоклонических эпилептических приступов и абсансов: клинические и электроэнцефалографические характеристики**

Цель данной работы изучать и сравнивать изменение клинических и электроэнцефалографических характеристик эпилептических генерализованных приступов – тонико-клонических и абсансов. В данном исследовании были включены пациентки репродуктивного возраста с целью изучать динамику феноменологии эпилептических приступов и электрической активности мозга. Были выбраны пациентки с генерализованными тонико-клоническими судорогами и абсансами. Анализированы 2 клиничко-неврологические и электроэнцефалографических (ЭЭГ) обследования: при первичном осмотре и через 3 года. Пациентки в возрасте 15–49 лет, у которых первый эпилептический приступ был в возрастных пределах 2–15 лет были распределены в 2х группах по типу приступа и 3х группах в зависимости от возраста. Первичные данные ЭЭГ подтвердили характер приступов: при абсансах зарегистрированы пароксизмы острых пиков и медленных волн 3/секунду, которые в динамике уступили место альфа – ритму уменьшенной амплитуды и подавленному бета ритму. ЭЭГ тонико-клонических судорог показала генерализованные острые волны, полифазные волны - острая - волна-медленная-волна и медленные волны, которые в эволюции болезни стали локализованными. По литературным данным и согласно данному исследованию можно сказать, что эпилептическая активность мозга является модифицируемым процессом, которая может уменьшаться в динамике. В то же время наблюдалось, что генерализованные эпилептические разряды могут локализоваться.

**Ключевые слова:** динамика приступа, генерализованные приступы, сложный парциальный приступ, динамика ЭЭГ, эволюция болезни

**Introducere**

Epilepsia și crizele epileptice (CE) sunt determinate de anomalii electrice cerebrale, care induc dezorganizarea funcției electrice sumare a creierului într-un mod diferit. În funcție de factorii endogeni, cum ar fi predispoziția genetică, specificitatea metabolismului cerebral și comorbiditatea și a celor exogeni, ca de exemplu medicația antiepileptică, evoluția bolii este diferită. Caracterul CE generalizate primar sau secundar dețin un rol-cheie în definirea prognosticului bolii epileptice [9]. Una dintre caracteristicile importante ale CE este aceea, că acestea sunt instabile, involuntare, spontane, variabile și se pot transforma din una în alta. Care este cauza transformării CGTC și CGA în unele grupe de pacienți și în altele nu, este un subiect în curs de cercetare. La baza acestor modificări stau procese complexe cerebrale, reprezen-

tate de neuroplasticitate – capacitatea creierului de a-și modifica structura și funcția [5]. Stadiul actual al neuroștiinței evaluează că, pentru cele mai multe focare epileptice cronice este posibil a fi identificate diferențe multiple de la nivelul țesutului cerebral normal, atât în funcția cât și structura neuronilor, a rețelelor neuronale și glii [3]. Un fenomen care ar explica prezenta evoluției benefice a bolii epileptice este toleranță epileptică a creierului-fenomen, care exprimă capacitatea unei sau mai multe CE scurte să activeze programele protectoare endogene cerebrale, care determină regiuni selective ale creierului să fie mai puțin susceptibile acțiunii CE prelungite sau a unui episod de SE ce urmează să aiba loc. Acest fenomen ar reprezenta o evoluție benefică a bolii epileptice [4]. Studiul dat încearcă să monitorizeze cazurile de trecere a CTGC și CA în crize focale într-un lot de femei

de vârstă reproductivă, care au prezentat un prognostic benefic al bolii, ținând cont de faptul, că medicația antiepileptică s-a administrat în funcție de tipul crizei.

### Material și metode

Au fost selectate 53 paciente cu vârsta între 15-49 ani, cu caracteristici clinice și electroencefalografice pentru CTCG și CA. Istoric familial pozitiv a fost prezent la 7 paciente. S-a înregistrat pentru fiecare pacientă și pentru fiecare tip de criză semnele semiologice clinice și electroencefalografice, au fost verificate toate înregistrările medicale din evidența de ambulator, care se referă la epilepsie. S-a revizuit diagnosticul inițial de epilepsie și criză epileptică (la momentul debutului și adresării la medic), vârsta de debut a crizei epileptice, tipul crizei, durata și frecvența crizelor, factorii de risc pentru epilepsie. Datele clinice-demografice sunt relatate în *tab. 1*. Astfel, s-a selectat tipul de criză generalizată: absență și tonico-clonice generalizate. S-a efectuat EEG de rutină, prin deprivare de somn și video-monitorizare pe durate diferite de timp, începând cu 1 oră până la 24 ore. Graficul de monitorizare a inclus consulturi repetate la fiecare 6 luni, mai frecvent la necesitate. La fiecare consult medical s-a înregistrat tipul crizei, frecvența crizelor, durata perioadelor constituente ale crizei, corelarea cu regimul somn-veghe, respectiv, la fiecare consult a fost înregistrată EEG. S-au luat în considerație pentru analiză datele clinico-electroencefalografice, la includerea în studiu și după 3 ani de observație.

EEG s-a efectuat conform Sistemului Internațional standart 10/20, aplicând fotostimularea și hiper-ventilația. Au fost examinate toate înregistrările interictale precedente.

### Rezultate

A fost analizată fenomenologia clinică și electroencefalografică a CTCG și CA la 53 femei cu epilepsie, de vârstă reproductivă în intervalul de vârstă 15-49 ani. S-au selectat 3 grupe de vârstă, care a cuprins perioada de la prepubertate la menopauză, respectiv 15-49 ani. Vârsta medie de debut a crizelor a fost de 10.2 ani. CTCG și CA au debutat la vârste diferite. CTCG predomină în toate grupele selectate,

respectiv, la I vizită s-a identificat o grupă cu 44 femei cu CTCG, a doua grupă – 9 femei cu CA; În funcție de vârsta de admitere în studiu, pacientele au fost împărțite în 3 grupe: I grupă a inclus vârsta de 15-24 ani (dar s-a luat în evidență și evoluția CE până la 15 ani), a II grupă cu vârsta de 25-34 ani și grupa a III de 35-44 ani; A predominat vârsta de pubertate cu CTCG cu 27 de paciente. Aproximativ de 5 ori mai puține au fost pacientele din perioada premenopauză.

Au fost identificate la prima vizită 9 femei cu CA și tablou – EEG exprimat prin complexe 3Hz vârf – ascuțit/undă lentă, 44 femei – CTCG primar și secundar cu date EEG sub formă de paroxisme de vârf – ascuțit – undă, polivârf – undă și unde lente.

La a II-a vizită, pe durata unui interval de 3 ani, în grupul de femei cu CA, 8 femei au rămas cu CA modificându-se frecvența crizelor, la o pacientă CA s-a substituit cu criză focală complexă. În a II-a grupă de paciente cu CTCG, 27 paciente au continuat să prezinte același tip de criză, dar cu frecvența diferită, la 18 paciente CTCG nu s-au repetat, fiind înlocuite de CFC. În total, după o perioadă de 3 ani de observație au fost înregistrate 27 paciente cu CTCG, 8 paciente cu CA și 18 paciente cu CFC.

Structura crizelor la prima și a doua vizită diferă. În spectrul crizelor epileptice la a II-a vizită apar crize focale complexe (CFC) în grupul de paciente, care au prezentat CTCG la prima vizită. O singură pacientă cu CA la prima vizită, a prezentat CFC la a doua vizită. 2 paciente au avut crize mioclonice. În grupul de paciente cu CA 5 din 9 femei crizele nu s-au repetat, obținându-se o perioadă lipsită de crize 3 ani; în grupul pacientelor cu CTCG perioada lipsită de criză s-a observat în 2 cazuri;

Factorii de risc identificabili au fost traumatismul cranio-cerebral închis, encefalita limbică, leziunea perinatală, factorul ereditar.

EEG la debut a confirmat CA prin paroxisme de vârfuri ascuțite și unde lente câte 3/secundă; ulterior înregistrările EEG au arătat o trecere a paroxismelor patologice 3 Hz vârf-ascuțit/undă/sec în ritm alfa de fond cu secvențe diminuate ale amplitudinii, supresia ritmului beta, unde ascuțite unice în perioadele libere

Tabelul 1

Datele clinice. I vizită

Nr.	Ge-nul	Vârsta I/consult	Vârsta debut	Tipul crizei		Frecvența crizelor										Factorii de risc				
						CTCG					CA									
				CTCG	CA	s	l	f3l	f/a	p	z	s	l	p	P	T	I	S	E	
27	F	15-24	2-14	22	5	8	3	4	4	3	1	3	0	1	+	+	+	-	+	
21	F	25-34	5-17	18	3	0	3	5	7	2	0	2	0	2	+	+	+	+	+	
5	F	35-44	3-15	4	1	0	0	1	1	1	0	0	2	0	-	+	+	+	-	
53																				

F – femei; CTCG – crize tonico clonice generalizate, CA – crize absențe, z-zilnice, s-săptămânale, l-lunare, f-fiecare, a-anuale; P-perinatal, T-traumatism cranio-cerebral, I-infecție, S-stres, E-ereditate;

de crize. În perioadele *libere de crize* cu durata de până la 3 ani și în crizele cu frecvență rară, EEG și-a păstrat caracteristicile pentru crize absență mult mai puțin exprimate, asociate cu o aplatizare a ritmului de fond.

EEG înregistrată interictal, la debutul CTCG a arătat descărcări de vârfuri ascuțite generalizate, polivârfuri, unde-vârf-undă multiple și unde lente; ulterior s-a înregistrat modificarea EEG prin apariția paroxismelor de unde ascuțite focale, alternând cu unde lente sau unde lente specifice CFC. O parte de CTCG și-au modificat fenotipul în CFC, unele s-au transformat în crize refractare; perioade libere de crize s-au înregistrat la 2 pacienți.

**Concluzie**

Toate pacientele au fost diagnosticate cu crize epileptice generalizate: crize tonico-clonice generalizate și crize absență. Nu s-a făcut referință la tratament, ținându-se cont de faptul că medicația antiepileptică s-a administrat în funcție de tipul crizei, aceasta neavând acțiune modificatoare a evoluției bolii. În rezultat, după cum s-a observat, predominant a avut loc substituirea CTCG prin CFC, mult mai probabil, că CFC a evoluat în criza tonico-clonică generalizată și invers. Astfel, crizele focale complexe au reprezentat 34% din întreg lotul de pacienți la a II-a vizită. Totuși, CTCG a predominat în toate grupurile de vârstă.

Dintre cele 2 tipuri de crize generalizate: absență și tonico-clonice generalizate, crizele absență sunt cu prognostic favorabil. CA înregistrate la 9 femei la

prima vizită nu s-au repetat în perioada de 3 ani la 5 femei și au apărut mai rar la alte 3 femei. CA au fost cu o frecvență redusă. Conform datelor de literatură, dintre toate tipurile de crize generalizate, CA prezintă un deficit selectiv al conștienței cu implicare minimă a componentei motore [6,7]. Examinând literatura de specialitate privind crizele de tip absență, constatăm evidența unei ipoteze elaborate pe baza studiilor comportamentale, electrofiziologice, investigațiilor neuroimagingice și moleculare recente că, criza de tip absență afectează rețeaua electrică corticotalamă focal, în timp ce alte rețele sunt cruțate [6,7].

Referitor la crizele tonico-clonice primar și secundar generalizate monitorizate în studiu, care la 18 femei (34%) nu s-au repetat pe această perioadă, dar s-au înregistrat crize focale complexe, urmează de a monitoriza ulterior dacă aceasta modificare aparține ambelor tipuri de CTCG. În lotul cu CTCG s-a descris perioadă lipsită de crize la 2 pacienți.

Ca urmare a monitorizării crizelor epileptice generalizate în studiu de tip observațional se pune în evidență capacitatea crizelor de a se modifica după tip, frecvență și intensitate în evoluția bolii epileptice.

Studierea factorilor care determină evoluția crizelor epileptice, pe lângă, medicația antiepileptică simptomatică, constituie un subiect actual în domeniul epileptologiei. Luând în considerație, că medicația antiepileptică cunoscută nu este una cu acțiune modificatoare a bolii, fenomenul toleranței epileptice devine un subiect de o importanță majoră în unele forme de epilepsie.

Tabelul 2

**Date clinice Vizita II**

Nr	Genul	Vârsta II consult	Vârsta de debut	Tipul crizei			Frecvența crizelor														
				CTCG	CFC	CA	CTCG					CFC					CA				
							l	f3	fa	p	s	l	f3	fa	p	z	s	l	a	p	
27	F	15-24	2-14	13	10	5	3	4	1	6	1	2	2	4	0	0	0	1	1	0	3
21	F	25-34	5-17	11	7	2	1	3	2	3	1	3	2	2	1	0	0	0	0	0	2
5	F	35-44	3-15	3	1	1	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
53				49%	34%																

CFC – crize focale complexe

Tabelul 3

**Caracteristice EEG**

Nr.	EEG interictal			EEG de fond			
	Vârsta	15 – 24 ani	25 – 34 ani	35 – 44 ani	15 – 24 ani	25 – 34 ani	35 – 44 ani
Tipul CE	CTCG	Gen. VA, VAM, UA	Gen. VA, VAM, UA	Gen. VA, VAM, UA, UL	Gen. VA, VAM, UA, UL	Gen. VA, VAM, UA, UL	Gen. VA, VAM, UA, UL
	CFC	Focal UA, Focal VA	Focal UA	Focal UL	Unice Focal UA sau Focal VA. UL	Unice Focal UA sau Focal VA, UL	Focal UA sau Unice Focal VA, UL
	CA	VF/UL	VF/UL	VF/UL	Norma	Norma	Norma

UA – undă ascuțită, VA - vârf ascuțit, UL – unde lente, VAM – vârf ascuțit multiplu,

**Bibliografie**

1. Snead OC. *Basic mechanisms of generalized absence seizures*. Ann Neurol. 1995 Feb;37(2):146-57.
2. Christina Mayville, Toyfic Fachoury ans Bassel Abou-Khalil. *Absence seizures with evolution into generalized tonic-clonic activity: clinical ans EEG features*. Epilepsia 41(4):391-394,2000.
3. John G.R. Jefferys. *Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures*. Seizure 19 (2010) 638–646.
4. Eva M. Jimenez-Mateos, David C. Henshall. *Seizure preconditioning and epileptic tolerance: models and mechanisms*. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2009;1:180-191.
5. Michael G.Sumner. Paul A.Hwang. *Neuroplasticity, epilepsy and neuroplasticity as a potential treatment for some forms of epilepsy*. Clinical Neurophysiology. Volume 124, Issue 6, June 2013, Page 3.
6. Hal Blumenfeld. *Consciousness and epilepsy: why are patients with absence seizures absent?* Prog Brain Res. 2005; 150: 271–286. doi:10.1016/S0079-6123(05)50020-7.
7. Aarts JHP, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. *Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity*. Brain. 1984; 107:293–308.
8. Anne T. Berg, PhD. *Classification and Epilepsy: The Future Awaits*. Epilepsy Curr. 2011 Sep-Oct; 11(5): 138–140.
9. Sander JW. *Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review*. Epilepsia 1993;34:1007-16.

## REGISTRUL RES-Q ÎN REPUBLICA MOLDOVA – PRIMELE REZULTATE NAȚIONALE ÎN CADRUL UNUI PROIECT INTERNAȚIONAL

**Elena Manole<sup>1</sup> – conf. univ., dr. șt. med.,**  
**Vitalie Lisnic<sup>1</sup> – prof. univ., dr. hab. șt. med.,**  
**Stanislav Groppa<sup>2</sup> – acad. AŞRM, prof. univ., dr. hab. șt. med.,**  
**Elena Costru-Taşnic<sup>1</sup> – asist. univ., doctorand,**  
**Andrei Filioglo<sup>3</sup> – medic neurolog,**  
**Olesea Odainic<sup>3</sup> – dr. șt. med.,**  
**Natalia Ciobanu<sup>2</sup> – medic neurolog,**  
**Valeriu More<sup>4</sup> – medic neurolog,**  
**Gheorghe Dragan<sup>5</sup> – medic neurolog,**

<sup>1</sup>Catedra de neurologie nr. 1, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup>Catedra de neurologie nr. 2, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

<sup>3</sup>IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

<sup>4</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chişinău,

<sup>5</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal, Bălţi

tel. +37368176676, elenacostru@gmail.com.

**Rezumat**

Patologia cerebro-vasculară este una din principalele cauze de morbiditate, mortalitate și dizabilitate, atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova. Registrele de evidență clinică joacă un rol important în evaluarea serviciilor de sănătate și, în mod indirect, determină îmbunătățirea acestora. Din anul 2016 Moldova este parte componentă a proiectului ESO-EAST, cu participarea a 4 centre spitalicești la colectarea datelor în cadrul registrului RES-Q – Registrul de calitate a managementului accidentelor vasculare cerebrale („Registry of Stroke Care Quality”), cu un număr total de 251 de pacienți cu infarct cerebral înregistrați. Analiza statistică a datelor obținute a permis calcularea indicatorilor de performanță cu evidențierea lacunelor la diverse etape din evaluarea și tratamentul pacienților cu accidente vasculare cerebrale.

**Cuvinte-cheie:** managementul accidentului vascular cerebral, registre de evidență, indicatori de performanță

**Summary. RES-Q registry in Republic of Moldova – first national results within an international project**

Cerebrovascular pathology is one of the main causes of morbidity, mortality and disability, both at global and national level in the Republic of Moldova. Clinical registries play an important role in the health services assessment and, indirectly, determine their improvement. Since 2016 Moldova is part of the ESO-EAST project, with the participation of 4 hospital centers in data collection within the RES-Q registry - Registry of stroke care quality. During the first step of the project, the data of 251 patients with cerebral infarction were collected. The statistical analysis allowed the calculation of the performance indicators with the emphasis of the gaps at the various stages of the assessment and treatment of the patients with stroke.

**Key words:** stroke management, registries of evidence, performance indicators



**Rezюме. Реестр RES-Q в Республике Молдова – первые национальные результаты в рамках международного проекта**

Цереброваскулярная патология является одной из основных причин заболеваемости, смертности и инвалидности, как на глобальном, так и на национальном уровне в Республике Молдова. Клинические реестры играют важную роль в оценке медицинских услуг и, косвенно, определяют их улучшение. С 2016 года Молдова является частью проекта ESO-EAST с участием 4 больничных центров по сбору данных в реестре RES-Q - Реестр качества ухода за инсультом. На первом этапе проекта были собраны данные 251 пациентов с церебральным инфарктом. Статистический анализ позволил рассчитать показатели эффективности с упором на пробелы на разных этапах диагностики и лечения пациентов с инсультом.

**Ключевые слова:** менеджмент инсультом, реестры доказательств, показатели эффективности

**Introducere**

Patologia cerebro-vasculară este una din principalele cauze de morbiditate, mortalitate și dizabilitate la nivel mondial. Una din șase persoane dezvoltă un infarct cerebral pe parcursul vieții [1,2]. Cu toate că în țările vest-europene se observă o stabilizare a acestor indicatori, în țările est-europene accidentele vasculare cerebrale (AVC) rămân a fi o importantă problemă, nu doar medicală, dar mai ales socială. Astfel, în Republica Moldova, conform datelor Biroului Național de Statistică și Organizației Mondiale, pe parcursul anilor 2000-2014 s-a atestat o creștere progresivă atât a incidenței (de la 20.4 la 26.82 cazuri/10 mii populație), cât și prevalenței (de la 67.0 la 199.08 cazuri/10 mii) prin AVC [7,8]. Lipsa unei finanțări adecvate a domeniului medical în țările în stare de tranziție, așa cum este Republica Moldova, este una din cauzele principale ale unui management diagnostic și/sau terapeutic deseori incomplet și/sau necorespunzător standardelor internaționale ale infarctelor cerebrale, determinând ulterior rata înaltă de mortalitate și dizabilitate prin aceste patologii.

Registrele de evidență clinică joacă un rol important în evaluarea serviciilor de sănătate și, în mod indirect, determină îmbunătățirea acestora. În țările Europei de Vest, registrele de evidență a accidentelor vasculare cerebrale au început a fi aplicate cu circa 15 ani în urmă, dovedindu-se a fi un instrument relativ simplu, ieftin și eficient de îmbunătățire a serviciilor medicale din domeniu [3,4,5,6].

Instrumentele bune de monitorizare a serviciilor în sănătate permit stabilirea eficacității și/sau siguranței tratamentelor aplicate și urmăresc rezultatele acestora în “regim real”, spre deosebire de rezultatele obținute în cadrul cercetărilor pe subiecți selecțaiți din studiile clinice. Totuși, rezultatele obținute în cadrul registrelor clinice nu pot înlocui rezultatele cercetărilor clinice randomizate, aceste două tipuri de obținere a datelor fiind complementare în realizarea unei imagini cât mai integre de evaluare a pacienților, metodelor de diagnostic și tratamentelor. Unul din avantajele importante ale registrelor de evidență clinică este informația despre contextul social pe care îl

oferă acesta. Astfel, analiza datelor din registre poate evidenția unele deficiențe legate de accesul populației la serviciile de sănătate (în corelație cu etnia, genul, vârsta pacienților, locul de trai), deficiențele profilaxiei primare și/sau secundare, aceste date fiind ulterior un potențial argument forte pentru companiile de asigurare a serviciilor medicale de a oferi mai multe resurse în domeniul respectiv.

În Republica Moldova, la primă etapă, evidența cazurilor de AVC era efectuată de către Biroul Național de Statistică, informația fiind una exhaustivă și, respectiv, cu potențial redus de a schimba politicile în sănătate. Reieșind din această situație, a apărut necesitatea unei evidențe mai detaliate a pacienților cu patologie cerebro-vasculară, care s-a materializat în anul 2015 prin elaborarea unor registre instituționale de evidență a pacienților cu AVC în spitalele ce dispuneau de unități specializate Stroke, și anume Institutul de Neurologie și Neurochirurgie și Institutul de Medicină Urgentă din Chișinău.

Un moment de cotitură în abordarea infarctelor cerebrale a servit aderarea țării noastre, în mai 2016, la proiectul ESO-EAST al Organizației Europene de Stroke (ESO – European Stroke Organization). Acest proiect are drept scop îmbunătățirea sănătății cerebro-vasculare în populația țărilor est-europene, unde incidența și prevalența prin aceste maladii este una impunătoare și în continuă progresie.

**Material și metode**

În cadrul proiectului ESO-EAST a fost creat un instrument nou, adaptat la necesitățile și posibilitățile populațiilor studiate, de evaluare a celor mai relevante aspecte din managementul accidentelor vasculare cerebrale, și anume, registrul RES-Q – Registrul de calitate a managementului accidentelor vasculare cerebrale (“Registry of Stroke Care Quality”). Acest formular de evidență include 24 de itemi ce acoperă diverse aspecte din managementul ictusurilor cerebrale și permit astfel evaluarea statistică a performanțelor din domeniu. În mod nominal, registrul include următoarele aspecte:

1. Demografic (vârstă, gen, tipul AVC-ului, severitatea AVC-ului, destinația la externare);

2. Diagnostic (imagistica parenchimului și vaselor cerebrale);

3. Terapeutic (tratamentul acut, de preservare a țesutului cerebral, prin tromboliză medicamentoasă și/sau mecanică);

4. Logistic (realizarea tratamentului infarctelor cerebrale în unități stroke);

5. Profilactic intraspitalicesc (screening-ul disfației);

6. Profilactic secundar (identificarea pacienților cu fibrilație atrială, administrarea de remedii antiagregante/anticoagulante, diminuarea valorilor lipidelor plasmatică și a tensiunii arteriale, sistarea fumatului, tratamentul chirurgical al plăcilor aterosclerotice);

7. De evaluare la distanță (rată de supraviețuire, grad de independență funcțională la distanță de 3 luni de la evenimentul vascular cerebral).

Implementarea registrului RES-Q în Moldova a demarat în noiembrie 2016, când a avut loc colectarea-pilot a datelor tuturor pacienților cu AVC internați în cadrul unui singur centru Stroke (Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău), pentru ca în februarie 2017 să fie cooptate încă 3 centre spitalicești (Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Spitalul Clinic Municipal “Sfânta Treime”, Chișinău și Spitalul Clinic Municipal din Bălți), iar în martie 2017 să aibă loc colectarea organizată, pe parcursul unei luni, a datelor referitor la managementul infarctelor cerebrale în toate 4 centre.

### Rezultate și discuții

Pe parcursul lunii martie curent, în cele 4 centre spitalicești implicate în proiect, au fost colectate, per total, datele a 251 de pacienți cu AVC acut (fig. 1):

Informațiile obținute în primul an de implementare a proiectului ESO-EAST în Republica Moldova, prin prisma registrului RES-Q, au fost prezentate în cadrul celui de al treilea seminar anual de lucru al ESO-EAST (“3rd Annual ESO-EAST workshop”) din Praga, Cehia, 15 mai 2017, unde rezultatele țării

noastre au fost înalt apreciate, Moldova plasându-se în topul primelor 5 țări (locul 5), conform numărului de pacienți înregistrați, după țări cu o populație națională și un număr de centre de colectare a datelor semnificativ mai mare, precum Ucraina, România, Cehia și Polonia.

Analiza datelor colectate a evidențiat următoare distribuție, conform tipului accidentului vascular cerebral (fig. 2).

Registrele de evidență, menționam mai sus, permit evaluarea eficacității serviciilor medicale prestate prin prisma datelor reale obținute de la pacienți, cum ar fi durata medie de spitalizare. Astfel datele registrului RES-Q au indicat o durată minimă de spitalizare de 8 zile (Spitalul Clinic Municipal Sfânta Treime, Chișinău) și maxim de 13 zile (Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău) (fig. 3).

Una din principalele lacune, identificate la analiza datelor din registrul RES-Q în țara noastră, este numărul minim de pacienți tratați prin terapie trombolitică specifică – 3 din 251 pacienți sau 1.19%, fiind cu mult sub valorile internaționale care variază în jurul cifrei de 20%. Datele obiective privind tratamentul în faza acută a infarctului cerebral permit înaintarea unor proiecte privind optimizarea acestei etape din managementul AVC-ului, dar și, în mod indirect, indică spre lacunele mari existente în cadrul serviciului de asistență medicală urgentă, în cadrul comunicării dintre acest serviciu și spitalele dotate corespunzător pentru abordarea pacienților cu ictus cerebral, cât și spre nivelul redus de cunoaștere și recunoaștere a primelor semne de AVC.

Datele registrului RES-Q permit, de asemenea, evidențierea ponderii de pacienți în stare deosebit de gravă, necesitând tratament în condiții de terapie intensivă (fig. 4) și care, prin urmare, prezintă cheltuieli semnificativ mai mari de îngrijire. Cunoașterea numărului mediu de astfel de pacienți permite planificarea cheltuielilor și, ulterior, alocarea adecvată de resurse.

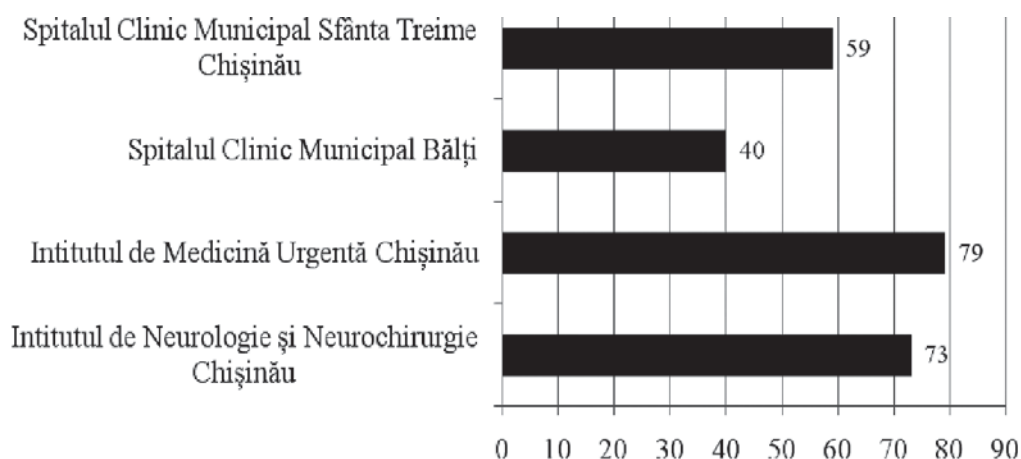


Fig. 1. Numărul pacienților cu AVC incluși în registrul RES-Q conform centrelor de colectare (abs)

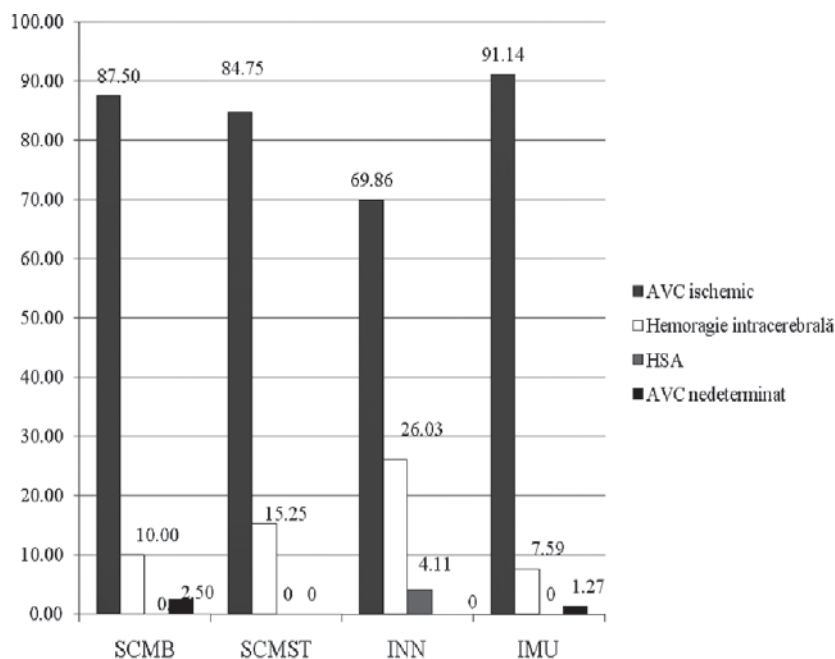


Fig. 2. Repartizarea procentuală a pacienților conform tipului de accident vascular cerebral (AVC) în centrele de colectare a datelor. SCMB – Spitalul Clinic Municipal Bălți, SCMST – Spitalul Clinic Municipal Sfânta Treime, Chișinău, INN – Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, IMU – Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, HSA – hemoragie subarahnoidiană

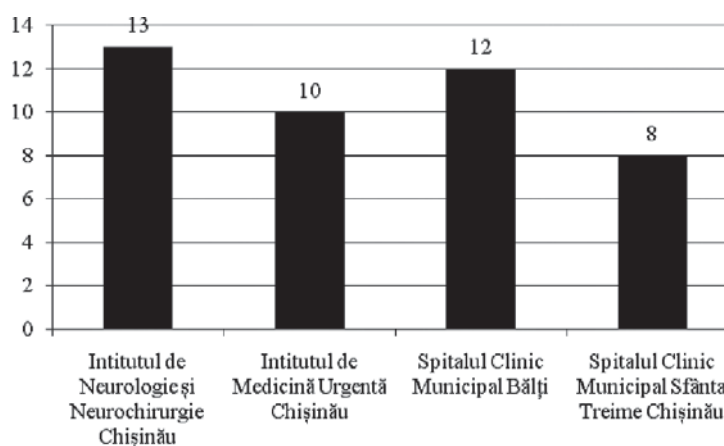


Fig. 3. Durata medie de spitalizare a pacienților cu AVC în centrele de colectare a datelor (zile)

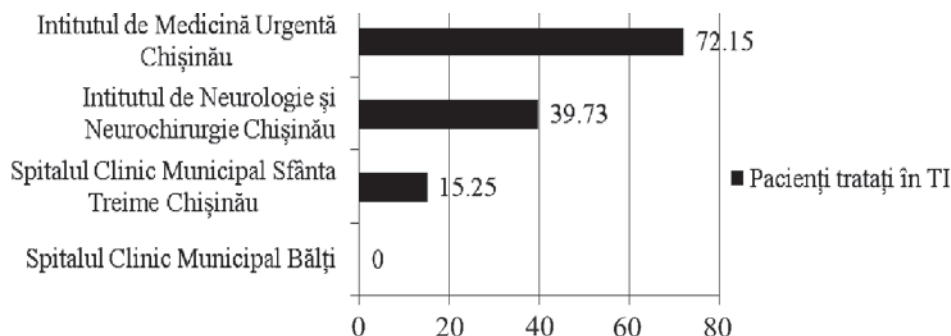


Fig. 4. Ponderea pacienților tratați în condiții de terapie intensivă (TI) conform centrelor de colectare a datelor (%)

Este bine cunoscut faptul că reabilitarea precoce a pacienților cu infarcte cerebrale este o componentă indispensabilă în tratamentul acestor pacienți, iar continuarea acesteia în centre specializate de reabilitare este un indicator important al calității serviciilor neurologice. Registrul RES-Q include 2 itemi

ce vizează reabilitarea pacienților cu AVC, inclusiv evaluarea pacienților de către echipa de reabilitare în primele 72 de ore, cât și destinația pacienților la externare (una din opțiuni fiind centrele de reabilitare). Astfel, rezultatele obținute indică o rată redusă a pacienților plasați în centre specializate de reabilitare în

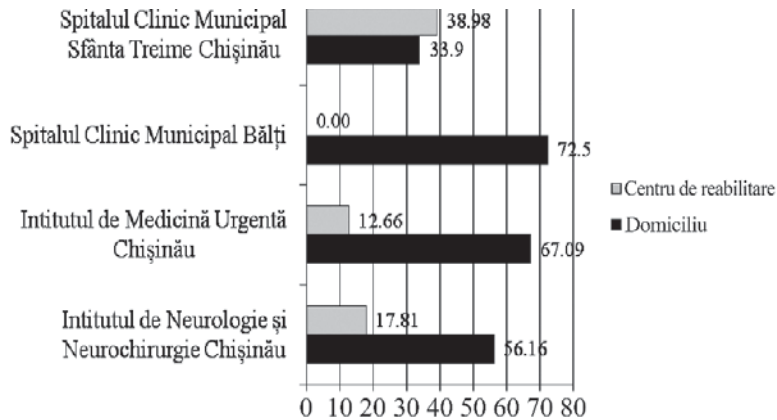


Fig. 5. Repartizarea pacienților cu infarcte cerebrale după destinația la externare (%)

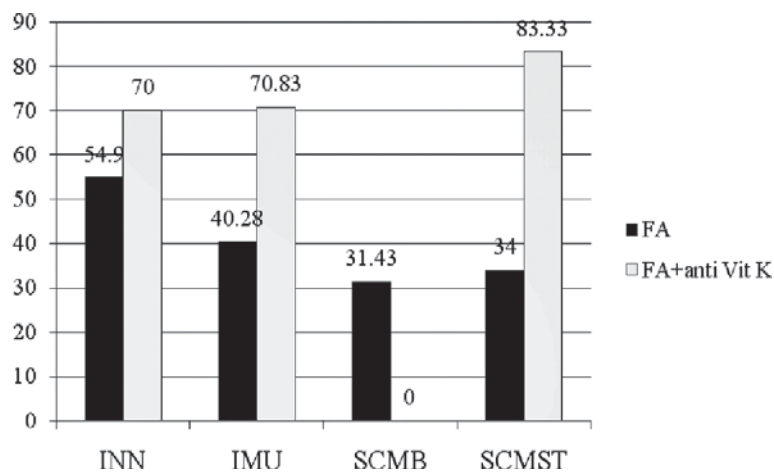


Fig. 6. Ponderea pacienților cu fibrilație atrială (FA), cunoscută plus de novo depistată, și rata pacienților ce primesc tratament anticoagulant cu remedii antagoniste ale vitaminei K (dintre pacienții cu FA), conform instituțiilor de colectare a datelor: INN – Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, IMU – Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, SCMB – Spitalul Clinic Municipal Bălți, SCMST – Spitalul Clinic Municipal Sfânta Treime, Chișinău

faza subacută a maladiei (fig. 5), aspect ce necesită să fie modificat, iar datele registrului ar putea servi drept argument pentru instituțiile de asigurare medicală.

Profilaxia secundară a infarctelor cerebrale este un alt compartiment inclus în cadrul itemilor registrului RES-Q vizând, îndeosebi, screening-ul pacienților pentru depistarea fibrilației atriale (FA), depistarea aterosclerozei vaselor brahiocefalice, dar și tratamentul profilactic corespunzător cu anticoagulante și/sau antiagregante, hipolipemice. În fig. 6 este ilustrată ponderea pacienților cu FA diagnosticată anterior spitalizării, dar și cea *de novo* depistată, plus rata pacienților care au fost externați cu un remediu anticoagulant antagonist al vitaminei K (din numărul pacienților cu FA):

Analiza datelor colectate în cadrul registrului RES-Q permit obținerea a numeroși indicatori de performanță și evidență privind evaluarea diagnostică intraspitalicescă (NIHSS, CT/MRI), tratamentul trombolitic, screeningul disfagiei, reabilitarea precoce, profilaxia secundară (sistarea fumatul, administrarea de antiagregante, anticoagulante, statine, efectuarea

endarterectomiei) ș.a., și care, la rândul lor, indică spre momentele slabe din managementul AVC-urilor, permițând ulterior ameliorarea țintită a acestora prin proiecte sociale, dar și prin redistribuirea resurselor acordate de companiile de asigurări.

### Concluzii

1. Registrul RES-Q este un instrument util, fezabil, cu înaltă valoare teoretică și practică ce permite evaluarea obiectivă a managementului accidentelor vasculare cerebrale la etapele cheie ale acestuia.

2. Este necesară implicarea mai multor centre de colectare a datelor (spitale cu unități stroke sau secții neurologice cu pacienți stroke) în cadrul registrului, pentru reflectarea situației reale a îngrijirilor acordate pacienților cu infarct cerebral din țară.

3. Participarea în continuare în cadrul proiectului, va permite evaluarea în dinamică a rezultatelor și va constitui un important factor de decizie prezentat instituțiilor de resort în privința alocării resurselor financiare suplimentare și/sau modificarea strategiei de combatere a maladiilor cerebro-vasculare din țară.

## Bibliografie

1. Wang W., Jiang B., Sun H. et al., *Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults*, *Circulation*, 2017 Feb 21;135(8):759-771.
2. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al., *Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010*, *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245-54.
3. Han.nan E, Cozzens K., King S. et al., *The New York State Cardiac Registries History, Contributions, Limitations, and Lessons for Future Efforts to Assess and Publicly Report Healthcare Outcomes*, *JACC*, Vol. 59, No. 25, 2012:2309–16.
4. Eldh A.C., Wallin L., Fredriksson M. et al., *Factors facilitating a national quality registry to aid clinical quality improvement: findings of a national survey*, *BMJ Open* 2016;6:e011562.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Use of a registry to improve acute stroke care—seven states, 2005-2009*, *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2011 Feb 25;60(7):206-10.
6. Sajjad A., Chowdhury R., Felix J.F. et al., *A systematic evaluation of stroke surveillance studies in low- and middle-income countries*, *Neurology*, 2013 Feb 12;80(7):677-84.
7. [https://www.cdc.gov/stroke/statistical\\_reports.htm](https://www.cdc.gov/stroke/statistical_reports.htm)
8. [http://www.who.int/nmh/countries/mda\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/nmh/countries/mda_en.pdf?ua=1)

## ASPECTE CLINICE ALE SUBIEȚILOR CU MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE (CEREBRALE ȘI CORONARIENE)

Violeta Maticiuc – dr. în șt. med., medic neurolog,  
IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie  
*violetamaticiuc@yahoo.com tel. 079614921*

## Rezumat

Relația migrenei cu diverse manifestări ischemice (la nivel cerebral și cardiac) a fost observată încă în anii '70 ai secolului trecut. Cu toate acestea, doar ultimele studii, cu examinări profunde (instrumentale – la nivel structural și biochimice – la nivel metabolic) au scos în evidență anumite mecanisme care stau la baza acestei afecțiuni. În special, studiile de ultimă oră, au constatat că anumite procese patologice asociate migrenei (în special disfuncția endotelială) se pot manifesta nu doar la nivel cerebral, dar sunt fenomene sistemice difuze care pot implica și vasele coronariene.

**Cuvinte-cheie:** migrena, fenomene ischemice

### Summary. Clinical aspects of migren subjects and ischemical phenomena (cerebral and coronary)

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

### Резюме. Клинические аспекты субъектов с мигренью с ишемическими событиями (церебральные и коронарные)

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

## Introducere

Relația dintre migrenă și fenomenele ischemice, în special accidentul vascular cerebral ischemic (AVCi), prezintă un subiect controversat și foarte discutat în literatura de specialitate din secolul XIX

[1] Welch a descris 4 tipuri de relații dintre migrenă (Mg) și accident vascular cerebral, printre care și coexistența dintre cele două patologii, adică dezvoltarea unui accident ischemic cerebral la un pacient cu migrenă [2]. Rămâne controversată întrebarea care

dintre pacienții migrenoși vor dezvolta un proces ischemic și unde (cerebral sau cardiac).

Relația dintre migrenă și fenomene ischemice cerebrale a fost descrisă de multe cercetări pe parcursul ultimilor decenii, începând cu 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 constatat cazuri de accident vascular cerebral ischemic declanșat în timpul atacului de migrenă (infarct migrenos) și interictal, anume la femeile tinere cu aură migrenoasă [3,4].

Asocierea dintre Mg și un risc dublu de infarct miocardic (IM), precum și AVC a fost subiectul de dezbateri mult timp [5]. 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 [6]. 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 stabilit o creștere de 42% a riscului de IM 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 sporire de 84% a AVCi în comparație cu pacienții nonmigrenoși [6].

Asocierea dintre migrenă și fenomenele ischemice coronariene a fost descrisă atât la femei, cât și la bărbați [7,8]. Asocierea dintre migrenă și patologiile cardiovasculare este diferită, în dependență de riscul vascular prezentat. Astfel, femeile cu migrenă cu aură și scor Framingham ridicat prezintă risc relativ pentru infarct miocardic de 3.34, iar pentru accident vascular cerebral – de 1.00, în timp ce la femeile cu scor Framingham scăzut riscul relativ pentru fenomenele ischemice coronariene este de 1.29, iar pentru fenomene ischemice cerebrale – 3.88. Aceste date ne confirmă că mecanismele patogenetice de asociere a migrenei cu fenomene ischemice coronariene și cerebrale sunt diferite. Posibil, în asocierea cu SCA ateroscleroza are importanță mai semnificativă, pe când în AVC ischemic ateroscleroza joacă un rol mai puțin important la pacienții migrenoși. Același patern se păstrează și la stratificarea pe vârstă, unde riscul pentru accident vascular cerebral este crescut la subiecții cu vârstă mai tânără comparativ cu cei mai în vârstă, deci este și rolul altor factori de risc cardiovasculari cunoscuți care sunt mai puțin importanți, a căror frecvență crește odată cu vârsta [9].

Prezentul studiu vine să dezvăluie unele aspecte ale particularităților de evoluție și prezentare a migrenei preexistente și a fenomenelor ischemice prezente concomitent la aceiași pacient.

**Scopul și obiectivele.** Particularitățile migrenei

la pacienții cu evenimente vasculare ischemice (cerebrale și coronariene).

**Material și metode.** Pacienții au fost selectați cu diagnosticul stabilit de AVC ischemic și SCA din secțiile specializate. Subiecții cu cefalee, care au suferit de accident vascular cerebral, au fost evaluați de medicul neurolog pentru a stabili diagnosticul de cefalee conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (2013 ediția III, versiunea beta) [10].

Subiecții care au suferit de sindrom coronarian (SCA) acut au fost evaluați de medicul cardiolog pentru stabilirea diagnosticului, apoi examinați de neurolog pentru stabilirea diagnosticului de cefalee.

Pentru analiza separată a subiecților cu migrenă din lotul general de studiu au fost selectați 40 de subiecți cu accident vascular cerebral și migrenă (AVC+Mg), 40 de subiecți cu sindrom coronarian acut și migrenă (SCA+Mg), iar lotul martor a fost constituit din 15 subiecți cu migrenă pură.

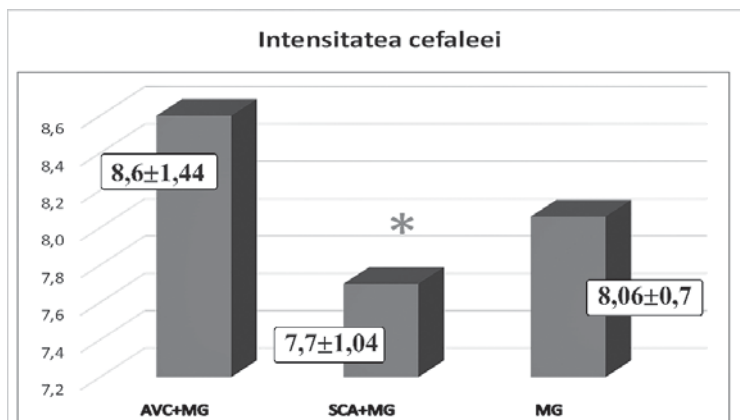
**Rezultate.** Vârsta medie în grupul AVC+Mg este de 51.88±9.84 ani, în grupa SCA+Mg – 53.93±6.63 ani, iar în grupa cu migrenă pură – 48.93±7.19 ani. Analiza parametrului de vârstă a demonstrat că subiecții cu migrenă sunt puțin mai tineri, dar nu ating diferențe statistice semnificative. Dat fiind că nu sunt diferențe statistice după parametrul de vârstă între grupele cercetate, ele pot fi considerate omogene conform acestui parametru și pot fi comparate ulterior.

Vârsta de debut a cefaleei la subiecții cercetați a fost de 23.77±7.18 ani în grupa AVC+Mg, de 22.25±6.7 ani în grupa SCA+Mg și 18.0±4.29 ani la subiecții cu migrenă pură. Analiza acestui parametru permite să concluzionăm că la subiecții din grupa AVC+Mg cefaleea a debutat la o vârstă mai mare comparativ cu subiecții cu SCA+Mg, la care cefaleea a debutat la vârstă mai tânără, deosebindu-se statistic semnificativ ( $p=0.015$ ).

Istoricul de cefalee, durata episodului de cefalee, frecvența acceselor de cefalee nu au prezentat diferențe statistice semnificative.

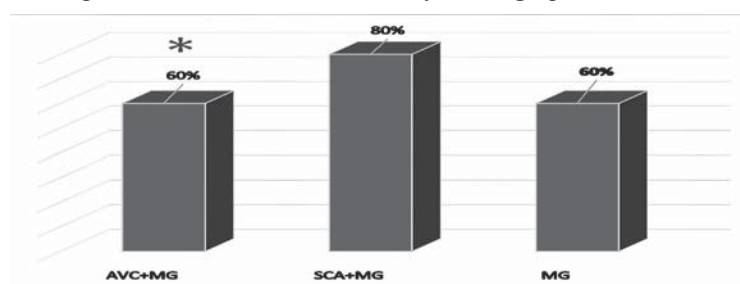
Intensitatea medie a episodului de cefalee măsurată în puncte pe scala vizual analogă (SVA) a fost de 8.6±1.44 puncte în grupa AVC+Mg, 7±1.04 puncte în grupa SCA+Mg, iar în grupa migrenă pură – 8.06±0.79 puncte. Această analiză a dovedit că subiecții cu AVC+Mg prezintă intensitate mai mare a acceselor de cefalee conform SVA comparativ cu subiecții cu SCA+Mg ( $p=0.004$ ), dar nu și comparativ cu subiecții cu migrenă pură, pentru care diferența nu atinge semnificație statistică (*fig. 1*).

Analiza manifestărilor asociate accesului de cefalee migrenoasă a demonstrat că subiecții cu AVC+Mg au prezentat simptomul asociat greață și/sau vomă statistic semnificativ mai puțin (60%), comparativ cu



\*p<0.05

Fig. 1. Intensitatea accesului de cefalee în grupele cercetate



\*p<0.05

Fig. 2. Prezența fenomenului asociat greață/vomă la subiecții cu migrenă

subiecții cu SCA+Mg (80%) ( $p < 0.05$ ,  $t = 2$ ), dar indicele nu a atins semnificație statistică față de subiecții cu migrenă pură (fig. 2).

Celelalte semne asociate accesului de cefalee (fono-, fotofobie, lăcrămație, secreție nazală au fost fără diferențe statistice.

Au prezentat aură conform criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (ediția a III-a, 2013, versiunea beta) 65% (26 p) dintre su-

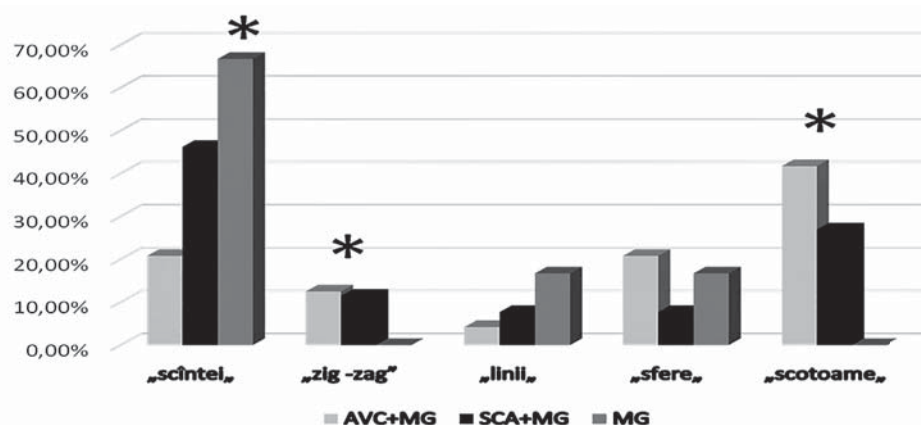
biecții grupei AVC+Mg, 67.5% (27 p) dintre subiecții grupei SCA+Mg și 40% (6 p) dintre cei cu migrenă pură. Astfel, se relevă că subiecții cu AVC+Mg și cei cu SCA+Mg au prezentat procentual mai frecvent aură, dar fără diferență statistică semnificativă.

Aspectele: durata medie a aurei, tipurile de aură, tipurile de aură vizuală („scântei”, „linii”, „zig-zag”), au fost fără diferențe statistice semnificative (tab. 1). Este de menționat faptul că atât pentru aura vizuală,

Tabelul 1

Tipurile de aură vizuală

AURA	Tip	AVC+MG (%) (n)	SCA+MG (%) (n)	MG (%) (n)	Statistici
AURA Vizuală (24p)	scântei	20.8% (5p)	46,2% (12p)	66,7% (4p)	
	zigzag	12.5% (3p)	11,5% (3p)	0	
	linii	4.2% (1p)	7,7% (2p)	16,7% (1p)	
	sfere	20,8% (5p)	7,7% (2p)	16,7% (1p)	
	scotoame	41,7% (10p)	26,9% (7p)	0	
Scotoame	centrale	20% (2p)	42,9% (3p)		
	periferice	80% (8p)	57,1% (4p)		
	bilaterale	50% (5p)	100% (7p)		
	unilaterale	50% (5p)	0		
Mișcarea obiectelor	se rotesc	88,9% (8p)	68,4% (13p)	66,7% (4p)	
	oscilează	11,1% (1p)	31,6% (6p)	33,3% (2p)	
Culoarea	alb	72,7% (8p)	47,4% (19p)	33,3% (2p)	1/2, 1/3, p<0.01
	roșu	18,2% (2p)	47,4% (9p)	66,7% (4p)	1/2, 1/3 p<0.01
	galben	9,1% (1p)	5,3% (1p)		1/2, 1/3=p<0.05
	strălucire	75% (12p)	85,7% (18p)	66,7% (4p)	
Migrarea obiectelor	spre centru	75% (9p)	63,2% (12p)	50% (3p)	
	spre periferie	25% (3p)	36,8% (7p)	50% (3p)	
	hemianopsii	4,3% (1p)			



\*p&lt;0.05

Fig. 3. Tipurile de aură vizuală la subiecții cercetați

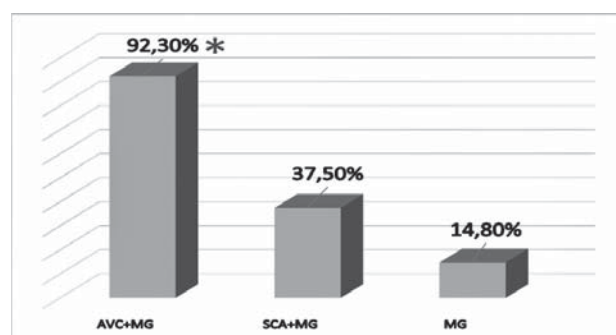
cât și pentru cea senzitivă au fost aplicate criterii foarte stricte de includere în studiu pentru a face diferența dintre accesul de migrenă și un eventual accident vascular tranzitoriu.

Dintre tipurile de aură vizuală s-au evidențiat: „scântei” - 20.8% (5 p.) în grupa AVC+Mg, 46.2% (12 p.) în grupa SCA+Mg și 66.7% (4 p.) în grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai scăzut în grupa cu AVC+Mg, comparativ cu grupa cu SCA+Mg ( $p < 0.05$ ,  $t = 2.59$ ) și comparativ cu grupa cu migrenă pură ( $p < 0.01$ ,  $t = 3.24$ ). „Scotoame” au prezentat 41.7% (10 p) în grupa AVC+Mg, 26.9% (7 p) în grupa SCA+Mg și 0 pacienți în grupa migrenă pură. Grupa AVC+Mg prezintă cel mai frecvent scotoame, fiind statistic semnificativ mai frecvent comparativ cu grupa migrenă pură ( $p < 0.001$ ,  $t = 5.34$ ), subiecții cu SCA+Mg și comparativ cu grupa migrenă pură ( $p < 0.001$ ,  $t = 3.83$ ) (fig. 3).

Obiectele din câmpul de vedere se rotesc în 88.9% cazuri în grupa AVC+Mg, în 68.4% în grupa SCA+Mg și în 66.7% cazuri în grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai mare în grupa AVC+Mg comparativ cu grupa SCA+Mg ( $p < 0.05$ ,  $t = 2.31$ ); obiectele oscilează în 11.1% cazuri din grupa SCA+Mg, în 31.6% din grupa SCA+Mg și 33.3% cazuri din grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai scăzut în grupa cu a AVC+Mg comparativ cu grupa cu SCA+Mg ( $p < 0.05$ ,  $t = 2.33$ ).

Amplasarea scotoamelor, migrarea obiectelor, culoarea fenomenelor vizuale, aura la debutul ischemiei - nu au constatat diferențe statistice.

Aură fără cefalee au prezentat 92.3% (24p) din subiecții grupei AVC+Mg, 37.5% (9p) dintre subiecții grupei SCA+Mg, 14.8% (4p) subiecți din grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai crescut în grupa AVC+Mg comparativ cu grupa SCA+Mg ( $p < 0.001$ ,  $t = 5.24$ ), și cu grupa migrenă pură ( $p < 0.001$ ,  $t = 8.54$ ) (fig. 4).



\*p&lt;0.05

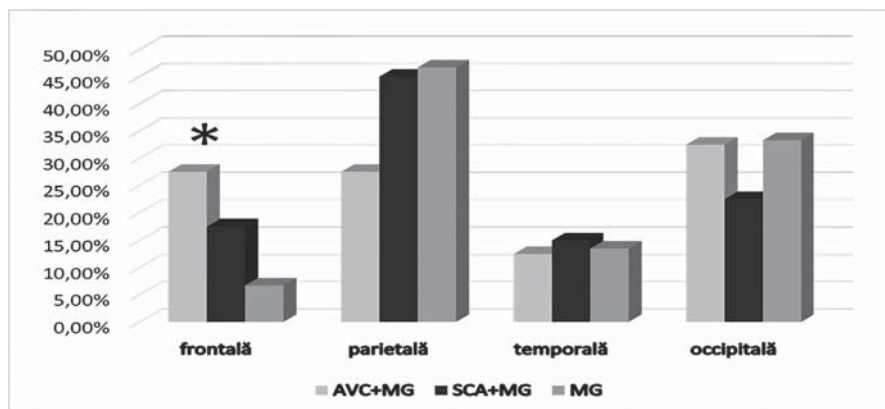
Fig. 4. Prezența aurei fără cefalee la subiecții cercetați

Localizarea cefaleei a fost preponderent frontală în 27.5% (11 p) de cazuri din grupa AVC+Mg, 17.5% (7 p.) din grupul SCA+Mg, 6.7% (1 p.) din grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai mare în grupa AVC+Mg, comparativ cu grupa migrenă pură ( $p < 0.05$ ,  $t = 2.13$ ). Celelalte tipuri de localizări (parietală, occipitală, temporală), fără diferențe statistice semnificative între grupe (fig. 5).

Analiza parametrului de lateralizare a cefaleei a evidențiat localizarea preponderent pe dreapta în 22.5% (9 p.) de cazuri în grupa AVC+Mg, 2.5% (1 p.) în grupa SCA+Mg, 6.7% (1 p.) în grupa migrenă, deci statistic semnificativ mai frecvent în grupa AVC+Mg, comparativ cu grupa SCA+Mg ( $p < 0.01$ ,  $t = 2.83$ ); lateralizare preponderent pe stânga au prezentat 22.5% (9 p.) din cazuri în grupa AVC+Mg, 47.5% (19 p.) de cazuri în grupa SCA+Mg, 33.3% (15 p.) de cazuri în grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai frecvent în grupa SCA+Mg comparativ cu grupa AVC+Mg ( $p < 0.05$ ,  $t = 2.42$ ). Fără tendință de lateralizare (localizare bilaterală) nu s-au observat anumite diferențe statistice.

Caracter preponderent pulsatil al cefaleei au prezentat 85% (34 p) în AVC+Mg și 100% în grupele SCA+Mg și grupa migrenă pură, deci statistic sem-





\*p<0.05

Fig. 5. Localizarea cefaleei la subiecții cercetați

nificativ mai scăzut în grupa AVC+Mg comparativ cu grupa SCA+Mg ( $p<0.01$ ,  $t=2.65$ ) și grupa migrenă pură ( $p<0.05$ ,  $t=2.65$ ).

Comportament specific migrenos au prezentat 90% (36 p.) din subiecții grupei AVC +Mg și 100% din subiecți în grupele SCA+Mg, fiind statistic semnificativ mai scăzut în grupa cu AVC+Mg, comparativ cu grupa cu SCA+Mg ( $p<0.001$ ,  $t=11.92$ ) și cu grupa de subiecți cu migrenă pură ( $p<0.05$ ,  $t=2.10$ ).

Anamnezic erodocolateral de cefalee au prezentat 55% (22 p.) de cazuri cu subiecți din grupa AVC+Mg, 42.5% (17 p.) de cazuri cu subiecți din grupa SCA+Mg, 80% (12 p.) de cazuri cu subiecți din grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai crescut în grupa migrenă pură, comparativ cu grupa SCA+Mg ( $p<0.01$ ,  $t=2.83$ ).

Frecvența medie a zilelor cu administrare de medicamente pentru calmarea acceselor de cefalee și absenteism de la serviciu nu au evidențiat anumite particularități.

Analiza parametrului de absenteism de la serviciu, școală sau viața socială din cauza acceselor de cefalee a constatat o frecvență medie a zilelor absente în grupa AVC+Mg de  $1.07\pm 1.96$  zile/lună,  $0.17\pm 0.81$  zile/lună în grupa SCA+Mg,  $0.86\pm 1.3$  zile/lună în grupa migrenă pură, indicele fiind statistic semnificativ mai înalt în grupa AVC+Mg comparativ cu grupa SCA+Mg ( $p=0.023$ ).

### Concluzii

1. Cercetarea noastră a constatat la pacienții din grupa *accident vascular cerebral și migrenă* aură vizuală – „scotoame” semnificativ mai frecvent, comparativ cu pacienții din grupa *sindrom coronarian acut și migrenă*, precum și cu cei din grupa *migrenă pură*.

2. Analiza efectuată ne-a demonstrat că la subiecții cu *accident vascular cerebral și migrenă* accesul de migrenă a debutat la o vârstă mai mare (23.77 ani), cu o intensitate mai înaltă a acceselor de cefalee, localizare preponderent frontală, lateralizare mai frecventă pe dreapta, cu o prezență mai rară a simptomelor

asociate de grețuri și/sau vomă, cât și a caracterului pulsatil și comportamentului migrenos față de grupa de pacienți cu *sindrom coronarian acut și migrenă* și grupa cu *migrenă pură*.

3. Studiul dat a constatat ca pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă* prezintă aură fără cefalee semnificativ mai frecvent (92,3%), comparativ cu pacienții din grupa *sindrom coronarian acut și migrenă* (37,5%), și față cu cei din grupa *migrenă pură* (14,8%).

### Bibliografie

1. Bousser MG, Welch K. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol* 2005;4:533–42.
2. Welch KM. Relationship of stroke and migraine. *Neurology*. 1994;44(10 Suppl 7):S33-6. Epub 1994/10/01.
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. Epub 1973/04/26.
5. Kurth T, Gaziano J, Cook N, et al. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in women. *JAMA*. 2006;296:283-91.
6. Kurth T, Gaziano MJ, Dinier H-C. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Men. *Arch Intern Med*. 2007;167:795-801.
7. Stang P, Carson A, Rose K, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *NEUROLOGY*. 2005;64:1573–7.
8. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A.M., et al. Migraine as a Risk Factor for Subclinical Brain Lesions. *JAMA*. 2004;291(4):427-34.
9. Rose KM, Carson AP, Sanford CP, et al. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology*. 2004;63(12):2233-9.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.

## MIGRENA ȘI FENOMENELE ISCHEMICE

**Violeta Maticiu** – medic neurolog, dr. în șt. med.,  
**IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie**  
*violetamaticiu@yahoo.com tel. 079614921*

### Rezumat

Migrena este o cefalee, care are un impact negativ asupra calității vieții. Relația dintre migrenă, în special cea cu aură și atacul vascular cerebral, demonstrată în mai multe studii clinice, a generat un interes firesc – determinarea prezenței unei asocieri dintre migrenă și patologii coronariene cardiace – ambele entități clinice fiind, de fapt, evenimente vasculare ischemice. Rezultatele obținute ne aduc dovezi convingătoare, precum că migrena poate fi nu doar un factor de risc în fenomenele ischemice, dar este unul important. Acest studiu aduce argumente în plus în susținerea ipotezei precum că la pacienții cu migrenă are loc o afectare aterosclerotică mai frecventă a vaselor magistrale, în comparație cu pacienții fără migrenă, ceea ce presupune un rol agravant al proceselor patofiziologice în migrenă asupra peretelui vascular. Astfel, migrena poate fi privită ca un factor suplimentar în dezvoltarea proceselor ischemice atât la nivel cerebral cât și la nivel cardiac.

**Cuvinte-cheie:** migrena, fenomene ischemice, ateroscleroza

### Summary. Migraine and ischemic phenomena

Migraine is a headache that has a negative impact on the quality of life. The relationship between migraine, especially migraine with aura and stroke, demonstrated in several clinical trials, has generated a natural interest in determining the connection between migraine and cardiac coronary pathologies - both that are vascular ischemic events. The results obtained provide us convincing evidence that migraine can not only be a risk factor in ischemic phenomena, but it is an important one. This study argues further in favor of the hypothesis that migraine patients experience more frequent atherosclerotic vascular damage compared with patients without migraine, which implies an aggravating role of the pathophysiological processes in migraine on the vascular wall. Thus, migraine can be seen as an additional factor in the development of ischemic processes at both the cerebral and cardiac levels.

**Key words:** migraine, ischemic events, atherosclerosis

### Резюме. Мигрень и ишемические явления

Мигрень – головная боль, которая оказывает негативное влияние на качество жизни. Связь между мигренью, особенно мигренью с аурой и инсультом, продемонстрированная в нескольких клинических испытаниях, вызвала естественный интерес к определению наличия связи между мигренью и сердечными коронарными патологиями – оба которые являются сосудистыми ишемическими событиями. Полученные результаты дают нам убедительные доказательства того, что мигрень может быть не только фактором риска при ишемических явлениях, но и один важный. В этом исследовании приводятся дополнительные аргументы, что у пациентов с мигренью чаще возникает атеросклеротические повреждения магистральных сосудов по сравнению с пациентами без мигрени, что подразумевает отягчающую роль патологических процессов при мигрени на сосудистую стенку. Таким образом, мигрень можно рассматривать как дополнительный фактор в развитии ишемических процессов как на церебральном, так и на сердечном уровнях.

**Ключевые слова:** мигрень, ишемические события, атеросклероз

### Introducere

În țara noastră, conform ultimilor date epidemiologice, prevalența migrenei în mediul rural este de 22%, în mediul urban – 18%, iar prevalența migrenei cronice a constituit 4.01% [1]. Circa 4% din populația adultă suferă de migrenă cronică. Dintre ei aproximativ o treime de pacienții migrenoși suferă de migrenă cu aură [2]. Migrena, în special cea cu aură (MA), se consideră un factor de risc vascular asociat cu o probabilitate dublă de accident vascular cerebral ischemic, în special la femeile tinere, fără alți factori de risc tradiționali [3,4].

Asocierea migrenei a fost demonstrată cu o constelație de patologii comorbide pe care au fost grupate în următoarele categorii: vasculare (accident

vascular cerebral, hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat, boală ischemică coronariană, sindromul Raynaud, foramen ovale persistent, prolaps de valvă mitrală, anevrism atrial septal), psihiatrice (anxietate, depresie, patologie bipolară), neurologice (epilepsie, sindromul Tourette) și idiopatice (sindromul colonului iritabil, fibromialgia, durere pelviană, astm bronhic, alergii, endometrioza, apnee în somn, lupus eritematos sistemic) [5,6].

Unii cercetători susțin ipoteza, că riscul cardiovascular este crescut la migrenoșii cu profil cardiovascular favorabil, cum ar fi: migrenoșii fără hipertensiune, fără diabet zaharat și nefumătorii, acești pacienți au risc avansat pentru patologii cardiovasculare [7]. Rezultatele studiului Women Health Study

semnalează că riscul cardiovascular la migrenoși este diferit în dependență de scorul Framingham: asocieră între femeile cu MA și AVC ischemic este mai pronunțată la cei cu scor Framingham scăzut, iar asocierea cu SCA este mai pronunțată la femeile cu MA și scor Framingham ridicat [8].

Un studiu de cohortă prospectivă al riscului aterosclerotic în comunitate (*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 MA prezintă un risc de trei ori mai mare de AVC ischemic comparativ cu persoanele fără migrenă [9]. Un alt studiu de cohortă, prospectiv de 39.000 de femei – Studiul sănătății femeilor (*Women's Health Study*), care a durat 10 ani, a stabilit că MA a fost asociată cu un risc avansat de IM, AVC și chiar cu deces din cauza ischemiei, precum și cu fenomenul de revascularizare coronariană și angină pectorală, în comparație cu femeile fără migrenă. Estimarea riscului relativ de IM după ajustarea factorilor de risc cardiovasculari este de 2,08 (95% CI, 1.30-3.31; P=0,002); pentru accident vascular cerebral ischemic –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 [10]. Aceste date ne confirmă că pacienții cu migrenă au un risc sporit de a dezvolta un proces ischemic cerebral sau coronarian, cu un risc dublu de deces din cauza acestor afecțiuni. Asocierea migrenei cu un risc dublu de IM, precum și AVC ischemic a fost subiect de dezbatere mult timp [10]. Chiar dacă numeroase studii anterioare au demonstrat un risc pronunțat preponderent la femeile cu MA, cercetările recente prezintă dovezi de riscuri similare și în grupa de bărbați [11].

**Obiectivele lucrării:** Elucidarea particularităților clinice ale migrenei în paralel cu alți factori de risc vasculari principali (HTA, tabagism, dislipidemie, DZ) în fenomenele ischemice cerebrale și cardiac.

**Material și metode.** Pacienții au fost selectați cu diagnosticul stabilit de AVC ischemic și SCA din secțiile specializate. Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 250 de pacienți.

În cercetare a fost folosit chestionarul elaborat și structurat de autori, care identifică aspecte socio-demografice, caracteristica cefaleei, prezența aurei migrenoase, date anamnestic etc. A fost efectuată stratificarea subiecților din lotul general în subiecți „migrenă-pozitiv” – 95 de pacienți și „migrenă-negativ” – 155 de pacienți. Tipul de cefalee a fost evaluat conform Clasificării Internaționale a cefaleei (ICHD-II (2004) [11].

#### Rezultate

Pentru a efectua analiza subiecților cu migrenă a

fost efectuată stratificarea subiecților din lotul general în subiecți „migrenă-pozitiv” – 95 de pacienți și „migrenă-negativ” – 155 de pacienți. Vârsta medie în grupa „migrenă-pozitiv” a constituit  $52.27 \pm 8.31$  ani, iar în grupa „migrenă-negativ” –  $53.18 \pm 6.75$  ani, fără diferențe statistice între grupe. Deci, grupele pot fi considerate omogene și pot fi comparate.

Repartizarea pe sex în grupa „migrenă-pozitiv” a fost de 38.9% masculin, 61.1% – feminin, iar în grupa „migrenă-negativ” au fost 48.4% bărbați și 51.6% femei, fără diferențe statistice semnificative.

Tabelul 1

#### Parametrii diabetului zaharat stratificați după „migrenă pozitiv” și „migrenă negativ”

Parametru	Migrena pozitiv (95p)	Migrena negativ (155p)	P	
Istoric DZ (ani)	6.81±6.58	6.34±7.61	ns	
DZ	23.2% (22p)	22.6% (35p)	ns	
DZ	fără tratament	2.1% (2p)	0.6% (1p)	ns
	insulină	8.4% (8p)	5.8% (9p)	ns
	medicație	13.7% (13p)	16.1% (25p)	ns

Parametrul diabet zaharat cu prezența diabetului zaharat, istoricului de diabet zaharat și formele de tratament nu prezintă diferențe statistice între grupe (tab. 1).

Greutatea corporală medie în grupa „migrenă - pozitiv” a fost de  $80.03 \pm 14.65$  kg, iar în grupa „migrenă-negativ” –  $84.90 \pm 15.03$  kg, fiind statistic semnificativ mai scăzută în grupa „migrenă-pozitiv” (p=0.013). Indicele masei corporale constituie  $24.27 \pm 4.34$  în grupa „migrenă- pozitiv” și  $25.76 \pm 4.75$  în grupa „migrenă-negativ”, deosebindu-se statistic semnificativ (p=0.014).

Analiza prezenței fibrilației atriale și valorilor de colesterol și trigliceride nu a relevat careva diferențe statistice între grupe (tab. 2).

Tabelul 2

#### Parametrii profilului lipidic și al FA stratificați după „migrenă-pozitiv” și „migrenă-negativ”

Parametru	Migrenă pozitiv N=95p	Migrenă negativ N=155p	P
Trigliceride	1.53±0.62	1.66±0.78	ns
Colesterol	4.94±1.04	5.00±1.09	ns
FA	4.2%(4p)	5.8%(9p)	ns

Parametrii tensiunii arteriale sistolice și tensiunii arteriale diastolice, vârsta de debut a HTA, precum și rata procentuală a pacienților ce suferă de HTA, esențială în ambele grupe, nu au prezentat diferențe statistice (tab. 3).

Tratamentul combinat al hipertensiunii arteriale

Tabelul 3

**Parametrii TAS, TAD, evoluției HTA la pacienții stratificați după „migrenă-pozitiv” și „migrenă-negativ”**

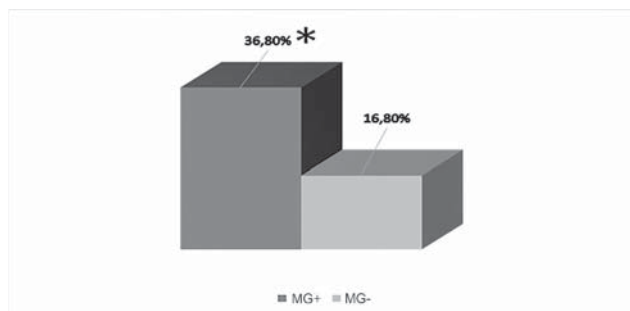
Parametru		Migrena-pozitiv (95p)	Migrena-negativ (155p)	P
TAS		129.05±22.36	126.72±16.40	
TAD		79.82±11.32	79.99±7.73	
HTA		71.6% (68p)	72.3% (112p)	
Debut HTA	ocazional	38.9% (37p)	55.5% (86p)	0.01
	cefalee	5.3% (5p)	0.6% (1p)	<0.05
	criză hipert.	27.4% (26p)	16.1% (25p)	<0.05
Simte HTA		53.7% (51p)	38.1% (59p)	<0.05
Cefalee HTA		36.8% (35p)	78.1% (121p)	<0.001
Vârsta de debut a HTA		44.22±10.47	44.91±10.78	
Medicație HTA	Blocante	20% (19p)	23.2% (36p)	
	IEC	12.6%(12p)	11.6% (18p)	
	combinat	28.4%(27p)	15.5% (24p)	<0.05

a fost statistic semnificativ mai frecvent la pacienții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ( $p < 0.05$ ,  $t = 2.36$ ). Deci, subiecții cu migrenă administrează mai frecvent politerapie pentru managementul hipertensiunii arteriale în comparație cu subiecții fără migrenă.

Parametrul de frecvență al contracțiilor cardiace (FCC) a fost de  $65.84 \pm 8.97$  b/min în grupa „migrenă-pozitiv” și  $73.84 \pm 16.41$  b/min în grupa „migrenă-negativ”, fiind statistic semnificativ mai scăzut în grupa „migrenă-pozitiv” comparativ cu grupul „migrenă-negativ” ( $p = 0.025$ ).

Fumători activi 25.3% (24p) din subiecți în grupa „migrenă-pozitiv” și 45.8% (71p) în grupa „migrenă-negativ”, fiind statistic semnificativ mai scăzut în grupa „migrenă-negativ” ( $p < 0.001$ ,  $t = 3.42$ ). Durata fumatului, cantitatea de țigări fumate pe zi – fără diferențe statistic semnificative între grupe.

Semne de ateroscleroză periferică (carotide, femurale) constatate prin USG Doppler au fost determinate în 36.8% (35 p) de cazuri în grupa „migrenă-pozitiv” și 16.8% de cazuri (26 p) în grupa „migrenă-negativ”, statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ( $p < 0.001$ ,  $t = 3.45$ ) (fig. 1).



\* $p < 0.05$

Migrena-pozitiv - subiecții cu migrenă din loturile cercetate  
 Migrena-negativ - subiecții fără migrenă din loturile de cercetare  
 Fig. 1. Prezența semnelor de ateroscleroză la subiecții cu migrenă și fără migrenă

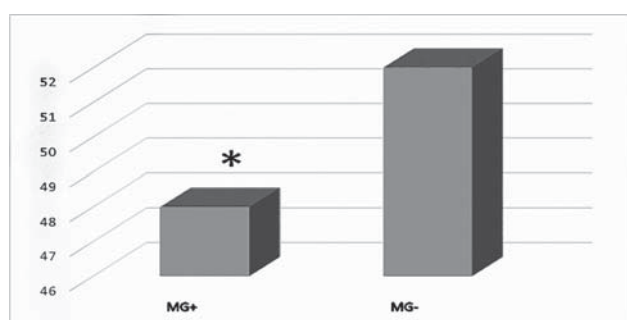
Debutul hipertensiunii arteriale (HTA) a fost ocazional în 38.9% (37 p.) de cazuri în grupa „migrenă-pozitiv” și 55.5% (86 p.) în grupa „migrenă-negativ”, fiind statistic semnificativ mai frecvent la subiecții fără migrenă ( $p < 0.01$ ,  $t = 2.59$ ). Debutul HTA a fost depistat prin acces de cefalee în 5.3% de cazuri în grupa „migrenă-pozitiv” și 0.6% cazuri în grupul „migrenă-negativ”, deci statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ( $p < 0.05$ ,  $t = 1.97$ ). Debutul HTA prin criză hipertensivă (manifestată prin cefalee, palpitații, roșeața tegumentelor, somnolență etc.) s-a manifestat în 27.4% de cazuri în grupa „migrenă-pozitiv” și 16.15% din cazuri în grupa „migrenă-negativ”, fiind statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ( $p < 0.05$ ,  $t = 2.07$ ). Deci, la subiecții cu migrenă debutul hipertensiunii arteriale s-a manifestat preponderent prin acces de cefalee sau criză hipertensivă (cu manifestări asociate), comparativ cu cei fără migrenă, la care hipertensiunea arterială a fost depistată ocazional.

Au menționat că simt valori crescute ale tensiunii arteriale 53.7% din subiecți în grupa „migrenă - pozitiv” și 38.1% din subiecți în grupa „migrenă-negativ”, indiciile fiind statistic semnificativ mai mare la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ( $p < 0.05$ ,  $t = 2.42$ ). Au prezentat cefalee secundară, atribuită hipertensiunii arteriale conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (versiune beta, 2013) 36.8% din subiecți în grupa „migrenă-pozitiv” și 78.1% din subiecți în grupa „migrenă-negativ”, statistic semnificativ mai puțin la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ( $p < 0.001$ ,  $t = 6.93$ ).

Au fost în menopauză 45.3% dintre femeile grupei „migrenă-pozitiv” și 25.2% din grupa „migrenă-negativ”, statistic semnificativ mai multe dintre

femeile cu migrenă comparativ cu cele fără migrenă ( $p < 0.01$ ,  $t = 3.25$ ). Vârsta medie de debut a menopauzei nu prezintă diferențe statistice semnificative.

Au suportat sindrom coronarian acut 42.1% din pacienți în grupa „migrenă-pozitiv” și 45.2% din subiecți în grupa „migrenă-negativ,” iar accident vascular cerebral – 42.1% în grupa „migrenă-pozitiv” și 45.2% din subiecți în grupa „migrenă-negativ”, fără diferențe statistice semnificative între grupe, ceea ce confirmă omogenitatea lor după acest parametru și permite analiza statistică. Anamnezic de SCA și de AVC la subiecți în grupele „migrenă-negativ” și „migrenă-pozitiv” este fără diferențe statistice între grupe.



\* $p < 0.05$

Migrena-pozitiv – subiecții cu migrenă din loturile cercetate  
 Migrena-negativ – subiecții fără migrenă din loturile de cercetare

Fig. 2. Vârsta de debut a accidentului vascular cerebral la subiecții cu migrenă și la cei fără migrenă

Vârsta medie de debut a accidentului vascular cerebral a constituit  $49.17 \pm 9.65$  ani în grupa „migrenă-pozitiv” și  $52.70 \pm 7.31$  ani în grupa „migrenă-negativ”, fiind statistic semnificativ mai mică la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ( $p < 0.014$ ). Deci, la subiecții cu migrenă accidentul vascular cerebral survine la o vârstă mai tânără (fig. 2).

Astfel, analiza efectuată a demonstrat că subiecții cu migrenă nu prezintă diferențe statistice semnificative după principalii factori de risc cardiovasculari: diabet zaharat, hipertensiune arterială, fibrilație atrială, consum de alcool, valorile TAS și TAD, valorile de colesterol și trigliceride, anamnezic de fenomene cardiovasculare și/sau cerebrovasculare, chiar prezentând valori medii de greutate corporală, fumează mai puțin, ceea ce nu influențează procentul sporit de semne de ateroscleroză a vaselor magistrale, consum abuziv de preparate combinate pentru managementul hipertensiunii arteriale și vârsta mai tânără de debut al accidentului vascular cerebral.

### Concluzii

1. În studiul curent la pacienții cu migrenă, accidentul vascular cerebral debutează la o vârstă semnificativ mai tânără, în comparație cu pacienții fără migrenă, indicând un posibil rol agravant al migrenei

asupra proceselor patofiziologice implicate în dezvoltarea ictusului ischemic cerebral.

2. La pacienții cu migrenă, indiferent de prezența sau absența accidentului vascular cerebral sau a sindromului coronarian acut s-a stabilit o afectare aterosclerotică a vaselor magistrale (artera carotidă comună, artera carotidă internă, artera cerebri media), statistic semnificativ mai frecventă (36.8%), în comparație cu pacienții cu alte cefalei și fără cefalee (16,2%,  $p < 0.01$ ).

3. Subiecții cu migrenă cu sau fără accident vascular cerebral sau cu sindrom coronarian acut mai des menționează că simt valori ridicate ale T/A, iar debutul HTA se manifestă mai frecvent prin acces de cefalee și/sau criză hipertensivă, ceea ce susține ipoteza, că în migrenă disfuncția endotelială conduce spre un risc mai mare de ateroscleroză.

### Bibliografie

- 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). *Cephalalgia*. 2008; 28(11): 1229-33.
- Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handbook of clinical neurology*. 2010;97:3-22.
- Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914.
- 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. *Epub* 1973/04/26.
- Tietjen G.E. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia*. 2007;27:981-7.
- Dodick D. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia*. 2009;29((Suppl. 3)):7-14.
- MacClellan L.R., Giles W., Cole J.W., et al. Probable Migraine With Visual Aura and Risk of Ischemic Stroke The Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke*. 2007;38:2438-45.
- Mattsson P. Migraine headache and obesity in women aged 40-74 years: a population-based study. *Cephalalgia*. 2007;27(8):877-80. *Epub* 2007/07/20.
- Stang P, Carson A, Rose K, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *NEUROLOGY*. 2005;64:1573-7.
- Kurth T, Gaziano J, Cook N, et al. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in women. *JAMA*. 2006;296:283-91.
- Kurth T, Gaziano MJ, Dinier H-C. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Men. *Arch Intern Med*. 2007;167:795-801.

## SINDROMUL DISFUNCȚIONAL RESPIRATOR LA SUBIECȚII CU MIGRENĂ SINCOPALĂ

Galina Corcea<sup>1</sup> – dr. șt. med., cercet. șt.,  
Ion Moldovanu<sup>1,2</sup> – dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
Stela Odobescu<sup>1</sup> – dr. hab. șt. med., conf., cercet.,  
Oxana Grosu<sup>1,3</sup> – dr. șt. med., cercet. șt.,

<sup>1</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Laboratorul Neurologie Funcțională

<sup>2</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie

<sup>3</sup>Școala de Management în Sănătate Publică

### Rezumat

Sindromul disfuncțional respirator este considerat a fi implicat în mecanismele patogenetice ale migrenei și sincopei vasovagale cu rol în dezvoltarea, menținerea și agravarea simptomelor caracteristice. *Scopul cercetării* a fost depistarea și analiza sindromului disfuncțional respirator la subiecții cu migrenă sincopală comparativ cu cei cu migrenă și sincopă. *Material și metodă.* A fost efectuat un studiu transversal prospectiv ce a inclus patru grupe de subiecți: Gr I – migrenă sincopală (65p), Gr II – migrenă (38p), grupul III – sincopă (32p) și grupul IV – sănătoși (20p). Subiecții au fost stratificați și analizați conform valorilor medii acumulate pe scala Nijmegen. Au fost analizate aspectele clinice de prezentare a acceselor de cefalee și episoadelor sincopale. Datele au fost analizate cu programul SPSS v.17. *Rezultate.* S-a determinat că 49.2% din grupul I, 21.1% din grupul II și 71.9% din pacienții grupului III prezintă valori patologice pe scala Nijmegen (gr. II vs. gr. III,  $p < 0,001$ ). La analiza stratificată subgrupa migrenă sincopală și valori crescute pe scala Nijmegen (MgSNP) au prezentat istoric de migrenă crescut (17.69 ani vs. 13.61), accese frecvente (9.46 z/l vs. 3.03z/l,  $p < 0,001$ ), intensitate severă (83% vs. 63.7%), caracter de constrângere (21.9% vs. 12.1%), istoric sincopal (20.5 ani vs. 18.75 ani), sincope frecvente (11.94/an vs. 4.67/an,  $p < 0,001$ ), simptomatică premonitorie scurtă (96.9% vs. 75.8%,  $p < 0,05$ ). *Discuții și concluzii.* Valorile crescute pe scala Nijmegen acumulate de subiecții cu migrenă sincopală sugerează prezența sindromului disfuncțional respirator care a influențat manifestarea acceselor de cefalee și episoadele sincopale determinând agravarea lor.

**Cuvinte-cheie:** migrenă sincopală, sindrom disfuncțional respirator, scala Nijmegen

### Summary. Dysfunctional Respiratory Syndrome in subjects with syncopal migraine

Respiratory dysfunctional syndrome is considered to be involved in the pathogenetic mechanisms of migraine and vasovagal syncope and play a role in the development, maintenance and worsening of characteristic symptoms. The purpose of the research was to detect and analyze respiratory dysfunctional syndrome in subjects with syncopal migraine compared to those with migraine and syncope. *Material and Method.* A prospective cross-sectional study was performed that included four groups of subjects: Gr. I - Syncopal Migraine (N=65), Gr. II - Migraine (N=38), Gr. III - Syncope (N=32) and Group IV – healthy subjects (N=20). Subjects were stratified and analyzed according to the mean values accumulated on the Nijmegen scale. Clinical aspects of the headache and syncope episodes have been analyzed. The data were analyzed with SPSS v.17. *Results.* It was determined that 49.2% of gr. I, 21.1% of gr. II and 71.9% of gr. III patients had pathological values on the Nijmegen scale (II vs. III,  $p < 0,001$ ). In the stratified analysis, the syncopal migraine subgroup with the abnormal Nijmegen scores (MgSNP) showed a long history of migraine (17.69 vs. 13.61 years), frequent headaches (9.4 vs. 3.03, day/month,  $p < 0,001$ ), severe intensity (83% vs. 63.7%), congestive (21.9% vs. 12.1%), syncopal history (20.5 years vs. 18.75 years), frequent syncope (11.94 / year vs. 4.67 / year), short premonitory symptoms (96.9% vs. 75.8%,  $p < 0,05$ ). *Discussions and Conclusions.* Increased scores on Nijmegen scale of subjects with syncopal migraine suggest the presence of respiratory dysfunctional syndrome that influenced the manifestation of headache and syncope episodes causing them to worsen.

**Key words:** syncopal migraine, respiratory dysfunctional syndrome, Nijmegen scale

### Резюме. Дисфункциональный респираторный синдром у субъектов с синкопальной мигренью

Дисфункциональный респираторный синдром участвует в патогенезе мигрени и обмороков, поддерживая и ухудшая характерные симптомы. *Цель исследования* заключалась в обнаружении и анализе респираторно-дисфункционального синдрома у субъектов с синкопальной мигренью и сравнению с мигренью и обмороком. *Материалы и методы.* Трансверсальное исследование включает в себя четыре группы испытуемых: гр. I – синкопальная мигрень (N=65), гр. II – мигрень (N=38), гр. III – обмороки (N=32) и группа IV – здоровые (N=20). Субъекты были разделены и проанализированы в соответствии со средними значениями, накопленными на шкале Неймегена. Проанализированы клинические аспекты головной боли и обмороков. Данные были проанализированы с помощью SPSS v.17. *Результаты:* было установлено, что 49,2% от гр. I, 21,1% – гр. II и 71,9% пациентов в гр. III имеют патологические значения по шкале Неймеген (гр. II – III,  $p < 0,001$ ). Анализ подгруппы с синкопальной

мигренью и патологическими значениями по шкале Неймеген имели длиннее анамнез мигрени (13.61 vs. 17.69 лет), частые головные боли (9.46 vs. 3.03 дней/мес.,  $p < 0.001$ ), сильной интенсивности (83% vs. 63,7%), давящие боли (21,9% vs. 12,1%) обморочное история (20,5 лет vs. 18.75 лет), частые обмороки (11,94 / год против 4,67 / год,  $p < 0.001$ ), короткие пресинкопальные симптомы (96,9% vs. 75,8%,  $p < 0,05$ ). *Обсуждение и выводы.* Увеличение значений шкалы Неймеген у пациентов с синкопальной мигренью свидетельствует о наличии респираторного дисфункционального синдрома, который повлиял на проявления головной боли и эпизодов обмороков, что привело к их ухудшению.

**Ключевые слова:** синкопальная мигрень, респираторный дисфункциональный синдром, шкала Неймегена

**Introducere.** Sindromul disfuncțional respirator este un termen care descrie un set de tulburări de respirație unde modificările cronice în paternul respirator duc la dispnee și alte simptome în absența sau prezență patologiei respiratorii sau cardiace. Multe simptome apar ca răspuns la patologia de bază, dar în absența ei pot fi considerate patologice. Cel mai recunoscut este sindromul de hiperventilație descris de Kerr în 1938 [1]. Este dificil de determinat prevalența sindromului disfuncțional respirator deoarece lipsește o clasificare clară și criterii standard pentru diagnostic. Hiperventilația se menționează de la 6-10% din populație, cu creșterea până la 29% în populația astmaticilor [2,3]. Sunt descrise în literatură asocierea cu astmul bronșic și alte tulburări respiratorii, anxietatea și atacurile de panică [4]. Recent a fost propusă o clasificare a sindromului: 1) Sindromul de hiperventilație – asociat cu simptome relaționate cu alcaloză și hipocapnee; 2) suspin periodic profund – suspin profund cu patern respirator neregulat; 3) respirație predominant toracică – poate fi preponderent asociată unei patologii, în absența ei poate fi considerată disfuncțională și duce la dispnee; 4) expirație forțată abdominală – acești pacienți folosesc contracție musculară abdominală excesivă pentru a ajuta expirarea; 5) asincronie toraco-abdominală – este o întârziere dintre cutia toracică și contracția abdominală ce duce la respirație inefectivă. Sindromul disfuncțional respirator are 3 componente:

- biochimic (modificarea homeostazei gazoase cu hipo/hipercapnee),
- biomecanic (paternul respirator anormal, control respirator deficient),
- simptome legate de respirație.

Simptomul principal al disfuncției respiratorii este senzația de respirație insuficientă după ce toate cauzele organice au fost excluse iar simptomele asociate pot fi atribuite hiperventilației (creșterea volumului respirator) sau alcalozei respiratorii (parestezii, amorțeli). Se poate manifesta prin dispnee, senzație de lipsă de aer sau suspin profund [5].

Cea mai frecventă metodă de diagnostic este chestionarul Nijmegen ce a fost dezvoltat de un grup în Olanda și conține 16 întrebări; 7 – țin de simptomele respiratorii, 4- ventilație excesivă și 5 simptome

ale sistemului nervos relaționate cu hipocapneea și tetania centrală [6]. Procesul de validare a demonstrat sensibilitate de 91% și specificitate de 95%. Scorul  $> 23$  este considerat limită, deși această limită este orientativă și a fost calculată la pacienții care au răspuns pozitiv la proba de hiperventilație forțată [4]. Alte metode de diagnostic sugerate sunt chestionarul Self Evaluation of breathing Questionnaire (SEQB), măsurarea dioxidului de carbon, timpul de menținere a respirației, și Manual assesment of respiratory motion (MARM) [5].

Au fost efectuate studii care au evaluat rolul sindromului disfuncțional respirator la subiecții cu migrenă episodică, frecventă și cronică [7,8], la durerea cronică [9], la subiecții cu colon iritabil etc. [10]. Studiul prezent își propune să dezvăluie importanța sindromului disfuncțional respirator în generarea acceselor de migrenă și sincopă la subiecții cu migrenă sincopală comparativ cu cei cu migrenă și sincopă.

**Material și metodă.** Studiul dat a cuprins patru grupe de cercetare: grupul I – subiecți cu migrenă și sincopă vaso-vagală (migrena sincopală) – 65p; grupul II – subiecți cu migrenă fără sincope – 38p; grupul III – subiecți cu sincopă fără migrenă – 32p, grupul IV – subiecți sănătoși. Subiecții au completat chestionarul Nijmegen pentru elucidarea gradului de disfuncție respiratorie. S-a determinat că subiecții sănătoși nu prezintă valori patologice din care motiv nu au fost incluși în analiza finală. Loturile de cercetare au fost divizate după scorurile medii acumulate pe scala Nijmegen în subgrupe cu scor în limitele normei (NN) și scoruri patologice (NP) și analizate stratificat aspectele clinice ale acceselor de cefalee și/ sau sincopă pentru fiecare grup separat. Datele au fost analizate cu ajutorul programului SPSS v17.

**Rezultate.** În studiul nostru s-a depistat că 49.2% din grupul I (migrenă sincopală), 21.1% din grupul II (migrenă fără sincopă) și 71.9% din pacienții grupului III (sincopă fără migrenă) prezintă valori patologice pe scala Nijmegen. Proporțiile obținute s-au deosebit statistic semnificativ între loturile de pacienți: gr. II vs. gr. III ( $p < 0,001$ ). Cel mai înalt scor al scalei Nijmegen, au avut pacienții din lotul cu sincope și a constituit  $30.75 \pm 2.4$ , urmat de  $23.8 \pm 1.4$  a pacienților cu migrenă sincopală și  $18.5 \pm 1.4$  a pacienților cu mi-

grenă. Diferență statistic concludentă s-a dovedit a fi între lotul I și II ( $p < 0,01$ ), II și III ( $p < 0,001$ ) (tab. 1).

Tabelul 1

**Valorile medii ale scorului Nijmegen pe grupe de cercetare**

	Gr. I (65p)	Gr. II (38p)	Gr. III (32p)	Gr. IV (20p)
Valori medii	23.8±1.4	18.5±1.4	30.7±2.4	20.01±1.02
Valori normale	51% (33p)	79% (30p)	28% (9p)	100% (20p)
Valori patologice	49% (32p)	21% (8p)	72% (23p)	0%

Analiza comparativă stratificată după rezultatele obținute pe scala Nijmegen în grupele cercetate a determinat diferențe majore dintre subgrupele cu valori normale vs valori patologice.

Grupul I a fost stratificat în subgrupul migrenă sincopală cu valori normale pe scala Nijmegen (MgSNN) – 33p și subgrupul migrenă sincopală cu valori patologice pe scala Nijmegen (MgSNP) – 32p. S-a determinat că durata maladiei migrenoasă a constituit  $13.61 \pm 1.5$  ani la pacienții cu MgSNN și  $17.69 \pm 2.0$  ani la cei cu MgSNP, frecvența acceselor de migrenă a fost la MgSNN  $3.03 \pm 0.7$  zile/lună în raport cu pacienții cu MgSNP – care aveau  $9.46 \pm 1.0$  zile/lună ( $p < 0,001$ ). Conform duratei accesului de migrenă valorile scalei Nijmegen s-au repartizat egal între subgrupele cu NN și NP. La criteriul intensității cefaleei în acces, 71.9% pacienți cu MgSNP au prezentat intensitatea severă, față de 48.5% dintre cei cu MgSNN. Caracterul pulsatil al accesului de migrenă în grupul cu MgSNN s-a constatat la 87.9% pacienți pe când caracterul de constrângere a fost la doar 12.1% spre deosebire de MgSNP unde caracter pulsatil au prezentat 78.1% și de constrângere 21.9% pacienți. Localizarea cea mai frecventă a cefaleei în ambele subgrupe a fost regiunea fronto-orbito-tem-

porală respectiv 69.7% cazuri MgSNN și 50% cazuri cu MgSNP. Marea majoritate a subiecților atât cu MgSNN (60%) cât și cu MgSNP (46%), au relatat localizarea bilaterală a durerii.

Din semnele asociate cefaleei, în grupul cu MgSNN cel mai răspândit fenomen a fost greața și/sau vomă (51.5%), urmată de foto – și fonofobie (48.5%) spre deosebire de MgSNP unde foto- și fonofobie au raportat 56.2% pacienți, greață și/sau vomă 43.8% pacienți. La criteriul prezența sau absența aurei migrenoase, divizarea în subgrupe cu NN și NP, nu a scos în evidență diferențe statistic semnificative. Perioada postdromală al accesului de migrenă s-a caracterizat cu prezența durerilor musculare la 61% subiecți cu MgSNP în raport cu 34% pacienți cu MgSNN ( $p < 0,05$ ). La fel au relatat prezența anxietății 45% pacienți cu MgSNN și 50% cu MgSNP, însă fără diferențe statistic relevante.

Deci, pacienții grupului I care au avut valori crescute pe scala Nijmegen au prezentat istoric de migrenă mai îndelungată (17.69 ani vs. 13.61), frecvență crescută a acceselor (9.46 z/l vs. 3.03z/l,  $p < 0.001$ ), cefalee mai severă în intensitate (83% cefalee severă vs. 63.7%), caracter de constrângere (21.9% vs. 12.1%).

Analiza comparativă a duratei istoricului sincopal nu a scos în evidență deosebiri statistic semnificative între subgrupele MgSNN vs. MgSNP. În grupul cu MgSNN aceasta a constituit  $18.75 \pm 1.6$  ani și  $20.5 \pm 1.9$  ani la cei cu MgSNP. Pacienții cu MgSNP au dezvoltat un număr de  $11.94 \pm 1.8$  accese de sincopă pe an, pe când cei cu MgSNN  $4.67 \pm 0.6$  accese pe an ( $p < 0,001$ ). În grupul MgSNP 96.9% pacienți au prezentat simptomatice premonitorie scurtă (30-60 secunde), ce sa deosebit statistic semnificativ față de cei cu MgSNN (75.8%) ( $p < 0,05$ ).

Analiza manifestărilor clinice premergătoare sincopei a scos în evidență un polimorfism vegetativ preaccusal în ambele grupe, însă pacienții cu

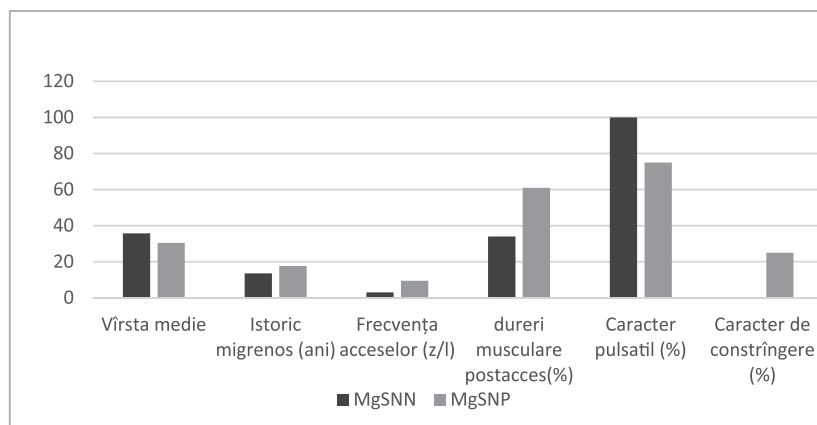


Fig. 1. Caracteristica accesului de cefalee în grupul migrenă sincopală stratificat după prezența sindromului disfuncțional respirator



MgSNP au prezentat valori crescute în raport cu pacienții cu MgSNN la următoarele poziții: palpitații cardiace 78.1% vs. 45.5% ( $p < 0,05$ ), dispnee 69.4 vs. 39.4% ( $p < 0,05$ ) și respirație accelerată, frecvență 63.1 vs. 33.3% ( $p < 0,05$ ). Simptomatologia postaccusală a fost variată atât în grupul cu MgSNN cât și MgSNP, fiind caracterizată prin slăbiciune generală, cefalee, palpitații cardiace, transpirații, vertij, anxietate și mialgii la revenirea în conștiință (60.6% vs. 33.8%) ( $p < 0,05$ ).

Deci, pacienții cu migrenă sincopală și sindrom disfuncțional respirator asociat au prezentat istoric sincopal mai îndelungat (20.5 ani vs. 18.75 ani), frecvență crescută a episoadelor sincopale în ultimul an (11.94/an vs. 4.67/an,  $p < 0.001$ ), durata medie a episodului sincopal 30-60 sec (37.5% vs. 30.3%), durata simptomatologiei premonitorii mai scurtă (30-60 sec 96.9% vs. 75.8%,  $p < 0.05$ ). Pacienții cu valori normale a scalei Nijmegen prezintă o tendință de prezență a fenomenelor vestibulare (vertij, acufene, dezorientare) în perioada presincopală spre deosebire de cei cu Nijmegen patologic care prezintă palpitații cardiace, dispnee și respirație frecventă ce corelează cu severitatea sincopelor, se asociază cu sindrom psihovegetativ determinat în mare măsură de HV și tetanie în perioada perisincopală.

*Pacienții cu migrenă fără sincopă* (38p) au fost divizați în subgrupe după scorurile obținute pe scala Nijmegen în: migrenă cu valori normale (MgNN) – 30 pacienți (79%) și migrenă cu valori patologice (MgNP) – 8 pacienți (21%). Rezultatele analizei duratei maladei migrenoase în subgrupele cercetate, au constituit  $15.33 \pm 1.8$  ani la cei cu MgNN și  $11.5 \pm 3.0$  ani la cei cu MgNP. La pacienții cu MgNN frecvența acceselor de migrenă în ultimul an au fost  $2.0 \pm 0.6$  zile/lună în raport cu pacienții cu MgNP –  $5.4 \pm 1.0$  zile/lună cu cefalee ( $p < 0.001$ ). Deci, conform datelor obținute, subiecții cu migrenă și valori patologice ai scalei Nijmegen (sindrom disfuncțional respirator)

au prezentat o frecvență mai crescută a acceselor de migrenă pe lună. Au menționat intensitate severă a cefaleei 62.5% dintre pacienții subgrupului MgNP și 43.3% dintre cei MgNN. În subgrupul cu valori normale ale scalei Nijmegen (MgNN) 100% cazuri au prezentat caracterul pulsatil al accesului de migrenă, pe când în subgrupul cu MgNP doar 75% ( $p < 0.05$ ). Din semnele asociate cefaleei, în grupul cu MgNN cel mai răspândit fenomen a fost greață și/sau vomă (93.3%), urmată de foto – și fonofobie (6.7%) spre deosebire de MgNP unde s-a înregistrat foto – și fonofobie la 87.5% iar greață și/sau vomă la 12.5% pacienți. În perioada postaccusală atât pacienții cu MgNP cât și cei cu MgNN au prezentat dureri musculare (62.5% vs. 55.2%), anxietate (37.5% vs. 62.1%), însă fără diferențe statistice relevante.

Deci, pacienții grupului II (migrenă fără sincopă) ce au prezentat valori patologice a scalei Nijmegen au avut istoric migrenos mai scurt (11.5 ani vs. 15.3 ani), migrenă mai frecventă (9.19 zile/lună vs. 2.0 zile/lună,  $p < 0.001$ ), intensitate crescută a cefaleei (87.5% vs. 73.3%), caracter de constrângere (25.0% vs. 0%,  $p < 0.05$ ).

Grupul III (sincopă fără migrenă) (32p) a fost stratificat în conformitate cu valorile obținute pe scala Nijmegen, în subgrupe cu parametri normali (SNN) – 28% (9p) și parametri patologici (SNP) – 72% (23p). Durata istoricului sincopal în grupul cu SNN a fost de 16.11 ani vs. 18.87 ani la cei cu SNP, fără diferențe statistice semnificative. Conform criteriului frecvența acceselor de sincopă în ultimul an pacienții cu SNN au prezentat  $2.67 \pm 0.6$  accese de sincopă pe an, pe când cei cu SNP  $3.65 \pm 0.5$  accese pe an.

Majoritatea pacienților cu SNP (48%) au prezentat simptomatologie premonitorie scurtă (30-60 secunde), și nu s-au deosebit statistic semnificativ față de cei cu SNN (33%), la fel și după gradul pierderii de conștiință. Printre factorii declanșatori ai accesului de sincopă pacienții cu SNN în 12% cazuri au raportat

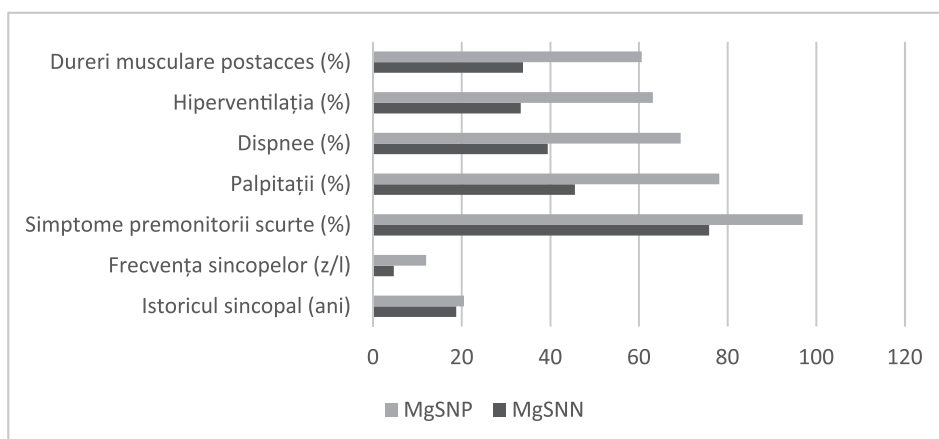


Fig. 2. Caracteristica episodului sincopal la subiecții cu migrenă sincopală stratificat după prezența sindromului disfuncțional respirator

cefaleea, și câte 44% cazuri stresul ortostatic și stresul emoțional. Pacienții cu SNP au raportat cefaleea în 13% cazuri, stresul ortostatic 39%, stresul emoțional 35% și încăperea aglomerată în 13% cazuri.

Deci, pacienții grupului III (sincopă fără cefalee) care au avut valori patologice pe scala Nijmegen au prezentat istoric sincopal crescut (18.87 ani vs. 16.11 ani), frecvență crescută a acceselor de sincopă în ultimul an (3.65/an vs. 2.67/an), gradul pierderii de conștiență mai profund (43.5% vs. 11.1%) deci sincopă mai severă și asocierea cu sindrom psiho-vegetativ mai flagrant dominând fenomenele de HV.

**Discuții.** Scala Nijmegen este un instrument util în depistarea sindromului disfuncțional respirator. Studiul nostru a demonstrat prezența sindromului disfuncțional respirator la 49.1% din grupul cu migrenă și sincopă, 21.1% în grupul cu migrenă fără sincopă și 71.9% în grupul cu sincopă. Astfel, jumătate din pacienții grupului I au demonstrat valori patologice pe scala Nijmegen, adică manifestări ale sindromului disfuncțional respirator. Acest sindrom descris de Van Dixhoorn se atribuie la tulburarea funcției de respirație cu hiperventilație, patern respirator anormal și senzații corporale specifice [11]. Inițial tulburările respiratorii erau clasificate ca hiperventilație sau sindrom de hiperventilație ce producea hipocapnee, acum s-a demonstrat că hipocapneea nu este un element primordial – simptome specifice pot apărea și în absența ei [12,4,13].

Studii naționale și internaționale au elucidat impactul modificărilor sistemului respirator asupra sistemului vegetativ [14,15], demonstrând rolul disfuncției respiratorii ca factor destabilizator al echilibrului psihovegetativ, neuro-endocrin ce reduce pragul de durere contribuind astfel la apariția și menținerea diverselor sindroame algice [16,9]. Asocierea hiperventilației la fenomenul algic devine un generator al senzațiilor vegetativ – intraceptive [9,7]. În studiul nostru pacienții cu valori patologice pe scala Nijmegen, adică sindrom disfuncțional respirator asociat au prezentat sindrom cefalalgic specific: frecvență crescută de accese de cefalee pe lună, cefalee mai severă în intensitate, cu caracter de constrângere spre deosebire de cei cu valori normale pe scala Nijmegen.

Datele de literatură relatează asocierea dintre sincopă și hiperventilație, astfel a fost observat că la stresul ortostatic crește frecvența respirației și se dezvoltă hipocapnee cu mult înaintea simptomelor de sincopă [17]. Hipocapneea induce vasoconstricție cerebrală exagerată și vasodilatație periferică crescută ce duce la hipoperfuzie cerebrală, hipotensiune sistemică și reacție vaso-vagală [18]. Hiperventilația este asociată cu anxietatea și apare precoce de sincopă sugerează rolul sistemului limbic în dezvoltarea acestui răspuns hemodinamic.

Studiul nostru demonstrează asocierea dintre sincopă și sindromul disfuncțional respirator – echivalentul modern al hiperventilației, astfel 72% din pacienții grupului III au prezentat valori patologice pe scala Nijmegen, evoluția clinică a episoadelor sincopale decurge mai flagrant în prezența disfuncției respiratorii: frecvență crescută a acceselor de sincopă, gradul pierderii de conștiență mai profund.

### Concluzii

1. Sindromul disfuncțional respirator determinat prin valori crescute pe scala Nijmegen este prezent la subiecții cu migrenă sincopală sugerând rolul posibil în patogeneza ambelor fenomene.

2. Subiecții cu migrenă sincopală și sindrom disfuncțional respirator asociat prezintă trăsături specifice ale accesului de migrenă: istoric prelungit de migrenă, frecvență crescută a acceselor, intensitate severă și caracter de constrângere, ceea ce indică rolul disfuncției respiratorii în dezvoltarea și evoluția migrenei.

3. Subiecții cu migrenă sincopală și sindrom disfuncțional respirator asociat au prezentat episoade sincopale specifice: istoric prelungit de sincope, frecvență crescută a episoadelor sincopale în ultimul an, simptome premonitorii scurte, caracterizate prin cefalee, palpitații, dispnee confirmând rolul dereglărilor de respirație în apariția sincopelor.

### Bibliografie

1. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: A review of the literature and proposal for classification [Internet]. Vol. 25, European Respiratory Review. 2016. p. 287–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0088-2015>.
2. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Basic and Clinical Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci Basic Clin* [Internet]. 2011;161(1–2):46–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2011.02.004>.
3. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* [Internet]. 2001;322(7294):1098–100.
4. Hornsveld H, Garssen B, van Spiegel P. Voluntary hyperventilation: the influence of duration and depth on the development of symptoms. *Biol Psychol*. 1995;40(3):299–312.
5. Courtney R. Dysfunctional Breathing: Its Parameters, Measurement and Relevance. 2011;(February):300.
6. van Dixhoorn J, Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. *ERJ Open Res* [Internet]. 2015;1(1):00001–2015.
7. Odobescu S. Dereglări ale paternului de respirație la pacienții cu tulburări vegetative suprasedimentare: Studiu

clinic, psihologic, fiziologic. Teza de doctor în științe medicale. USMF „Nicolae Testemițanu”; 2000.

8. Odobescu S, Moldovanu I, Rotaru L, Grosu O, Lozan T, Paladii C. Profilul vegetativ al pacienților cu migrenă cronică și migrenă episodică frecventă. *Bul Acad Științe a Republicii Mold Științe Medicale*. 2013;123:488–96.

9. Odobescu S, Golubev O, Moldovanu I, Vovc V, Eca-terina C. Patternul respirator la pacienții cu durere cronică. *Bul Acad Științe a Republicii Mold Științe Medicale* [Internet]. [cited 2017 Sep 16];119–21. Available from: [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/)

10. Moldovanu I, Chiriac E. Sindromul disfuncțional respirator la pacienții cu sindromul intestinului iritabil. *48(4):344–9*.

11. Hagman C, Janson C, Emtner M. Breathing retraining - A five-year follow-up of patients with dysfunctional breathing. *Respir Med* [Internet]. 2011;105(8):1153–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.006>.

12. Hornsveld H, Garssen B. Hyperventilation syndrome: An elegant but scientifically untenable concept. *Neth J Med*. 1997;50(1):13–20.

13. Hornsveld H, Garssen B. The low specificity of the hyperventilation provocation test. *J Psychosom Res*. 1996;41(5):435–49.

14. Bobeiko LA, Moldovanu I V, Kolosova OA. [The role of hyperventilation and neuromuscular excitability in the clinical picture and pathogenesis of migraine headaches]. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii Im SS Korsakova* [Internet]. 1994 [cited 2017 Sep 16];94(5):10–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7900438>.

15. Moldovanu I V. [Hyperventilation syndrome and autonomic dystonia (review of the literature)]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* [Internet]. 1991 [cited 2017 Sep 16];91(5):100–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1654684>.

16. Moldovanu I, Vovc V, Railean A. Paternul de respirație la bolnavii cu dereglări vegetative. *24:96–102*.

17. Bandinelli G, Cencetti S, Bacalli S, Lagi A. Disease-related syncope. Analysis of a community-based hospital registry. *J Intern Med*. 2000;247(4):513–6.

18. Norcliffe-Kaufmann LJ, Kaufmann H, Hainsworth R. Enhanced vascular responses to hypocapnia in neurally mediated syncope. *Ann Neurol*. 2008;63(3):288–94.

19. Nogawa M, Yamakoshi T, Ikarashi A, Tanaka S, Yamakoshi KI. Assessment of slow-breathing relaxation technique in acute stressful tasks using a multipurpose non-invasive beat-by-beat cardiovascular monitoring system. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*. 2007. p. 5323–5.

## HIPERVENTILAȚIA CA FACTOR PATOGENETIC ÎN DUREREA CRONICĂ

Ion Moldovanu<sup>12</sup> – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Stela Odobescu<sup>1</sup> – dr. hab. șt. med., conf. cercet.,

Galina Corcea<sup>1</sup> – dr. șt. med., cercet. șt.,

Oxana Grosu<sup>13</sup> – dr. șt. med., cercet. șt.,

<sup>1</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Laboratorul Neurologie Funcțională

<sup>2</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie

<sup>3</sup>Școala de Management în Sănătate Publică

### Rezumat

Hiperventilația este o formă a sindromului disfuncțional respirator suspectată a fi implicată în patogeneza durerii cronice. *Scopul cercetării*: analiza datelor de literatură disponibile pentru elucidarea rolului hiperventilației în patogeneza durerii cronice. *Material și metodă*: a fost efectuată o analiză detaliată a resurselor electronice după cuvintele cheie și rezultatele obținute au fost prezentate sub formă de sinteză bibliografică. *Rezultate și discuții*: În literatura de specialitate sunt câteva cercetări care sugerează rolul posibil al sindromului disfuncțional respirator în patogeneza durerii cronice. Studii de neuroimaging au determinat activarea de către hiperventilație a structurilor cerebrale implicate și în modularea durerii, iar unele studii naționale au evidențiat rolul sindromului disfuncțional respirator în menținerea și perpetuarea durerii cronice pe modelul migrenei. *Concluzii*: Cercetările prezente sugerează rolul posibil al sindromului disfuncțional respirator în patogeneza durerii cronice. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru confirmarea acestui fapt.

**Cuvinte-cheie**: hiperventilație, sindrom disfuncțional respirator, durere cronică

### Summary. Hyperventilation as a pathogenic factor in chronic pain

Hyperventilation is a form of respiratory dysfunctional syndrome suspected of being involved in the pathogenesis of chronic pain. *Aim*: analysis of available data to elucidate the role of hyperventilation in the pathogenesis of chronic pain. *Material and method*: detailed analysis of the electronic resources was carried out and the results obtained presented in the form of review. *Results and Discussion*: There are some research in the literature that suggest the possible role of respiratory dysfunctional syndrome in the pathogenesis of chronic pain. Neuroimaging studies have shown that hyper-

ventilation activates the brain structures involved in pain modulation, some national studies have highlighted the role of respiratory dysfunctional syndrome in maintaining and perpetuating of chronic pain on the migraine model. *Conclusions:* The present research suggests the possible role of respiratory dysfunctional syndrome in the pathogenesis of chronic pain. Further studies are needed to confirm this.

**Key words:** hyperventilation, respiratory dysfunctional syndrome, chronic pain

#### **Резюме. Гипервентиляция как патогенный фактор при хронической боли**

Гипервентиляция – это форма респираторного дисфункционального синдрома, который может участвовать в патогенезе хронической боли. *Цель исследования:* анализ имеющихся литературных данных для выяснения роли гипервентиляции в патогенезе хронической боли. *Материал и метод:* детальный анализ электронных ресурсов проводился по ключевым словам и полученные результаты были представлены в виде библиографического синтеза. *Результаты и обсуждение:* В литературе есть некоторые исследования, которые предполагают возможную роль респираторного дисфункционального синдрома в патогенезе хронической боли. Исследования методами нейровизуализации показали, что гипервентиляция активизирует определенные структуры головного мозга, которые участвуют в модуляции боли. Некоторые национальные исследования подчеркнули роль респираторного дисфункционального синдрома в хронической боли, на модели мигрени. *Выводы.* В настоящем исследовании предполагается возможная роль респираторного дисфункционального синдрома в патогенезе хронической боли. Для выяснения этого необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** гипервентиляция, респираторный дисфункциональный синдром, хроническая боль

**Introducere:** Sindromul disfuncțional respirator este un termen-umbrelă care înglobează în sine mai multe forme de prezentare, cu denumiri diferite, printre care cea mai cunoscută și studiată este hiperventilația [1]. Sindromul disfuncțional respirator se manifestă în trei aspecte: a) biochimic (modificarea homeostazei gazoase cu hipo/hipercapnee); b) biomecanic (paternul respirator anormal, control respirator deficient) și c) clinic-simptome legate de respirație [2].

Scala Nijmegen este un instrument util în depistarea sindromului disfuncțional respirator. Valori crescute peste 23 puncte au specificitate de 91% și sensibilitate de 95% în diagnosticul hiperventilației simptomatice. Acest sindrom descris de Van Dixhorn se atribuie la tulburarea funcției de respirație cu hiperventilație, patern respirator anormal și senzații corporale specifice [3]. Inițial tulburările respiratorii erau clasificate ca hiperventilație sau sindrom de hiperventilație ce producea hipocapnie, acum s-a demonstrat că hipocapnia nu este un element primordial – simptome specifice pot apărea și în absența ei [4–6].

Studii naționale și internaționale au elucidat impactul modificărilor sistemului respirator asupra sistemului vegetativ [7,8], demonstrând rolul disfuncției respiratorii ca factor destabilizator al echilibrului psihovegetativ, neuro-endocrin, ce reduce pragul de durere, contribuind astfel la apariția și menținerea diverselor sindroame algice [9,10]. Asocierea hiperventilației la fenomenul algic devine un generator al senzațiilor vegetativ – intracptive [11]. Schleifer și aut. în 2002 au arătat că durerea poate fi amplificată de sindromul disfuncțional respirator [12]. Terekhin și Foster (2006) utilizând fMRI tehnica BOLD au

evidențiat mecanisme, prin care hiperventilația influențează procesele algice [13]. Clause (2004) a arătat că efectul Bohr poate afecta excitabilitatea neuronală și afecta percepția durerii și controlul motor. Datchencko (2006) a observat că durerea lombară cât și cervicală, prezintă toate caracteristicile sensibilizării centrale și modificările proceselor de modulare a durerii sunt afectate de patternul de respirație [14].

**Material și metodă.** A fost efectuată o analiză detaliată a resurselor electronice disponibile pentru evaluarea rolului hiperventilației din cadrul sindromului disfuncțional respirator în patogeneza durerii cronice. Cuvintele cheie utilizate în căutare au fost: „durere cronică și hiperventilație”, „sindrom disfuncțional respirator și durere cronică”, „sindrom disfuncțional respirator și migrenă”, „chestionarul Nijmegen”. Rezultatele obținute în urma căutării după cuvintele cheie au fost selectate conform gradului de corespundere cu tema cercetată, analizate și prezentate sub formă de sinteză bibliografică.

**Rezultate și discuții.** Sindromul disfuncțional respirator (dysfunctional breathing) – este un termen care descrie un set de tulburări ale respirației unde modificările cronice în patternul respirator duc la dispnee și alte simptome în prezența sau absența unei patologii respiratorii sau cardiace. Cel mai recunoscut este sindromul de hiperventilație descris de Kerr în 1938. Simptomul principal al disfuncției respiratorii este senzația de respirație insuficientă, iar simptomele asociate pot fi atribuite hiperventilației (creșterea volumului respirator) și/sau alcalozei respiratorii (parestezii, amorțeli). Se poate manifesta prin dispnee, senzație de lipsă de aer sau suspin profund. Sindromul de hiperventilație este caracterizat printr-o varietate mare de simptome somatice produse de hiperven-

tilația anormală și care de obicei este produsă parțial sau total voluntar [2].

Este dificil de determinat prevalența sindromului disfuncțional respirator deoarece lipsește o clasificare clară și criteriile standard pentru diagnostic. Prevalența hiperventilației se menționează de la 6-10% în populația generală, cu creșterea până la 29% în populația astmaticilor [15]  $P=0.016$ . Sunt descrise în literatură asocierea cu astmul bronșic și alte tulburări respiratorii [16], anxietatea și atacurile de panică [17], depresia, durerea cronică [18], oboseala cronică [19] fibromialgia [20], epilepsia și migrena [21].

Recent a fost propusă o clasificare a formelor de prezentare a disfuncției respiratorii: 1) sindromul de hiperventilație – asociat cu simptome relaționate cu alcaloza și hipocapnie; 2) suspin periodic profund – suspin profund cu patern respirator neregulat; 3) respirație predominant toracică – poate fi preponderent asociată unei patologii, în absența ei poate fi considerată disfuncțională și duce la dispnee; 4) expirație forțată abdominală – acești pacienți folosesc contracția musculară abdominală excesivă pentru a ajuta expirarea; 5) asincronie toraco-abdominală – este o întârziere de deplasare a cutiei toracice și contracția abdominală ce duce la respirație inefectivă [2].

Cea mai frecventă metodă de diagnostic este chestionarul Nijmegen, ce a fost dezvoltat de un grup de cercetători din Olanda și conține 16 întrebări; 7 țin de simptomele respiratorii, 4 de ventilația excesivă și 5 simptome ale sistemului nervos relaționate cu hipocapnia și tetania centrală [22,23]. Colla, Folgering. Procesul de validare a demonstrat o sensibilitate de 91% și o specificitate de 95%. Scorul  $> 23$  este considerat limită, deși această limită este orientativă și a fost calculată la pacienții care au răspuns pozitiv la proba de hiperventilație forțată, care nu mai este considerată actualmente valabilă [4]. Subiecții au fost rugați să respire profund și au fost considerați pozitivi, dacă se reproduceau simptomele ce erau datorate dioxidului de carbon end-tidal scăzut, dar un studiu în Lancet a demonstrat o rată mare de răspunsuri fals pozitive, atunci când dioxidul de carbon end-tidal a fost verificat cu mască [5]. Alte metode de diagnostic sugerate sunt chestionarul Self Evaluation of breathing Questionnaire (SEQB), măsurarea dioxidului de carbon, timpul de menținere a respirației, și Manual assesment of respiratory motion (MARM) [24].

Hiperventilația este un fenomen frecvent întâlnit la pacienții cu migrenă. Unele studii sugerează că respirația poate influența balanța simpato-vagală și poate produce amplificarea de scurtă durată a activității parasimpatice în timpul unei activități stresorii [25]. Este cunoscut faptul că în timpul accesului de migrenă are loc activarea parasimpatică cu apariția

simptomelor asociate (greață, vomă). De asemenea hipocapnia afectează vasele cerebrale prin inhibarea tonusului miogen din endoteliu și se produce scăderea presiunii arteriale medii și a celei diastolice cerebrale [26].

Stresul este un factor trigger pentru durere cronică și este frecvent asociat cu hiperventilația. Hiperventilația produce mai multe procese fiziologice în creier prin alterarea eucarbiei, circulației cerebrale locale, oxigenării țesuturilor, Ph-lui și lactat [27]. De exemplu, hiperventilația încetinește EEG prin creșterea undelor delta și scăderea undelor alfa, modifică latența potențialelor somato-senzoriale, reduce pragul de excitație cerebrală determinate prin stimulare magnetică transcraniană [28]. În studii neuroimagistice, hiperventilația scade sau chiar anulează răspunsul cortexului occipital la stimuli vizuali [29]. Modificările fiziologice în creier corelează cu debutul hiperventilației induse experimental [30].

Un studiu internațional, efectuat în Italia, a analizat cum hiperventilația indusă experimental modifică potențialele vizuale evocate (PVE) la pacienții cu migrenă [29]. Deoarece activitatea corticală este dirijată de talamus și circuitele talamo-corticale, modificările depistate la PVE arată o hiperpolarizare talamică, ceea ce corelează cu studiile anterioare care au arătat că leziuni ale porțiunii anterioare a talamusului reduc răspunsul cortical la hiperventilația provocată. A doua structură corticală implicată în modificările EEG induse de hiperventilație este formațiunea reticulară, care este sensibilă la CO<sub>2</sub> la fel ca și centrele respiratorii iar hipocapneea poate activa neuronii latenți din formațiunea reticulară ceea ce sincronizează activitatea corticală și se manifestă ca undă – lentă pe EEG. Hipercapnia poate produce atât activare cât și depresie corticală, acționând direct pe structurile mezencefalice responsabile pentru modularea durerii. Nuclei pontini care modulează conexiunea talamo-corticală și excitabilitatea corticală conțin neuroni noradrenergici, serotoninergici și histaminergici care sunt sensibili la modificările CO<sub>2</sub>. Datele prezentate care au arătat că nucleii serotoninergici din raphe dorsalis își cresc activitatea în timpul hipercapniei explică rolul lor în reglarea respiratorie și starea de conștiență [29].

La nivel național au fost efectuate câteva cercetări care au evaluat rolul sindromului disfuncțional respirator în durere, pe modelul migrenei. A fost aplicat chestionarul Nijmegen pentru depistarea gradului de hiperventilație, iar analizele efectuate au stratificat subiecții după prezența sau absența sindromului disfuncțional respirator. Rezultatele obținute sugerează, că prezența sindromului disfuncțional respirator modifică modul de prezentare și percepție a durerii,

deci ar putea avea un rol important în patogeneza sindromului algic sau procesului de cronicizare a durerii [31,33].

Primul studiu național a evaluat rolul sindromului disfuncțional respirator la pacienți cu migrenă cronică și frecventă. S-a determinat prezența a două variante clinice distincte în dependență de prezența sau absența hiperventilației. Prima variantă, cu asocierea hiperventilației, demonstrează un impact nociv masiv a hiperventilației asupra echilibrului vegetativ, iar asocierea fenomenului de hiperventilație la cel algic migrenos constituie un generator puternic al senzațiilor vegetativ-intracerebrale, determinând prăbușirea pragurilor algice viscerale și musculo-scheletale, ceea ce determina cronicizarea migrenei prin procesul de sensibilizare centrală și periferică [34].

Un alt studiu național a evaluat subiecții cu migrenă și sincopă asociată (migrenă sincopală), stratificându-i după prezența sindromului disfuncțional respirator. S-a demonstrat că subiecții cu migrenă și migrenă sincopală ce au prezentat valori crescute pe scala Nijmegen, deci sindrom disfuncțional respirator asociat, au avut intensitate și frecvență crescută a acceselor de cefalee și dezvoltare mai rapidă a cronicizării durerii [35].

### Concluzii

Sindromul disfuncțional respirator (hiperventilație) este insuficient studiat în literatura de specialitate din motivul absenței unei definiții clare, unanim acceptate și a unui test de diagnostic standard. Studiile epidemiologice existente sugerează o prevalență înaltă în populația generală a sindromului disfuncțional respirator, asocierea lui cu mai multe patologii cum sunt: astmul bronșic, anxietatea, depresia, durerea cronică, epilepsia, migrena. Studiile de neuroimaging demonstrează rolul hiperventilației în activarea unor zone corticale și subcorticale (talamus, formațiunea reticulară) ce participă și în procesele de modulare a durerii, sugerând rolul sindromului disfuncțional respirator în patogeneza durerii cronice. Unele studii naționale au evidențiat importanța sindromului disfuncțional respirator în apariția și cronicizarea durerii, pe modelul migrenei cronice și migrenei sincopale. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru confirmarea rolului pe care îl are hiperventilația în patogeneza durerii cronice.

### Bibliografie

1. Bass C. Hyperventilation syndrome: A chimera? *Journal of Psychosomatic Research*. 1997;42(5):421–6.
2. Courtney R. Dysfunctional Breathing: Its Parameters, Measurement and Relevance. 2011;(February):300.
3. Hagman C, Janson C, Emtner M. Breathing retraining - A five-year follow-up of patients with dysfunc-

onal breathing. *Respir Med* [Internet]. 2011;105(8):1153–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.006>.

4. Hornsveld H, Garssen B. The low specificity of the hyperventilation provocation test. *J Psychosom Res*. 1996;41(5):435–49.

5. Hornsveld H, Garssen B. Hyperventilation syndrome: An elegant but scientifically untenable concept. *Neth J Med*. 1997;50(1):13–20.

6. Hornsveld HK, Garssen B, Fiedeldij Dop MJC, Van Spiegel PI, De Haes JCJM. Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome. *Lancet*. 1996;348(9021):154–8.

7. Bobeiko LA, Moldovanu I V, Kolosova OA. [The role of hyperventilation and neuromuscular excitability in the clinical picture and pathogenesis of migraine headaches]. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii Im SS Korsakova* [Internet]. 1994 [cited 2017 Sep 16];94(5):10–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7900438>.

8. Vein AM, Moldovanu I V. [Hyperventilation syndrome in neurological practice]. *Sov Med* [Internet]. 1988 [cited 2017 Sep 16];(4):54–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3406822>.

9. Shpitalnikova NG, Moldovanu I V, Vinogradova N V. The role of hyperventilation in symptom formation in patients with vegetative paroxysms. *Zhurnal Nevropatol i Psikiatrii Im SSKorsakova* [Internet]. 1991 [cited 2017 Sep 16];91(5):29–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1654697>.

10. Besleaga T, Blum M, Briot R, Vovc V, Moldovanu I, Calabrese P. Individuality of breathing during volitional moderate hyperventilation. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2016 Jan 23 [cited 2017 Sep 16];116(1):217–25. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00421-015-3260-3>.

11. Odobescu S. Migrena cronică: studiu clinico-epidemiologic. 2004;38–43.

12. Schleifer LM, Ley R, Spalding TW. A hyperventilation theory of job stress and musculoskeletal disorders. In: *American Journal of Industrial Medicine*. 2002. p. 420–32.

13. Terekhin P, Forster C. Hypocapnia related changes in pain-induced brain activation as measured by functional MRI. *Neurosci Lett* [Internet]. 2006 May 29 [cited 2017 Sep 16];400(1–2):110–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394006001522?via%3Dihub>.

14. Flor H. New developments in the understanding and management of persistent pain. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2012;25(2):109–13. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001504-201203000-00008>.

15. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* [Internet]. 2001;322(7294):1098–100. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=31263&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

16. Bruton A, Holgate ST. Hypocapnia and asthma: A mechanism for breathing retraining? Vol. 127, Chest. 2005. p. 1808–11.
17. Niccolai V, Van Duinen MA, Griez EJ. Respiratory patterns in panic disorder reviewed: A focus on biological challenge tests. Vol. 120, Acta Psychiatrica Scandinavica. 2009. p. 167–77.
18. Wilhelm FH, Gevirtz R, Roth WT. Respiratory Dysregulation in Anxiety, Functional Cardiac, and Pain Disorders: Assessment, Phenomenology, and Treatment. Behav Modif [Internet]. 2001;25(4):513–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11530714> <http://bmo.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0145445501254003>.
19. Bogaerts K, Hubin M, Van Diest I, De Peuter S, Van Houdenhove B, Van Wambeke P, et al. Hyperventilation in patients with chronic fatigue syndrome: The role of coping strategies. Behav Res Ther. 2007;45(11):2679–90.
20. Naschitz JE, Mussafia-Priselac R, Kovalev Y, Zaigraykin N, Slobodin G, Elias N, et al. Patterns of hypocapnia on tilt in patients with fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, nonspecific dizziness, and neurally mediated syncope [Internet]. Vol. 331, American Journal of the Medical Sciences. 2006. 295-303 p. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43916717%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/0000441-200606000-00001%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00029629&id=doi:10.1097/0000441-200606000-00001&atitle=Patterns+o>.
21. Fried R, Grimaldi J. The psychology and physiology of breathing: In behavioral medicine, clinical psychology, and psychiatry. [Internet]. The psychology and physiology of breathing: In behavioral medicine, clinical psychology, and psychiatry. 1993. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc3&NEWS=N&AN=1993-98651-000>.
22. van Dixhoorn J, Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. ERJ Open Res [Internet]. 2015;1(1):00001–2015. Available from: <http://openres.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/23120541.00001-2015>.
23. van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. J Psychosom Res. 1985;29(2):199–206.
24. Courtney R, Greenwood KM, Cohen M. Relationships between measures of dysfunctional breathing in a population with concerns about their breathing. J Bodyw Mov Ther [Internet]. 2011;15(1):24–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbmt.2010.06.004>.
25. Nogawa M, Yamakoshi T, Ikarashi A, Tanaka S, Yamakoshi KI. Assessment of slow-breathing relaxation technique in acute stressful tasks using a multipurpose non-invasive beat-by-beat cardiovascular monitoring system. In: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings. 2007. p. 5323–5.
26. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: A review of the literature and proposal for classification [Internet]. Vol. 25, European Respiratory Review. 2016. p. 287–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0088-2015>.
27. Hering-Hanit R, Friedman Z, Schlesinger I, Ellis M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura. Cephalalgia [Internet]. 2001;21(2):137–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11422096>.
28. Sparing R, Dafotakis M, Buelte D, Meister IG, Noth J. Excitability of human motor and visual cortex before, during, and after hyperventilation. J Appl Physiol [Internet]. 2007;102(1):406–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990503>.
29. Coppola G, Currà A, Sava SL, Alibardi A, Parisi V, Pierelli F, et al. Changes in visual-evoked potential habituation induced by hyperventilation in migraine. J Headache Pain. 2010;11(6):497–503.
30. Burykh ÉA. Interaction of hypocapnia, hypoxia, brain blood flow, and brain electrical activity in voluntary hyperventilation in humans. Neurosci Behav Physiol. 2008;38(7):647–59.
31. Odobescu S. Dereglări ale paternului de respirație la pacienții cu tulburări vegetative suprasegmentare : Studiu clinic, psihologic, fiziologic. Teza de doctor în științe medicale. USMF „Nicolae Testemițanu”; 2000.
32. Ciobanu L, Moldovanu I, Odobescu S, Coțonoaga M. Patternul respirator în afecțiunile perinatale ale sistemului nervos la copiii primului an de viață. 2005;24:36–40.
33. Odobescu S, Golubev O, Moldovanu I, Vovc V, Ecaterina C. Patternul respirator la pacienții cu durere cronică. Bul Acad Științe a Republicii Mold Științe Medicale [Internet]. [cited 2017 Sep 16];119–21. Available from: [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/Pattern-ul respirator la pacientii cu durere cronica.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/Pattern-ul respirator la pacientii cu durere cronica.pdf).
34. Odobescu S. Migrena cronică și sistemul nervos vegetativ. Chisinau: Bibliograf; 2012. 264 p.
35. Corcea G. Stările sincopale la pacienții cu migrenă (studiu clinic și neurofiziologic). Teza de doctor în științe medicale. 2013.

## REZUMATE

### PECULIARITIES OF ATYPICAL FORMS OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHIES

Eugen Gavriliuc<sup>1</sup>, Victor Nemţan<sup>1</sup>, Liuba Munteanu<sup>1</sup>, Vitalie Lisnic<sup>1</sup>, Octavian Misic<sup>1</sup>,  
1. State Medical and Pharmaceutical University „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Moldova

**Introduction.** There are still not yet known typical clinical and laboratory peculiarities of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), ranging from only sensitive symptoms without weakness to asymmetric motor deficit. Recent epidemiological data do not clearly elucidate the percentage of cases with atypical CIDP from total CIDP types. Electrophysiological examination of nerve conduction, the gold standard in diagnosing demyelinating polyneuropathies has low sensibility for atypical forms of CIDP, that's why it's necessary to identify new ways of diagnosis. Often the clinical picture of an atypical CIDP can simulate idiopathic axonal polyneuropathy, losing opportunity of proper immunomodulation treatment with subsequent resolution of symptoms. The purpose of this study was determining the criteria for clinical and laboratory diagnosis of atypical CIDP towards an early immunomodulation.

**Material and methods.** The study included 30 patients with atypical CIDP and 30 patients with typical CIDP. All patients underwent nerves conduction studies (NCS), blood was drawn for biochemical tests, also electrophoresis and serum protein immunofixation. Peroneal nerve biopsy was performed in 9 patients (4 with atypical CIDP and 5 patients with typical CIDP). Overall Neuropathy Limitation Scale questionnaire (ONLS) was used for the assessment of functional disability in all patients.

**Results.** The mean value ONLS within atypical CIDP was  $2.43 \pm 0.29$  points, lower compared to typical CIDP-  $4.17 \pm 0.24$  points. Monoclonal gammopathies were found in 13 patients, representing 22% of patients with CIDP. Demyelinating criteria most frequently observed in the biopsy material is decreased number of myelinated thick fibers.

**Conclusions.** NCS is not a gold standard for diagnosis atypical sensory CIDP. According to ONLS scale, atypical CIDP are less disabling compared with typical CIDP. Peroneal nerve biopsy within CIDP is performed only when electrophysiological studies do not elucidate demyelination criteria.

**Key words:** atypical demyelinating polyneuropathy, biopsy, diagnostic criteria

### RISCU DE DEZVOLTARE A EPILEPSIEI ÎN URMA ACCIDENTELOR CEREBRALE VASCULARE PERINATALE

Cornelia Calcîi<sup>1,2</sup>, Nineli Revenco<sup>1,2</sup>, Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Nadejda Lupuşor<sup>1,2</sup>,  
Ramina Pasari<sup>1</sup>, Vladimir Iacomî<sup>1</sup>, Alina Bantaş<sup>1</sup>, Andriana Gruzinski<sup>1</sup>, Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup> Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie  
„Nicolae Testemitanu”,

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei şi Copilului, Chişinău, Republica Moldova

**Scopul.** Stabilirea riscului de dezvoltare a epilepsiei prin asocierea unui şir de factori la copiii cu stroke perinatal.

**Metode.** În incinta secţiei de Neurologie a Institutului Mamei şi Copilului (2010-2016) au fost studiaţi 80 de copii (1-36 luni) cu stroke perinatal. A fost elucidată interrelaţia dintre unii factori şi dezvoltarea epilepsiei: tabloul clinic al stroke-lui, modificări patologice în cadrul examenului ultrasonografic prenatal, comorbidităţi perinatale, modificări la EEG chiar de la debut, anamneza eredocolaterală agravată, prezenţa stării de rău epileptic în tabloul clinic al stroke-lui.

**Rezultate.** Dintre cei 80 de copii urmăriţi pe parcursul a cel puţin 1 an după stroke în circa 51% (41 copii) a



fost stabilit diagnosticul de epilepsie, iar în 18 cazuri din 41 epilepsia a fost rezolvată cu întreruperea administrării remediilor antiepileptice. Rezultatele demonstrează prezența unei corelații puternice dintre ambii factori (perinatali și postnatali) pentru dezvoltarea epilepsiei. Prezența asocierii dintre factorii perinatali (modificări la ultrasonografia prenatală) și a unor factori postnatali (modificări la EEG, prezența stării de rău convulsiv în tabloul clinic al stroke-lui) determină coeficienții de regresie logistică (2.861, 2.909, 3.377) care indică o legătură strânsă dintre acești factori.

**Concluzii.** Epilepsia este întâlnită frecvent după stroke-ul perinatal. Evidența infarctelor în examenul ultrasonografic prenatal, modificări la EEG chiar de la debut și prezența stării de rău epileptic în tabloul clinic al stroke-lui pot prezice riscul de dezvoltare a epilepsiei în rândul copiilor.

**Cuvinte-cheie:** epilepsie, perinatal, stroke, copil

## THE RISK OF DEVELOPING CHILDHOOD EPILEPSY AFTER PERINATAL STROKE

Cornelia Calcîi<sup>1,2</sup>, Nineli Revenco<sup>1,2</sup>, Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Nadejda Lupușor<sup>1,2</sup>, Ramina Pasari<sup>1</sup>, Vladimir Iacomi<sup>1</sup>, Alina Bantas<sup>1</sup>, Andriana Gruzinski<sup>1</sup>, Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”,

<sup>2</sup> Hospital of Mother and Child Health Care, Chisinau, Republic of Moldova

**Objectives.** To establish the risk of developing epilepsy by associating a number of factors in children with perinatal stroke.

**Methods.** 80 children (1-36 months) diagnosed with perinatal stroke were examined in the Department of Neurology of Hospital of Mother and Child Health Care (2010-2016). It was analyzed the interrelation of some factors for development of epilepsy: clinical presentation of stroke, prenatal ultrasound abnormalities, perinatal comorbidities, initial EEG abnormalities, family history of epilepsy, presence of status epilepticus in clinical manifestation of stroke.

**Results.** Forty-one of the 80 children with at least 1 year follow-up data (51%) had epilepsy between 1 months-of-age and last follow-up, but in 18 of 41 cases epilepsy is resolved and anticonvulsant treatment were discontinued. The results demonstrate the presence of strong combination of both factors (perinatal and postnatal) for developing of epilepsy. Thus, the presence of the combination of perinatal factors (prenatal ultrasound abnormalities) and some postnatal factors (initial EEG abnormalities, presence of status epilepticus in clinical manifestation of stroke) reports a logistic regression coefficients (2.861, 2.909, 3.377) which indicates a strong link between these factors.

**Conclusions.** Epilepsy is frequent after perinatal stroke. Evidence of infarction on prenatal ultrasound, initial EEG abnormalities and presence of status epilepticus in clinical manifestation of stroke can predict developing of epilepsy in children.

**Key words:** epilepsy, stroke, perinatal, child

## FACTORII DE RISC AI ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL LA COPII

Nadejda Lupușor<sup>1,2</sup>, Nineli Revenco<sup>1,2</sup>, Cornelia Calcîi<sup>1,2</sup>, Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Ramina Pasari<sup>1</sup>, Vladimir Iacomi<sup>1</sup>, Alina Bantaș<sup>1</sup>, Andriana Gruzinski<sup>1</sup>, Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup> Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

**Introducere.** Accidentul vascular cerebral (AVC) la copii poate fi indus de o multitudine de factori de risc, ceea ce necesită investigații suplimentare în cazul când se suspectă acest diagnostic.

**Scopul.** Identificarea factorilor de risc ai AVC la copii.

**Material și metode.** Datele au fost colectate retrospectiv de la 216 copii cu AVC spitalizați în secțiile de

neurologie a nou-născuţilor, psihoneurologie vârstă fragedă (ianuarie 2010 – martie 2017) din cadrul Institutului Mamei și Copilului.

**Rezultate.** Lotul de studii – 216 copii care au suferit AVC, din ei 202 (93,5%), în perioada neonatală și 14 (6,5%) copii în perioada copilăriei fragede. AVC a fost mai frecvent la băieți – 133 (61,6%), față de fete – 83 (38,4%) (de 1,6 ori a fost mai probabil ca AVC să apară la băieți). Prin metaanaliză s-a apreciat că factorii de risc semnificativi pentru AVC perinatal sunt: primiparitatea – 128 (70,3%) cazuri, patologiile placentei – 67 (36,8%), ale membranelor – 72 (39,6%) și ale cordonului ombilical – 79 (43,4%), lichidul amniotic meconial – 87 (47,8%), nașterea prin operație cezariană urgentă – 85 (46,7%), scorul Apgar la 1 min  $\leq 3$  – 58 (31,9%), scorul Apgar la 5 min  $< 7$  – 55 (30,2%), decelerări ale ritmului cardiac fetal – 60 (33%), preeclampsie – 26 (14,3%), eclampsie – 6 (3,3%), aplicarea ventuzei – 23 (12,6%), oligohidramnios – 16 (8,8%), temperatura crescută a mamei  $> 38^{\circ}\text{C}$  – 14 (7,7%) cazuri. Factorii de risc pentru AVC în perioada de sugar și copil mic au fost: tabagismul pasiv al unuia din părinți – 3 (21,4%), obezitatea – 3 (21,4%), anamneza eredocolaterală agravată (rude de gradul I sau II cu AVC) – 2 (14,3%).

**Concluzii.** Rezultatele studiului preliminar au constatat că în declanșarea AVC perinatal și pediatric un rol important îl joacă factorii de risc. Aceasta sugerează necesitatea de a pune în discuție oricare factor agravant în cazul suspectării AVC la copii.

**Cuvinte-cheie:** accident vascular cerebral, factori de risc, copii, AVC pediatric

### RISK FACTORS FOR STROKE IN CHILDREN

Nadejda Lupusor<sup>1,2</sup>, Nineli Revenco<sup>1,2</sup>, Cornelia Calcii<sup>1,2</sup>, Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>,  
Ramina Pasari<sup>1</sup>, Vladimir Iacomi<sup>1</sup>, Alina Bantas<sup>1</sup>, Andriana Gruzinski<sup>1</sup>, Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>,  
<sup>1</sup> Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”,  
<sup>2</sup> Hospital of Mother and Child Health Care, Chisinau, Republic of Moldova

**Background.** Stroke in children can be induced by a multitude of risk factors, which requires further investigation if this diagnosis is suspected.

**Aim.** to identify risk factors for stroke in children.

**Material and methods.** Data was retrospectively collected from 216 children with stroke admitted to the neonatal neurology unit, infant neurological unit from January 2010 to March 2017, Hospital of Mother and Child Health Care.

**Results.** The sample consisted of 216 children were diagnosed with stroke. Of the total number of children, 202 (93,5%) children suffered stroke in the neonatal period and 14 (6,5%) children during their early childhood. Stroke was more common in boys -133 (61,6%), beside girls - 83 (38,4%) (1,6 times more likely to occur in boys than girls). The metaanalysis demonstrated that significant risk factor for perinatal stroke were: primiparity - 128 (70,3%; 95 CI 66,91-73,69) cases, placenta pathologies - 67 (36,8%; 95 CI 33,22-40,38) cases, fetal membranes pathologies - 72 (39,6%; 95 CI 35,98-43,22), umbilical cord pathologies - 79 (43,4%; 95 CI 39,73-47,07), meconium-stained amniotic fluid - 87 (47,8%; 95 CI 44,1-51,5), emergency caesarean section - 85 (46,7%; 95 CI 43-50,4), Apgar score (1 min)  $\leq 3$  - 58 (31,9%; 95 CI 28,45-35,35), Apgar score (5 min)  $< 7$  - 55 (30,2%; 95 CI 26,8-33,6), fetal heart rate decelerations 60 (33%; 95 CI 29,52-36,48), preeclampsia - 26 (14,3%; 95 CI 11,71-16,89), eclampsy – 6 (3,3%; 95 CI 1,98-4,62), ventouse delivery - 23 (12,6%; 95 CI 10,14-15,6), oligohydramnios - 16 (8,8%; 95 CI 6,7-10,9), maternal fever ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) during delivery - 14 (7,7%; 95 CI 5,72-9,68) cases. The risk factors for AVC during infant and young childhood were: passive smoking of one of the parents - 3 (21,4%), obesity -3 (21,4%), aggravated anamnesis (relatives of I or II degree with stroke) - 2 (14,3%).

**Conclusions.** Preliminary study results have shown that the risk factors are important triggers for perinatal and pediatric stroke. This suggests the need of discussing any aggravating factor in suspecting children stroke.

**Key words:** stroke, risk factors, children, pediatric stroke

## ASPECTE CLINICE ALE ACCIDENTELOR VASCULARE CEREBRALE LA SUGARI ȘI COPII DE VÂRSTĂ MICĂ

Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>, Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Nadejda Lupușor<sup>1,2</sup>, Cornelia Calcîi<sup>1,2</sup>,  
Ramina Pasari<sup>1</sup>, Vladimir Iacomi<sup>1</sup>, Alina Bantaș<sup>1</sup>, Andriana Gruzinski<sup>1</sup>, Nineli Revenco<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup> Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

**Introducere.** Prezentarea clinică a accidentului vascular cerebral (AVC) diferă în funcție de vârstă, de artera implicată și de cauză. Simptomele AVC pediatric la copiii mici sunt în mod obișnuit simptomatice, iar la copiii mai mari, se aseamănă cu cele ale adultului.

**Scopul.** Aprecierea simptomelor clinice primare, semnificative pentru diagnosticul preventiv al AVC la sugar și copilul de vârstă mică.

**Material și metode.** A fost efectuată analiza retrospectivă (date preliminare) a unui eșantion de 14 copii cu vârsta cuprinsă între 28 zile și 3 ani, care au suportat AVC pediatric (băieți 10 – 71,4%), fiind spitalizați în secțiile de neurologie din cadrul Institutului Mamei și Copilului, în anii 2010-2017.

**Rezultate.** Cele mai frecvente simptome ale AVC pediatric sunt deficitul neurologic focal, cum ar fi hemiplegia sau un deficit motor brut, focal. La pacienți până la vârsta de 1 an – 5 (35,7%) copii s-a notat: scăderea forței la nivelul unei jumătăți a corpului (60%), determinate de utilizarea preferențială a unei mâini (40%), crisparea pumnului (60%) sau a piciorului (40%) pe o singură parte a corpului, frecvent pe dreapta 4 (80%), tulburări respiratorii (80%). Copiii după vârsta de 1 an – 9 (64,3%) au prezentat: scăderea forței într-un hemicorp (55,6%), hemipareză (33,3%), afectarea focală a mișcării (66,7%), tulburări sensoriale (77,8%), vizuale (33,3%), de vorbire (55,6%), crize epileptice (77,8%), stare de alertă (44,4%), necoordonare (22,2%), nistagmus (11,1%), tulburări de respirație (33,3%), tremor (22,2%), vărsături (22,2%). Neuroimagingistica a permis aprecierea arterei implicate, frecvent fiind cea medie (55,6%) și emisfera stângă (77,8%). Alte teste au permis aprecierea cauzei AVC, precum 4 (44,4%) copii aveau malformații congenitale de cord, 3 (33,3%) – sindroame genetice, 1 (11,1%) – boală de sânge.

**Concluzii.** Diagnosticul AVC la copii este adesea întârziat, deoarece semnele și simptomele clinice pot fi subtile și nespecifice, fiind atribuite inițial altor cauze. Copiii afectați de AVC prezintă probleme motorii, de vorbire și de sensibilitate și au un risc mai mare de epilepsie. Este important să se excludă factorii predispozanți care stau la bază AVC pediatric. Neuroimagingistica este crucială în definirea diagnosticului, alte teste fiind necesare în funcție de tabloul clinic. Întârzierea diagnosticului duce la creșterea costurilor și la instalarea unor handicapuri severe. Acest domeniu reprezintă o direcție care necesită cercetare continuă.

**Cuvinte-cheie:** accident vascular cerebral (AVC), pediatric, sugari, copii, simptome clinice.

## CLINICAL ASPECTS OF CEREBROVASCULAR ACCIDENTS IN INFANTS AND CHILDREN OF SLAMM AGE

Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>, Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Nadejda Lupușor<sup>1,2</sup>, Cornelia Calcîi<sup>1,2</sup>, Ramina Pasari<sup>1</sup>,  
Vladimir Iacomi<sup>1</sup>, Alina Bantaș<sup>1</sup>, Andriana Gruzinski<sup>1</sup>, Nineli Revenco<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup>Hospital of Mother and Child Health Care, Chisinau, Republic of Moldova

**Introduction.** Clinical manifestations of cerebrovascular accident (St) differ according to age, involved vessels and cause. The pediatric St symptoms in small children are usually symptomatic, and in older children, resemble those of adults.

**Aim.** Assessment of clinical symptoms, significant for preventive diagnosis of stroke in infants and small children.

**Material and methods.** Was performed retrospective analysis and preliminary data were obtained of a sample of 14 children aged from 28 days to 3 years, who suffered from St (10 boys or 71.4%) being hospitalized in Department of Neurology of the Institute of Mother and Child, in the years 2010-2017.

**Results.** The most common symptoms of pediatric St are focal neurological signs, such as hemiplegia or evident motor focal disorder. In patients under up to the age of one year (5 children, 35,7%) were noted the

following symptoms: the unilateral decreasing of muscular force (60%), determined as preferential using of one hand (40%), unilateral weakness of squeezing (60%) or leg (40%), predominantly on the right 4 (80%), breathing disorders (80%). In children from the age of 1 to 9 years (64.3%) presented: unilateral decreasing of muscular force (55,6%), hemiparesis (33,3%), focal movement disorder movement of the focal length (66,7%), sensorial disorders (77,8%), visual disorders (33,3%), speech disorders (55,6%), seizures (77,8%), disorders of awakening (44,4%), disorders of coordination (22,2%), nystagmus (11,1%), breathing disorders (33,3%), tremor (22,2%), vomiting (22,2%). Imaging of CNS has allowed the assessment of artery involved, predominantly medium (55,6%) and left hemisphere (77,8%). Other tests allowed the identification of the cause of St, in 4 cases (44,4%) the children had congenital heart anomalies, in 3 cases (33,3%) were genetic syndromes, in one case (11,1%) was diagnosed blood disease.

**Conclusions.** Diagnosis of St in children is often delayed because of clinical signs and symptoms can be subtle and unspecific, being initially attributed to other causes. It is important to exclude the predisposing factors which are a background of pediatric St. In children with St manifests motor disorders, speech and sensitivity deficits and have a higher risk of epilepsy. It is important to exclude predisposing factors underlying pediatric St. Imaging of St is crucial in defining the diagnosis, other tests are needed depending on the clinical picture. Delaying diagnosis leads to increased burden and the development of severe disability. There are need continuing researches in this field of neurology.

**Key words:** stroke (St), pediatrics, infants, children, clinical symptoms

## ASPECTE ETIOLOGICE ALE ACCIDENTELOR VASCULARE CEREBRALE LA COPII

Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Nineli Revenco<sup>1,2</sup>, Nadejda Lupușor<sup>1,2</sup>, Cornelia Calcîi<sup>1,2</sup>,  
Ramina Pasari<sup>1</sup>, Vladimir Iacomi<sup>1</sup>, Alina Bantaș<sup>1</sup>, Andriana Gruzinschi<sup>1</sup>, Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

**Introducere.** Accidentului vascular cerebral (AVC) la copii are la bază multiple cauze, reprezintă o urgență medicală majoră, ridicând riscul sechelelor neurologice.

**Scopul.** Structurarea cauzelor etiologice ale AVC la copii.

**Material și metode.** Analiza retrospectivă a unui eșantion de 216 copii cu AVC spitalizați în secțiile de neurologie din cadrul Institutului Mamei și Copilului, în anii 2010-2017 (date preliminare).

**Rezultate.** Printre copiii cercetați: 134 (62%) au avut AVCI, 68 (31,5%) copii – AVCH și 18 (8,3%) – AVC mixt. 202 (93,5%) copii au suferit AVC în perioada neonatală și 14 (6,5%) copii în perioada copilăriei fragede. Cauze de AVC la copii au fost cardiomiopatiile, bolile reumatice și cardiace. Până la o treime din toate AVC au prezentat boală cardiacă. Din numărul total de copii incluși în studiu 15 (6,9%) copii aveau malformații congenitale de cord. Unii copii care au suportat AVC aveau sindroame genetice: sindromul Marfan (risc crescut de complicații neurovasculare ischemice) – 1 caz, scleroza tuberoasă (risc mare de evenimente embolice) – 1 caz, homocysteinuria (risc crescut AVC ischemic) – 1 caz.

**Concluzii.** Factorii etiologici ai AVC la copii sunt multipli, se completează reciproc și sunt diferite față de adult. Multiplele aspecte etiologice ale AVC la copii sunt concepute, preponderent, prin prisma factorilor de risc, elucidarea și precizarea cărora este necesară unei cercetări ulterioare. AVC la copii, mai cu seamă în perioada recentă de dezvoltare a complexului de științe medicale, se configurează a fi un subiect extrem de important de preocupare pentru societatea contemporană în genere.

**Cuvinte-cheie:** accident vascular cerebral (AVC), copii, factori etiologici, AVC ischemic (AVCI), AVC hemoragic (AVCH).

## ETIOLOGICAL ASPECTS OF STROKE IN CHILDREN

Mariana Sprincean <sup>1,2</sup>, Nineli Revenco <sup>1,2</sup>, Nadejda Lupușor <sup>1,2</sup>, Cornelia Călcîi <sup>1,2</sup>, Ramina Pasari <sup>1</sup>, Vladimir Iacomi <sup>1</sup>, Alina Bantaș <sup>1</sup>, Andriana Gruzinski <sup>1</sup>, Svetlana Hadjiu <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”,

<sup>2</sup> Hospital of Mother and Child Health Care, Chisinau, Republic of Moldova

**Introduction.** Stroke in children is based on multiple causes, is a major medical emergency, increasing the risk of neurological sequelae.

**Scope of research.** Structuring the etiological causes of stroke in children.

**Material and methods.** Retrospective analysis of a sample of 216 children with stroke hospitalized in the Department of Neurology at the Institute of Mother and Child, in the years 2010-2017 (preliminary data).

**Results.** Among the investigated children: 134 (62%) had ischemic stroke, 68 (31.5%) children - hemorrhagic stroke and 18 (8.3%) - mixed stroke. 202 (93.5%) children suffered stroke during neonatal period and 14 (6.5%) children during early childhood. Causes of stroke in children were cardiomyopathies, rheumatic and cardiac diseases. Up to one-third of all strokes have had heart disease. Of the total number of children enrolled in the study, 15 (6.9%) children had congenital heart malformations. Some children who suffered from stroke had genetic syndromes: Marfan syndrome (increased risk of ischemic neurovascular complications) - 1 case, tuberous sclerosis (high risk of embolic events) - 1 case, homocysteinuria (increased risk of ischemic stroke) - 1 case.

**Conclusions.** The etiologic factors of stroke in children are multiple, complement each other and are different from the adult. The multiple etiological aspects of stroke in children are mainly designed in terms of risk factors, the elucidation and specification of which is necessary for further investigation. Stroke in children, especially during the recent development of the medical science complex, is set to be a very important subject of concern for contemporary society in general.

**Key words:** stroke, children, etiological factors, ischemic stroke (IS), hemorrhagic stroke (HS)

## ASPECTELE MORFOLOGICE CORTICALE ȘI SUBCORTICALE ÎN EPILEPSIA MIOCLONICĂ

Anatolie Vataman – cercet. șt.<sup>1</sup>, Dumitru Ciolac – cercet. șt.<sup>1,2</sup>,

Vitalie Chiosa – cercet. șt.<sup>1</sup>, Stanislav Groppa – acad. AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”,

Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală,

<sup>2</sup>IMSP Institutul de Medicină Urgentă

avataman@gmail.com +373 68112200

**Introducere.** Alterările structurale corticale și subcorticale pot servi drept cauză sau pot fi cauzate de diferite crize epileptice. Actual, particularitățile morfologice corticale și subcorticale sunt insuficient studiate în epilepsia mioclonică. Studiile neuroimagistice recente la pacienți cu epilepsia mioclonică au dezvăluit unele alterări neuroanatomice subtile ale creierului.

**Scopul lucrării.** Studiarea modificărilor structurale corticale și talamice la pacienți cu epilepsie mioclonică.

**Material și metode.** Rezonanțele magnetice nucleare cerebrale 3T (protocol Epilepsie) a 11 pacienți (vârsta  $24 \pm 6$  ani, 3 bărbați) cu epilepsie mioclonică și a 11 subiecți sănătoși ( $28 \pm 4$ , 6 bărbați) au fost procesate prin intermediul FreeSurfer. Diferențele în grosimea corticală au fost apreciate utilizând interfața QDEC.

**Rezultate.** O diferență statistic semnificativă ( $p < 0.001$ , necorectat) a grosimii corticale a fost evidențiată în următoarele clustere: cortexul postcentral, supramarginal și frontal medio-rostral a

emisferei stângi; cortexul occipital lateral, frontal medio-rostral, supramarginal, partea triunghiulară și insulară a emisferei drepte. Grosimea corticală a corelat cu vârsta pacienților în cortexul lingual și precentral a emisferei stângi, și în cortexul temporal superior, frontal superior, entorinal, frontal medio-caudal, parietal inferior și temporal inferior a emisferei drepte. Grosimea corticală a corelat cu durata maladiei în următoarele clustere – temporal superior, mediu și inferior și parietal inferior a emisferei stângi; supramarginal, parietal inferior și cingular rostral anterior a emisferei drepte. La pacienții fără răspuns fotoparoxismal (RFP-) în comparație cu cei cu (RFP+), grosimea corticală a fost redusă în următoarele clustere: cortexul temporal mediu, supramarginal, pre- și postcentral și entorinal a emisferei stângi; cortexul frontal medio-rostral și medio-caudal, parietal inferior și precuneal a emisferei drepte. Volumurile talamusului la pacienți (dreapta  $7078,5 \pm 508,7$  / stânga  $7804,1 \pm 737,4$  mm<sup>3</sup>) în comparație cu subiecții sănătoși (dreapta  $8155,9 \pm 702,1$  / stânga  $9168,1 \pm 1442,5$  mm<sup>3</sup>) au fost statistic semnificativ mai mici ( $p = 0.014$ ,  $p = 0.001$ ).

**Concluzie.** Acest studiu evidențiază alterările grosimii corticale la pacienții cu epilepsie mioclonică care se asociază cu diminuarea bilaterală a volumului talamusului, susținând ipoteza implicării structurilor cortico-talamice aberante în epilepsia mioclonică.

**Cuvinte-cheie:** epilepsie mioclonică, grosimea corticală, volumul talamusului

## MUTAȚIA GENICĂ ȘI CORELAȚIA GENOTIP-FENOTIP LA PACIENȚII CU EPILEPSIE GENETICĂ

**Daniela Catereniuc – medic-rezident an. II,  
Catedra Neurologie nr.2, cercetător științific stagiar,  
Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”  
069683098, catereniuc.daniela@gmail.com**

**Introducere.** Genele în epilepsie furnizează perspective critice în controlul molecular al sincronizării creierului și revoluționează înțelegerea și tratamentul acestei boli. Acum că indivizii cu epilepsie inexplicabilă se află sub control sporit asupra genomului, tehnici bioinformatică puternice sunt aplicate pentru a filtra variomele acestora pentru cauzele monogene posibile ale crizelor.

**Scopul lucrării.** Realizarea unui reviu sistematic actualizat privind corelația dintre genele deja cunoscute în epilepsie și fenotipul indus.

**Materiale și metode.** Pentru acest studiu au fost analizate peste 40 de surse bibliografice, din ultimii 10 ani, printre care: articole - 29, recenzii - 9, cărți - 3.

**Rezultate.** Puține sindroame epiletice clasificate de Liga Internațională Impotriva Epilepsiei (ILAE) provin dintr-o genă solitară (De exemplu, 135 înregistrări pentru encefalopatia epileptică sunt listate în baza de date Online Mendelian Inheritance in Man). Fiecare dintre gene pentru un sindrom anumit, prezintă propria sa distribuție cerebrală regională care se suprapune parțial cu modele independente de expresie a dezvoltării în anumite tipuri de celule specifice. Totodată mutații distincte creează diverse modificări posibile în izoformele și funcțiile proteinei, adăugând la fenotipul potențial al fiecărei gene. Concomitent, gene cu modele diferite de expresie anatomică în rețelele neuronale duc la un sindrom comun de epilepsie.

La fel de problematică este apariția mai multor fenotipuri clinice distincte care se dezvoltă aparent din mutația unei gene unice asociate epilepsiei. De exemplu, mutații în KCNQ2, o genă care a fost inițial legată de un sindrom familial benign de epilepsie neonatală, sunt identificate acum în encefalopatia epileptică catastrofică pe termen lung. Dovezi recente sugerează că forma clinică mai severă se poate datora unui mecanism dominant-negativ.

Mutația prin deleție a subunității β1 a canalelor de Natriu (SCN1B) au fost descrise inițial la indivizi cu epilepsie generalizată tratată ușor cu sindrom de convulsii febrile; cu toate acestea, mutația acestei subunități

regulatorii, împreună cu unele mutații-deleții și, în esență, toate mutațiile de novo a subunității SCN1A formatoare de pori, poate duce la o encefalopatie epileptică severă farmacorezistentă (sindromul Dravet).

Mutațiile în canalul de potasiu cu poartă de sodiu KCNT1 și transportatorul de glucoză GLUT1 se regăsesc într-un spectru deosebit de larg de fenotipuri.

**Concluzii.** Rolul pleiotropic dramatic al acestor gene, faptul că fenotipul este un produs al unei alele mutante specifice, modificările epigenetice și posttranscripționale, variațiile epistatice și de vârstă a fiecărui individ, sunt obiective continue ale studiilor de corelație genotip-fenotip pentru fiecare genă. Totuși, este nevoie de multă muncă pentru a clarifica rolurile genelor încă neconfirmate din punct de vedere funcțional și le poziționează în biologia generală a inhibiției sinaptice, fie exprimate în interneuroni, celulele excitatorii sau chiar astrocite.

**Cuvinte-cheie:** epilepsie, genom, gene, fenotip, alela mutantă

## MUTAȚIA GENEI NKX6-2 – FACTOR CAUZAL AL ATAXIEI SPASTICE PROGRESIVE ȘI HIPOMIELINIZARE

**Viorica Chelban – asistent universitar, Catedra Neurologie nr.2, cercetător științific, Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”**

*068594520, v.chelban@ucl.ac.uk*

**Introducere.** Combinația dintre spasticitatea progresivă a membrilor și ataxia cerebelară sunt frecvent întâlnite în practica clinică și formează un grup heterogen de tulburări degenerative care sunt clasificate fie ca fiind ataxie spastică pură, sau complexă cu semne neurologice suplimentare. Moștenirea este dominantă sau recesivă autosomală. Zone de hipomielinizare la RMN nu sunt rar observate în caz de ataxie spastică, dar aceasta este, de obicei, ușoară la adulți, și severă, iar uneori chiar fatală la copii. Aici, descriem pentru prima dată un fenotip uman asociate cu mutații în gena NKX6-2 la șapte persoane din trei familii cu origini etnice diferite with cu fenotip spastic-ataxie cu debut precoce.

**Material și metode.** Folosind o combinație de mapare a homozigozității și secvențierea exomului am cartografiat acest fenotip la nonsense de deleție sau mutații de tip missense în domeniul homeobox în gena NKX6-2.

**Rezultate.** Două familii au avut boală cu debut din copilărie, cu progresie foarte lentă, și sunt încă în viață în anii '30 / '40, cu caracteristici predominante de ataxie și atrofia cerebelică asupra imaginilor. A treia familie a prezentat o prezentare similară, dar cu debut foarte precoce, asociată cu hipomielinizarea creierului. NKX6-2 este un represor transcripțional cu expresie generală timpurie și întârziată în SNC. Deficiența ortologului său la șoareci are ca rezultat hipomielinizare larg răspândită în creier și nervul optic, și o coordonare slabă a motricității într-un model compatibil cu fenotipul uman observat.

**Concluzii.** Rezultatele noastre susțin un rol de dezvoltare non-redundant al NKX6-2 la om și pentru prima dată arată că mutațiile NKX6-2 ar trebui să fie luate în considerare în diagnosticul diferențial dintre ataxia spastică și hipomielinizare.

## INTERTICTAL THALAMO-CORTICAL CONNECTIVITY IN FOCAL EPILEPSIES

Dumitru Ciolac<sup>1,2</sup> – lab scientist, Vitalie Chiosa<sup>2</sup> – lab scientist,  
Stanislav Groppa<sup>1,2</sup> – academician, PhD, professor,

<sup>1</sup>Institute of Emergency Medicine,

<sup>2</sup>Laboratory of Neurobiology and Medical Genetics, State University,  
of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemiţanu”

*dimaciolac@gmail.com, +37379431987*

### **Summary. Intertictal thalamo-cortical connectivity in focal epilepsies**

**Introduction.** Recent extensive studies assigned epilepsy a new pathobiological „label” - a neural network disorder. The emerging structural and functional changes occur within the entire epileptogenic network. Distinct epileptogenic networks of focal epilepsies (FA) remotely can engage the thalamus in the process of synchronization and propagation of seizure activity. Nowadays, little is known about the connectivity between the thalamus and the interconnected cortical regions and the cross-talk between these.

**Purpose.** The aim of the study was to describe the functional and structural networks underlying the interictal thalamo-cortical connectivity, and to track the causal influences and directional flows within the interconnected areas. Furthermore, to elucidate the role of the thalamus and its subregions in the generation of synchronous long-range activity essential for the propagation and generalization of epileptic activity and to characterize the bands of the cross-talks in the thalamo-cortical pathways.

**Methods.** Fifteen patients with FA and 15 age- and sex-matched healthy controls underwent 256-channel dense array electroencephalography EEG (dEEG) and 3T Magnetic Resonance Imaging (MRI). The whole-brain cortical thickness (CT) and deep grey matter nuclei volume were derived from MRIs by using FreeSurfer pipeline. The EEG epochs were preprocessed and analyzed using Fieldtrip toolbox and Matlab scripts. Typical interictal spikes with same morphology were marked manually at the time of maximum positivity or negativity. Directed connectivity estimation was achieved by using time-resolved partial directed coherence (TPDC).

**Results.** Structural abnormalities in both grey and white matter in patients with FE occur over a large number of regions, both within the seizure-generating zone and in regions beyond. Wide-spread areas of cortical gray matter atrophy were depicted within a network involving precentral and postcentral, supramarginal and superior frontal gyri. Additional regions of impaired unilateral grey matter integrity have been detected in the temporal lobe - middle and superior temporal gyri, insula, together with supramarginal gyrus. Patients with FE presented bilateral thalamus volume loss, as well. Regarding thalamo-cortical directed connectivity, a significant breakdown of the effective connectivity from temporal lobe to thalamus and from thalamus to temporal lobe was noted in the theta frequency band, starting ten seconds prior to spike with a maximum at five seconds and a consequent increase over the next five seconds. However, an opposite dynamics in alpha frequency band has been noted. These findings are corroborated by EEG-fMRI studies focusing on pre-spike period which revealed a significant decrease of connectivity immediately before spike between both temporal lobes.

**Conclusions.** This analysis of structural and effective connectivity in the defining of regional gray matter alterations and pre-spike states of epileptogenic networks, respectively, facilitated the identification of selected cortical/subcortical gray matter atrophy and altered effective connectivity during the period of transition from resting state to interictal spike.

**Key words:** thalamocortical connectivity, focal epilepsy, directed connectivity



## TULBURĂRILE METABOLISMULUI CUPRULUI ÎN EPILEPSIA METABOLICĂ

**Cristina Damian – medic-rezident an.II, catedra Neurologie nr.2,**

**USMF „Nicolae Testemițanu”**

*068005274, kristina.damian@gmail.com*

**Introducere.** Dereglările metabolice sunt reprezentate de mai mult de 1000 de maladii, cu o prevalență globală de aproximativ 1:2000 de indivizi. Un număr mare dintre aceste patologii se manifestă prin simptome neurologice, cum ar fi crizele convulsive. Epilepsia poate domina tabloul clinic sau poate fi parte a unui spectru clinic larg de manifestări extraneurologice. Epilepsia metabolică posedă trăsăturile unei “encefalopatii catastrofice”, din cauza că crizele debutează de obicei la o vârstă fragedă, deseori sunt refractare la tratamentul antiepileptic obișnuit și se pot asocia cu deteriorări severe cognitive, sensitive și/sau motorii. Studiarea mecanismelor care stau la baza epilepsiei metabolice contribuie substanțial la diagnosticul precoce și instituirea unui tratament adecvat.

**Materiale și metode.** Realizarea unui reviu literar al literaturii de specialitate pentru elucidarea tulburărilor de metabolism al cuprului și a mecanismelor fiziopatologice care influențează apariția epilepsiei metabolice.

**Rezultatele obținute.** Cuprul este util în organism atât timp cât își îndeplinește rolul de cofactor enzimatic; atunci când survine o tulburare metabolică, activitatea redox afectează celulele și țesuturile. Sistemul nervos central este sensibil la leziunea indusă de către factorii oxidativi din cauza nivelului scăzut de enzime antioxidante, prezența substraturilor oxidizabile și fluxul sporit de radicali liberi generat în timpul reacțiilor neurochimice. Disfuncția neurologică care rezultă din tulburarea metabolismului cuprului constituie manifestarea clinică inițială în 40-60% cazuri. Crizele convulsive se manifestă mai rar, aproximativ în 6-8% cazuri, cu o rată substanțial mai mare decât incidența epilepsiei în populația generală. Aproximativ  $\frac{3}{4}$  dintre pacienți vor dezvolta crize până la instituirea tratamentului cu chelatori sau la scurt timp după aceasta. Cele mai frecvente sunt crizele parțiale, dar au fost descrise cazuri și de status epileptic.

**Concluzii.** Epilepsia metabolică ar trebui să fie suspectată atunci când crizele sunt refractare la tratamentul standard cu antiepileptice și când sunt prezente simptome adiționale, cum ar fi retard mental, dismorfism etc. Recunoașterea unei cauze metabolice a epilepsiei necesită o abordare multidisciplinară.

**Cuvinte-cheie:** epilepsie, cupru, metabolism

## TENDINȚE ÎN MORTALITATEA CAUZATĂ DE BOLILE CEREBROVASCULARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN ANII 2000-2011

**Diana Manea – șefă Departament Neurologie, Epileptologie și Boli Interne,**

**Institutul de Medicină Urgentă,**

**Cristina Damian – medic-rezident an II, Catedra Neurologie nr.2,**

**USMF „Nicolae Testemițanu”**

*069354807, dimanea@gmail.com*

**Introducere.** Aproape toate țările din UE au prezentat scăderi semnificative a ratelor de deces cauzate de bolile cerebrovasculare (BCV) în ultimele decenii, atât în rândul bărbaților, cât și la femei, excepții fiind România, Republica Moldova, Ungaria și Polonia. Astfel, în Republica Moldova au fost înregistrate aproximativ 300 de accidente vasculare cerebrale noi la 100000 de locuitori, față de media europeană de până la 200. În condițiile în care AVC afectează anual aproximativ 20 mln de persoane, rata mortalității fiind de 88 la 100000 populație cu vârsta de pînă la 60 de ani și 91,6 la 100000 populație cu vârsta de peste 60 ani. Analiza indicatorilor standartizați denotă că în Republica Moldova mortalitatea prin BCV este de 3 ori mai mare comparativ cu media pe UE.

**Scopul lucrării.** Studiarea tendinței de mortalitate prin boli cerebrovasculare produse în perioada anilor 2000-2011 în populația Republicii Moldova.

**Materiale și metode.** Studiul efectuat a fost unul descriptiv și a constatat în analiza cazurilor de deces prin

boli cerebrovasculare produse în perioada anilor 2000-2011 în funcție de mediu (rural, urban), persoană (sex, vârstă) și factor regional, prin utilizarea datelor statisticii vitale înregistrate de Centrul Național de Management în Sănătate și de Biroul Național de Statistică din Republica Moldova.

**Rezultate.** Deși rata mortalității prin boli cerebrovasculare se caracterizează printr-o evoluție ondulantă, din anul 2000 până în 2011 s-a observat o micșorare relativă a ratei de mortalitate, de la 176,5 la 168,1 la 100000 populație. Rata mortalității prin BCV este foarte variată în Republica Moldova, observându-se o rată mai înaltă în raioanele din nordul țării (Florești, Briceni, Drochia). De asemenea, am observat o scădere a ratei mortalității prin ictus hemoragic la 100.000 populație, de la 53,2 în anul 2000 la 17,2 în anul 2011, ceea ce nu am putea afirma și despre ictusul ischemic, mortalitatea căruia a crescut din 2000 până în 2011 de la 6,4 la 27,3 la 100.000 populație. La nivel rural rata mortalității prin BCV se menține mai înaltă decât la nivel urban, cu o ușoară predominare la persoanele de sex feminin.

**Concluzii.** Rata mortalității prin boli cerebrovasculare rămâne a fi ridicată, deși în ultimele decenii s-a observat o tendință de scădere, cu un caracter variat în dependență de tipul accidentului vascular cerebral, perioadă, regiune geografică, mediu, vârstă. Există, desigur, o heterogenitate importantă în regiunile Republicii Moldova și atunci când raioanele sunt examinate individual, descoperim o creștere îngrijorătoare a ratei mortalității preponderent în localitățile de nord ale țării.

**Cuvinte-cheie:** boli cerebrovasculare, mortalitate, populație

## ROLUL POLIMORFISMULUI GENEI VAL66MET ÎN RECUPERAREA FUNCȚIONALĂ A PACIENTULUI DUPĂ ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

Alexandru Gasnaș – asistent universitar, doctorand Catedra Neurologie nr.2,  
cercetător științific, Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală,  
USMF „Nicolae Testemițanu”

069988856, gasnas.alex@yahoo.com

**Introducere.** Accidentul vascular cerebral (AVC) este extrem de heterogen. O estimare precoce a potențialului de recuperare și o abordare individualizată a pacientului ar putea ajuta la realizarea unor scopuri sau estimări mai realiste a recuperării pacientului, precum și planificarea costurilor de reabilitare. În general, o stratificare bună a pacientului poate ghida gestionarea mai eficientă a acestuia în ceea ce privește perioada de spitalizare, cea de reabilitare și managementul ulterior al bolnavului. Acest lucru determină căutarea continuă a markerilor de predicție în recuperarea funcțională a pacientului după AVC.

**Material și metode.** Pentru acest studiu au fost analizate peste 50 de surse bibliografice, preponderent din ultimii 10 ani, incluzând: articole – 42, revii literare – 7, cărți de specialitate – 3.

**Rezultate.** În căutarea predictorilor individualizați de recuperare în AVC, un interes deosebit în ultimii ani îl prezintă polimorfismul genei Val66Met – factor neurotrofic derivat din creier (BDNF), care atrage un mare interes, deoarece are un impact negativ asupra funcției neurotrofinei. Întrucât recuperarea post-AVC se bazează pe procesele plastice cerebrale, pentru care BDNF este permisiv, gândul dominant este în favoarea unei recuperări mai precare în rândul purtătorilor de alelă Met, comparativ cu cei cu alela Val. În schimb, sugerăm că transportatorii Met nu diferă în termeni de capacitate absolută de recuperare în accidentul vascular cerebral, dar diferă în funcție de modul în care se recuperează. Și anume, la purtătorii alelei genice Met neuroplasticitatea se bazează mai mult pe cea subcorticală, în timp ce pacienții tip-Val, includ mai mult procesele plastice intracorticeale.

Plasticitatea intracorticală, care este anume cea vizată de strategiile neinvazive de stimulare a creierului pentru îmbunătățirea recuperării, este mai puțin exprimată în cazul pacienților cu accident vascular cerebral cu Met, care, în schimb, au un potențial global mai mare de recuperare, întrucât plasticitatea subcorticală s-a demonstrat a fi mai de un prognostic mai bun de recuperare în rândul pacienților cu AVC.

Constatări recente cu privire la prezența diferitelor echilibre a excitabilității intertemisferice cerebrale la diferite haplotipuri BDNF arată că, într-adevăr, dacă la pacienții cu accident vascular cerebral ValVal plasticitatea intracorticală ar putea fi principalul determinant al recuperării datorită modificărilor funcționale corticale,

atunci dezechilibrul excitabilității intertemisferice cerebrale are loc preponderent în ValVal comparativ cu transportatorii Met.

**Concluzii.** În concluzie, sugerăm că purtătorii Met nu sunt deficienți în plasticitate în general, ci numai în procesele plastice care au loc în cortex: aceste procese sunt, de asemenea, cele mai ușor de evaluat și modulate de către TMS și rTMS. Potențialul de recuperare ar fi fost în general redus în această populație, dacă nu ar fi fost implicate diferite procese subcortice de plasticitate, care pot compensa lipsa pronunțată a modificărilor corticale în rândul acestora, comparativ cu purtătorii de alele Val.

**Cuvinte-cheie:** polimorfismul genei Val66Met, factor neurotrofic derivat din creier, accident vascular cerebral, neuroplasticitate, recuperare

## ACTUALITĂȚI ȘI STRATEGII DE UTILIZARE A MELATONINEI ÎN PRACTICA NEUROLOGICĂ

Irina Smetanca – medic-rezident an. II, catedra Neurologie II

**Introducere.** Melatonina – neuropeptid, sintetizat în mod principal de către epifiză, are acțiune unică asupra organismului uman. Studiile cercetătorilor înainte erau direcționate pe potențial terapeutic al melatoninei în dereglările de somn și sincronizarea ritmurilor circadiene și sezoniere. Totuși comparativ recent au apărut studii experimentale, care presupun efectul pozitiv în tratament cu melatonină în cazul durerilor cronice (fibromialgii, migrenă, dureri cervicale de spate), tulburări anxio-depresive la pacienții cu maladii cardio-vasculare (spre exemplu sindrom coronarian acut, pacienții după AVC). La fel ultimul timp se studiază acțiunea melatoninei în particularități clinico-neurofiziologice sezoniere schimbătoare în epilepsii.

**Scopul lucrării.** Realizarea unui reviu sistematic actualizat privind funcția melatoninei în organismul uman și utilizarea melatoninei „exogene” (sintetică) în practica neurologică.

**Material și metode.** Pentru acest studiu au fost analizate peste 25 de surse bibliografice, din ultimii 10 ani, printre care: articole – 23, cărți – 2.

**Rezultate.** Una din direcțiile terapeutice principale legată de utilizarea melatoninei în medicină este utilizarea preparatelor pentru normalizarea dereglărilor de somn și profilactica/tratamentul desinhronizărilor, condiționate de încălzire a regimului luminei. În cadrul ritmului diurn al organismului melatonina susține ciclul somn-veghe, schimbările diurne a activității motorii și a temperaturii corpului. Normalizării somnului la fel contribuie și activitatea anxiolitică a melatoninei. Sintetizarea melatoninei are caracter sezondependentă și în caz de dereglarea acestuia, crește riscul acutizării maladiilor cervicale, apare starea depresivă, sindromul metabolic. Drept exemplu servește creșterea depresiilor și alcoolismului în cazul deplasărilor la serviciu din regiunile centrale în regiunile nordice. În acest fel melatonina asigură adaptarea bioritmurilor endogene la condițiile permanent schimbătoare ale mediului. În ultimii ani s-a identificat capacitatea melatoninei de a optimiza activitatea cognitivă a creierului și totodată se contrapune proceselor patologice, care condiționează aceste dereglări. Melatonina îmbunătățește activitatea mentală prin câteva mecanisme: acțiunea antioxidantă, scăderea neurotoxicității glutamice, activarea factorilor de creștere a neuronilor și restricționarea apoptozei celulelor nervoase. Luând în considerare faptul demonstrat că melatonina duce la micșorarea eliminării prostaglandinelor și inhibarea integrării leucocitelor polimorfonucleice în locul inflamației, acțiunea pozitivă a melatoninei deasemenea a fost notificată la un șir de maladii, care se manifestă prin sindrom dur (în special fibromialgii, migrenă, dureri cervicale de spate).

**Concluzii.** Spectrul de acțiune al melatoninei este foarte larg, aceasta permite considerarea melatoninei ca adaptogen universal, care susține bilanțul organismului la un anumit nivel și permite adaptarea tuturor proceselor petrecute la condițiile permanent schimbătoare ale mediului înconjurător și acțiunea locală asupra organismului. S-a constatat acțiunea terapiei cu preparate ce conțin melatonină asupra capacităților intelectuale-mnestice (constiință clară, activitatea socială și comunicare, îmbunătățirea memoriei la faptele curente) și sfera psiho-emoțională (scăderea lăbilității emotionale, anxietății, îmbunătățirea dispoziției, micșorarea asteniei) la pacienții studiați.

**Cuvinte-cheie:** melatonină, insomnii, anxietate, somn-veghe, dureri cronice

## SINDROMUL GUILLIAN-BARRE, FORMA FULMINANTĂ – EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Elena Arhip

**Introducere.** Sindromul Guillian-Barre (SGB) este o patologie autoimună rară, gravă a nervilor periferici. Sunt recunoscute mai multe subtipuri ale acestui sindrom – poliradiculopatia acută demielinizantă (cea mai frecventă formă, caracterizată de slăbiciune musculară areflexivă ce evoluează subacut), sindromul Miller-Fisher, neuropatia axonală acută motorie, neuropatia axonală acută motorie-sensorie. Deasemenea au fost raportate cazuri fulminante, în care o deteriorare clinică rapidă poate mima moartea cerebrală. Această prezentare clinică e foarte rară, iar diagnosticul clinic poate fi dificil.

**Scopul lucrării.** De a releva particularitățile clinice a SGB fulminant pe baza unui review literar.

**Material și metode.** Au fost revizuite 44 de cazuri clinice anterior descrise în literatură, cu sindrom Guillian-Barre fulminant.

**Rezultate.** Publicațiile privind evoluția pe termen lung a sindromului Guillian-Barre fulminant sunt puține și este dificil de formulat o concluzie la acest moment. Totuși, se pare că recuperarea funcțiilor neurologice după SGB fulminant este insuficientă, și boala are o mortalitate înaltă. SGB fulminant are o prognoză mai gravă (14,7% decesuri și 56% pacienți sever dizabilitați), în comparație cu rata scăzută de deces și dizabilitate (4% și 14% respectiv) în SGB standard. După perioada acută, pacienții au atât deficiențe fizice cât și cognitive, care se pot îmbunătăți prin programe de reabilitare focusate pe complicații specifice. Electrofizologic, SGB fulminant este mai probabil acompaniat de distrugere axonală (50% în cohorta noastră), caracteristică asociată de recuperare funcțională mai lentă și mai puțin favorabilă. Înregistrarea electroencefalografică, tipic identifică ritm alfa, dar alte patternuri pot fi înregistrate.

**Concluzii.** Sindromul Guillian-Barre cu prezentare clinică de moarte cerebrală este foarte rar, dar merită toată atenția clinicienilor. Diagnosticarea promptă a lui permite instituirea unui tratament adecvat care reduce dizabilitatea pe termen lung. Această lucrare ne aduce aminte de importanța investigațiilor electrofizologice în moartea cerebrală fără cauză bine definită. În final, fizioterapia de durată și programele de reabilitare sunt esențiale în recuperarea pacientului.

**Cuvinte-cheie:** sindrom Guillian-Barre fulminant, moartea cerebrală

## FACTORII DE RISC PENTRU ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL LA ADULȚII TINERI ÎN POPULAȚIA REPUBLICII MOLDOVA

Stanislav Groppa<sup>1,2</sup> – academician AȘM, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

Daniela Efremova<sup>2</sup> – cercetător științific

<sup>1,2</sup>Catedra Neurologie Nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup>Laborator de Boli Cerebrovasculare și Epilepsie, IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

Chișinău, Republica Moldova

*daniela.efremova88@gmail.com*

**Introducere.** Accidentele Vasculare Cerebrale (AVC) la tineri constituie aproximativ 15% din totalul AVC. Acesta are un impact socio-economic major, având consecințe devastatoare în ceea ce privește calitatea vieții, capacitatea de muncă și integrarea în viața socială. Cauzele și factorii de risc pentru AVC la tineri deseori sunt rare sau nedeterminate, însă nu pot fi subestimați nici factorii de risc cardiovasculari tradiționali în apariția AVC la tineri.

**Scopul lucrării.** Studiarea factorilor de risc pentru AVC la adulții tineri în populația Republicii Moldova.

**Material și metode.** În anul 2015 am inițiat un studiu epidemiologic cu scop de a aprecia factorii de risc pentru AVC. Subiecții au fost examinați în conformitate cu Protocolul internațional prestabilit de estimare a factorilor de risc. Acest protocol a inclus: un chestionar, examenul clinic și de laborator, electrocardiograma și examenul Doppler-Duplex a arterelor carotide (segmentul extracranian).

**Rezultate.** În studiu au fost incluși 412 subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 ani dintre care 246 femei (59,7%) și 166 bărbați (40,3%). Vârsta medie a constituit 36,6 ani ± 9,2 ani. Cei mai frecvenți factori de risc

identificați au fost: dislipidemia la 180 subiecți (43,7%), obezitatea abdominală la 148 subiecți (35,9%), obezitatea de diferit grad la 125 subiecți (30,3%), anamneza ereditară de AVC la 107 subiecți (26%), fumatul la 76 subiecți (18,4%) și hipertensiunea arterială la 54 subiecți (13,1%). Alți factori de risc identificați au fost: plăcile aterosclerotice carotidiene la 14 subiecți (3,4%), valvulopatii cardiace la 6 subiecți (1,5%), diabetul zaharat la 5 subiecți (1,21%) și fibrilația atrială la 4 subiecți (1%).

**Concluzii.** AVC la adulții tineri reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. O mai bună înțelegere a factorilor de risc și a prognosticului pe termen lung este extrem de importantă. Până în prezent, informațiile detaliate privind factorii de risc pentru AVC la tineri rămân limitate. Având în vedere creșterea incidenței AVC la tineri, rata crescută a AVC de etiologie nedeterminată cât și prevalența înaltă a factorilor de risc vasculari tradiționali, există o necesitate indispensabilă de cercetare aprofundată a acestor aspecte.

**Cuvinte-cheie:** AVC, tineri, epidemiologie, factori de risc

## UTILITATEA ELECTROENCEFALOGRAFIEI DE DENSITATE ÎNALTĂ ÎN EVALUAREA PRECHIRURGICALĂ ÎN EPILEPSIA FARMACO-REZISTENTĂ

Danu Glavan – laborant, Laboratorul „Boli Cerebrovasculare și Epilepsie”, IMU

**Introducere.** Progresele tehnologice recente pot îmbunătăți evaluarea noninvazivă a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă. Una din ele este posibilitatea de a înregistra electroencefalografia (EEG) de suprafață cu 256 de electrozi. Această tehnică numită EEG de densitate înaltă, îmbunătățește rezoluția spațială a înregistrărilor. Combinată cu posibilitatea de a face o monitorizare de lungă durată, sau cu metode de combinare cu datele imagistice, EEG de densitate înaltă este de perspectivă în localizarea corticală a activității electrice a creierului.

**Scopul lucrării.** Estimarea localizării focarului de debut a activității epileptice cu ajutorul EEG de densitate înaltă cu 256 de electrozi cu monitorizare pe termen lung și sensibilitatea acesteia în comparație cu EEG invazivă.

**Material și metode.** Am efectuat o revistă a literaturii în care au fost analizate 5 articole care prezintă cazurile a 20 pacienți eligibili pentru chirurgia epilepsiei. Pacienții au fost investigați mai întâi prin EEG de densitate înaltă 256 electrozi, ulterior prin EEG intracraniană, comparând rezultatele localizării focarelor, prin analiza spike-urilor interictale.

**Rezultate.** EEG de densitate înaltă a localizat 57% din spike-urile vizualizate la EEG invaziv. Amplitudinea spike-urilor determinate de EEG densitate înaltă a corelat cu amplitudinea celor înregistrate invaziv. Rezechțiile chirurgicale s-au făcut în concordanță doar cu EEG invaziv.

**Concluzii.** EEG de densitate înaltă poate fi folosită în localizarea noninvazivă a activității epileptice și poate ghida plasarea electrozilor intracranieni pentru localizarea focarului primar.

**Cuvinte-cheie:** EEG de densitate înaltă, chirurgia epilepsiei, noninvaziv

## NEUROCHIRURGIE REVISTE ALE LITERATURII

### STIMULAREA CEREBRALĂ PROFUNDĂ ÎN BOALA PARKINSON ŞI ALTE TULBURĂRI DE MIŞCARE

**Alexandru Andruşca – rezident neurochirurg, anul II,  
USMF „Nicolae Testemiţanu”, Chişinău, Moldova,  
Mihail Gavriiliuc – prof. univ., şef catedră Neurologie USMF „Nicolae Testemiţanu”,  
Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie, Chişinău, Moldova,  
Grigore Zapuhlîh – prof. univ., şef catedră Neurochirurgie  
USMF „Nicolae Testemiţanu”, Director General,  
Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie, Chişinău, Moldova,  
Olga Gavriiliuc – medic specialist neurolog, IMSP AMT Ciocana, Chişinău, Moldova,  
Vasile Galearschi – conf. univ., catedra Neurochirurgie  
USMF „Nicolae Testemiţanu”  
tel : +3736907771; email: andrusca.alexandru@gmail.com**

#### Rezumat

Stimularea cerebrală profundă (en.: DBS – deep brain stimulation) presupune aplicarea unor stimuli electrici cu ajutorul electrozilor implantaţi subcortical, cu scopul ameliorării simptomelor diferitor afecţiuni a sistemului nervos central. Această metodă a fost introdusă încă în 1990 ca tratament chirurgical al tulburărilor de mişcare şi care înlocuieşte treptat chirurgia stereotactică destructivă. Conform literaturii ştiinţifice, stimularea cerebrală profundă a unor porţiuni ale talamusului ameliorează spectaculos tremorul esenţial şi de repaus. Stimularea nucleului subtalamic şi porţiunii interne a globului palid este pe larg folosită în tratamentul simptomelor bolii Parkinson şi diskineziilor (un efect advers al tratamentului dopaminergic), precum şi în ameliorarea simptomelor distonice. De asemenea, există numeroase studii care demonstrează efectele stimulării cerebrale profunde în diferite sindroame neurologice şi psihiatrice ca: epilepsia, cefaleea de tip cluster, sindromul Tourette, durerea cronică, distonia, boala Alzheimer, adicţia, mania, anorexia nervoasă, afecţiunile bipolare, obezitatea, boala Huntington, depresia majoră şi tulburările obsesiv-compulsive etc. Mecanismul prin care stimularea cerebrală profundă funcţionează nu este pe deplin elucidat, dar există totuşi câteva studii în acest sens. În concluzie, putem spune că stimularea cerebrală profundă a înlocuit în mare măsură operaţiile tradiţionale lezionale cum ar fi palidotomiile sau talamotomiile şi reprezintă o opţiune efektivă şi sigură de tratament în diferite tulburări de mişcare datorită numeroaselor avantaje: reversibilitatea completă, reducerea dozei tratamentului medicamentos şi îmbunătăţirea calităţii vieţii pacientului. Există şi unele dezavantaje ale terapiei prin DBS asupra cărora se continuă studiile şi discuţiile ştiinţifice.

**Cuvinte-cheie:** DBS, stimulare cerebrală profundă, Parkinson, tulburări, mişcare

#### Summary. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease and other movement disorders

Deep brain stimulation involves the application of electrical stimuli by subcortical implanted electrodes to relieve the symptoms of various central nervous system disorders. This method has been introduced in 1990 as a surgical treatment of movement disorders and gradually replaces destructive stereotactic surgery. According to scientific literature, deep brain stimulation of motor thalamus dramatically ameliorates essential and rest tremor. The stimulation of the subthalamic nucleus and the internal portion of the globus pallidus is widely used in the treatment of Parkinson's disease and dyskinesia (an adverse effect of dopaminergic therapy), as well as amelioration of dystonic symptoms. There are also numerous studies demonstrating the effects of deep brain stimulation in various neurological and psychiatric syndromes such as : epilepsy, cluster headache, Tourette's syndrome, chronic pain, dystonia, Alzheimer's disease, addiction, mania, anorexia nervosa, bipolar disorder , obesity, Huntington's disease, major depression, obsessive-compulsive disorder etc. The mechanism by which DBS works is not fully elucidated, but there are some studies in that direction. In conclusion, we can say that DBS has largely replaced traditional lesional techniques such as palidotomies or thalamotomies and is an effective and safe treatment option in various movement disorders due to numerous advantages such as: complete reversibility, reduction in medication dose and improving the quality of life of the patient. There are also some disadvantages of DBS therapy that are still studied and discussed.

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

**Rezюме. Глубокая стимуляция мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и другими расстройствами движений**

Глубокая стимуляция головного мозга (анг.: DBS – Deep Brain Stimulation) подразумевает применение электрических стимулов с использованием имплантированных подкорковых электродов для облегчения симптомов различных расстройств центральной нервной системы. Этот метод был введен ещё в 1990 году как хирургическое лечение расстройств движения и постепенно заменил деструктивную стереотаксическую хирургию. Согласно научной литературе, глубокая стимуляция таламуса существенно улучшает эссенциальный тремор и тремор покоя. Стимулирование субталамического ядра и внутренней части бледного шара используется при лечении болезни Паркинсона и дискинезии (побочный эффект дофаминергической терапии), а также в улучшении дистонических симптомов. Кроме того, существуют многочисленные исследования, показывающие влияние стимулирования в различных неврологических и психических расстройствах, таких как: эпилепсия, кластерная головная боль, синдром Туретта, хронические боли, дистония, болезнь Альцгеймера, наркомания, мания, анорексия, биполярное расстройство, Болезнь Хантингтона, тяжелая депрессия и обсессивно-компульсивное расстройство и т.д. Механизм, с помощью которого работает глубокая стимуляция мозга не полностью выяснен, но есть некоторые исследования на этот счет. В заключение можно сказать, что глубокая стимуляция мозга постепенно заменяет традиционные операции, такие как паллидотомия или таламотомия и является эффективным и безопасным лечением различных расстройств движения, благодаря многочисленным преимуществам, таким как: полная обратимость, снижение дозы препаратов и улучшение качества жизни пациента. Существуют также некоторые недостатки терапии DBS, над которым ещё продолжаются научные исследования и дискуссии.

**Ключевые слова:** DBS, глубокая стимуляция мозга, Паркинсон, расстройства движения

**Introducere**

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 cu 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 a unor asemenea complicații a făcut ca în timp acestei 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 probabila leziune 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.

Stimularea cerebrală profundă (en.: DBS – deep brain stimulation) presupune aplicarea unor stimuli electrici cu ajutorul unor electrozi implantați subcortical, cu scopul ameliorării simptomelor diferitor afecțiuni a sistemului nervos central.

Această metodă a fost introdusă încă în 1990 ca tratament chirurgical al tulburărilor de mișcare [1][2][4][5][6].

Conform literaturii științifice, stimularea cerebrală profundă a unor porțiuni ale talamusului reduce spectaculos tremorul esențial și de repaus [1][3][5][7][8]. Stimularea nucleului subtalamic și a porțiunii interne a globului palid este pe larg folosită în tratamentul simptomelor bolii Parkinson și diskineziilor (un efect advers al tratamentului dopaminergic), precum și în ameliorarea simptomelor distonice [9-13]. De asemenea, există numeroase studii care demonstrează efectele stimulării cerebrale profunde în diferite sindroame neurologice și psihiatrice ca: epilepsia, cefaleea de tip cluster, sindromul Tourette, durerea cronică, distonia, boala Alzheimer, adicția, mania, anorexia nervoasă, afecțiunile bipolare, obezitatea, boala Huntington, depresia majoră și tulburările obsesiv-compulsive etc.

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. 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. Astfel, unica soluție pentru o parte din ei este stimularea cerebrală profundă.

Selecția acestor pacienți este foarte strictă și necesită o echipă specializată ce include neurolog, neurochirurg, neurofiziolog, anesteziolog, psihiatru etc.

Pentru stimularea cerebrală profundă în maladia Parkinson se cunosc 2 ținte pentru stimulare: nucleul subthalamic (eng.: STN – subthalamic nucleus) și porțiunea internă a globului palid (eng.: GPI – globus pallidus, pars interna). Aceasta provine din studiile randomizate VA-NIH și NSTAPS multicentrice, care au comparat direct STN-DBS cu GPI-DBS [14,15]. Pacienților cu dereglări cognitive decompensate se indică GPI-DBS pe când însăși STN-DBS poate duce la dereglări cognitive. Scăderea dozei de levodopa (cu aproximativ 50%) s-a observat doar în STN-DBS.

O altă patologie în care este aplicată stimularea cerebrală profundă este distonia. Distonia este o tulburare a mișcării, caracterizată prin contracții musculare involuntare, care provoacă adesea posturi vicioase, torsionate, ale segmentelor afectate [16].

Cea mai ideală indicație pentru chirurgia distoniei, prin palidotomie (regiunea sensoro-motorie), este DYT-1-pozitivă generalizată, cu debut din tinerețe, dar și celelalte nu sunt contraindicate [17-19]. Regiunea sensori-motorie a globului palid reprezintă ținta „gold standard” pentru DBS în distonie. Există și studii care demonstrează eficacitatea STN-DBS în distonie, dar aceasta cel mai probabil e datorată nu atât din cauza stimulării STN cât a fibrelor ce provin din globul palid spre nucleul ventro-oral a talamusului [20-24].

Complicațiile principale care pot surveni în urma stimulării cerebrale profunde în distonie sunt: dizartria, disfagia și complicațiile legate de dispozitiv ca infecțiile și alte defecțiuni tehnice.

Tremorul esențial este cea mai întâlnită patologie din cadrul dereglărilor de mișcare [25].

Componentele posturale și de acțiune, care afectează musculatura distală și proximală, sunt manifestările tipice tremorului esențial. Tremorul afectează extremitățile superioare, capul, vocea, membrele inferioare și trunchiul. Tratamentul este medicamentos, cu primidonă și propranolol (tratament clasa A) [26]. Însă, 30-50% din pacienți nu răspund la acest tratament [27] și trec la preparate din clasa B ca topiramate, alprazolam, atenolol, gabapentin și sotalol. Din păca-

te, 25-55% nu răspund nici la acest tratament. Astfel una din opțiuni rămâne tratamentul chirurgical. S-a demonstrat că stimularea cerebrală profundă ameliorează tremorul esențial refractar la terapia medicamentoasă [25,28].

Există dovezi din unele studii conform cărora DBS a nucleului VIM talamic este eficient pentru reducerea tremurului controlateral al membrelor în tremorul esențial. O concluzie similară a fost obținută de către Academia Americană de Neurologie (AAN), care a publicat în 2005 și actualizată în 2011 [29,30]. Două studii prospective ale DBS la pacienții cu tremor esențial au constatat că DBS unilaterală a fost asociată cu o ameliorare medie a tremorului pe scara clinică de evaluare de 60 până la 90% [31,32]. În unul din studii, a fost evaluat DBS talamic bilateral la 9 pacienți cu tremor refractar medical [32]. La 6 și 12 luni după intervenția chirurgicală, activarea implantului a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă a scorului motor în comparație cu lipsa stimulării. De asemenea, în studiile analizate de AAN care implică 82 de pacienți, stimularea cerebrală profundă a fost asociată cu reducerea tremorului controlateral al membrelor, evaluat prin observații, teste de scriere și chestionare ce țin de activitățile cotidiene [29].

Stimularea bilaterală talamică este necesară pentru a suprima tremorul bilateral al membrelor superioare, deoarece DBS unilateral va suprima tremorul controlateral al membrelor. Datele disponibile sugerează că nu există dovezi ale efectului sinergic asupra tremorului membrelor superioare cu DBS bilateral și că nu există suficiente dovezi privind raportul risc / beneficiu al DBS unilateral versus bilateral [29,30]. Cu toate acestea, DBS bilateral este asociat cu efecte adverse mai frecvente decât DBS unilateral. Acestea includ tulburări de vorbire și de mers [32,33].

Eficacitatea DBS pentru tremorul vocii și capului - Există dovezi limitate și contradictorii cu privire la tratamentul tremorului vocal și a tremorului de cap asociat cu tremorul esențial [29]. Două studii mici au arătat că DBS a dus la reducerea tremorului de voce la unii pacienți [34,35], dar un alt studiu a constatat că DBS unilateral sau bilateral nu a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă [36]. DBS unilaterală nu a îmbunătățit tremorul capului într-un studiu [37], în timp ce un alt studiu, care a implicat 38 de pacienți, a constatat că tremorul de cap s-a redus cu 71%, a rămas neschimbat în 26% și s-a înrăutățit la 3% [38]. Un alt studiu, implicând 10 pacienți cu tremor de cap a raportat o îmbunătățire cu 90% [35].

Efectele adverse asociate cu stimularea cerebrală profundă, în toate studiile analizate de AAN au apărut la 18% dintre pacienți. Cele mai multe au fost legate de funcționarea defectuoasă a echipamentului



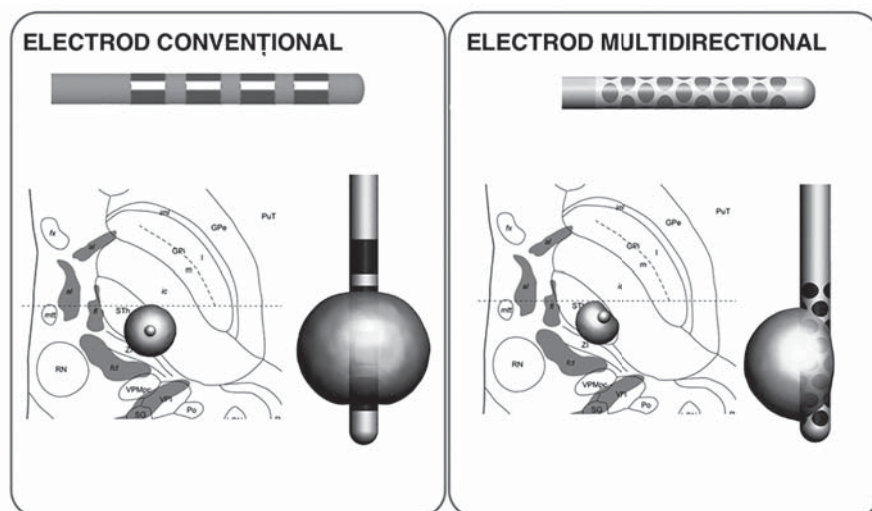


Fig. 1. *Electrodul cvadripolar poate produce doar un câmp electric sferic care se poate răspândi în afara țintei pentru stimulare comparativ cu electrodul multipolar, cu 32 de contacte care permite modelarea câmpului electric în timpul stimulării*

sau de deplasarea electrozilor [29]. Un deces legat de procedură a survenit din cauza unei hemoragii intracerebrale perioperatorii [39]. Efectele adverse suplimentare au inclus disartria, dezechilibrul, paresteziile, slăbiciunea, cefaleea, hemoragia intracraniană, hemoragia subdurală, modificări ischemice, convulsii generalizate etc. Multe dintre efectele secundare au fost tranzitorii și au fost rezolvate cu ajustarea stimulatorului sau cu timpul.

Mecanismul prin care stimularea cerebrală profundă 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 [40] pe când în practică s-a demonstrat că stimularea cerebrală profundă a nucleului subthalamic sau a porțiunii interne a globului palid inhibă impulsurile neuronilor vecini [41]. Alte studii însă au demonstrat că DBS excită la nivel local formațiunile neuronale [42][43].

Efectul inhibitor al stimulării cerebrale profunde se descrie prin: (1) blocarea depolarizării și (2) inactivare a canalelor voltaj-dependente [44]. Un alt mecanism posibil este activarea inhibitorii a proiecțiilor aferente GABAergice în nucleul stimulat [45]. 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 excitației 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 [46].

Studiile contradictorii între inhibiție și excitație prin stimularea cerebrală profundă sunt cauzate de diferențele în parametrii stimulării, asamblarea 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 [47], care la rândul lor modulează activitatea neuronală în nucleul dat [48].

În timp ce stimularea cerebrală profundă rămâne subiectul dezbaterii și necesită un control atent al rezultatelor pe termen lung, se pare că indicațiile pentru DBS vor continua să se extindă nu numai în tulburările de mișcare, ci și în alte patologii neurologice și psihiatrice. Pentru a maximiza efectele benefice și pentru a minimiza efectele secundare ale DBS, se încearcă de găsit noi abordări în setarea dispozitivului pentru stimulare. Mai mult, electrozii implantați vor oferi opțiuni rafinate, inclusiv posibilitatea de a direcționa curentul către o anumită țintă, împreună cu mai multe IPG-uri sursă care permit modele de stimulare foarte personalizabile.

Prin urmare, neurologul specializat va avea mai multe opțiuni pentru setare datorită software-ului mereu în dezvoltare.

Apariția stimulării cu buclă închisă, care permite o stimulare la nevoie, bazată pe înregistrarea în timp real a biomarkerilor neurofiziologici pentru starea clinică a pacientului, va fi o modalitate de adaptare optimă a parametrilor de stimulare la nevoile unui individ. Între timp, verificarea postoperatorie a plasării electrodului DBS poate permite incorporarea platformelor imagistice pentru a ajuta la ghidarea programării DBS.

Deși DBS în sine este una dintre cele mai incitante și interesante realizări recente în tratamentul tul-

burărilor cerebrale, procedeul chirurgical propriu-zis inevitabil ar putea în sine să faciliteze încercările de abordări biologice, experimentale, care necesită administrarea concomitentă a unei gene, factor de creștere sau celulă transmisă direct sistemului nervos central. Mulți dintre pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pentru studiile DBS ar fi, de asemenea, potriviți pentru astfel de studii biologice. Această strategie ar oferi posibilitatea unei proceduri neurochirurgicale „fals-biologice”, cu preocupări etice diminuate, deoarece toți participanții incluși ar putea beneficia de DBS, precum și reducerea costurilor globale ale procesului. Această abordare poate fi, în primul rând, de interes pentru maladia Parkinson, dar poate deveni, de asemenea, relevantă pentru o serie de alte disfuncții ale creierului.

### Obiective

1. Studiul perspectivelor de tratament și beneficiilor stimulării cerebrale profunde în diferite patologii din cadrul dereglărilor de mișcare.

2. Evidențierea țintelor de stimulare pentru rezultatul optimal în fiecare patologie.

3. Complicațiile stimulării cerebrale profunde și viitorul acestei tehnici neurochirurgicale în medicina contemporană.

### Material și metode de cercetare

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”, „Movement disorders” și „deep brain stimulation in Parkinson’s Disease”, „dystonia”, „essential tremor”. Din aceste articole a fost culeasă și prelucrată informația ce ține de istoria, mecanismul de acțiune, dereglările de mișcare la care s-a aplicat metoda, rezultatele, complicațiile etc.

O altă sursă importantă pentru studiu a inclus și uptodate.com, cu selectarea articolelor ce conțin cuvintele cheie enumerate mai sus.

### Discuții

Alegerea pacienților reprezintă un moment cheie în obținerea unui rezultat cât mai bun. Pentru atingeră acestui scop, se crează o echipă specializată în monitorizarea pacienților prin DBS, care se ocupă de examenul pacienților-potențiali candidați pentru stimulare cerebrală profundă.

Un motiv de discuție deasemenea este costul acestei intervenții - 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%) în boala Parkinson.

### Concluzii

Stimularea cerebrală profundă a devenit o tera-

pie de rutină pentru pacienții cu tulburări de mișcare cum ar fi boala Parkinson, distonia generalizată sau segmentară și pentru multiple forme de tremor. Se preferă stimularea cerebrală profundă datorită reversibilității, reglabilității și capacității sale de a fi utilizate bilateral. Riscurile de DBS includ sângerări intracraniene, infecții, mal-poziționări și probleme de dispozitiv, cum ar fi: migrarea, deconectarea sau funcționarea defectuoasă, dar riscul fiecăreia dintre aceste complicații este scăzut ( $\leq 5\%$ ). Se utilizează stimularea cerebrală profundă atunci când tratamentul medical devine inefficient, intolerabil datorită efectelor secundare sau poate cauza complicații motorii. Țintele stimulării includ talamusul (cel mai frecvent pentru tremor esențial), nucleul subtalamic (cel mai frecvent pentru boala Parkinson) și globul palid (boala Parkinson și distonia), deși noi ținte sunt studiate până în prezent.

Un număr tot mai mare de publicații raportează, de asemenea, efecte benefice în alte tulburări de mișcare, cum ar fi sindromul Tourette, diverse forme de coree și chiar pentru demența asociată Parkinsonului. În timp ce exercită efecte remarcabile asupra multor simptome motorii, DBS nu restabilește neurofiziologia normală și, prin urmare, poate avea efecte secundare nedorite, inclusiv deteriorarea vorbirii și a mersului. Mai mult ca atât, eficacitatea acesteia ar putea fi compromisă pe termen lung, datorită progresiei bolii de bază. Au fost studiate diverse strategii de programare pentru a aborda aceste probleme, de exemplu, utilizarea stimulării de frecvență mai mică decât a celei cu frecvență înaltă sau stimularea structurilor cerebrale alternative cum ar fi nucleul pedunculopontin. În plus, dezvoltările tehnice ulterioare vor oferi în curând clinicienilor o alegere extinsă a hardware-ului, cum ar fi electrozi segmentați care să permită schimbarea direcției curentului pentru a optimiza efectele benefice și a reduce efectele secundare, precum și posibilitatea implementării unor sisteme de stimulare adaptive bazate pe concepte de buclă închisă (eng.: closed loop), care pot înregistra și interpreta activitatea regională a creierului și pot modifica parametrii de stimulare conform necesităților iar noi tehnici de imagistica vor putea facilita determinarea exactă a structurilor anatomiche, țintelor pentru stimulare și traiectoriei cu evitarea maximă a complicațiilor intraoperatorii.

### Bibliografie

1. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. 1991. *Lancet* 337:403-406.
2. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J Acute

- and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. (1994) *Stereotact Funct Neurosurg* 62:76–84.
3. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz A Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. (1996) *J Neurosurg* 84:203–214.
  4. Siegfried J, Lippitz B Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. (1994a) *Neurosurgery* 35:1126–1130.
  5. Siegfried J, Lippitz B (1994b) Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: personal experience since 1982. (1994b) *Stereotact Funct Neurosurg* 62:71–75.
  6. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. (1995) *Lancet* 345:91–95.
  7. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, Tuite P, Sime E, Lazano A, Hauser R, Malapira T, Smith D, Tarsy D, Miyawaki E, Norregaard T, Kormos T, Olanow CW High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. (1997) *Ann Neurol* 42:292–299.
  8. Rehn Crona S, Johnels B, Widner H, Törnqvist AL, Hariz M, Sydow O Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. (2003) *Mov Disord* 18:163–170.
  9. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, Picot MC, Tuffery S, Claustres M, Echenne B, Frerebeau P Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. (2004) *J Neurosurg* 101:189–194.
  10. Wichmann T, DeLong MR Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. (2006) *Neuron* 52:197–204.
  11. Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ Translational principles of deep brain stimulation. (2007) *Nat Rev Neurosci* 8:623–635.
  12. Ostrem JL, Starr PA Treatment of dystonia with deep brain stimulation. (2008) *Neurotherapeutics* 5:320–330
  13. Vitek JL Deep brain stimulation: how does it work? (2008) *Cleve Clin J Med* 75(Suppl2):S59–S65.
  14. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:2077.
  15. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12:37.
  16. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD Classification of dystonia. (1998) *Adv Neurol* 78:1–10.
  17. Panov F, Gologorsky Y, Connors G et al Deep brain stimulation in DYT1 dystonia: a 10-year experience. (2013) *Neurosurgery* 73(1):86–93.
  18. Haridas A, Tagliati M, Osborn I et al Pallidal deep brain stimulation for primary dystonia in children. (2011) *Neurosurgery* 68(3):738–743; discussion 743.
  19. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. (2009) *Arch Neurol* 66(4):465–470.
  20. Pahapill PA, O'Connell B Long-term follow-up study of chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for cervical dystonia. (2010) *Neuromodulation* 13(1):26–30.
  21. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ et al Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. (2007) *J Neurosurg* 107(1):29–36.
  22. Novak KE, Nenonene EK, Bernstein LP et al Successful bilateral subthalamic nucleus stimulation for segmental dystonia after unilateral pallidotomy. (2008) *Stereotact Funct Neurosurg* 86(2):80–86.
  23. Sun B, Chen S, Zhan S et al Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. (2007) *Acta Neurochir Suppl* 97(Pt 2):207–214.
  24. Schrock LE, Ostrem JL, Turner RS et al (2009) The subthalamic nucleus in primary dystonia: single-unit discharge characteristics. *J Neurophysiol* 102(6):3740–3752.
  25. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H et al Treatment of patients with essential tremor. (2011) *Lancet Neurol* 10:148–161.
  26. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED et al Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. (2011) *Neurology* 77:1752–1755.
  27. Koller WC, Vetere-Overfield B Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. (1989) *Neurology* 39:1587–1588.
  28. Tasker RR (1998) Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 49:145–153.
  29. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 64:2008.
  30. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 77:1752.
  31. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1997; 42:292.
  32. Pahwa R, Lyons KL, Wilkinson SB, et al. Bilateral thalamic stimulation for the treatment of essential tremor. *Neurology* 1999; 53:1447.
  33. Ondo W, Almaguer M, Jankovic J, Simpson RK. Thalamic deep brain stimulation: comparison between unilateral and bilateral placement. *Arch Neurol* 2001; 58:218.
  34. Carpenter MA, Pahwa R, Miyawaki KL, et al. Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 1998; 50:796.

35. Taha JM, Janszen MA, Favre J. Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head, voice, and bilateral limb tremor. *J Neurosurg* 1999; 91:68.
36. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:289.
37. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, et al. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 1998; 51:1063.
38. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Pahwa R. Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor. *Mov Disord* 1999; 14:847.
39. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342:461.
40. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. (1995) *Lancet* 345:91-95.
41. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Törnqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. (2003) *Mov Disord* 18:163-170.
42. Vidailhet M, Jutras MF, Roze E, Grabli D. Deep brain stimulation for dystonia. (2013) *Handb Clin Neurol* 116:167-187.
43. Lafreniere-Roula M, Kim E, Hutchison WD, Lozano AM, Hodaie M, Dostrovsky JO. High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra. (2010) *Exp Brain Res* 205:251-261.
44. Reese R, Leblois A, Steigerwald F, Potter-Nerger M, Herzog J, Mehdorn HM, Deuschl G, Meissner WG, Volkmann J. Subthalamic deep brain stimulation increases pallidal firing rate and regularity. (2011) *Exp Neurol* 229:517-521.
45. Montgomery EB Jr. Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. (2006) *Clin Neurophysiol* 117:2691-2702.
46. Leblois A, Reese R, Labarre D, Hamann M, Richter A, Boraud T, Meissner WG. Deep brain stimulation changes basal ganglia output nuclei firing pattern in the dystonic hamster. (2010) *Neurobiol Dis* 38:288-298.
47. 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* 5:21.
48. Shin DS, Samoilova M, Cotic M, Zhang L, Brochie JM, Carlen PL. High frequency stimulation or elevated K<sup>+</sup> depresses neuronal activity in the rat entopeduncular nucleus. (2007) *Neuroscience* 149:68-86.

## EVALUAREA TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL COPIILOR CU TUMORI INTRACEREBRALE ASOCIATE DE HIDROCEFALIE OBSTRUCTIVĂ (Reviul literaturii)

Angela Leanca<sup>1</sup>, Valeriu Timirgaz<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Municipal de Copii „V. Ignatenco”,

<sup>2</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

### Rezumat

Tumorile sistemului nervos central (SNC) la copii reprezintă un capitol aparte al morbidităților, determinate de afecțarea organică și neuropsihologică. Tumorile intracerebrale reprezintă cele mai frecvente forme solide ale copilului (2,7 la 100.000 copii anual), ocupând o mare parte din activitatea de asistență medicală a oncolopediatruului. Având forme diferite, din punctul de vedere al țesutului de origine, localizării, modului de diseminare, tabloului clinic, evoluției în timp și vârstei de debut (de la perioada neonatală la adolescent), s-au realizat progrese semnificative în diagnosticul și tratamentul tumorilor cerebrale astfel încât în prezent, abordarea terapeutică și dispensarizarea acestora implică o echipă multidisciplinară de neurooncologie pediatrică formată din neuropediatru, oncopediatru, neurochirurg, radioterapeut, neuroradiolog, psiholog. Decizia terapeutică, în tumorile cerebrale la copil, trebuie să se bazeze pe concluziile unei echipe multidisciplinare. Scopul tratamentului chirurgical al tumorilor cerebrale de către un neurochirurg este ameliorarea stării și evitarea erorilor terapeutice, prevenind sechelele neurologice pe termen lung și îmbunătățirea calității vieții copilului.

**Cuvinte-cheie:** tumori cerebrale, hidrocefalie obstructivă, copil, tratament multimodal

**Summary. Evaluation of surgical treatment of intracerebral tumors with obstructive hydrocephalus at children (The revue of literature)**

Tumors of the Central Nervous System (CNS) in children are a special chapter of morbidity, caused by organic and

neuropsychological damage. Intracerebral tumors are the most common solid forms at child (2.7 per 100,000 children annually), occupying a large part of the medical care of the child. Having different forms, from the point of view of tissue origin, localization, dissemination, clinical picture, evolution over time and onset (from neonatal to adolescent), significant advances have been made in the diagnosis and treatment of brain tumors. So that at present, the therapeutic approach and their dispensarisation involve a multidisciplinary pediatric neuroscience team consisting of neuropediatrics, pediatric neurosurgeon, oncologist, neuroradiologist, psychologist. The therapeutic decision in brain tumors in the child should be based on the conclusions of a multidisciplinary team. The goal of surgical treatment of brain tumors by a neurosurgeon is to improve the state and avoiding therapeutic errors, preventing long-term neurological sequelae and quality of life of the child.

**Key words:** brain tumors, obstructive hydrocephalus, child, multimodal treatment

### **Резюме. Оценка хирургического лечения детей с внутричерепными опухолями и обструктивной гидроцефалией (Обзор литературы)**

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) у детей являются особой главой заболеваемости, вызванной органическим и нейропсихологическим повреждением. Внутримозговые опухоли являются наиболее распространенными твердыми формами ребенка (2,7 на 100 000 детей в год), занимая значительную часть медицинской помощи ребенку. Имея различные формы, с точки зрения ткани происхождения, локализации, распространения, клинической картины, эволюции с течением времени и начала возникновения (от неонатального до подросткового возраста), были достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении опухолей головного мозга. Так что в настоящее время терапевтический подход и их диспенсализация включают в себя многопрофильную педиатрическую группу по нейробиологии, состоящую из нейропсихиатрии, педиатров, нейрохирургов, радиотерапевтов, нейрорадиологов, психологов. Терапевтическое решение в опухолях головного мозга у ребенка должно основываться на выводах многодисциплинарной команды. Цель хирургического лечения опухолей головного мозга нейрохирургом – улучшить состояние и избежать терапевтических ошибок, предотвратив длительные неврологические осложнения и улучшить качество жизни ребенка.

**Ключевые слова:** опухоли головного мозга, обструктивная гидроцефалия, ребенок, мультимодальное лечение

### **Introducere**

Conform teoriei Greitz, fluxul de LCR presupune dilatarea pasivă a ventriculilor proximal de o cale obstrucționată în ventricol sau în afara ventriculelor. Pentru a înțelege mai bine această teorie, Greitz compară dilatarea ventriculară cu ceea ce s-ar întâmpla dacă un rîu ar fi fost obstrucționat. În acest caz, apa ar trece barajul proximal de punctul de obstrucție, care în consecință să conducă la extinderea ventriculară în faza acută de hidrocefalie obstrucțivă, potrivit Greitz [19]. Cu toate acestea, în cazul hidrocefaliei obstrucțive extraventriculare, dacă absorbția LCR va avea loc în vilozitățile arahnoidice Pacchioni (teoria fluxului LCR în vrac), și o dată având loc blocajul la nivelul vilozităților arahnoidiene, ar provoca o dilatare inițială a spațiului subarahnoidian imediat adiacentă vililor arahnoidieni [19,6].

Hidrocefalia obstrucțivă este întâlnită de cele mai dese ori, la copiii cu tumori intracerebrale localizate la nivelul fosei posterioare, pe linia mediană și la nivelul ventriculilor cerebrali. Cele mai des întâlnite tumori ale SNC la copii sunt: meduloblastomul, astrocitomul, endimomul și craniofaringiomul. Tumoriile SNC apărute în copilărie au caracteristici importante care diferă de cele ale tumorilor cu alte localizări și care influențează profund comportamentul lor:

- grad înalt de invazivitate, chiar și atunci când gradul histologic de malignitate este scăzut,

- structură heterogenă, având zone tumorale mixte cu grad de malignitate diferit,

- diseminează frecvent pe calea LCR, indiferent de gradul de malignitate,

- tumorile se pot transforma, trecând de la un grad scăzut de malignitate la un grad înalt (ex.: astrocitomul difuz),

- comparativ cu tumorile adultului domină localizările la nivelul fosei posterioare: aproape jumătate dintre tumorile pediatrice localizate la nivelul SNC apar la acest nivel și sunt asociate de hidrocefalie obstrucțivă [1,3].

În ultimele două decenii, cercetările în domeniul neuro-oncologiei moleculare au permis descoperirea și analiza funcțională a unora dintre genele specifice implicate în procesul malign la nivelul tumorilor SNC. Aceste descoperiri vor contribui la înțelegerea căilor multiple și complexe care determină transformarea malignă și progresia tumorii, ceea ce va avea un impact direct în stabilirea unor strategii terapeutice noi. Cea mai comună și uneori singura anomalie cromozomială observată în meduloblastoame este prezența isocromozomului 17q (i(17q)) întâlnit la aproximativ 50% dintre cazuri care implică prezența unei gene supresoare tumorale la nivelul 17p, genă cu rol important în dezvoltarea tumorală. Ulterior sunt eliminate unele gene de la nivelul 17p candidate la acest locus, inclusiv TP53 [3,9]. Recent, două

grupuri independente de cercetători din Boston și Philadelphia au găsit, într-un studiu retrospectiv al meduloblastoamelor, că expresivitatea înaltă a receptorului neutropin TrcCmARN este un puternic factor de predicție independent al evoluției favorabile [4]. În completare, studii independente realizate în Göttingen și Philadelphia au identificat că expresivitatea scăzută a protooncogenei MYC (c-myc) mRNA este factor de predicție secundar, independent, al evoluției favorabile. S-a arătat că expresia MYCmRNA nu se corelează cu prezența amplificării genei MYC în liniile celulare ale meduloblastomului sau în tumorile primare [7]. Alt indicator biologic de prognostic este creșterea nivelului receptorilor ErbB2 și ErbB4, pentru care s-a găsit un grad înalt de corelație cu evoluția nefavorabilă. Pomeroy și colab. au extins aceste observații demonstrând că profilele expresiei genice într-o microserie pot prezice evoluția clinică cu o mare semnificație statistică. Utilizând profilul expresiei genice bazat pe microserii de nucleotide pentru monitorizarea expresiei a peste 6800 gene în meduloblastoame la copil, au fost găsiți 5-20 de factori genici care au fost considerați predictori siguri, mai semnificativi decât stadializarea clinică [6]. Alte studii au analizat rolul funcțional al genelor implicate în gliomele maligne și au investigat mecanismele prin care ele generează fenotipul malign. Aceste studii sugerează că, sunt cel puțin două căi, care conduc la glioblastom la adult. Prima cale implică progresia de la un astrocitom difuz la astrocitom anaplastic și apoi la glioblastom multiform. A doua cale sugerează formarea de novo a glioblastomului mai degrabă decât progresia de la o tumoră de malignitate scăzută [11]. Studiile pe astrocitoame pediatrice sugerează că genele implicate sunt diferite. În contrast cu glioblastomul multiform al adultului, glioblastoamele pediatrice au o amplificare redusă a genei EGFR, MDM2 și/sau CDK4, iar deleția cromozomului 10 este rară. Toate aceste observații conduc la următoarea concluzie: căile patogene care conduc la dezvoltarea astrocitoamelor maligne la copil pot fi mult diferite de cele implicate la adult și sunt un indicator prognostic ceva mai bun al acestor leziuni la copil [14].

### **Epidemiologie**

Tumorile SNC sunt cele mai frecvente tumori solide și se află pe locul doi ca frecvență în malignitățile copiilor sub 16 ani. Rata incidenței anuale pentru toate tumorile SNC este de aproximativ 2,5 cazuri/100.000 copii. Tumorile astrogliale reprezintă 60,9%, iar tumorile neuroectodermale 23,9%. Încă nu au fost identificați factori etiologici sau factori predispozanți pentru copiii cu tumori cerebrale. Într-un grup mic de copii apariția tumorilor primare la nivelul SNC este asociată cu boli ereditare și congenita-

le precum sindroamele neuro-cutanate și sindromul Li-Fraumeni. Cea mai cunoscută dintre acestea este neurofibromatoza tip I care, asociază cu frecvență mai mare decât populația generală, gliome de tract optic și alte tumori gliale. Scleroza tuberoasă asociază tumori gliale. La pacienții cu sindrom von Hippel-Lindau s-au observat frecvent hemangioblastoame cerebelare, feocromocitoame și tumori retiniene. Meduloblastoamele și alte malignități pot apărea în asociere cu sindromul carcinomului nevilor bazocelulari (sindromul Gorlin – Goltz) cu transmitere autozomal dominantă, precum și cu sindromul Turcot și sindromul ataxie-teleangiectazie. Astrocitomul este cea mai frecventă tumoră la pacienții cu sindrom Li-Fraumeni. Pinealoblastomul poate fi observat, în unele cazuri, de retinoblastom familial bilateral. Altă etiologie confirmată a tumorilor cerebrale la copil este expunerea la radiații ionizante terapeutice [8,17].

### **Simptomatologie**

Manifestările clinice ce determină tulburările neurologice la un copil cu tumoră intracerebrală sunt variate și depind de mai mulți factori, însă cei mai importanți ar fi: vârsta, nivelul dezvoltării fizice anterioare îmbolnăvirii și localizarea tumorii. Tumorile cerebrale pot determina leziuni neurologice direct, prin infiltrarea sau compresia structurilor normale ale SNC, sau indirect, prin obstrucția fluxului LCR și creșterea presiunii intracraniene, ultima fiind responsabilă de triada clasică a hipertensiunii intracraniene (HIC): cefalea matinală, vărsături și tulburări vizuale [1]. Prezența acestor simptome sugerează o tumoră de linie mediană sau de fosă posterioară. Frecvent, semnele inițiale ale HIC sunt nesemnificative, subacute, nespecifice și nelocalizate. La copiii de vârstă, dezvoltarea lentă a HIC se poate asocia cu scăderea performanțelor școlare, fatigabilitate, modificări ale afectivității, motivației, personalității și comportamentului însoțite de cefalee ușoară, intermitentă. Frecvent, primele semne ale HIC în primii ani de viață sunt iritabilitatea, anorexia și întârzierea în dezvoltare, urmate de regresia parametrilor intelectuali și motori [18,19]. Tumorile infratentoriale (de trunchi cerebral și cerebeloase) prezintă caracteristici comune: tulburări de echilibru, semne de afectare a trunchiului cerebral (instabilitate trunchială, tulburări de coordonare a extremităților, tulburări de mers, pareză de nervi cranieni). Nistagmusul și paralizia mișcării de ridicare a pleoapei superioare izolate sau, mai frecvent, asociate cu afectarea nervilor cranieni V, VII și IX, sugerează invazia trunchiului cerebral. Torticolisul poate fi un semn precursor în tumorile cerebrale. Tumorile supratentoriale se pot manifesta printr-o varietate de semne și simptome în funcție de dimensiunea și localizarea tumorii. Cea mai frecventă acuză la debut este cefaleea urmată de convulsii. Semnele de neuron

motor central (hemipareză, hiperreflexie și clonus) asociate cu pierdere de sensibilitate pot, de asemenea, să fie prezente. Anorexia, bulimia, pierderea sau excesul ponderal, somnolența, mișcarea ritmică de balansare, creșterea ponderală necorespunzătoare, diabetul insipid, pubertatea precoce sau întârziată, pot fi semne nespecifice sau ar putea sugera disfuncția pituitară sau hipotalamică. Tumorile hipotalamice pot cauza, de asemenea, ambliopie prin compresia, infiltrarea chiasmei optice sau a nervului optic [20].

### Tratamentul

Tratamentul chirurgical este metoda de elecție a hidrocefaliei obstructive, deși poartă un caracter paleativ. Tehnicile chirurgicale folosite din cele mai vechi timpuri nu sînt cunoscute sau publicate nici pînă în prezent. În Evul Mediu se folosea o metodă de tratament a hidrocefaliei prin aplicații locale a unei paste special pregătite din melcii striviți, considerată o metodă eficientă și inofensivă. Datele de literatură de pînă la 1501, datează folosirea acestei metode. Prima intervenție chirurgicală pe copii pentru hidrocefalie a fost descrisă detaliat încă în secolul X de către Abulkassim Al Zahrawi. În 1974 Le Cat, pentru prima dată în lume, a efectuat puncția ventriculară. În 1881, după câțiva ani mai târziu de studiile efectuate de Key și Retzius asupra landmark-urilor, Wernicke a implimentat puncția sterilă a ventriculelor și drenajele externe a LCR. Ulterior în 1891 s-au efectuat puncția lombară (Quinke) și în 1893 pentru prima dată s-a efectuat prima șuntare permanentă ventriculo-subarahnoidal-subgaleală (Mikulicz). Iar în perioada anilor 1898-1925 au fost inventate șunturile lumbo-peritoneale, ventriculo-peritoneale și ventriculo-pleurale.

Prima ventriculostomie a fost efectuată de către Anton în anul 1908. În anul 1949 Nulsen și Splitz au efectuat cu succes, pentru prima dată, șuntarea cu implantarea în vena cavă. Chiar și atunci, deși în condiții de sterilitate, au existat multiple disfuncții manifestate mai târziu ca complicații postoperatorii [8]. Aceasta ar reprezenta prima etapă a Antichității în dezvoltarea chirurgiei hidrocefaliei. A urmat apoi etapa a doua, Medievală, care cuprindea începutul secolului XIX pînă la mijlocul secolului XX. În această perioadă tratamentul chirurgical al hidrocefaliei a devenit mai eficientă în ceea ce privește eficacitatea tratamentului chirurgical și rata de supraviețuire. Începând cu secolul XIX s-au descoperit șunturile din silicon cu valvă. Acest pas semnificativ în istoria neurochirurgiei a reușit să influențeze benefic asupra pronosticului bolnavilor, reușind să scadă numărul infecțiilor și disfuncțiilor de șunt [16]. Tratamentul tumorilor cerebrale asociată de hidrocefalie obstructivă include ablația totală sau subtotală a tumorii și metodele de derivare a lichidului cefalorahidian. Aceste etape

sunt efectuate individual pentru fiecare pacient. Ulterior pacientului i se alege tratament complementar postoperator prin radioterapie, radiochirurgie sau chimioterapie [10]. Intervenția chirurgicală rămîne a fi cea mai importantă metodă de diagnostic și tratament a tumorilor cerebrale primare. Scopul chirurgiei este: ablația maximală a tumorii cu reducerea volumului tumorii și a efectului de masă, prelevarea materialului biologic pentru examenul histologic, ameliorarea stării generale [4]. Volumul rezecției tumorale este cel mai important factor de prognostic. Încadrarea tumorii într-o clasă histologică este esențială pentru planificarea tratamentului ulterior și pentru prognostic. Biopsia stereotactică ghidată IRM sau CT e utilă ca prim pas în anumite cazuri de tumori talamice și ale nucleilor bazali, leziuni multifocale și leziuni difuz infiltrative radiologic, fără efect de masă semnificativ. Majoritatea neurochirurgilor pediatri preferă biopsia prin craniotomie largă în locul biopsiei stereotactice, chiar și în cazurile în care o rezecție subtotală este anticipată preoperator. Cînd masa tumorală sau hidrocefalia rezultată determină hipertensiune intracraniană cu risc de herniere subtentorială sau prin foramen magnum, ablația imediată a tumorii poate salva viața și în situațiile în care tumora este rezecată subtotal. După evaluarea imagistică a tumorii cerebrale copilul se pregătește pentru intervenția chirurgicală, dar numai după administrarea tratamentului simptomatic: steroizi pentru scăderea edemului cerebral, anticonvulsivante în tumorile cerebrale supratentoriale, analgetice. Rezultatele intervenției chirurgicale au fost îmbunătățite datorită progreselor realizate în domeniul tehnicilor chirurgicale, a neuroimagisticii, a dezvoltării neuroanesteziei și terapiei intensive pediatrice, însă este determinat de localizarea anatomică a tumorii stabilită prin examen IRM, volumul intervenției chirurgicale, posibilităților de tratament postoperator în funcție de tipul histologic al tumorii, vîrsta pacientului, evaluarea intraoperatorie. Într-o măsură din ce în ce mai mare, chirurgia tumorilor cerebrale la copii este metoda unică de tratament pe un termen scurt sau să le mențină în remisie îndelungată. Adesea, neurochirurgii sînt puși în dilemă, în ceea ce privește alegerea tacticii de tratament. Tumorile care invadează centrul vital, hipotalamusul, talamusul sau ganglionii bazali cu localizare în emisfera dominantă, tumorile infiltrative corticale și tumorile de trunchi cerebral nu pot fi ablate total, astfel avînd un risc crescut de sechele neurologice severe în perioada postoperatorie. Mijloacele tehnice complementare care permit o rezecție mai sigură și mai extinsă printr-o examinare radiologică mai bună a tumorilor includ ecografia intraoperatorie, tehnici stereotactice frameless (frameless stereotactic techniques) care permit proceduri

ghidate prin imagini 3-D și monitorizarea neurofiziologică a funcțiilor corticale, subcorticale și a nervilor cranieni. Aspiratorul Cavitron cu ultrasunete (CUSA) este capabil să îndepărteze tumorile solide cu leziuni minime ale structurilor de vecinătate [3]. Endoscopia poate ajuta, de asemenea, procedurile microchirurgicale în evaluarea gradului de completivitate al rezecției și oferă o alternativă pentru biopsie sau rezecție în cazul tumorilor intraventriculare, rezolvând astfel și hidrocefalia obstructivă [1].

Deși radioterapia este cunoscută de secole ca metodă eficientă de tratament a tumorilor cerebrale pediatrice, având în vedere rezultatele terapeutice actuale, este necesară îmbunătățirea semnificativă a controlului local al tumorii precum și a supraviețuirii, în special în tumorile agresive și infiltrative. Pe de altă parte, efectele secundare tardive ale radioterapiei au fost identificate mai bine o dată cu creșterea numărului supraviețuitorilor pe termen lung și îmbunătățirea supravegherii acestora [5]. Strategiile terapeutice actuale, inclusive radioterapia, urmăresc creșterea ratei terapeutice prin diferite mijloace: minimizarea efectelor secundare prin limitarea indicațiilor radioterapiei în tumorile cu prognostic bun (ex. astrocitoame de grad scăzut accesibile prin tehnici neurochirurgicale moderne), amânarea sau evitarea radioterapiei la copiii foarte mici (ex. ependimom, meduloblastom), reducerea dozelor în tumorile radiosensibile (ex. radioterapie craniospinală în tumori cu celule germinale), reducerea volumului printr-o mai bună adaptare a volumului cuprins în câmpul de iradiere la volumul țintă, îmbunătățirea controlului local prin îmbunătățirea calității radioterapiei sau escaladarea dozelor utilizând tehnici moderne de radioterapie (ex. iradiere stereotactică, radioterapie cu intensitate modulată în cazul tumorilor mai puțin sensibile (ex. gliom de grad înalt, ependimom). Reacțiile secundare ale iradierii SNC sunt în general dependente de doza totală de radiații, fracționarea dozei, volumul iradiat, zona SNC iradiată și vârsta copilului în momentul tratamentului [8]. Cu avantajele imagisticii cerebrale și biologice (IRMN, MRS, SPECT, PET) definiția scopului radioterapiei s-a îmbunătățit sau se va îmbunătăți considerabil în aproape toate tumorile SNC. Cu ajutorul integrării instrumentelor imagistice secționale, funcționale și biologice într-un plan de tratament 3-D. Astfel, faptul că în radioterapia țintită, iradierea cu doze mari a țesutului cerebral normal poate fi redusă, fără a influența rezultatele tratamentului, demonstrează că definiția țintei a fost corectă. Tehnicile radioterapiei bazate pe un plan de tratament tridimensional au fost introduse în ultimii ani în practica clinică generală, în special pentru tumorile cerebrale, în secțiile de radioterapie care dispun de dotări

moderne, inclusiv la Institutul Oncologic „Prof. Dr. Al. Trestioreanu“, București și Institutul Oncologic „Prof. C. Chiricuță“, Cluj [1]. O condiție necesară pentru efectuarea unei radioterapii exacte este imobilizarea fermă a pacientului, permițând astfel unor erori minime în efectuarea planului de tratament și în timpul efectuării întregii radioterapii fracționate. Sunt disponibile mai multe dispozitive de imobilizare care se folosesc de rutină în tratamentul tumorilor cerebrale la copil. Una dintre cele mai dificile proceduri este iradierea craniospinală (CSI), în care copilul este așezat în decubit ventral utilizând un sistem de fixare individualizat pentru cap și coloana vertebrală (ex. dispozitive de imobilizare din ghips). Sunt necesare măsuri de siguranță speciale care trebuie repetate periodic (ex. săptămânal) în timpul tratamentului pentru a verifica exactitatea reglajelor efectuate. Utilizând aceste tehnici, tumorile mari (>4 cm diametru) situate în imediata vecinătate a unor structuri critice pot fi tratate cu doze mari de radiații cu reducerea efectelor secundare ale iradiei. În viitor iradierea stereotactică și radioterapia în combinație cu bioimagistica pot permite o creștere focală mai mare a dozelor cu un control local mai bun. În unele centre specializate s-a demonstrat eficiența radioterapiei tridimensionale cu protoni cu scăderea marcată a dozelor în tumorile cu grad scăzut de malignitate. Odată cu creșterea disponibilității tratamentului cu protoni, această tehnică de radioterapie conformațională va fi folosită din ce în ce mai mult în tumorile cerebrale pediatrice. Radioterapia izotopică (125-I, 192-Ir, 90Y, P) interstițială și intracavitară cerebrală cu doze mici, ghidată stereotactic, se utilizează în unele centre specializate și poate fi indicată în situații particulare (tumori bine delimitate, neinfiltrative). Oricum, este nevoie de multă experiență pentru a utiliza aceste tehnici, iar rezultatele la distanță nu sînt net superioare [1].

Radiochirurgia prin GammaKnife a fost utilizată în toată lumea din 1968 pe un lot crescând de pacienți cu patologii oncologice. GammaKnife este descrisă ca standard de aur în radiochirurgia stereotactică. În anul 2012, aproape 600.000 pacienți au fost tratați prin radiochirurgie. Radiochirurgia GammaKnife este utilizată la ACIBADEM Healthcare Group Kozyatağı Hospital pentru tratamentul indicat pacienților [22].

#### **Complicațiile postoperatorii**

Complicațiile postoperatorii în hidrocefalia obstructivă sunt reprezentate de: disfuncțiile sistemului de drenaj și accidentele infecțioase cu localizare subcutanate, meningita postoperatorie, peritonite cronice. Complicațiile infecțioase sunt cauzate de cele mai multe ori de stafilococul alb.

Pe măsură ce rata de supraviețuire la 5 și 10 ani a copiilor cu tumori cerebrale a crescut, clinicienii s-au



concentrat asupra efectelor tardive ale tratamentului. Mulți supraviețuitori pe termen lung au deficite intelectuale, endocrine și neurologice care determină un handicap social important precum și diminuarea calității vieții. Un rol important în patogeneza acestor efecte secundare o poate avea leziunile SNC de diferite cauze. Radioterapia este considerată cauza principală a sechelelor pe termen lung, în particular a deteriorării intelectuale. Copiii care au efectuat iradiere cerebrală totală au diferite deficite cognitive: scăderea coeficientului de inteligență, tulburări vizuale/de percepție, tulburări de învățare și tulburări ale comportamentului adaptativ. Riscul de dezvoltare a deficitelor cognitive este legat de vârsta mică la diagnostic, radioterapie, administrarea de metotrexat, localizarea tumorii. Vasculopatiile și cavernoamele cerebrale multiple au fost descrise ca efecte tardive importante ale radioterapiei. Studii amănunțite au evidențiat o varietate mare de disfuncții endocrine apărute după iradierea cerebrală care a inclus regiunea hipotalamo-pituitară. Cea mai frecventă tulburare este hipostatura, consecință a deficitului de hormon de creștere. Un alt factor care contribuie la deficitul de creștere este iradierea coloanei vertebrale: cu cât copiii sunt mai mici în momentul iradierii, cu atât va fi mai sever retardul de creștere a corpurilor vertebrale. De asemenea, poate apărea hipotiroidismul care, dacă nu este corectat, poate accentua deficitul creșterii liniare, determină tulburări de învățare și letargie [20]. Diagnosticul precoce se face prin evaluarea tiroxinei și a TSH. Din aceste motive este aprobată prin protocol amânarea sau renunțarea la radioterapie la copiii cu vârste sub 3 ani [1,5].

Odată cu creșterea morbidității și numărului de persoane cu dizabilități neurologice, neurochirurgii din întreaga lume acordă o mare atenție hidrocefaliei, în special sunt axați pe metode noi de diagnostic și tratament pentru reducerea complicațiilor postoperatorii. Rezultatul unei intervenții chirurgicale depinde, în mare măsură, și de perioada postoperatorie precoce și tardivă. Particularitățile complicațiilor, dar și factorii, care influențează asupra evoluției tuturor formelor hidrocefaliei în perioada precoce și tardivă la copii, nu sînt suficient studiate.

În literatura internațională în ultimii 2 ani s-au stabilit complicații ca: migrarea toracică, formarea hydro-toracelui [16], tromboza venoasă cerebrală [15], chist abdominal [11], perforarea capătului distal al șuntului și meningita [13], metastazare a unei tumori de ventricol III (teratom) în cavitatea peritoneală [11] și migrare a capătului distal în cord [16].

### Concluzii

1. Intervențiile chirurgicale sunt considerate universale, dar gradul de efectivitate terapeutică și com-

plicațiile apărute sînt motivate de mai mulți factori: internarea tardivă a pacienților în staționarul cu profil specializat, alegerea timpului optim a volumului de intervenție, volumul rezecției tumorale, dar și de particularitățile histologice ale tumorii, prezența hidrocefaliei și a epilepsiei.

2. Neoplaziile cerebrale la copii reprezintă un factor prognostic important, așa cum majoritatea tumorilor cerebrale diseminează pe căile lichidiene.

3. Copiii cu tumorile intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructivă necesită a fi dispensarizati pe o perioadă îndelungată de timp.

### Bibliografie

1. Revista română de pediatrie – vol. LVI, nr. 4, an. 2007.
2. Blaney SM, Larry EK, Hunter J et al – Tumours of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds) Principles and practice of Paediatric Oncology (5 th edn) Philadelphia, PA: JB Lippincott, 786- 864, 2006.
3. Cohen ME, Duffner PK (eds) – Brain Tumours in Children. Principles of Diagnosis and Treatment (2nd edn) New York: Raven Press, 1994, 127-46, 177-201, 219-39, 445-481.
4. Duffner PK, Korowitz ME, Krischer JP et al – The treatment of malignant brain tumours in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. Neurooncology, 1999, 1, 152-161.
5. Freeman CR, Taylor RE, Kortmann RD, Carrie C – Radiotherapy for medulloblastoma in children: a perspective on current international clinical research efforts. Med Pediatr Oncol, 2002, 39, 99-108.
6. Gotzer MA, Janss AJ, Fung KM et al – TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumours. J Clin Oncol, 2000, 18, 1027-1035.
7. Herms J, Neidt I, Luscher B et al – c-myc expression in medulloblastoma and his prognostic value. Int J Cancer, 2000, 395-402 6. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M et al – Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. Nature, 2002, 415, 436-442.
8. Heckl, Aschoff A, Kunze S – Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. Cancer, 2002, 94, 3285-3291.
9. Kleihues P, Cavenee WK (eds) – Pathology and genetics of tumours of the Nervous System. Lyon: IARC (2000).
10. Ko JK, Cha SH, Choi BK, Lee JI, Yun EY, Choi CH. “ Hemorrhage Rates Associated with Two Methods of Ventriculostomy: External Ventricular Drainage vs Ventriculoperitoneal shunt procedure”. Neurol Med Chir(Tokyo).2014 Feb10.
11. Lo WB, Ramirez R, Rodrigues D, Solanki GA.”-Ventriculoperitoneal shunt disconnection associated with spontaneous knot formation in the peritoneal catheter”. BMJ Case Rep. 2013 May.
12. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B et al –

Current and futures strategies in interdisciplinary treatment of medulloblastoma, supratentorial PNET (primitive neuroectoderm tumours) and intracranial germ cell tumours in childhood. *Strahlenther Onkol*, 2001, 177, 447-461.

13. Mandiwanza T, Kaliaperumal C, Caird J. "Central brain herniation in shunted Dandy Walker cyst". *Childs Nerv Syst*. 2013 Jun.

14. Mattei TA, Salma A, Lin JJ. "Spontaneous bowel perforation from distal catheter leading to meningitis: a rare but frequently overlooked complication of ventriculoperitoneal shunts". *Pediatr Neurol*. 2013 Jun.

15. Matsubara T, Ayuzawa S, Aoki T, Ikeda G, Shii-gai M, Matsumura A. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. "Cerebral venous thrombosis after ventriculoperitoneal shunting: a case report". *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013 Nov 20.

16. Meier U, Stengel D, Müller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, Kiefer M, Eymann R, Schuhmann MU, Speil A, Weber F, Remenez V, Rohde V, Ludwig HC, Lemcke "Predictors of subsequent overdrainage and clinical outcomes after ventriculoperitoneal shunting for idiopathic

normal pressure hydrocephalus. *J.Neurosurgery*. 2013 Dec;73(6):1054-60.

17. Michaelis J, Kaletsch U, Kaatsch P – Epidemiology of childhood brain tumour. *Zentralbl Neurochir*, 2000, 61, 80-87.

18. Mulhern RK, Reddick WE, Palmer SL et al – Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss. *Ann Neurol*, 1999, 46, 834-841.

19. Radcliffe J, Bunin GR, Sutton LN et al – Cognitive deficits in long term survivors of childhood medulloblastoma and other non-cortical tumours: age dependent effects of whole brain irradiation. *Int J Dev Neurosci*, 1994, 12, 327-334.

20. Siffert J, Allen JK – Late effects of therapy of thalamic and hypothalamic tumours in childhood: vascular, neurobehavioural and neoplastic. *Pediatr Neurosurg*, 2000, 33, 105-111.

21. Гогорян С. Ф. и др. Опухоли головного мозга, сочетающиеся с гидроцефалией. В: Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, 2008, № 4, с. 39-42.

22. Wikipedia search.

## CHIMIOSENSIBILITATEA ŞI CHIMIOREZISTENŢA GLIOMULUI MALIGN. Reviu al literaturii

**Dan Lîsî – dr. şt. med., Valeriu Matcovschi – dr. hab. şt. med.,  
Valeriu Timirgaz – prof., dr. hab. şt. med., Grigore Zapuhlîh – prof., dr. hab. şt. med., director INN,  
Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie**

### Rezumat

Rezistența la diferite preparate farmaceutice este un fenomen bine cunoscut și a apărut ca concept pentru prima dată în privința rezistenței bacteriilor la antibiotice. Rezistența la preparate chimioterapice poate fi reprezentată prin mecanisme asemănătoare dar și totalmente independente, ceea ce denotă atât aspectul specific maladiei dar și un mecanism conservat în evoluția speciei. După cum s-a demonstrat în multiple studii, majoritatea cancerelor sunt susceptibile la chimioterapie într-o perioadă inițială, precum este și cazul gliomului malign. Ulterior survine recidiva tumorii, iar în cazul glioblastomului vorbim mai curând de reluarea creșterii după remisie. Preparatele chimioterapice uzuale cu efect antimetabolic și mutațional al ADN devin ineficace datorită unor mecanisme variate, unele mai bine cunoscute cum sunt reparațiile ale ADN, inactivarea preparatului anticanceros, alterarea sau eliminarea acestuia din celulă dar ș.a. Mecanismele studiate în principal pe teste de laborator al tumorilor recidivante, dar și studii prin inducerea chimiorezistenței la nivel de cultură *in vitro*, au elucidat diverse mecanisme atât la nivel celular cât și al organismului. Aceste studii devin tot mai larg utilizate și apreciate pentru efortul de a identifica factorii de răspuns la tratamentul anticanceros, de a determina pronosticul și în final pentru a putea administra un tratament specific atât maladiei cat și pacientului în cadrul așa numitei medicină personalizată.

**Cuvinte-cheie:** chimiorezistența, gliom, celule stem, *in vitro*

### Summary. Chemiosensitivity and chemioresistence of malignant glioma: Literature review

Resistance to various pharmaceutical preparations is a well-known phenomenon and has emerged as a concept for the first time with regard to bacterial resistance to antibiotics. Resistance to chemotherapeutic drugs can be represented either by similar or totally independent mechanisms, which denotes a specific aspect of the disease along with a mechanism preserved during the evolution. As has been demonstrated in many studies, most cancers are susceptible to chemotherapy, at an early stage, as is the case with malignant glioma. Subsequently, as for glioblastoma, the tumor recurrence occurs, and we rather speak of regrowth after remission. The most chemotherapeutic drugs are antimetabolites or susceptible cause DNA strand breaks, the effect of which is counteracted due to various mechanisms, some of which are well characterized such as DNA repair, drug inactivation, alteration or elimination out of the cell. Mechanisms mainly studied in laboratory

condition on relapsing tumors, or studies of chemoresistance selection cell clones in vitro, elucidated various mechanisms at both cellular and body level. These studies are becoming increasingly appreciated for the effort to identify markers to anticancer treatment, to determine prognosis, and ultimately to provide specific treatment for both the disease and the patient in the so-called personalized medicine.

**Key words:** chemoresistance, glioma, stem cells, in vitro

### Резюме. Хеморезистентность и Хемочувствительность злокачественной глиомы: обзор литературы

Хеморезистентность к различным фармацевтическим препаратам является широко известным явлением и впервые стало концепцией устойчивости бактерий к антибиотикам. Устойчивость к химиотерапевтическим лекарственным средствам может быть представлена либо с помощью аналогичных, либо полностью независимых механизмов, что указывает на специфический аспект заболевания наряду с механизмом сохраненным во время эволюции. Как было показано во многих исследованиях, большинство видов рака чувствительны к химиотерапии на ранней стадии, как в случае злокачественной глиомы. Впоследствии, как и для глиобластомы, происходит рецидив опухоли, и мы скорее говорим о разрастании после ремиссии. Химиотерапевтические препараты являются антиметаболитами или восприимчивые разрывы цепи ДНК, эффект которых противодействует из-за различных механизмов, некоторые из которых хорошо охарактеризованы, такие как восстановление ДНК, инактивация лекарственного средства, изменение или элиминация клетки. Механизмы, которые в основном изучались в лабораторных условиях на рецидивирующих опухолях, или исследования отбора клонов резистентных клеток к химиотерапии *in vitro*, выявили различные механизмы как на клеточном, так и на тканевом уровне. Эти исследования все более ценятся за усилия по выявлению маркеров для противоракового лечения, определению прогноза и, в конечном счете, к предоставлению конкретного лечения как болезни, так и пациента в так называемой персонализированной медицине.

**Ключевые слова:** хеморезистентность, глиома, стволовые клетки, *in vitro*

### Introducere

Glioblastomul reprezintă un cancer al sistemului nervos central cu cea mai mare rată a mortalității și o supraviețuire globală de până la 12-14 luni. Aplicarea tratamentului radioterapic și chimioterapic adjuvant în complement rezecției chirurgicale reprezintă standardul de aur în tratamentul glioblastomului, cu o rată de supraviețuire fără progresie de la 3 la 4 luni. Metodele cele mai recente de screening pre-operator, morfopatologice cu introducerea markerilor biologici ce permit identificarea alterațiilor genetice IDH 1 și 2, expresia MGMT, codelețiile 1p și 19q au permis ameliorarea pronosticului tumoral cu creșterea ratei de supraviețuire totală, dar nu și a ratei de supraviețuire fără progresie. În cazul tumorilor de gradul II și III, și IV după regresia lor ca răspuns la chimioterapia neo-adjuvantă, celulele tumorale reziduale sunt detectate în majoritatea cazurilor. Celulele tumorale care supraviețuiesc rămân latente ani de zile, înainte de a relua creșterea și a cauza recurența tumorii. Tumorile recurente fiind cauza principală a morbidității și mortalității pacientului cu glioblastom, problema actuală a oncologiei este determinarea susceptibilității celulelor canceroase reziduale sau latente la tratamentul chimioterapic. Studiile actuale sunt axate pe aspectul chimiorezistenței cât și a factorilor imuni, biochimici, electrice care pot influența răspunsul tumoral la tratamentul adjuvant.

### Analiza și rezultatele obținute

Principalele articole din literatură din ultimii 10

ani au fost selecționate cu o emfază pentru studii ale mecanismelor de chimiorezistență și testele examinate *in vitro* pe culturile de celule izolate de gliom uman. După un reviu al mecanismelor implicate au fost selecționate acele articole care s-au adresat problemei în liniile celulelor de gliom selectate pentru chimiorezistență. În total au fost selecționate 18 articole, atât divergențele cât și concluziile care s-au suprapus au fost scoase în evidență.

### Discuție

Au fost trecute în revistă principalele mecanisme responsabile de generarea chimiorezistenței la gliom.

**Mecanismele intrinsece.** Unul din cele mai răspândite mecanisme este inactivarea substanței xenobiotice: modificarea, degradarea sau atașarea la proteine sau alte molecule. Cele mai răspândite substanțe anticanceroase sunt pro-medicamente, substanțe metabolizate în celulă pentru a deveni clinic active. Atât activarea cât și inactivarea acestora este legată de interacțiunea cu sistemele bine cunoscute de detoxifiere cum sunt citocromul P450, glutathion-S-transferaza, uridin difosfo-glucuronoziltransferaza. CYP1A1 și CYP1A2 din ficat sunt capabile să metabolizeze pro-carcinogenele în carcinogene, astfel disfuncția sau creșterea nivelului de degradare a anticanceroaselor și eliminarea lor prin rinichi va duce la diminuarea eficacității acestora.

Deseori mecanismele de rezistență și însăși geneza cancerului sunt inter-dependente. Spre exemplu, proteina supresor a tumorii p53 (TP53) este respon-

sabilă pentru menținerea unui genom intact, denumită și gardianul genomului cu efect de promotor al apoptozei, este în mod constant absentă în tumorile agresive de tip glioblastom. Când această genă este non-funcțională sau mutată, iar cel mai des produsul inactiv al acesteia este acumulat în celulă, îi conferă celulei chimiorezistența prin lipsa inducerii apoptozei la efectele mutagenice ale preparatelor anticancerogene. În marea majoritate a glioblastomului, încă din primele faze ale maladii (peste 60%), această genă p53 este nonfuncțională.

Expresia enzimelor de detoxifiere a compușilor nocivi ca GST (glutathion-s-transferaza) este deseori mărită, ceea ce explică uneori creșterea chimiorezistenței.

**Preparatele antiangiogenice.** Dacă mecanismele de mai sus sunt elucidate în privința preparatelor anticancerogene clasice, mecanismele sunt diferite în privința preparatelor de ultima generație care acționează asupra căilor de semnalizare sau a receptorilor căilor de proliferare celulară. Este bine cunoscut efectul inițial de inhibiție și chiar devascularizare tumorală indusă de preparatele care inhibă receptorii EGFR (epidermal growth factor receptor) de pe membrana celulară a vaselor. În multe dintre cancerele această cale a EGFR este supraexprimată, atât prin creșterea numărului de receptori de pe membrana celulei, cât și prin expresia de receptori activi intrinseci fără a fi necesară legarea factorului de creștere. Majoritatea de gliome mixte, sau oligodendrogliome sunt cu receptori EGFR activi, ceea ce a servit drept propunerea de a administra inhibitori specifici de EGFR în al doilea rând de chimioterapie în caz de recidivă. Rezistența la aceste preparate este datorată, la rândul ei, de niște mecanisme inedite, prin alterarea a însăși locului de acțiune, deci a receptorilor EGFR sau a multiplicării acestora. Astfel, prin expresia genei NF-kb și a produsului acesteia survivină (BIRC5) a fost demonstrată implicarea în blocajul caspazei 3/7 inductoare de apoptoză. În mod normal, nu toate celulele vor exprima această proprietate, dar datorită heterogeneității tumorale și a comunicării interclonale această proprietate este generalizată pentru toată populația în interval de doar câteva luni [1].

Declanșarea răspunsului EGFR rezultă în activarea tirozin-kinazei (TK) din citoplasmă și a căilor de semnalizare următoare ca fosfatidil-inozitol 3-kinaza (PI3K) responsabile de proliferare, supraviețuire și metabolism celular. Unii markeri ai sensibilității cum sunt mutațiile în exonii 19 și 21 ai TK prezic un răspuns pozitiv la preparatele ce blochează EGFR sunt prezente în cancerul pulmonar, dar sunt practic absente în glioblastom, fapt ce ar putea explica lipsa răspunsului acestor preparate în astfel de tumori.

Un alt factor al rezistenței la aceste preparate ar fi însăși masa moleculară a acestora, ele fiind anticorpi cu masa moleculară relativ mare ceea ce împiedică trecerea lor prin bariera hemato-encefalică [2].

Una din mutațiile cele mai frecvente ale glioblastomului este pierderea genei (PTEN) fosfatazei și tenzin omolog de pe cromozomul 10, care se regăsește în aproximativ 40-50% de cazuri. PTEN face legătura dintre EGFR și căile de inhibiție ale proliferării PI3K, astfel reactivarea PTEN prin inhibiția produsului (mTOR, ținta rapamicinei la mamiferi) poate restabili eficacitatea inhibitorilor de EGFR [3].

În concluzie la utilizarea preparatelor ce inhibă EGFR atât ca regiment solitar sau ca agent de sensibilizare în combinație cu radioterapia, nici un studiu clinic nu a putut confirma eficacitatea acestora în cazul gliomului malign.

#### **Imunoterapia față de receptorii EGFRvIII**

Spre diferența de EGFR forma originală, EGFRvIII este exprimat în mod exclusiv în celulele cancerogene, fapt ce a determinat un interes spre a elabora o tactică de a bloca selectiv acest receptor. Una din tendințele moderne este imunoterapia sau vaccinarea contra tumorilor agresive, pentru a spori răspunsul imun al organismului față de tumorile rezistente. Pacienții cu gliom și expresia la nivel tumoral al EGFRvIII au fost imunizați cu o peptidă în combinație cu tratamentul pe bază de temozolomidă. Surprinzător, expresia EGFRvIII în tumorile recurente a fost diminuată, fapt ce ar putea fi explicat prin eradicarea celulelor sensibile din tumoare. Reluarea creșterii tumorii sugerează evaziunea imunologică cu continuarea proliferării datorită noului contingent de celule. O strategie de identificare a structurilor de control substanțiale (check-point) în proliferarea tumorală este actualmente în cercetare, cum ar fi factorul de transformare a creșterii din gliom (beta signaling transforming growth factor) [4].

#### **Rezistența prin efluxul preparatului anticanceros din celulă**

Unul din principalele procese fiziologice de detoxifiere cum eliminarea toxinei din celulă prin intermediul transportorilor ATP dependenți este responsabil de multiple rezistențe la preparatele chimioterapice. Un astfel de mecanism implică 3 transportori (MDR1-multidrug resistance protein, MRP1-multidrug resistance-associated protein, și BCRP Breast cancer resistance protein). Expresia MDR1 a fost determinată de 8 ori mai crescută în celulele stem de gliom în cultura de sferoizi în comparație cu țesutul primar de glioblastom, asociat cu un grad crescut de rezistență față de chimioterapie convențională cu doxorubicina, etopozida, carboplastina [5]. Studii precedente au evidențiat de asemenea creșterea

expresiei MDR1 în sferoizi și față de cultura pe strat atașat, fapt ce demonstrează selecția unor clone mai rezistente în cultura de sferoizi.

Acest mecanism se dovedește a fi selectiv nu doar față de culturile selectate dar și față de preparatul antichimioterapic. Inducerea și selecția chemorezistenței în linia de celule C6 a glioblastomului la șoarece față de doxorubicină și vincristină a determinat afinitatea preferențială a *mdr 1b* genei la vincristina, fiind și mai puțin eficace decât *mdr 1a* [6].

#### **Mecanismele de reparație ale ADN**

Efectul de principiu al anticanceroaselor este inducerea apoptozei în urma dereglării structurii ADN. Astfel preparatele ce conțin platină cum e cisplatina, induc interconecțiuni de ADN ce duc la deformarea structurii terțiare. Ca rezultat al acestor perturbări intră în joc mecanisme de reparație ale ADN, clasic reprezentate prin excizia perechilor de nucleotide cu recombinarea omologică. Aceste mecanisme compensatorii reprezintă o adaptare clasică a celulei, și în unele cancere aceste mecanisme sunt hiperexprimate, fenomen ce poate contribui la rezistența la drogurile anticanceroase. Agenții de alchilare induc la nivel de ADN alchilarea guaninei O6. Expresia excesivă a O6-metilguanină DNA metiltransferază cauzează o protecție a celulei față de acești agenți. Expresia genei *MGMT* sau statutul de demetilare a ADN care va favoriza expresia acesteia este utilizată în mod de rutină în unele clinici pentru a prezice eficacitatea la temozolomidă a glioblastomului. Studiile recente au demonstrat faptul genele *MGMT* metilate epigenetic reprezintă un factor favorabil la tratamentul antichimioterapic, asociat cu ratele de supraviețuire și a ratei de supraviețuire fără recidiva superioară [7]. Un interes deosebit reprezintă elaborarea unei strategii de inhibiție a expresiei *MGMT*.

#### **Cercetarea chimiorezistenței și a factorilor care le cauzează**

Una din principalele probleme ale studiului cancerului și a chimiorezistenței este eterogeneitatea populației canceroase. Prin selecția unor colonii rezistente la preparatele în cauză este vizată proprietatea de a se adapta la factorii nocivi. Această abordare presupune administrarea unor cantități subletale, în cele mai multe studii o doză de inhibiție a creșterii IC50 este administrată timp de aproximativ 2 ore populației de celule în cultură pentru a induce pe termen scurt o eventuală chimiorezistență. Prin aceste tehnici experimentatorii încearcă să anticipeze o eventuală chimiorezistență pentru a putea interveni prin metode țintite de contracarare.

Mai multe impedimente sunt clasic evocate în fața clinicianului și a experimentatorului.

Eterogeneitatea populației cu expresia doar a

unor tipuri în cultura respectivă. Diferențele de cultură sunt și ele capabile să inducă modificări de genotip și fenotip, care se distanțează de proprietățile tumorii în vivo. Culturile in vitro au tendința de a favoriza în funcție de proprietățile mediului doar unele subtipuri de celule, astfel în comparație cu țesutul in vivo ele sunt relativ omogene. Diferite modalități au fost propuse pentru a se apropia cât mai mult de condițiile ideale in vivo, în special culturi mixte 3D sau co-cultura cu celule conjunctive pentru a simula stroma tumorală, de asemenea culturi de țesuturi numite și organotipice. Culturile de țesuturi sunt în mod evident cele mai apropiate de a simula condițiile in vivo, dar apanajul de cercetări și metode de examinare sunt limitate în special la fluorescența microscopică pentru studiul calitativ.

Diferite tehnici sofisticate au fost propuse pentru a facilita interpretarea și a multiplica rezultatele fără a recurge la o tehnică laborioasă și în special este vorba despre cultura și dozajul prin microfluide a mediului și a substanțelor testate. Micromediul glioblastomului este unul din cele mai complexe, iar proprietățile mecanice denotă o densitate sporită celulară cât și proprietăți distincte care ar favoriza creșterea și invazivitatea tumorală. Nișa perivasculară și celulele stromale asociate reprezentate prin astrocite favorizează interacțiuni și semnalizări autocrine care promovează creșterea glioblastomului [8].

Studiile realizate pe celule de gliom supuse la tratamentul chimioterapic sunt extrem de variate, doar între anii 1966 și 1995 au fost raportate aproximativ 1643 de articole. Eficacitatea a fost descrisă în mod general pentru o concentrație de chimioterapie cu efect letal de 50% din populația de celule (LC50). Din tehnicile de cuantificare ale viabilității, testul colorimetric cu sărurile de tetrazoliu [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltrazolium bromidă] au fost cel mai des utilizate. Într-o metodă mai nouă de totalizare utilizând meta-analiză a acestor studii, s-a reușit transformarea rezultatelor pentru a calcula LC50 pentru toate studiile simulând testul colorimetric. Din contingentul de preparate anticanceroase principalele sunt redată mai jos, reprezintă valoarea LC50 în mg/l (10), actinomycin-D 0.042, vincristina 0.075, mitoxantrona 0.12, vinblastina 0.21, doxorubicina 0.29, diaziquone 0.76, cisplatina 1.1, metotrexat 1.1, citazin arabinozid 1.59, 5-fluorouracil 2.33, bleomicină 18.6, carboplatin 29.8, carmustina 37.0, nimustina 48.9, lomustina 76.7.

Din preparatele chimioterapice utilizate în mod de rutină în clinicile din West, se enumeră temozolomida, carboplatina (CBDCA), cis-platina (CDDP) și preparatele derivate ale nitrozureei ACNU. Într-un studiu clinic și experimental de tratament cu ACNU

și BICNU au fost examinate rata de supraviețuire și corelate cu expresia genei MGMT prin cuantificarea mRNA. Ulterior, două culturi de celule de gliom au fost supuse tratamentului atât cu ACNU cât și cu carboplatina, unde s-a demonstrat un efect de diminuare a expresiei MGMT pentru celulele tratate cu carboplatina. Mai mult decât atât, celule după tratamentul cu carboplatina au fost mai sensibile la a doua linie de tratament cu ACNU. Studiul clinic de asemenea corelează cu datele experimentale, arătând că rata de supraviețuire a fost mai mare la contingentul de pacienți tratați cu carboplatină. Aceste rezultate evidențiază rolul chimiorezistenței și mecanismele diverse care pot juca rol determinant în răspunsul tumoral. Carboplatina ar putea fi, după spusele autorilor indicată în prima linie datorită diminuării expresiei de MGMT [11].

Factorii care ar putea să influențeze chimiorezistența atât ca stimulant cât și ca inhibitori sunt foarte diverși, și deseori sunt ignorați. Unele tratamente concomitente s-au dovedit a fi, cel puțin in vitro, chimiosensibilizanti, cum ar fi administrarea de verapamil. De asemenea mai puțin studiat dar deseori speculat a fost tratamentul cu antiedematoase cerebrale cum este Dexametazonul. Pentru a diminua edemul malign asociat în special cu tumorile cerebrale maligne, tratamentul cu Dexametazon reprezintă o ultimă recurgere. O inițiere precoce cu Dexametazon a fost asociat de unele studii observaționale cu o rată de recidivă și progresie crescută. Pentru a evalua efectul concomitent al Dexametazonului cu cisplatina (CDPP) în cultura cu celule de gliom, linia de gliom C6 a fost incubată pentru 2, 24 și 72 ore cu o concentrație de LD50% de  $2 \times 10^{-5}$  M,  $5 \times 10^{-6}$  M, și  $7 \times 10^{-7}$  M CDDP în mod respectiv. Adăugarea de  $10^{-6}$  M de dexametazon a rezultat în dublarea numărului de celule care au supraviețuit la concentrația de CDDP  $5 \times 10^{-5}$  M pentru 72 ore de incubație. Efectul de protecție a Dexametazonului față de tratamentul chimioterapic a fost observat de asemenea la liniile de celule de rhabdomyosarcom TE671, celule de gliom uman T98G, spre deosebire de celule de gliom uman A172. Dexametazonul a redus de asemenea sensibilitatea C6 la carboplatina, doxorubicina, actinomicina D, metotrexat, fără a avea o influență asupra sensibilității față de vincristina, iradiere, 6-mercaptopurină sau tioguanină [12]. Efectul divers și impredictibil al dexametazonei ar merita o utilizare cu precauție, sau, în mod elective după o testare a sensibilității tumorii în cauză.

Eterogenitatea tumorală este practic sinonimă cu eterogenitatea față de tratamentul chimioterapic. Pe cât sunt de diverse metodele aplicate în inhibiția creșterii tumorale, pe atât răspunsurile sunt deseori contradictorii. Ultimele reușite în tratamentul anticanceros cum este terapia genică. Dar și răspunsul la tratamentul ge-

nic nu într-una corelează cu cel antichimioterapic. Pe o cultură de termen scurt de celule de gliom obținută din biopsii chirurgicale, au fost comparate rezultatele terapiei genice prin infectarea cu adenovirus recombinant urmat de administrarea de ganciclovir. Expresia timidin kinazei al virusului herpes concomitent cu ganciclovir a indus apoptoza în toate liniile de gliom, inclusiv și cele rezistente la CCNU. Predictibilitatea răspunsului la tratament adjuvant, fie chimioterapic, cu sensibilizare sau tratament prin terapie genică poate fi testat sau prin metoda de cultură sau prin utilizarea markerilor specifici de pronostic [13].

Dat fiind faptul că atât chimioterapia cât și iradierea tumorală vizează întreruperea secvenței normale sau desperecherea catenei de ADN, fapt ce duce la modificări iremediabile ale ADN și deci sistarea diviziunii celulare cu moartea ei, una din tactici propuse este compromiterea sistemului propriu zis de reparare cum este proteina Poli(ADP-riboza) polimerase sau PARP. Această proteină se atașează la locurile de rupturi ale catenei de ADN, generate de substanțele toxice. Inhibitorii PARP acționează independent de MGMT, și pot fi astfel utilizați în tumorile gliale cu MGMT gena metilată. Una din substanțe propuse este 3-Aminobenzamida care are drept acțiune potențierea selectivă a citotoxicității compușilor nitrozureei: nimustina, carmustina, lomustina și lomustina în 10 din 12 linii de celule de gliom. În contrast, 3-aminobenzamida nu a influențat efectul citotoxic al doxorubicinei, tenipozidei, vincristinei, camptotecina sau citarabina [14].

Spre deosebire de ceilalți potențatori ai chimioterapiei, PARPi a crescut sensibilitatea față de temozolomida nu doar în celule proliferante intens, ci și în celulele încet proliferante, acționând asupra ADN în faza pre-diviziunii [15].

Concentrația intracelulară de agent chimioterapic reprezintă un impediment major în eficacitatea acestuia. Cel puțin in vitro datele experimentale pe efecte de electroporabilizare și electrofor au testat modul de delivrare a genelor în interiorul citoplasmei prin microporii membranei celulare. Efectul citotoxic de combinare a agentului anticanceros și a stimulării electrice pe linia de celule C6 și gliom uman T98G a fost examinat in vitro. Stimularea electrică a crescut semnificativ toxicitatea bleomicinei de 1000 de ori. Acest efect de stimulare dispăruse când concentrația bleomicinei scăzuse la 100 pg/ml. Citotoxicitatea carboplatinei a fost ușor sporită la o doză înaltă de carboplatină, și practic nu a modificat efectul nimustinei hidrocloride (ACNU), etopozidei și vincristinei. Aceste rezultate indică faptul că combinația dintre bleomicină și electroforație este un candidat viabil pentru electrochimioterapie in vivo [16].

După ce au fost elucidate majoritatea mecanism-

lor responsabile de chimiorezistență și au fost etalate metodele de cultură și testing prechimioterapic care, după părerea noastră ar putea preveni lipsa răspunsului la tratament și s-ar încadra cel mai probabil în viitorul apropiat în conceptul medicinei personalizate, ne limităm la constatarea ca orice metodă utilizată nu este exclusivă și nu rezolvă problema globală a apariției chimiorezistenței. Ne amintim că chimioterapia în sine este primul factor de dezvoltare a chimiorezistenței, cu selecționarea unor tumori cu fenotip rezistent.

Pentru a depista principalele mecanisme afectate este necesar de a oglindi schimbările genetice declanșate la tratamentul chimioterapic. Astfel, autorii studiului de mai jos au investigat schimbările de ordin genetic la administrarea a ACNU pe celule C6 de gliom de șobolan, cu obținerea la distanță a unei linii rezistente. Analiza dintre linia de cultură chemorezistentă și cea originală a pus în evidență o expresie mărită de MGMT, după cum a fost subliniat în text anterior, dar și o creștere a expresiei prin cADN a 19 gene cât și o diminuare a expresiei de 16 gene. Aceste gene aparțin unor clase funcționale variate, în afara grupului de chimiorezistență. Astfel, diminuarea expresiei a c-kit, pleiotrofina, factor de creștere receptor alfa derivate din trombocite PDGFrA, proteina-22 a mielinei periferice, NG2 hondroitin sulfat proteoglican, care sunt inițial exprimate în celule de origine glială. Adițional sunt diminuate expresiile a GFAP, vimentinei și nestinei ceea ce reprezintă în totalitate o progresie spre un statut mai puțin diferențiat a gliomului [17].

**În concluzie:** cu sporirea diferitor mecanisme evaluate în achiziția unui fenotip agresiv al tumorii înaintea dar și în timpul tratamentului multimodal, se conturează un tablou tot mai complex al mecanismelor de rezistență datorat unor factori multipli, în special heterogeneității cancerului și a deficitului de rezistență al organismului. Abordarea acestei probleme este prin urmare și ea complexă, cu un rol aparte al medicinei personalizate pentru a acorda șansa unei remisii îndelungate și a evita generarea unor chimiorezistențe secundare.

### Bibliografie

1. Ciro Zanca, Frank Furnari. *Tumor heterogeneity contributes to resistance to anti-egfr therapy in glioblastoma*. Neuro-Oncology, Volume 18, Issue suppl\_6, 1 November 2016, Pages 52.
2. Roth P, Weller M. *Challenges to targeting epidermal growth factor receptor in glioblastoma: escape mechanisms and combinatorial treatment strategies*. Neuro-Oncology. 2014;16(Suppl 8):viii14-viii19.
3. Marie Y, Carpentier AF, Omuro AM, Sanson M, Thillet J, Hoang-Xuan K, Delattre JY. *EGFR tyrosine kinase domain mutations in human gliomas*. Neurology. 2005 Apr 26; 64(8):1444-5.
4. Gatson NT, Weathers SP, de Groot JF. *ReACT Phase II trial: a critical evaluation of the use of rindopepimut plus bevacizumab to treat EGFRvIII-positive recurrent glioblastoma*. CNS Oncol. 2016;5(1):11-26.
5. Nakai E1, Park K, Yawata T, Chihara T, Kumazawa A, Nakabayashi H, Shimizu K. *Enhanced MDR1 expression and chemoresistance of cancer stem cells derived from glioblastoma*. Cancer Invest. 2009 Nov;27(9):901-8.
6. Schott, B., Bennis, S., Pourquier, P., Ries, C., Londos-Gagliardi, D. and Robert, J. (1993), *Differential over-expression of mdrl genes in multidrug-resistant rat glioblastoma cell lines selected with doxorubicin or vincristine*. Int. J. Cancer, 55: 115–121.
7. Dong X., Liu R., Chen W. *Correlation of promoter methylation in MGMT gene with glioma risk and prognosis: A meta-analysis*. Mol. Neurobiol. 2014.
8. Rape A, Ananthanarayanan B, Kumar S. *Engineering Strategies to Mimic the Glioblastoma Microenvironment*. *Advanced drug delivery reviews*. 2014;0:172-183.
9. Li S, Kennedy M, Payne S, Kennedy K, Seewaldt VL, et al. (2014) *Model of Tumor Dormancy/Recurrence after Short-Term Chemotherapy*. PLoS ONE 9(5): e98021.
10. Wolff JE<sup>1</sup>, Trilling T, Mölenkamp G, Egeler RM, Jürgens H. *Chemosensitivity of glioma cells in vitro: a meta analysis*. J Cancer Res Clin Oncol. 1999 Aug-Sep;125(8-9):481-6.
11. Tanaka S<sup>1</sup>, Kobayashi I, Utsuki S, Oka H, Yasui Y, Fujii K. *Down-regulation of O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene expression in gliomas by platinum compounds*. Oncol Rep. 2005 Nov;14(5):1275-80.
12. Wolff JE<sup>1</sup>, Denecke J, Jürgens H. *Dexamethasone induces partial resistance to cisplatin in C6 glioma cells*. Anticancer Res. 1996 Mar-Apr;16(2):805-9.
13. Maleniak TC<sup>1</sup>, Darling JL, Lowenstein PR, Castro MG. *Adenovirus-mediated expression of HSV1-TK or Fas ligand induces cell death in primary human glioma-derived cell cultures that are resistant to the chemotherapeutic agent CCNU*. Cancer Gene Ther. 2001 Aug;8(8):589-98.
14. Winter S<sup>1</sup>, Weller M. *Poly(ADP-ribose) polymerase-independent potentiation of nitrosourea cytotoxicity by 3-aminobenzamide in human malignant glioma cells*. Eur J Pharmacol. 2000 Jun 16;398(2):177-83.
15. Tentori L, Portarena I, Bonmassar E, Graziani G. *Combined effects of adenovirus-mediated wild-type p53 transduction, temozolomide and poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor in mismatch repair deficient and non-proliferating tumor cells*. Cell Death Differ. 2001;8:457–469.
16. Horikoshi T<sup>1</sup>, Naganuma H, Ohashi Y, Ueno T, Nukui H. *Enhancing effect of electric stimulation on cytotoxicity of anticancer agents against rat and human glioma cells*. Brain Res Bull. 2000 Mar 15;51(5):371-8.
17. Nakagawa T<sup>1</sup>, Kubota T, Ido K, Sakuma T, Matsuda K. *Gene expression profiles of 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU)-resistant C6 rat glioma cells*. J Neurooncol. 2006 Sep;79(3):271-9.

---

## STUDII CLINICE

---

### IMPLEMENTAREA TEHNOLOGIILOR LASER ÎN TRATAMENTUL TUMORILOR CEREBRALE

**Valeriu Timirgaz – dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie**

*069283120, timirgaz@mail.ru*

**Artur Cauia – neurochirurg,  
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie**

*069039485, arturmdl@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 glioame cu grad mic de malignizare (grad I-II) și 9 glioame 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. Implementation of laser technologies in treatment of brain tumors

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. Внедрение лазерных технологий в лечении опухолей головного мозга

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 современным стандартам принятым во всем мире. Нейрохирургические операции выполненные с использованием лазера, проведенные с апреля 2014 по февраль 2015 в нейрохирургической клинике ИИИН 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 интратуморальных опухолей, нейроонкология, хирургическая техника

**Introducere.** În practica neurochirurgicală, laserul poate fi considerat un instrument suplimentar pentru îmbunătățirea tehnicilor convenționale sau chiar o nouă metodă de tratare a unor leziuni cerebrale. 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 anatomiche 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 a INN au fost efectuate 29 intervenții chirurgicale de ablație a gliomelor cerebrale cu aplicarea tehnologiei laser. Rezultatele examenelor histologice au determinat 9 gliome cu grad de malignizare I-II, 6 gliome cu grad de malignizare III (gliome anaplastice) și 8 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 lo-

calizarea, dimensiunile și particularitățile de creștere a tumorii, la fel și despre implicarea structurilor cerebrale adiacente, gradul de vascularizare tumorală, reacțiile perifocale, prezența componentului chistic, 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 chirurgicale, 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 "urme 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 nuclee 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 că-

ruia 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 infiltrare 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 infiltrează centrele funcționale sau vitale.

**Discuții.** Astfel, sub influența fascicolului de laser are loc distrugerea selectivă a țesutului tumoral cu asigurarea 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 glioame 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*).

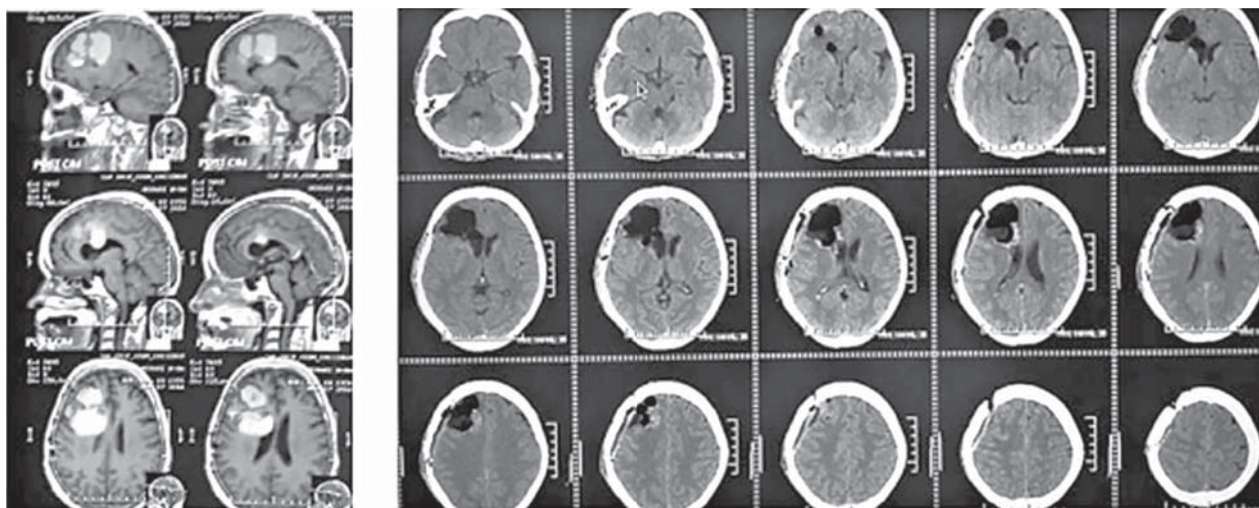


Fig. 1. Imagini pre- și postoperatorii după ablația tumorii gliale de lob frontal pe dreapta

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. Tratamentul cu laser menține bariera hematoencefalică deschisă timp de 4-6 săptămâni, oferind o fereastră terapeutică de oportunitate de a livra medicamente chimioterapeutice direct în "țintă". Acest lucru este important deoarece cele mai multe medicamente chimioterapeutice nu pot trece bariera hematoencefalică, limitând opțiunile de tratament pentru pacienți cu tumori cerebrale. Nu în ultimul rând trebuie remarcat efectul bactericid la expunerea radiațiilor 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. Lasez 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 Histopatological effect of the CO2 versus the KTP laser on the brain and spinal cord: a canine model // *Neuro surgery*.–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. нейрохірург. журн.* – 2001.– № 2. – С.38.

---

## CAZURI CLINICE

---

### HAMARTOM HIPOTALAMIC.

#### Caz clinic

Maria Moldovanu<sup>1</sup>, Anna Miron<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Medic imagist, Centrul Diagnostic German,

<sup>2</sup> Medic specialist neurologie pediatrică, epileptolog, doctor în medicină, compartimentul Neurologie pediatrică, spitalul Judeţean de Urgenţă „Sf. Ioan cel Nou”, Suceava, România

068639039, moldmari@gmail.com, anna.miron@yahoo.com

#### Rezumat

Este prezentat un copil, băiat de 8 ani diagnosticat de la vârsta de 6 ani cu epilepsie focală prezentată prin convulsii gelastice. La Investigarea prin Rezonanţă Magnetică cerebrală multiplanară s-a depistat o tumefiere bine delimitată în regiunea inferioară a hipotalamusului, cu implicarea corpului mamilar drept, cu semnal identic materiei cenuşii în toate secvenţele, imagistic caracteristic pentru hamartom hipotalamic.

**Cuvinte-cheie:** hamartomul hipotalamic, rezonanţa magnetică nucleară, imagistica

#### Summary. Hypotalamic hamartoma. Case report

We present a case of boy 8 years old diagnosed from the age of 6 years with focal epilepsy presented by gelastic seizures. On Magnetic Resonance Imaging of the brain, there was a well-defined mass in the inferior region of the hypothalamus, with the involvement of the right mammary body, showing isointensity on T1W images and hyperintensity on T2 W images compared with to the gray matter in all sequences, characteristic for hypothalamic hamartoma.

**Key words:** hypothalamic hamartoma, MRI, gelastic seizures

#### Резюме. Гамартома гипоталамуса. Клинический случай

Представлен 8 летний мальчик с диагнозом: очаговая эпилепсия, припадки в виде приступов неконтролируемого смеха или плача (геластические атаки). При МРТ головного мозга определяется опухоль нижней части гипоталамуса с вовлечением правого сосцевидного тельца, с четким контуром, сигналом идентичным серому веществу, с характеристиками соответствующими гипоталамической гамартоме.

**Ключевые слова:** гамартома гипоталамуса, ядерный магнитный резонанс, диагностика

---

**Introducere.** Hamartomul hipotalamic reprezintă o malformație congenitală rară cu aspect tumoral, ce se manifestă cu un spectru de simptome clinice precum: pubertate precoce, convulsii gelastice și tulburări de comportament [1]. Această leziune s-a dovedit a fi cauza intrinsecă a crizelor epileptice diencefalice. Hamartomul hipotalamic reprezintă proliferarea neoplazică a țesutului cerebral compus din neuroni, celulele neurogliale, fibre nervoase în proporție și distribuție polimorfă [2]. Imagistic se prezintă prin tumefiere bine delimitată pe conturul inferior al hipotalamusului, cu semnal izointens în secvențele T1W și hiperintens în secvențele T2 W și FLAIR, comparativ cu materia cenușie. Localizarea clasică a procesului patologic favorizează stabilirea diagnosticului. Dimensiunile hamartomului hipotalamic pot varia și pot fi ușor omise la examinările prin Rezonanță Magnetică de rutină. Din acest motiv, aplicarea unor secvențe

cu rezoluție înaltă este indicată la pacienții cu astfel de convulsii sau pubertate precoce. Investigarea prin Rezonanță magnetică 1, 5T sau 3T este metoda de elecție pentru diagnosticarea acestei maladii.

Hamartomul hipotalamic este o leziune care de obicei nu are tendință de creștere, dar simptomatologia poate progresa. Pubertatea precoce centrală poate fi tratată medicamentos sau chirurgical [6]. Tratatamentul chirurgical este indicat pacienților cu epilepsie farmacorezistentă. Tipul tratamentului chirurgical (rezecție) sau gama knife este ales în dependență de morfologia leziunii [4].

**Anamneza.** Debutul crizelor de la 2 ani, cu zâmbet forțat sau râs, frecvența 1-2, durata ~ 20 secunde. De la 2 la 6 ani fără tratament antiepileptic, crizele gelastice au crescut în frecvență, semiologia a evoluat. Prezintă pubertate precoce manifestată prin: creșterea libidoului, masturbarea observată de la 2 ani.

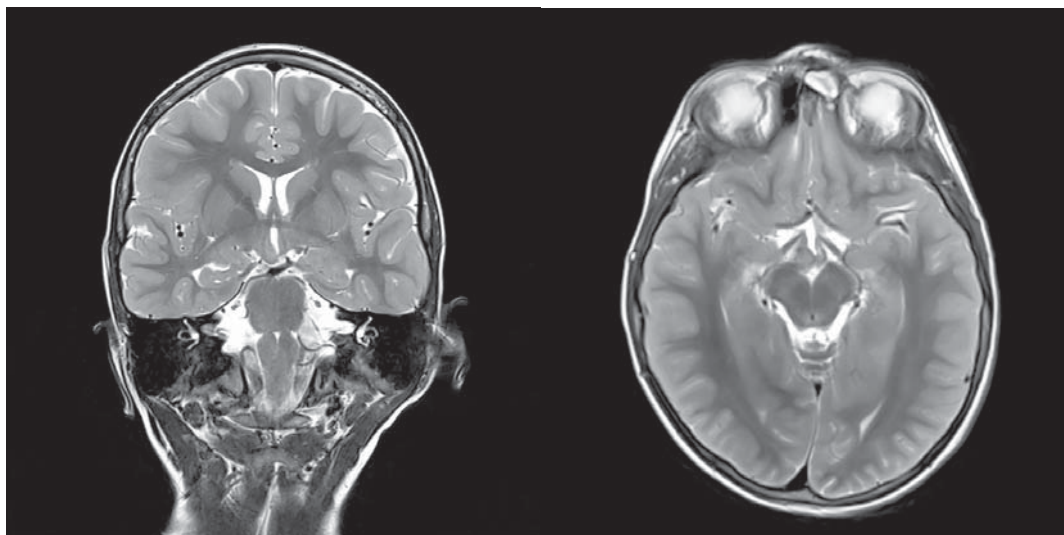


Fig. 1. IRM T2WI în plan coronar și axial prezintă formațiune bine delimitată în regiunea corpului mamilar drept

Deficit de atenție și tulburare comportamentală, prin agresiune ce se agravează din decembrie 2015.

**Semiologia crizelor convulsive:**

Crize gelastice Tip I: pacientul simte începutul crizelor prin sentiment de fericire, cu dorință de a râde, care poate fi suprimat dar nu complet, frecvența de aproximativ 10 pe zi, durata 5-10 secunde.

Crize gelastice Tip II: pacientul simte începutul crizelor, forțează zâmbetul sau râde, senzații epigastrice neplăcute: greață, dureri abdominale; frecvența de aproximativ 14 pe zi, durata ~10-20 secunde.

**Anamneza medicamentoasă.** Pacientului i s-a administrat:

**Sirop Timonil**, în perioada Iunie 2015 până în mai 2016, cu efect de lipsă a convulsiilor pe o perioadă de 5 luni, după care crizele au reapărut în Noiembrie, cu intensificarea frecvenței.

**Levetiracetam, sirop** – agravarea tulburărilor de comportament, agresivitate.

**Lamotrigina** – a dus la agravarea stării, creșterea frecvenței crizelor până la 20 pe zi.

**Depakine**, sirop – persistența crizelor, cu diminuarea frecvenței până la 10 pe zi.

**Medicația actuală:**

**Lamotrigin** – 7, 5-0-5 mg/zi, cu scăderea dozei.

**Depakine, sirop** – 4-0-4 ml/ zi, cu creșterea dozei.

La investigarea prin RMN multiplanar la sistemul de 3T Siemens Skyra s-au aplicat secvențe cu rezoluție înaltă, în plan coronar pe regiunea talamusului și hipocampusului. Pe imagini se determină o formațiune bine delimitată în regiunea corpului mamilar drept cu semnal izointens cortexului cerebral în secvențele T1W și hiperintens în secvențele T2W de 6x9 mm (fig.2), sugestiv unui hamartom hipotalamic.



Fig. 2. IRM T1WI prezintă formațiune bine delimitată (săgeată) în regiunea corpului mamilar drept cu semnal izointens cortexului cerebral în secvențele T1W

**La EEG intercritic** (în afara crizei): Traseu electroencefalografic corespunde vârstei, organizare fiziologică, intermitent pe traseu descărcări paroxistice epileptiforme cu aspect de complex vârf undă temporal pe stânga, complexe vârf undă occipital bilateral, temporo-occipital pe stânga, activitate theta în derivațiile centrale suprapusă cu activitate polimorfă delta. Probele de stimulare nu modifică traseul.

**EEG critic** (în criză): Activitate ritmică epileptiformă cu aspect de vârf undă în derivațiile centrale și centro-parietale pe dreapta, unice complexe vârf undă temporal pe dreapta, durata 10-15 secunde.

În urma unui examen complex, în plan de tratament, s-a luat decizia de a efectua termocoagularea stereotactică a hamartomului hipotalamic. În urma

tratamentului chirurgical, starea copilului cu ameliorare, fără nici un deficit neurologic.

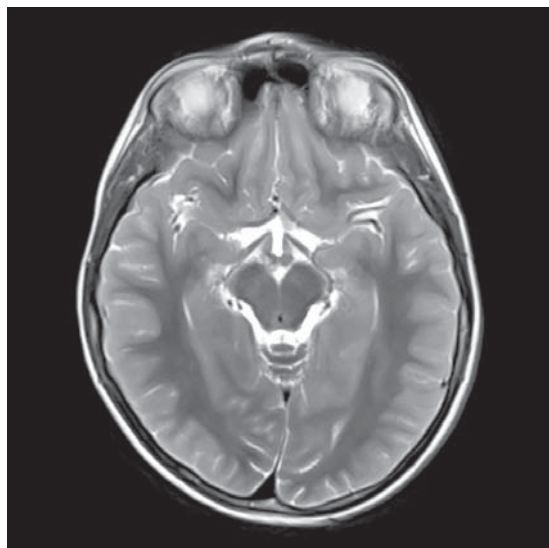


Fig. 3. IRM T2WI postoperatoriu în plan axial prezintă defect cicatricial în regiunea corpului mamarilor drepte

Actual, copilul nu mai prezintă crize convulsive. La EEG de după intervenția efectuată, nu se determină descărcări paroxistice epileptiforme.

**Concluzii.** Evaluarea complexă a pacienților cu crize gelastice, permite depistarea precoce a leziunilor caracteristice ale hipotalamusului și aplicarea

tratamentului corespunzător. Localizarea clasică a procesului patologic favorizează stabilirea diagnosticului, iar Investigarea prin Rezonanță Magnetică 1, 5 T sau 3T este metoda de elecție pentru diagnosticarea acestei maladii. Selectarea corectă a tipului de tratament efectuat pacienților cu hamartom hipotalamic duce la eliberarea pacienților de crize gelastice și restabilirea confortului personal și social.

#### Bibliografie

1. Salee S., Said A.: "Lesion of the Hypothalamus: MR Imaging Diagnostic Features" *RadioGraphics* 27:1087–1108, 2007.
2. Consalvo D, Seifer G, Kauffman M. "Clinical spectrum and difficulties in management of hypothalamic hamartoma in a developing country" *Acta Neurol Scand* 118: 313–319, 2008.
3. Dogan I., Turan A.: "Magnetic Resonance Imaging of Hypothalamic Hamartomas" *EPOS* 10. 1594/eocr2015/C-2123.
4. Drees C, Chapman K, Prenger E. "Seizure outcome and complications following hypothalamic hamartoma treatment in adults: endoscopic, open, and Gamma Knife procedures" *Journal of Neurosurgery*, /Vol. 117 / No. 2: Pages 255-261, Aug 2012.
5. Hypothalamic hamartoma *Radiopedia.org*.
6. Harrison V., Oatman O., Kerrigan J.: "Hypothalamic hamartoma with epilepsy: Review of endocrine comorbidity" *Epilepsia*, 58 (Suppl. 2):50–59, 2017.

## INDUCEREA STĂRILOR MODIFICATE DE CONȘTIINȚĂ PRIN DIVERSE TEHNICI DE NEUROSTIMULARE. PERSPECTIVE TERAPEUTICE

Ion Moldovanu<sup>1,2</sup> – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Alexandru Cernei<sup>2</sup> – rezident USMF,

Cristina Verdeș<sup>2</sup> – rezident USMF,

Anastasia Siminenco<sup>2</sup> – rezident USMF,

Victor Vovc<sup>2</sup> – dr. hab. în șt. med., prof. univ.

<sup>1</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

#### Rezumat

Starea modificată de conștiință (SMC) este un fenomen care prezintă un interes major în special pentru neuroștiințele moderne. Efectul terapeutic al acestui fenomen este bine cunoscut grație răspândirii lui în cultura orientală. În această lucrare s-a reușit inducerea SMC utilizând tehnicile moderne de neurostimulare: stimulare sonoră binaurală și stimulare transcraniană electrică cu curent continuu. La 50 – 55% din voluntarii sănătoși s-au obținut SMC. Această abordare poate amplifica esențial eficiența tratamentelor în cadrul neurostimulării la pacienții neurologici în special în durerea cronică.

**Cuvine-cheie:** inducerea stărilor modificate de conștiință, stimularea sonoră binaurală, stimularea transcranială cu curent continuu, estimarea profunzimii stărilor modificate de conștiință

**Summary. Induction of Altered State of Consciousness by Various Neurostimulation Techniques. Therapeutic Perspectives**

Altered State of Consciousness (ASC) is a phenomenon of major interest especially for modern neurosciences. The

therapeutic effect of this phenomenon is well known due to its spread in Oriental culture. In this work, ASC induction was successfully achieved, using modern neurostimulation techniques: binaural sonor stimulation and transcranial direct current stimulation. About 50 - 55% of healthy volunteers achieved ASC. This approach can substantially enhance the effectiveness of treatments using neurostimulation in neurological patients, especially in chronic pain.

**Key words:** induction of altered states of consciousness, binaural stimulation, transcranial direct current stimulation, estimation of the depth of altered states of consciousness

**Резюме: Индукция измененного состояния сознания различными методами нейростимуляции. Терапевтические перспективы**

Феномен измененного состояния сознания (ИСС) представляет большой интерес, особенно для современной нейронауки. Терапевтический эффект этого явления хорошо известен благодаря его распространению в восточной культуре. В этой работе продемонстрирована возможность индукции ИСС с помощью современных методов нейростимуляции: бинауральной звуковой стимуляции и транскраниальной стимуляции постоянным током. До 50 - 55% здоровых добровольцев достигли ИСС. Этот подход может существенно повысить эффективность лечения с использованием нейростимуляции у неврологических пациентов, особенно при хронической боли.

**Ключевые слова:** индукция измененных состояний сознания, бинауральная звуковая стимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током, оценка глубины измененного состояния сознания

### Introducere

Fenomenul conștiinței este una din cele mai mari probleme științifice care a fost și este o enigmă atât a filosofiei și psihologiei secolelor trecute, devenind acum, în secolul XXI, marea provocare a neuroștiințelor moderne [1]. Modificările stărilor de conștiință (tranza, extazul, meditația, hipnoza și altele) erau din cele mai vechi timpuri în centrul atenției în culturile și religiile orientale, fiind induse prin diverse metode. Conștiința obișnuită se considera ca fiind o slabă și limitată versiune a potențialelor superioare ale ființei umane, de aceea extazul religios indus prin diverse tehnici era considerat un fenomen divin – o valoare supremă în ritualurile și ceremoniile religioase orientale. Alt aspect important al stărilor de transă este aspectul lor terapeutic. De menționat că experiența enormă acumulată de secole în vederea tratamentului diferitor maladii prin utilizarea stărilor de transă și extaz nu a fost încă suficient analizată și valorizată de medicina modernă occidentală.

În cultura occidentală a fost lansat conceptul de stări modificate de conștiință (SMC), care a fost introdus de către Arnold M. Ludwig în 1972, definindu-o ca „orice stare mentală de conștiință, indusă de diverse manevre fiziologice, psihologice, sau agenți farmacologici, care pot fi recunoscute în mod subiectiv de către însuși individ (sau de către un observator obiectiv al individului), reprezentând o abatere suficientă în experiența subiectivă sau funcționarea psihologică, de la anumite norme generale pentru un individ în starea de veghe [2].

Există o diversitate mare de SMC în existența umană, începând cu tranza minoră a vieții cotidiene și continuând cu diferite aspecte clinice (fenomenul conversiei isterice și disocierii isterice), sau cele religios-culturale (stările de extaz șamanic și alte tipuri de transe religioase – stări spirituale), meditația, hipnoza, stările de transă induse de muzică, nemaivor-

bind de diverse droguri și substanțe psihotrope [3,4]. Stările modificate de conștiință realizează o conexiune foarte intensă și puternică psiho-fizilologică, cu efecte terapeutice majore, efecte, deocamdată insuficient utilizate în medicina modernă [5,6].

Aceasta impune necesitatea de a găsi modalități mai simple de inducere în SMC în scop terapeutic, utilizând metode moderne. Tratamentul nemedicamentos actualmente prezintă o prioritate cu tendință mondială și presupune utilizarea unui set de tehnici și abordări în domeniul medical, care să contribuie la îmbunătățirea stării de sănătate a populației.

Neurostimularea este un capitol nou în tratamentul bolilor neurologice, iar efectele metodei de stimulare transcraniană cu curent electric continuu și stimularea sonoră binaurală prezintă un interes special pentru inducerea stărilor modificate de conștiință.

SMC în tratamentul diverselor maladii neurologice și somatice sunt pe larg utilizate în cultura orientală, deoarece în afară de tradițiile religioase, inducerea SMC este în același timp un tratament și o profilaxie a diverselor maladii. Pentru populația occidentală tehnicile orientale sunt mai puțin adecvate, deoarece atât ritmurile vieții cotidiene, cât și dexteritățile ce țin de utilizarea propriului corp (pozițiile yoga, respirația specifică, concentrarea de durată, etc) sunt mai puțin coerente cu psiho-fiziologia omului occidental.

În literatura de referință nu am găsit nici o sursă care ar descrie utilizarea neurostimulării pentru inducerea SMC, cu excepția lucrării lui [7] care au utilizat tDCS pentru a amplifica efectul unei forme de meditație (mindfulness) la voluntarii sănătoși care practicau meditația.

Ipoteza noastră în această lucrare constă în ideea că SMC poate fi indusă prin metode tehnice cu mult mai simple decât cele tradiționale orientale, utilizând posibilitățile tehnicilor de neurostimulare, tehnici frecvent aplicate în strategiile terapeutice moderne:

stimularea sonoră binaurală și stimularea transcraniană cu curent continuu.

### Scopul și obiectivele lucrării

Scopul acestei lucrări este cercetarea posibilității inducerii Stărilor Modificate de Conștiință (SMC) prin aplicarea stimulării transcraniane cu curent electric continuu (tDCS)<sup>1</sup> și stimulării sonore binaurale (SSB) la voluntarii sănătoși.

Principalele obiective ale cercetării sunt:

- Evidențierea persoanelor sensibile, disponibile de a avea stări modificate de conștiință și a persoanelor insensibile la inducerea stărilor modificate de conștiință
- Studiu comparativ a persoanelor sensibile la neurostimulare care au avut SMC în comparație cu efectul placebo.

### Material și metode

Studiul a fost efectuat în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Chisinau, secția „Cefalee și Tulburări Vegetative”, catedrei de Neurologie a USMF pe perioada lunilor 2014-2016 pe un lot de 18 voluntari sănătoși (10 de gen feminin și 8 – masculin) cu vârsta între 22 – 25 ani.

#### Criterii de includere în studiu:

1. Voluntari sănătoși,
2. Consimțământul și acordul participantului,
3. Cooperanți,
4. Emisfera dominantă cea dreaptă.

#### Criterii de excludere:

1. Persoane cu anamneză de episoade epileptice,
2. Afecțiuni organice cerebrale,
3. Patologii somatice decompensate,
4. Necooperanți,
5. Tulburări emoționale severe.

### Metode de investigație și designul cercetării

Studiul a fost compus din 3 etape:

1) **Etapa pre-stimulare** – testarea psihologică pentru a exclude persoane cu tulburări de personalitate și posibile tulburări psihiatrice latente. În același timp testarea psihologică a permis de a stabili anumite tipuri de personalitate și posibila influență a lor asupra sensibilității persoanelor la inducerea SMC. Pentru testarea psihologica s-au folosit următoarele teste și scale psihometrice: Chestionarul simptomatic SCL-90, Scala Experienței Disociative DES 28, Testul Tulburărilor de Personalitate DSM-5, forma scurtă, Scalele de depresie Beck, de anxietate Spielberger (rezultatele testării vor fi publicate în următorul articol ce va urma).

2) **Etapa de stimulare:** fiecare voluntar trece anumite etape în conformitate cu protocolul de stimulare cu consecutivitatea randomizată a procedeelelor de stimulare:

a) Stimulare transcraniană cu curent continuu (tDCS);

b) Pseudo-stimulare transcraniană cu curent continuu (tDCS) placebo;

c) Stimulare sonoră binaurală (SSB);

d) Pseudo-stimulare sonoră binaurală (SSB) placebo.

Parametrii neurostimulării:

a) Stimulare sonoră binaurală: diapazonul de frecvență 1-13 Hz (alfa, teta, delta). Au fost utilizate sunetele binaurale propuse de compania Idoser. Durata SSB 30 min. Efectul placebo: stimulare auditivă – sunetul ploii timp de 30 de minute.

b) Stimulare transcraniană cu curent continuu (tDCS): curent electric continuu; intensitatea 2 mA; timpul de expunere 30 min; tipul stimulării- anodal; dimensiunile electrozilor 4 x 5 cm; locul de amplasare al electrozilor de stimulare – anodul în punctul de sistem F3 10-20 EEG, catodul – regiunea supraorbitală. Pseudo-stimularea sau Stimularea Placebo – în cadrul aceleiași paradigme experimentale (30 min) era realizată prin stimularea reală doar timp de 30 secunde, ca ulterior aparatul se deconectează în scopul de a simula efectele locale la punctul de impact (parestezie).

3) **Etapa post-stimulare – Aplicarea chestionarului 5D-ASC îndată după finalizarea stimulării.** Pentru colectarea datelor referitoare la sensibilitatea către ambele modalități de neurostimulare și modul în care persoanele au trăit SMC s-a aplicat „Chestionarul-Scala 5-Dimensională de Evaluare a Stărilor Modificate de Conștiință” (5D-ASC-5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale) [8], - care este un raport de evaluare a experiențelor subiective ale SMC la subiecții cercetați, a gradului de modificare a conștiinței. Inventarul Stărilor Modificate de conștiință 5D-ASC conține 94 de întrebări, grupate pe 5 scale: 1. *Oceanic Boundlessness* - imensitate oceanică. Această scală descrie stare de fericire indusă de experiența SMC, contopire cu eul propriu și lumea înconjurătoare, eliberare de limitele timpului și spațiului. Reflectă experiența mistică sau religioasă; 2. *Dread of Ego Dissolution* – groază de dizolvare a Eului. Reflectă starea de neliniște datorată propriei dizolvări sau izolării de la sine și de la lumea înconjurătoare; 3. *Visionary Restructuration* – restructurarea fantezistă. Descrie restructurarea percepției vizuale, fenomene halucinatorii vizuale și sinestezii; 4. *Auditory Alterations* – modificări auditive. Scală cuantifică modificările percepției auditive, halucinațiile auditive; 5. *Vigilance Reduction* - reducerea vigilenței. Scală cuantifică nivelul de relaxare, somnolență, oboseală.

### Rezultate obținute

1) **Stimularea sonoră binaurală vs efectul placebo**

În scopul evaluării posibilităților inducerii SMC cu ajutorul stimulării sonore binaurale studiului au fost supuși 18 voluntari sănătoși.

<sup>1</sup> tDCS – din engleză: *Transcranial Direct Current Stimulation*



Voluntarii au fost repartizați în 2 grupuri: 1. Grupul persoanelor care au răspuns la stimulare prin inducerea SMC (Lotul N1) – 9 persoane (valoarea medie a scorului conform inventarului 5D-ASC > 10%, ce corespunde cu > 10 mm a scalei vizual analogice de 100 mm, echivalent la 100%); 2. Grupul persoanelor care nu au răspuns la stimulare prin inducerea SMC (Lotul N2) – 9 persoane (valoarea medie a scorului conform inventarului 5D-ASC < 10%).

**2. Analiza rezultatelor conform testului 5D-ASC**

Au fost evaluate efectele stimulării sonore binaurale în Lotul N1 asupra inducerii SMC în comparație cu efectul placebo prin intermediul criteriului t-Student.

În cadrul Lotului N1 s-au obținut următoarele rezultate în urma stimulării sonore binaurale și stimulării cu placebo:

Tabelul 1

**Compararea efectului stimulării sonore binaurale și placebo în inducerea SMC în la grupul de voluntari sensibil la inducerea SMC conform clasificării 5D-ASC**

Scală	Sunete binaurale (n=9) X <sub>1</sub> ± ES <sub>1</sub>	Placebo (n=9) X <sub>2</sub> ± ES <sub>2</sub>	P <sub>1,2</sub>
OBN	33,69±9,51	7,28±4,41	*
DED	34,86±4,95	12,85±6,23	**
VRS	31,50±9,05	13,75±11,85	*
AUA	22,06±7,25	2,03±1,24	*
VIR	57,73±5,87	22,17±9,65	**

\*p<0.05, \*\*p<0.01

OBN – imensitate oceanică, DED – groază de dizolvare a Eului, VRS – restructurarea fantezistă, AUA – modificări auditive, VIR – reducerea vigilenței.

Observăm o diferență semnificativă cu prevalență numerică a scorului pe toate cele 5 scale ale inventarului 5D-ASC pentru stimularea sonoră binaurală comparativ cu placebo.

Astfel au fost observate diferențele statistic semnificative dintre posibilitățile inducerii SMC prin neurostimulare cu ajutorul sunetelor binaurale în comparație cu efectul placebo.

**3. Stimularea transcraniană cu curent continuu (tDCS) vs efectul placebo.**

După evaluarea rezultatelor integrale, s-au delimitat două grupuri:

- 1) grupul subiecților care au răspuns la stimulare tDCS (N=10), valoarea medie pentru testul 5D-ASC > 10%.

- 2) grupul subiecților care nu au răspuns la stimulare tDCS (N=8), valoarea medie pentru testul 5D-ASC < 10%.

Grupul subiecților care au răspuns la stimulare tDCS (5D-ASC) include 10 voluntari, care au înregistrat următoarele date, conform scalelor prezentate mai jos.

Tabelul 2

**Rezultatele obținute la calcularea mediei punctajelor și eroarea standard la analiza celor cinci scale ale testului 5D-ASC, pentru grupul care a fost sensibil la tDCS și pentru stimularea placebo**

Scalele 5D-ASC	tDCS (n=10) X <sup>1</sup> ±ES <sup>1</sup>	Placebo (n=10) X <sup>2</sup> ±ES <sup>2</sup>	p 1,2
OBN	26,03±8,89	4,37±3,67	*
DED	26,29±10,64	7,11±5,40	ns
VRS	29,00±9,58	11,7±9,41	ns
AUA	8,23±2,28	1,82±0,99	ns
VIR	41,90±4,27	11,08±8,60	*

\*p<0,05 ; ns – diferențe ne semnificative statistic.

Grupul de persoane care a fost sensibil la stimularea tDCS a fost comparat cu placebo, astfel se observă o diferență a valorilor mediilor în favoarea stimulării tDCS, pe toate cinci scale ale testului 5D-ASC. Pe dimensiunile OBN și VIR diferențele au fost semnificative în favoarea subiecților sensibili la stimulare tDCS, care au obținut o medie mai mare, comparativ cu placebo.

Astfel, datele obținute au confirmat ipoteza noastră de la care am pornit. Din numărul total de subiecți 50–55 % au intrat în SMC după SSB și tDCS.

**Discuții**

Conform ipotezei lui Dittrich [8] indiferent de modul de inducție SMC întrunesc caracteristici comune care pot fi descrise pe cinci dimensiuni majore stabile. Analizând datele din *tabelele 1 și 2*, rezultă clar tendința subiecților care au fost sensibili la SSB și la tDCS și au intrat în SMC de a prezenta punctaje mult mai mari pe toate cinci scale ale testului 5D-ASC, comparativ cu placebo.

Inducerea eficientă a stărilor modificate de conștiință necesită intervenții multidimensionale (prezentate mai jos în *fig. 1*) care includ stimuli senzo-informaționali și modalități de a influența excitabilitatea structurilor corticale și subcorticale [9].

Tonurile binaurale, ca stimuli senzo-informaționali, servesc drept informație cu potențial de modificare a stării de conștiință pentru sistemul activator reticulo-talamic extins, care ulterior modifică nivelul de excitație, focusarea atenției și nivelul de vigilență (elemente definitorii a conștiinței ca atare). Aplicate împreună cu alte tehnici senzo-informaționale, instrumente condiționale psiho-sociale, și program educațional special, tonurile binaurale pot permite diverse aplicații benefice ale stărilor modificate de conștiință.

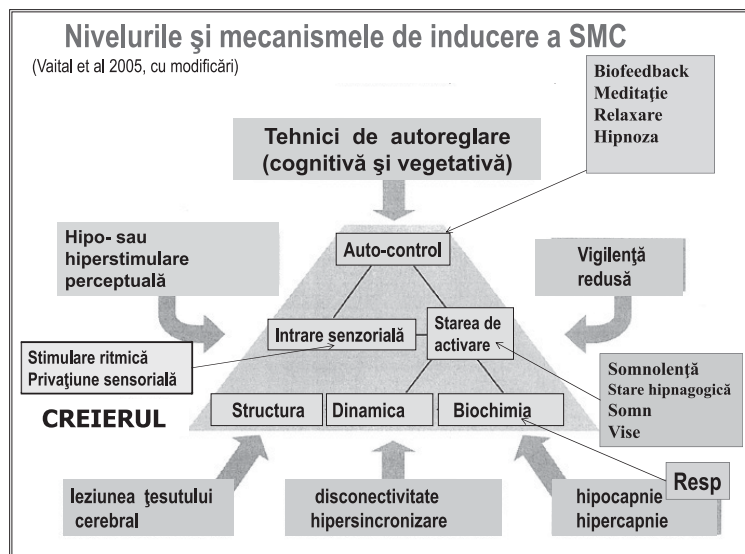


Fig. 1.

Pe de altă parte este cunoscut faptul că stimularea transcraniană cu curent continuu poate schimba semnificativ excitabilitatea structurilor corticale și a induce schimbări în funcționarea cerebrală, inclusiv SMC.

În prima parte a acestui studiu s-a analizat posibilitatea inducerii stărilor modificate de conștiință cu ajutorul stimulării sonore binaurale la voluntarii sănătoși.

În partea a doua s-a demonstrat eficacitatea inducerii SMC prin stimularea transcraniană cu curent continuu. Mecanismul de inducere a SMC în cazul acesta este acțiunea nemijlocită a curentului continuu asupra neuronilor creierului și ca rezultat SMC.

Rezultatele obținute au demonstrat concludent, că neurostimularea prin aceste două procedee care au la bază mecanisme neurofiziologice diferite au avut efect similar – inducerea SMC.

Accesibilitatea relativă a metodelor folosite în studiul nostru de a induce aceste stări poate permite o dezvoltare ulterioară a cercetărilor în acest domeniu cu rezultate concludente în tratamentul non medicamentos a unui spectru larg de maladii neurologice și în special a sindroamelor aglice.

Investigația noastră este deocamdată unica publicație la acest capitol, în care prin metode de neurostimulare (SSB și tDCS) a fost indusă SMC.

Potențialul terapeutic binecunoscut al SMC în general, capacitatea lor de a induce o resetare a programelor cerebrale, detaliat analizată anterior [5,6] – toate acestea pot amplifica esențial eficiența metodelor de neurostimulare, în special a tDCS.

### Concluzii

1. Datele obținute în rezultatul stimulării sonore binaurale și stimulării transcraniane cu curent continuu au confirmat posibilitatea inducerii stărilor modificate de conștiință prin utilizarea acestor proceduri.

2. Inducerea stărilor modificate de conștiință prin

metodele aplicate a fost obținută doar la -50 - 55% din numărul total de subiecți.

3. Analiza structurii stărilor modificate de conștiință prin folosirea testului 5D-ASC obținute prin metodele menționate a demonstrat o deosebire esențială (o modificare de conștiință mai profundă) și statistic concludentă în comparație cu controlul placebo.

### Bibliografie

- Chalmers D. J. Conscious Mind: In search of a fundamental theory. Oxford Univ. Press. 1996.
- Ludwig, A. H. (1972). Altered states of consciousness. In C. T. Tart (Ed.), Altered states of consciousness 9pp.11-24). New York: John Wiley.
- Eliade M. Le Chamanisme et les Techniques archaïques de l'extase. 1974.
- Frey R. J. Dissociative disorders. In The Gale Encyclopedia of Medicine. 2nd Edition (5 Vol.). 2001.
- Moldovanu I. Victor V. „Resetarea” psihofiziologică supranormală - fenomen indus de starea modificată de conștiință: o nouă ipoteză a neurologiei funcționale. În. Materialele Congresului VII al fiziologilor din Republica Moldova. Fiziologia și Sănătatea. Chișinău, 2012, pp.115 -128.
- Moldovanu M, Vovc V, O nouă dimensiune conceptuală a neurologiei funcționale: stările modificate de conștiință. Buletinul Academiei și Științe 2015, p45 -55.
- Bashar W. Badran et al., A Double-Blind Study Exploring the Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) to Potentially Enhance Mindfulness Meditation (E-Meditation), *Brain Stimulation* (2016), <http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.brs.2016.09.009>.
- Dittrich, A, Lamparter, D, Maurer, M. A short introduction. Zurich, Switzerland: PSIN PLUS; 2010. 5D-ASC: Questionnaire for the assessment of altered states of consciousness.
- Vaitl D., Gruzelier J., Jamieson G. A. et al. Psychobiology of Altered States of Consciousness. Psychological Bulletin. 131(1). 2005. 98-127.

## VARIA

## ANESTEZIA GRAVIDEI CU MALFORMAȚIA ARNOLD-CHIARI

Victor Cojocaru – prof. univ., dr. hab. șt. med., șef catedră,

Anatolie Cotelnic – conf. univ., dr. în șt. med.,

Adriana Zmeu – medic rezident,

Olga Oriol – medic rezident,

Ilie Bragarenco – medic rezident,

IP USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Anesteziologie și Reanimatologie Nr.2

Tf.-078996355, *emil:adriana11.05@mail.ru*

**Rezumat**

Malformația Arnold-Chiari este o tulburare neurologică gravă ca consecință partea de jos a creierului coboară prin gaura mare occipitală, crește presiune la nivelul creierului și coloanei vertebrale, cauzând multe simptome.

**Cuvinte-cheie:** malformația Arnold-Chiari, anesteza epidurală, TIVA, decompresia chirurgicală, sarcină, naștere, LCR, insuficiența istmico-cervical, operație cezariană

**Summary. Anesthesia of a pregnant woman with Arnold-Chiari malformation**

Chiari Malformation (Arnold-Chiari) – is a serious neurological disorder where the bottom part of the brain, the cerebellum, descends out of the skull and crowds the spinal cord, putting pressure on both the brain and spine causing many symptoms. Some people have large herniations with no symptoms; while others have small herniations with severe symptoms. Signature symptom is a severe headache in the back of the head brought on by straining, coughing etc. Symptoms are due to compression of brain and spinal tissue, disruption of the natural flow cerebrospinal fluid, and increased pressure in the brain.

**Key words:** Chiari Malformation (Arnold-Chiari), rahidiana anesthesia, TIVA, pregnancy, childbirth, LCR, cervical insufficiency-istmico, caesarean

**Резюме. Анестезия беременных женщин с аномалией Арнольд-Киари**

Аномалия Арнольд-Киари – редкая врожденная патология, описанная в 1891 году профессором патологии Н. Chiari, характеризующаяся опущением миндалин мозжечка и продолговатого мозга через большое затылочное отверстие, которое может вызвать вестибуло-мозжечковые, бульбарные и двигательные нарушения.

**Ключевые слова:** аномалия Арнольд-Киари, декомпрессии хирургии, беременности, родах, ликвора, кесарева сечения

**Introducere**

Malformația Arnold-Chiari este o patologie rară congenitală, caracterizată prin prolabarea amigdalelor cerebeloase și măduva spinării prin gaura mare occipitală, care ar putea provoca schimbări vestibulo-cerebeloase, bulbare, tulburări motorii [1,5], *fig. 1*.

Patologul austriac la sfârșitul sec. al 19-lea a descris așa-numitele malformații Chiari I, II și III. Mai târziu alți cercetători au adăugat la clasificare malformația Chiari IV. Clasamentul descrie gravitatea afecțiunii, cea mai gravă formă fiind IV, tipurile III și IV sunt foarte rare [2].

- Tipul I – este cel mai frecvent, de obicei, asimptomatic în copilărie, dar poate fi însoțit de dureri de cap și simptome cerebeloase.

- Tipul II – este însoțit de mielomeningocel lombar și determină apariția paraliziei parțiale sau totale

sub defectul spinal. Față de tipul I această formă se acompaniază de dizlocarea vermixului cerebelos și ale trunchiului cerebral (acestea vor hernia și ele prin foramen magnum).

- Tipul III – Provoacă simptome neurologice severe. Este asociat de encefalocel occipital.

- Tipul IV – Caracterizat prin lipsa dezvoltării cerebelului, de obicei incompatibil cu viața.

De obicei sarcina nu are nici un efect asupra bolii, dar în timpul efectuării manevrei Valsalva în perioada de dilatare, se poate deteriora în mod semnificativ simtomatologia neurologică, până la pierderea conștiinței [1,3].

Deoarece boala în sine nu afectează cursul sarcinii și al nașterii, diagnosticul se bazează pe neuroimagingul metoda de preferință RMN [2].

Tratamentul malformației este adesea simptoma-



Fig. 1. Autorul – [online-diagnos.ru/illness/d/anomaliya-arnolda-kiari](http://online-diagnos.ru/illness/d/anomaliya-arnolda-kiari)

tic conservator. În hidrocefalia severă poate necesita decompresiune chirurgicală sau impunerea şunturilor [4].

Calmarea durerii în timpul travaliului: pentru această categorie de femei, trebuie să fie exclusă perioada de expulzie prin diverse metode. Cel mai binevenit este indicată sedarea intravenoasă. Anestezia epidurală poate fi efectuată numai după decompresia chirurgicală [2,5]. În cazul efectuării anesteziei epidurale, fără decompresiune prealabilă, poate agrava semnificativ simptomatologia bolii și există riscul hernierii a structurilor prin foramen magnum cu rezultat nefavorabil [2]. Anestezie pentru operația cezariană: TIVA cea mai favorabilă. Anestezia loco-regională este posibilă numai după decompresia chirurgicală, din cauza riscului ridicării presiunii și hernierea structurilor în foramen magnum [1,3,5].

**Scopul lucrării:** de a studia manifestările clinice, evaluarea riscului preanestezic și metodele optime de anestezie la parturientele cu malformația Arnold-Chiari.

#### Caz clinic

Pacienta cu vârsta de 38 de ani. Data internării 25.01.2017.

Diagnosticul la internare: Sarcină 37–38 săptămâni. Sarcina – 5, nașterea – 2, AOC (cezariană, în 2008, două avorturi medicamentoase). Insuficiență istmico-cervicală – cu suturarea colului uterin. Mioapie gravă. Anomalia Arnold-Chiari tip II cu afectarea circulației LCR la nivelul foramen magnum.

Boala s-a manifestat în timpul adolescenței cu dureri de cap și uneori o ușoară amorțeală a mâinilor. Nu s-a adresat la medic.

Prima sarcină în anul 1999 a decurs favorabil, cu dureri de cap rare, amețeli dimineața și „rău” în transport.

S-a permis nașterea fiziologică. În timpul perioadei de expulzie s-a efectuat anestezia epidurală. Nașterea a decurs fără complicații. Scorul Apgar la copil

8/8, fără anomalii congenitale. A doua zi după naștere, lăuza a dezvoltat mialgie insuportabilă în regiunea occipitală și paretală, greață, senzație de amorțeală în mâini. A fost diagnosticată cu durere de cap post-puncțională, a urmat tratament medicamentos eficient. A fost externată în a 5-a zi după naștere într-o stare satisfăcătoare, fără careva plângeri.

La 2 luni, după naștere din cauza stresului psiho-emoțional, alimentației insuficiente, pentru o perioadă de 6-7 zile, pacienta a pierdut cunoștința. A fost internată în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie al Republicii Moldova.

Pe baza datelor RMN-ului a fost diagnosticat: Anomalie Arnold-Chiari tip II cu circulație defectuoasă LCR la nivelul foramen magnum.

Pacientei i-a fost indicat tratamentul conservator cu antidepressive și AINS, după care s-a remarcat o ameliorare a stării generale.

În 2008, a dat naștere celui de al doilea copil prin operația cezariană, anestezia – TIVA. În perioada postoperatorie pacienta a avut următoarele plângeri: mialgie insuportabilă, greață, vomă, amorțeala mâinilor.

În anul 2010, se repetă RMN: fig. 2,3.

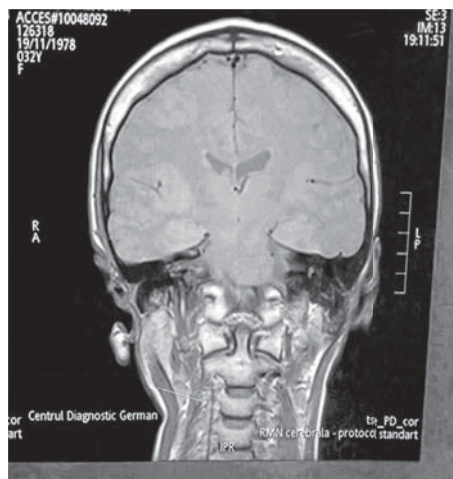


Fig. 2.

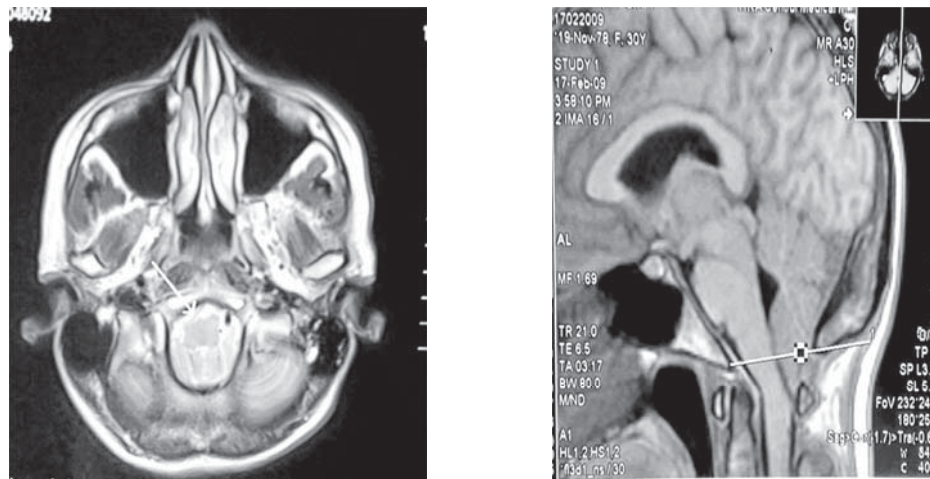


Fig. 3.

**Descrierea.** amigdalele sunt la 12 mm sub foramen magnum, și comprimarea joncțională a părții cervicale a coloanei vertebrale medulare fără semne de mielopatie la compresiune. Compresiunea ventriculului IV. Asimetria cornului anterior al ventriculelor laterale ale creierului (P-5 mm, 9 mm-A), fără a schimba circulația LCR. Semne de creșterea presiunii intracraniene este absentă. Asimetria diametrului arterelor vertebrale A > P în segmentele V4, V3, V2. Hiperostoză a bolții craniene.

**Concluzie.** Arnold-Chiari tip II. Asimetria diametrului arterelor vertebrale A > P în segmentele V4, V3, V2. Hiperostoză a bolții craniene. Asimetria cornului anterior al ventriculelor laterale ale creierului (P-5 mm, 9 mm-A), fără a schimba circulația lichidului cefalorahidian.

Se internează pe 25 decembrie la a treia sarcină. Având în vedere necesitatea de a evita perioada de expulzie, anomalia Arnold-Chiari tip II, insuficiența istmico-cervicală, miopie gravă 2, AOC cu cicatrice pe uter, finisarea sarcinii a fost indicată prin operație cezariană. După consultarea pacientei, anesteziologul a recomandat anestezia TIVA, de risc ASA III.

Înainte de inducție pe masa de operație, pacienta a fost poziționată în decubit lateral stâng 30° pentru prevenire SVC.

Hemodinamica stabilă: TA -115/80 mm Hg Ps 74 bătăi/min, Sa O<sub>2</sub> - 99-100%.

Premedicația intravenoasă: atropină, 0,5 mg; si-bazon 5 mg; – secvența de inducție rapidă care cuprinde tiopental natriu – 300 mg + 0,2 mg fentanil; mioplegia – ditilin – 100 mg; tub de intubație traheală № 7,5; fără dificultăți tehnice și pierderi. Modul de ventilație mecanică VC= 560 ml; FiO<sub>2</sub> – 50%. Peste 4 minute, se extrage un copilăș, stare satisfăcătoare, scorul Apgar 8/8. Anestezia – Menținerea: ketamin – 100 mg; fentanil - + 0,2 mg; mioplegie – trakrium 25 mg.

Parametrii hemodinamici stabili TA = 120-130

mm Hg; Ps 74-80 bătăi/min; Sa O<sub>2</sub>= 99-100%; infuzie perioperatorie de 1000 ml: Sol. NaCl 0,9%, 500 ml dintr-o soluție 5% de Glucoză, 15 U de oxitocină.

Pierderea de sânge a fost de 800 ml. Durata operației 37 de minute. La detubare a fost respirație spontană adecvată, recuperarea tonusului muscular și a conștiinței. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații.

Terapia de perfuzie, simptomatice (uterotonice, analgezice), terapia antitrombotică (Arikstra 2,5 mg), antibacteriană (ceftazidima 1gr. – 2 gr. ori pe zi). Stimularea motilității intestinale (Neostigmine 0,05% – 1 ml) a fost realizată. Parametrii de laborator în limite normale. Reclamații și simptome ale sistemului nervos, în perioada postoperatorie nu au fost. Pacienta a fost externată în ziua a 6-a după intervenția chirurgicală.

### Concluzii

1. Anomalia Arnold-Chiari poate decurge sub masca diverselor patologii – mialgie, distonie asteno-vegetativă, gestoze precoce la femeile gravide.

2. Foarte important de diagnosticat la timp, anamneza completă pentru a identifica contraindicații la alegerea unei metode de anestezie.

3. Din cauza riscului crescut de progresie a simptomelor neurologice și apariția unor complicații severe în timpul nașterii fiziologice, precum și a anesteziei loco-regionale, este necesar consultarea și implicarea unui neurolog la alegerea metodei nașterii, precum și consultarea medicului anestezișt în timpul consultației primare la nivelul prespitalicesc.

### Bibliografie

1. Авраменко Т.В., Шевченко А.А., Гордиенко И.Ю. Мальформация Арнольда-Киари. Пренатальные и клинические наблюдения. Вестник ВГМУ. 2014. Т. 13. № 2. С. 87-95.
2. Ramsis F. Ghaly, Kenneth D. Candido, Ruben Sauer, and Nebojsa Nick Knezevic. Anesthetic manage-

ment during Cesarean section in a woman with residual Arnold-Chiari malformation Type I, cervical kyphosis, and syringomyelia. *SurgNeurol Int.* 2012. № 3. P. 26. doi: 10.4103/2152-7806.92940.

3. Лобзин С.В., Юркина Е.А. Краниовертебральные аномалии: принципы систематизации, теории возникновения, клинические проявления (обзор литературы). *Вестник Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова.* 2014. Т. 6. № 4. 2014. С. 86-93.

4. Шифман Е.М., Куликов А.В., Лубнин А.Ю. Анестезия и интенсивная терапия у беременных с мальформацией Арнольда-Киари. Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. [www.ARFpoint.ru](http://www.ARFpoint.ru) ФЭМБ Минздрава РФ. М. 2015 С. 199-205.

5. Chiari Malformation: An Overview. 2012 C&S Patient Education Foundation.

## ANESTEZIA SPINALĂ ÎN OPERAȚIILE OBSTETRICALE ȘI GINECOLOGICE

**Victor Cojocaru – prof. univ., dr. hab. șt. med., șef catedră,**

**Anatolie Cotelnic – conf. univ., dr. în șt. med.,**

**Adriana Zmeu – medic rezident,**

**Olga Oriol – medic rezident,**

**Ilie Bragarenco – medic rezident,**

**IP USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Anesteziologie și Reanimatologie Nr.2**

*Tf.-078996355, email:adriana11.05@mail.ru*

### Rezumat

Anestezia loco-regională blochează transmiterea nervoasă a durerii în acea regiune a corpului supusă actului operator. Se realizează prin injectarea de anestezic local în proximitatea nervilor care deservește regiunea respectivă.

**Cuvinte-cheie:** anestezia spinală, anestezie loco-regională, parturienta, complicații, dereglări

### Summary. Spinal anesthesia in obstetric and gynecological surgery

Spinal anesthesia is a blockade of all types of somatic and autonomic sensitivity, including muscle relaxation and regional sympathectomy. Spinal anesthesia is widely used worldwide in clinics with obstetric-gynecological profile.

**Key words:** spinal anesthesia, pregnancy, cesarean section

### Резюме. Спинальная анестезия в акушерстве и гинекологии

Спинальная анестезия представляет собой блокаду всех типов соматической и вегетативной чувствительности, включая миорелаксацию и региональную десимпатизацию. Спинальная анестезия широко используется во всем мире в клиниках акушерско-гинекологического профиля.

**Ключевые слова:** спинальная анестезия, беременность, кесарево сечение, гинекологическая хирургия

### Introducere

Anestezia spinală reprezintă prin sine o blocadă a tuturor tipurilor de sensibilitate somatică și vegetativă, cuprinzând o miorelaxare și desimpatizare regională [1,2].

### Scopul lucrării

1. Informarea pacientelor despre avantajele și dezavantajele anesteziei rahidiene.

2. Influența anesteziei spinale asupra pacientelor obstetricale și ginecologice, indicațiile și contraindicațiile.

3. Identificarea complicațiilor posibile, cele mai frecvent efecte fizice ale organismului la anestezia spinală.

### Material și metodă

Această lucrare este un studiu prospectiv realizat pe un lot de pacienți, din IMSP IM și C pe perioada de timp 2013-687; 2014-780; 2015-717. Intervențiile aplicate grupului de studiu au fost în număr de 4: operații cezariene, operații ginecologice, operații reconstructive de col și vagin, laparoscopii.

**Ca toate metodele de analgezie anestezia rahidiană are avantajele și dezavantajele sale [2,4,6,7]:**

**Etapele parcurse în efectuarea rahianesteziei [3,5,6,7,8]:**

- vizita preanestezică (examenul general, examenul local, explicarea pe scurt a procedurii, precizarea indicațiilor și contraindicațiilor).

Avantaje	Dezavantaje
<ul style="list-style-type: none"> <li>- executarea rapidă a procedurii.</li> <li>- costul este scăzut.</li> <li>- cantitatea de analgezice folosite redusă (de medicamente).</li> <li>- analgezia rapidă și eficientă.</li> <li>- relaxarea musculară deplină.</li> <li>- riscul scăzut de intubare dificilă.</li> <li>- riscul scăzut de aspirație conținut gastric.</li> <li>- fără agenții depresori din anestezia generală.</li> <li>- plan emoțional-primul contact cu nou-născutul.</li> <li>- scăderea pierderilor prin hemoragie sub anestezia lombo-regională.</li> <li>- scade incidența evenimentelor trombo-embolice.</li> <li>- contracții uterine adecvate.</li> <li>- efectul minim asupra fătului.</li> <li>- restabilirea postanestezică de scurtă durată.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- instalarea bruscă, cu posibile episoade de hipotensiune arterială.</li> <li>- durata limitată în timp.</li> <li>- posibilitatea apariției cefaleei post puncția durală și a altor complicații.</li> </ul>

- premedicația.
- rehidratarea (Ser fiziologic 500-100 ml).
- așezarea în poziție corectă a pacientei.
- puncția durală.
- injecție lentă a anestezicului (1 ml-sec).
- culcarea parturientei (în general în decubit lateral stâng) se chestionează parturienta cu privire la apariția senzației de căldură însoțită de parestezii, senzație de picior greu, imposibilitatea ridicării picioarelor, se instruește parturienta să nu ridice capul până în postoperator (evitarea cefaleei postrahianestezie).
- supravegherea pacientei: ECG, TA, Ps, SpO<sub>2</sub>, temperature, combatere a bradicardiei (atropină), hta (perfuzie), sedare (2,5-5 mg diazepam).
- supravegherea în postoperator (hidratare corectă).

#### **Poziția parturientei în timpul puncției [7,8,10,12]:**

- Poziție șezândă, la marginea mesei operatorii, cu capul flecsat spre torace, umerii înclinați înainte.
- Decubit lateral stâng, cu flecsare a genunchilor spre abdomen și capul spre torace (poziție comodă a pacientei, cu o pernă sub cap).
- Repere: apofizele spinoase, creasta iliacă (linia Tuffier – corespunde spațiul intervertebral L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>).

#### **Incidente și accidente ale anesteziei locoregionale [7,9]:**

- Complicații apărute în timpul efectuării anesteziei loco-regionale:
  - Probleme tehnice în timpul puncției spațiului epidural sau subarahnoidian;
    - Probleme legate de calitatea și durata blocului neuraxial;
    - Prurit cutanat.
  - Greăță și vomă, determinate:
    - hipoxia SNC;
    - supraactivitatea sistemului parasimpatic;
    - efectele secundare ale adjuvanților;
    - combinarea factorilor expuși.

- Dereglări respiratorii:
  - bloc motor înalt și anestezie spinală „totală”;
  - depresie a centrului respirator drept consecință a acțiunii opioizilor și preparatelor sedative;
  - ischemie a centrului respirator;
- Dereglări a circulației sanguine:
  - bradicardie și hipotonie arterială;
  - stop cardiac;
  - sincope vazovagale;
  - aritmii.
- Reacții alergice.

#### **Complicații tardive ale anesteziei locoregionale [2,3,7,9]:**

- Complicații neurologice și posttraumatice:
  - cefalee;
  - dereglări neurologice tranzitorii;
  - sindrom al „cozii de cal” (retenție de urină, incontinență fecală, abolire a sensibilității perineale, pierderea funcției sexuale);
  - dereglări ischemice a măduvei;
  - lezarea traumatică a măduvei;
  - lezarea traumatică a rădăcinii măduvei;
  - hematoame ale canalului rahidian;
  - dureri în spate, legate cu lezarea legamentelor.
- Complicații septice:
  - spondilită;
  - absces epidural;
  - meningită;
  - arahnoidită;
  - activarea herpesului latent.

#### **Complicații îndepărtate ale anesteziei locoregionale [3,5]:**

- Arahnoidită aseptică;
- Chisturi subarahnoidale și intramedulare;
- Formațiuni de volum.

#### **Contraindicații absolute pentru anestezia locoregională [1,7,9]:**

- Refuzul pacientei de la anestezia regională ;
- Lipsa celor necesare pentru aplicarea anesteziei regionale și contracararea complicațiilor ei (oxigen, mașină de anestezie, sac Ambu, soluții pentru infuzie, mijloace necesare pentru efectuarea anesteziei generale și a procedurilor de reanimare);
- Hemoragia și hipotensiunea arterială;
- Coagulopatiile congenitale și dereglările sistemului de coagulare ;
- Trombocitopenia și/sau trombocitopenia sub 50000;
- Tratamentul cu anticoagulante;
- Sepsis;
- Bacteriemia;
- Infecția, trauma ori tumoarea în regiunea puncției;
- Procesele organice intracraniene, bolile sistemului nervos central;
- Alergia la anestezicele locale;
- Vagotonie pronunțată, sincope în anamneză, AV-blocade, sindromul slăbiciunii nodulului sinuzal;
- Sindrom de stres pronunțat la făt (prolabare de cordon, bradicardie prelungită și pronunțată la făt).

#### Contraindicații relative pentru anestezia loco-regională [9,10,11,12]:

- Situație extremă și lipsa de timp pentru pregătirea parturientei și manipulării;
- Malformații la făt, moartea antinatală la făt;
- Labilitatea psihică și emoțională a parturientei;
- Neuropatie periferică;
- Boli demielizante a SNC;
- Boli psihice ale parturientei;
- Nivelul de intelect jos al parturientei (oligofrenie etc.);
- Tratament cu heparină în doze profilactice;
- Tratament cu aspirină;
- Refuz al brigăzii chirurgicale de a opera parturienta conștientă;
- Deformație pronunțată a coloanei vertebrale;
- Traume ale coloanei vertebrale.

#### Analizele statistice efectuate în IMSP IM și C pe parcursul anilor 2013-2015:

Tabelul 1

#### Datele statistice privind anestezia rahidiană efectuată pe parcursul 2013-2015

Nr.	Tipul intervenției	2013	2014	2015
1.	Operații cezariene	473	578	576
2.	Operații ginecologice	158	152	136
3.	Operații reconstructive (col, vagin)	54	49	4
4.	LSC	2	1	1

#### Complicațiile în caz de anestezie spinală:

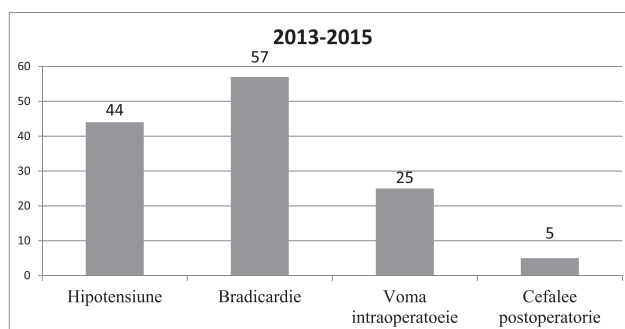


Fig. 1. Complicațiile apărute în timpul și după anestezia spinală în IMSP IM și C pe parcursul anilor 2013-2015

#### Concluzii

1. Indicația de anestezie pentru intervențiile obstetrico-ginecologice sunt individuale ținând cont de:

- ✓ Patologia maternă preexistentă;
- ✓ Patologia obstetricală;
- ✓ Gradul de urgență al intervenției ;
- ✓ Experiența și gradul de calificare ale anestezistului ;

2. Pe parcursul anesteziei la operația cezariană apariția complicațiilor este inevitabilă. Facem tot posibilul pentru prevenirea lor și tratamentul la timp.

3. Legea prevede ca parturienta să fie informată despre complicațiile posibile cu fixarea despre aceasta în fișa de observație.

Tactica anesteziei la operația cezariană va ține cont de interesele mamei și a fătului. În caz de complicații severe totul se va efectua în interesele mamei.

1. Rata cefaleei poate fi micșorată prin:

- Folosirea acelor cu diametru <G24;
- Folosirea acelor cu vârf conic de tip „pensil point”;
- Introducerea mandrenului în ac la extragerea;
- Eliminarea aerului din seringă înainte de administrarea preparatului;

2. Hipotensiunea:

- Rehidratare;
- Administrarea cordiotonicelor;
- Administrarea corectă a preparatului (încet-1ml/s);

3. Pentru a evita voma:

- Excluderea hipotensiunii;
- Administrarea nalaxonei (morfină);

4. În cazul bradicardiei:

- Administrarea atropinei.

#### Bibliografie

1. Acalovschi I. Anestezie clinică. Cluj-Napoca: Clusium, 2015, 835p.
2. Sing S., Sing S., Agarwal J. Anesthesia for bone replacement surgery. In: Anaesthesion Clin Pharmacol. 2012, vol.28, no.1, p. 155-61.



3. Neary W., Foy C., Heather B., Earnshaw J. Identifying high-risk patients undergoing urgent and emergency surgery. In: *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2008, vol 88, no.3, p. 150-158.
4. Miller R., Eriksson L., Fleisher L., Millers *Anaesthesia* 6<sup>th</sup> edition. London: Elsevir Churchill Livingstone, 2005, p.10-188.
5. Stasiuc V., Anestezia combinată spinală-epidurală pentru operațiile cezariene. Teza dr.în medicină. Chișinău, 2008, p.120.
6. Yamashita A., Matsumoto M. Risk management in spinal anesthesia. *Masui*. 2011, vol 60, no.10, p. 83- 183.
7. Rawal N., Combined spinal-epidural anesthesia. In: *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005, vol.17, no. 4, p.508-511.
8. Yun M., Kwon M., Kim do H., Combined spinal-epidural anesthesia using a reduced-dose of spinal bupivocaine and epidural top up leads to faster motor recovery after lower extremity surgeries. In *Korean J. Anesthesiol*. 2014, vol 65, no.1, p. 29-43.
9. Imbelloni L., Gouveia M., Gordeiro J., Continuous spinal anesthesia versus combined spinal epidural block. In: *Sao Paulo Med. J.* 2010, vol 126, no. 2, p. 10-11.
10. Șandru S., Dimitriu I., Boleac D. Managementul anesteziei locoregionale la vârstnici. *Curs național de ghiduri și protocoale în anestezie și terapie intensivă. În: Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență*. Timișoara, 2008, p.330-340.
11. Belîi A. Managementul durerii preoperatorii. Chișinău: Imprimat Star 2012, p. 409.
12. Rawal N., Combined spinal-epidural anesthesia. In: *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005, vol.18, no. 5, p. 518-521.

### Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.

4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

### Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы . Медицина „ является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).

2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина „, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре 1, офис 330, тел: 27 07 57.

4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.

5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.

6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:

a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;

b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;

v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;

г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);

д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.

7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.

8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).

9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.

10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).

2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0

3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.

4. It is not permitted the articles published in another journal.

5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.

6. Requirements submissions for posting on the magazine:

a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.

b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.

c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.

d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.

e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.

7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.

8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).

9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.

10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor  
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.  
Științe Medicale”**

**1. Academia de Științe a Moldovei.**

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Țibîrnă**, academician,  
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

**2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

**3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

**4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Anatol Ciubotaru**, doctor habilitat, profesor

**5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciochină**, director

**6. IMSP Institutul de Cardiologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

**7. IMSP Institutul Oncologic.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

**8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.**

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ștefan Gațcan**, doctor în medicină, director

**9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – **Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor

**10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Grigore Zapuhlîh**, doctor habilitat, profesor

**11. Centrul Național de Sănătate Publică.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, profesor universitar, director

**12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.**

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – **Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

**13. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Mihai Ciocan**, profesor universitar, director

**DRAGI CITITORI,**

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 30.10.2017

Format 60x84/8

Coli de tipar 18,5

Tiraj 200 ex.

Comanda nr. 39

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei  
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8