

CONTENT HIGHLIGHTS:

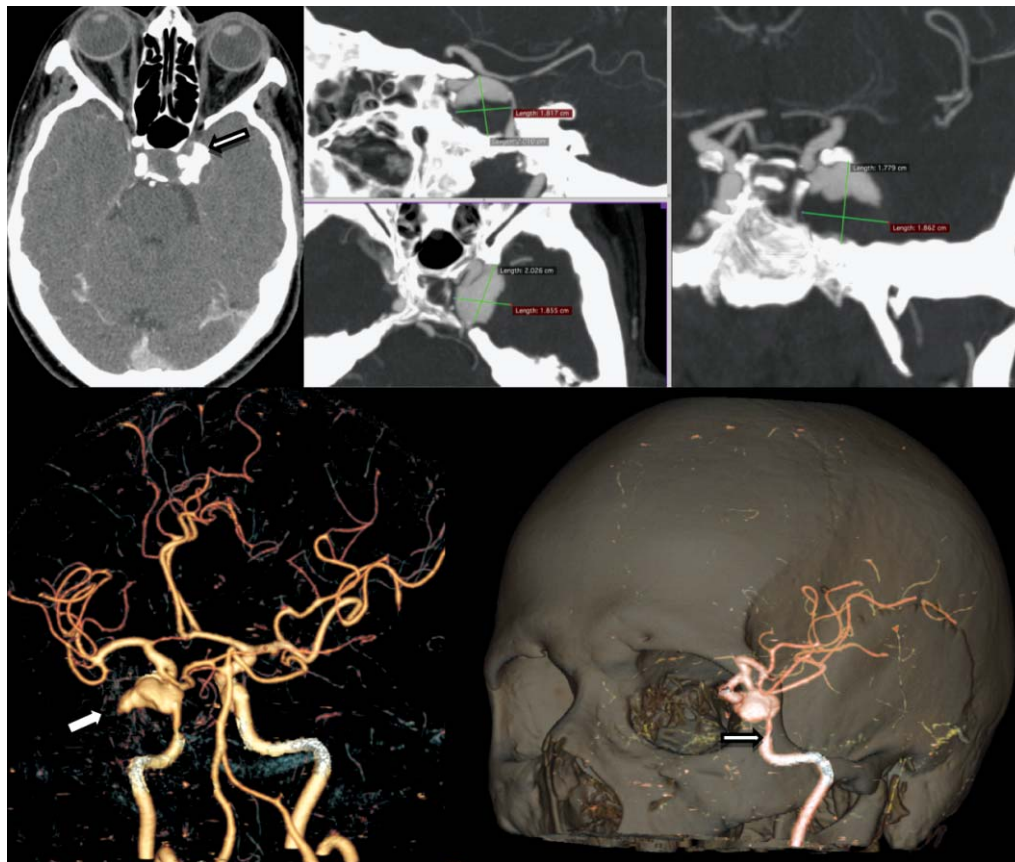
Eugen Melnic

The growth patterns and tinctorial characteristics of pituitary adenomas: features identified in the Moldovan population. Descriptive histopathological study

Dmytro Dmytriiev

Prolonged postoperative analgesic effect and reduced postoperative hyperalgesia, when low dose of ketamine is used intraoperatively in children after abdominal surgery

Categoria C (hotărârea CSSDT/CNAAN nr. 224 din 01.10.2015)
înregistrată la IBN/IDSI la 16.11.2015



REMELOX supozitoare rectale N10

Meloxicam 7,5 mg; 15 mg

Inflamația și durerea nu mai e o problemă



Inhibitor al COX-2

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Administrarea rectală (adulți): 1 supozitor (15 mg) o dată în zi sau 1 supozitor (7,5 mg) de 1-2 ori în zi.

Administrarea combinată: doza maximă nictemerală de meloxicam administrată în formă de comprimate și supozitoare nu trebuie să depășească 15 mg.

REAȚII ADVERSE

Din partea sistemului hematopoietic: frecvent - anemie, leucopenie, trombocitopenie. *Din partea sistemului respirator:* mai puțin frecvent - bronhospasm (la pacienții cu „triada aspirinică”). *Din partea tractului gastrointestinal:* frecvent - grețuri, vomă, diaree, dureri abdominale, constipație. *Din partea sistemului cardiovascular:* mai puțin frecvent - edeme periferice, creșterea tensiunii arteriale, palpitații, bufeuri. *Din partea sistemului nervos central:* frecvent - cefalee și vertij, somnolență, acufene. *Din partea sistemului urinar:* mai puțin frecvent - modificarea indicilor funcției renale (concentrație sporită de creatinină și/sau uree în sânge). *Din partea aparatului vizual:* mai puțin frecvent - conjunctivită, dereglarea acuității vizuale. *Dermatologice:* frecvent - prurit, urticarie, fotosensibilitate. *Reacții alergice:* mai puțin frecvent - edem angioneurotic, reacții de hipersensibilitate de tip imediat, inclusiv cele anafilactice și anafilactoide.

CONTRAINDICAȚII

Hipersensibilitate la produs (inclusiv la AINS din alte grupe); sîngerare sporită (inclusiv hemoragii din TGI); insuficiență hepatică severă; insuficiență renală severă; copii și adolescenții sub 15 ani; sarcină; perioada de alăptare.

ADMINISTRAREA ÎN SARCINĂ ȘI PERIOADA DE ALĂPTARE

Produsul nu se administrează în perioada de sarcină și alăptare. În timpul tratamentului alăptarea se întrerupe.

Certificat de înregistrare nr. 18487; nr. 18488 din 22.12.2012

www.farmaprim.md

MD-4829, Republica Moldova, r-nul Criuleni, sat. Porumbeni, str. Crinilor, 5.
Tel.: (+373 22) 28-18-45, Fax: (+373 22) 28-18-46. e-mail: info@farmaprim.md

KLYNTOPIC gel 15g

Clindamicină 10mg + Peroxid de benzoil 50mg

Tratamentul actual al acneei



Combinatie recomandată de Ghidurile Europene în tratamentul acneei*

INDICAȚII TERAPEUTICE

Acnee vulgară forma ușoară și moderată, preponderent cu leziuni cutanate inflamatorii.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Klyntopic gel se aplică pe piele în strat subțire, o dată pe zi, seara, pe întreaga zonă afectată, după spălarea ușoară cu un agent de curățare delicat și după uscarea completă. Perioada de utilizare recomandată este de 2-5 săptămâni, dar să nu depășească 12 săptămâni de uz continuu.

REAȚII ADVERSE

De tip local: prurit, senzație de arsură, uscăciune, eritem, exfoliere, dermatită, fotosensibilitate, agravare a acneei, urticarie; gastrointestinale: cu frecvență necunoscută – colită (inclusiv colită pseudomembranoasă), diaree (inclusiv hemoragică), dureri abdominale.

CONTRAINDICAȚII

Hipersensibilitate la clindamicină, lincomicină, peroxid de benzoil, și/sau la oricare dintre excipienții produsului; copii cu vârsta sub 12 ani; perioada de alăptare; boala Crohn, colita ulcerativă, colita pseudomembranoasă, inclusiv în anamneză.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE DE UTILIZARE

Se va evita contactul cu cavitatea bucală, ochii, buzele și cu alte mucoase sau zone cu piele iritată sau care prezintă leziuni. Se recomandă utilizarea produselor de protecție solară pentru prevenirea fotosensibilizării. În cazul în care pacientul prezintă stări diareice prelungite sau semnificative, sau dacă suferă de crampe abdominale, tratamentul cu Klyntopic gel trebuie întrerupt imediat, deoarece simptomele pot indica dezvoltarea unei colite asociate cu administrarea de antibiotice.

ADMINISTRAREA ÎN SARCINĂ ȘI PERIOADA DE ALĂPTARE

În sarcină va fi prescris doar dacă beneficiul scontat pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt, deoarece nu este stabilită inofensivitatea Klyntopic în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă clindamicina se excretă în laptele matern după administrarea topică, de aceea în perioada de alăptare tratamentul cu Klyntopic nu se recomandă.

* Guideline on the Treatment of Acne.

Developed by the Guideline Subcommittee "Acne" of the European Dermatology Forum. 13.09.2011

Certificat de înregistrare nr. 21391 din 22.01.2015

www.farmaprim.md

MD-4829, Republica Moldova, r-nul Criuleni, sat. Porumbeni, str. Crinilor, 5.
Tel.: (+373 22) 28-18-45, Fax: (+373 22) 28-18-46. e-mail: info@farmaprim.md

SUMAR

CONTENT

EDITORIAL Adrian Belii	3	EDITORIAL Adrian Belii	3
Combaterea durerii la copii – o misiune pentru cei temerari, dar și precauți		Pain management in children – a mission for the brave, but precautionous	
ARTICOL ORIGINAL Eugen Melnic	7	ORIGINAL ARTICLE Eugen Melnic	7
Tiparele de creștere și caracteristicile tinctoriale ale adenoamelor hipofizare: particularități identificate la populația Republicii Moldova. Studiu histopatologic descriptiv		The growth patterns and tinctorial characteristics of pituitary adenomas: features identified in the Moldovan population. Descriptive histopathological study	
ARTICOLE DE CERCETARE Dmytro Dmytriiev	17	RESEARCH ARTICLES Dmytro Dmytriiev	17
Efect analgezic prelungit și hiperalgezie redusă postoperatoriu în chirurgia abdominală la copii după administrarea intraoperatorie de doze mici de ketamină		Prolonged postoperative analgesic effect and reduced postoperative hyperalgesia, when low dose of ketamine is used intraoperatively in children after abdominal surgery	
Tatiana Ambrosii, Sergiu Cobălețchi, Serghei Șandru	29	Tatiana Ambrosii, Sergiu Cobaletchi, Serghei Sandru	29
Evaluarea comparativă a utilității chestionarelor de screening preoperatoriu al apneei obstructive de somn în prognozarea complicațiilor postoperatorii: studiu prospectiv de cohortă		Comparative evaluation of the utility of preoperative screening questionnaires for obstructive sleep apnea in predicting of the postoperative complications: a prospective cohort study	
Vasile Botnari	41	Vasile Botnari	41
Utilizarea clasificării Clavien-Dindo în analiza comparativă a complicațiilor postoperatorii după tratamentul calculilor renali prin nefrolitotomie percutană sau pielolitotomie: studiu descriptiv, retrospectiv, pe serie de cazuri		The use of Clavien-Dindo classification in the comparative analysis of postoperative complications after the treatment of renal calculi by percutaneous nephrolithotomy or pielolithotomy: descriptive, retrospective, case-series study	
Vasile Babiuc	50	Vasile Babiuc	50
Afectarea sistemului cardiovascular la pacienții cu arsuri în diferite zone climaterice: studiu descriptiv		Cardiovascular impairment in patients with combustions in different climatic zones: descriptive study	
NOTĂ TEHNICĂ Marian Arion, Tatiana Pleșcan	55	TECHNICAL NOTE Marian Arion, Tatiana Plescan	55
Tehnica proiecției de intensitate maximă în evaluarea anevrismelor poligonului Willis: studiu prospectiv, pe serie de cazuri		Maximum intensity projection technique in evaluation of Willis polygon aneurysms: a prospective, case series study	
ARTICOL DE SINTEZĂ Valeria Sajin, Stela Odobescu, Ion Moldovanu	71	REVIEW ARTICLE Valeria Sajin, Stela Odobescu, Ion Moldovanu	71
Algoritm de diagnostic și tratament al sindromului Gilles de la Tourette și tulburării de ticuri, adaptat pentru Republica Moldova: sinteză de literatură		Algorithm of diagnosis and treatment of Gilles de la Tourette syndrome and tic disorder, adapted for the Republic of Moldova: a review	

PREZENTARE DE CAZ		CASE REPORT
Igor Stoma, Elena Dzyuba, Natalia Milanovich, Anatoly Uss, Svetlana Vlasenkova	94	Igor Stoma, Elena Dzyuba, Natalia Milanovich, Anatoly Uss, Svetlana Vlasenkova
Aspergiloză probabil invazivă la un pacient adult după transplantare de celule stem hematopoietice: prezentare de caz		Probable invasive aspergillosis in adult patient after haematopoietic stem cell transplantation: a case report
IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ		IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE
Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Leonid Onea	100	Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Leonid Onea
Cauză rară de infecții respiratorii recurente		A rare cause of recurrent respiratory infections
Ghidul autorului	104	Guidelines for authors
Scrisoare de însoțire	113	Cover letter
Declarația autorilor	115	Authorship statement

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ediție bilingvă: română, engleză

Fondator:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Redactor-șef:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Colectivul redacției:

Liviu Belii, redactor stilist de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

Tatiana Jechiu, redactor stilist de limbă engleză, netitular

Adresa redacției:

biroul 407, blocul Administrativ, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

Categoria C (hotărârea comună a CSȘDT/CNAA nr. 224 din 01 oct. 2015) Înregistrat IBN/IDSI la 16 noi. 2015

Bilingual edition: Romanian, English

Founder:

Public Institution Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova

Redactor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

Editorial staff:

Viorica Cazac, English redactor

Liviu Belii, Romanian redactor

Tatiana Jechiu, English redactor, freelancer

Address of Editorial Office:

office 407; Administrative building, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 300 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției cu nr. 290 din 01 august 2014

Editorial board

HONORARY MEMBERS

Ababii Ion, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Ghidirim Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Gudumac Eva, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

LOCAL EDITORIAL BOARD („NICOLAE TESTEMITANU” STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF REPUBLIC OF MOLDOVA)

Balica Ion, PhD, associate professor

Bendelic Eugen, PhD, university professor

Bețiu Mircea, PhD, associate professor

Botnaru Victor, PhD, university professor

Catereniuc Ilia, PhD, university professor

Cernețchi Olga, PhD, university professor

Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor

Ciocanu Mihai, PhD, university professor

Ciubotaru Anatol, PhD, university professor

Corcimar Ion, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Croitor Gheorghe, PhD, university professor

Curocichin Ghenadie, PhD, university professor

Gavriliuc Mihai, PhD, university professor

Ghicavâi Victor, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Gamma Rodica, PhD, MPH, associate professor

Groppa Liliana, PhD, university professor

Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of ASM

Gudumac Valentin, PhD, university professor

Guțu Eugen, PhD, university professor

Holban Tiberiu, PhD, university professor

Hotineanu Vladimir, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor

Matcovschi Sergiu, PhD, university professor

Mereuță Ion, PhD, university professor

Nacu Anatolie, PhD, university professor

Opopol Nicolae, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Popescu Irinel, PhD, university professor

Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM

Prisacari Viorel, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Revenco Valerian, PhD, university professor

Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor

Rudic Valeriu, PhD, university professor, academician of ASM

Safta Vladimir, PhD, university professor

Știuca Svetlana, PhD, university professor

Țăbărnă Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM

Tagadiuc Olga, PhD, university professor

Tănase Adrian, PhD, university professor

Topalo Valentin, PhD, university professor

Țurcan Svetlana, PhD, associate professor

Valica Vladimir, PhD, university professor

Vorojbit Valentina, PhD, associate professor

Vovc Victor, PhD, university professor

Zota Ieremia, PhD, university professor, correspondent member of ASM

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Acalovschi Iurie, PhD, university professor (Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania)

Beuran Mircea, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Beydon Laurent, PhD, university professor (Faculty of Medicine, Angers University, Angers, France)

Bruil Sorin, PhD, university professor (Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)

Cebotari Serghei, PhD, researcher (Hanover Medical School, Hanover, Germany)

Kostin Sawa, PhD, university professor (Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Giessen, Germany)

Grigoraș Ioana, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Gurman Gabriel, PhD, professor emeritus (Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel)

Lebedinsky Konstantin, PhD, university professor (Medical Academy of Postgraduate Studies, Sankt Petersburg, Russia)

Popa Florian, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Raica Marius, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Săndesc Dorel, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Tărcoveanu Eugen, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Tinică Grigore, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Todiraș Mihail, PhD, scientist (Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany)

Toma Vasilovski Ian, PhD, university professor (George Washington University Medical Center, Washington, USA)

Zaporozhan Valery, PhD, university professor, academician (Odessa National University of Medicine, Odessa, Ukraine)



ENTEROFURYL® nifuroxazide

Derivat al 5-nitrofuranelor, preparat antibacterian cu spectrul larg de acțiune asupra majorității florei patogene intestinale (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus pyogenes*; de asemenea și enterobacteriile gram-negative: *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*)

Enterofuril – acționează local (nu se absoarbe în circuitul sangvin sistemic), ceea ce permite atingerea unei concentrații înalte în lumenul intestinal.

Efect terapeutic înalt începând cu primele ore de tratament, reduce diareea acută în 24-48 ore.

Practic este lipsit de reacții adverse, datorită acțiunii locale.

Nu contribuie la dezvoltarea coloniilor rezistente de microorganisme patogene.

Comod pentru administrare pacienților: capsule (100mg; 200mg) pentru maturi și suspensie pentru copii de la 2 ani.

ALEGEREA EFICIENTĂ ȘI SIGURĂ LA TRATAREA DIAREEI ACUTE

Indicat în:

- Diarei, provocate de infecții alimentare și intoxicații la copii și maturi, îndeosebi cele produse de *Escherichia coli*.
- Diarei cronice în caz de colite.
- Dereglarea fermentației intestinale, dismicrobism.
- Diarei acute și cronice de etiologie nespecifică și nedeterminată, însă fără fenomen invaziv.
- Diarei iatrogene, provocate de administrarea antibioticelor.
- Unele forme de rectocolită hemoragică infecțioasă.
- Unele forme de colonopatie cu bacterii specifice.
- Cazuri de diaree simptomatică la tumori ale intestinului gros.



Nr de Inregistrare 20041 din 20.11.2013
17399 din 28.12.2011
17400 din 28.12.2011

Acesta este un medicament. Citii cu atenție prospectul.
Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.



EDITORIAL

Combaterea durerii la copii – o misiune pentru cei temerari, dar și precauți

În arealul nostru, durerea postoperatorie este percepută, încă, drept un simptom inevitabil, un „rău necesar”, care trebuie să acompanieze pacientul care a fost operat. Fie el și copil. Cum să nu-l doară? Doar a fost operat! Solicită analgezice? Păi, e bărbat, nu-i este rușine să se plângă? Și-apoi, opioizii îl pot face dependent de ele. Dar dacă, fiind analgizat, vom estompa simptomele unei complicații? Nu se poate, doar în câteva zile durerea va trece...

Acestea sunt câteva exemple de mituri și prejudecăți, transmise din generație în generație de pacienți și... de medici, care acompaniază domeniul evaluării și tratamentului durerii.

În ultimii 20 de ani, cercetarea durerii a făcut progrese uriașe datorită neuroimagingului funcțional, biologiei celulare, psihologiei, biotehnologiei, farmacologiei. Implementarea practică a acestor descoperiri a fost posibilă datorită cooperării dintre diverse specialități medico-chirurgicale cu managementul spitalicesc, iar presiunea socială, pusă pe sistemele medicale, a impus ca evaluarea și tratamentul calitativ al durerii să devină o problemă de politici de sănătate și de Drept Fundamental al Omului [1, 2].

Tot ce este mai bun – copiilor! Așa o fi, dar, cercetarea biomedicală, în special, în pediatrie, și, mai cu seamă – în domeniul durerii, solicită, din partea investigatorilor anumit curaj și o precauție deosebită. Un exemplu demn de urmat, în acest sens, este articolul dlui Dr. Dmytro Dmytriiev, profesor la Departamentul de anestezie și terapie intensivă, Universitatea Națională de Medicină din Vinnița, Ucraina, publicat pe paginile numărului curent al MJHS [3].

Prin ce este demn de o atenție deosebită articolul dlui Dr. Dmytriiev?

În primul rând, că a abordat o problemă actuală în domeniul cercetării clinice a durerii perioperatorii – profilaxia antihiperalgezică în cadrul unui program de tratament multimodal de analgezie. În al doilea rând, nivelul înalt de probitate al lucrării – este un studiu prospectiv, randomizat dublu-orb, placebo-controlat, efectuat conform unei metodologii riguroase, descrise detaliat și bine argumentată. O plusvaloare a studiului este și contingentul studiat – cel pediatric.

Ce relevază studiul efectuat de Dr. Dmytriiev? Voi evidenția aspectele, care îmi par deosebit de importante pentru regiunea noastră, care are, în domeniul evaluării și tratamentului durerii, multe în comun, în sens de mentalitate, probleme, dotări și posibilități. Așadar, am constatat că pacienții, fie ei și copii, sunt informați preoperatoriu, cum să utilizeze un scor

EDITORIAL

Pain management in children – a mission for the brave, but cautious

In our region, postoperative pain is still considered an inevitable symptom, a necessary “bad” thing, which must go along with a patient that has been operated. Even if it is a child. What do you mean he is in pain? Of course he is, he has been operated! He needs pain-killers? Isn't he a man, isn't he ashamed to cry? Besides, opioids can cause dependence. Moreover, by administering pain-killers we will hide symptoms of complications. It is not possible, pain will go away in a couple of days...

These are a couple of legends and prejudices, passed from generation to generation by patients...and by doctors, that go along accompany evaluation and treatment of pain.

In the past 20 years, research about pain has made huge progress thanks to functional neuro-imaging, cellular biology, biotechnology, pharmacology. Practical implementation of these findings was possible thanks to cooperation between several medical and surgical fields together with the hospital management. Social pressure put on health systems, required qualitative evaluation and treatment of pain that became a real political problem for health systems and a Fundamental Human Right [1, 2].

The best for our children! This is absolutely true, but biomedical research, especially regarding pediatrics, and especially the pain fields, required from the scientists courage and a lot of precaution. An example worth following is the article of Dr. Dmytro Dmytriiev, professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Vinnitsa National Medical University, Ukraine, published on the pages of this very issue of MJHS [3].

Why is Dr. Dmytriiev's article worth paying attention?

First of all, because he addressed a very current problem in the field of clinical perioperative pain research – prophylaxis of hyperalgesia, included in a multimodal program of analgesia. Secondly, the research has a high level of probity – it is a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study, made according a rigorous methodology, described in details and solid arguments. Another feature of the study is the studied class of patients – pediatric.

What does Dr. Dmytriiev's study reveal? I will underline the aspects that seem to be of great importance for our region, with many common things of evaluation and treatment of pain regarding mentality, problems, equipment and possibilities. Thus, we noticed that patients, even if they were children, were instructed on how to use an auto-evaluation sco-

de autoevaluare a durerii. Tot aici, ei sunt instruiți cum, când și de ce să utilizeze un dispozitiv de autoanalgezie. Descoperim, apoi, existența unui proces anestezico-chirurgical, bazat pe anestezie balansată, care utilizează anestezice și miorelaxante moderne, administrate în perfuzare continuă, proces în care, apoi, durerea este tratată în mod standardizat, printr-o abordare multimodală (adică, se combină medicamente și tehnici cu un mecanism divers de acțiune, care, interacționând sinergic, asigură o calitate bună a analgeziei). Ulterior, pacientul este transferat în sala de trezire – o structură absolut indispensabilă pentru siguranța pacientului operat (care, din păcate, deocamdată lipsește în spitalele secolului XXI ale Republicii Moldova).

Un principiu important este evaluarea durerii în mod activ, la intervale anumite de timp și documentarea intensității ei în fișa de observație a pacientului de către asistentele medicale. Doar așa se poate gestiona tratamentul și asigura o bună analgezie!

E lăudabil faptul, că pacientul este mobilizat rapid postoperatoriu, iar procedurile dureroase, cum ar fi pansamentul, palparea, terapia fizică sunt analgizate suplimentar. Adică, în acest spital, durerea indusă este luată în considerație, anticipată și tratată! Pare simplu, de la sine înțeles, că așa ar trebui să fie, însă, evidențele spun că tocmai 2/3 dintre pacienții adulți și până la 90% dintre copii nu beneficiază de calmarea durerii în timpul efectuării procedurilor dureroase [4].

Este binecunoscut și faptul, că un tratament eficient al durerii este determinat, mai curând, de modul de organizare al proceselor, decât de medicamentele utilizate. În acest sens, administrarea dozelor mici de ketamină – un medicament foarte accesibil, binecunoscut și absolut necostisitor – produce numeroase efecte benefice: crește calitatea și durata analgeziei, scade necesarul de opioizi și reduce probabilitatea de cronicizare a durerii. Pur și simplu, acesta trebuie administrat.

În concluzie, felicit autorul cu o lucrare științifică de bună calitate și recomand cititorilor revistei să-i acorde atenția cuvenită.

Fiind în pragul Sărbătorilor de Iarnă, felicit, de asemenea, toți autorii, cititorii și membrii Colectivului de redacție al MJHS cu ocazia Crăciunului și Anului Nou. Sper ca bunăstarea, sănătatea, optimismul și progresul să ia locul legendarelor noastre „principii și valori”.

La Mulți Ani!

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Redactor-șef

Referințe / references

1. Troisième plan quinquennal pour l'amélioration de la prise en charge de la douleur (2006-2010). Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. <http://www.sante.gouv.fr/l-action-des-pouvoirs-publics.html>. Accesat: 15.12.2015.
2. Brennan F, Carr D., Cousins M. Pain management – a Fundamental Human Right. *Anesthesia and Analgesia*, 2007; 105 (1): 205-221.
3. Dmytriiev D. Prolonged postoperative analgesic effect and reduced postoperative hyperalgesia, when low dose of ketamine is used intraoperatively in children after thoracic surgery. *MJHS*, 2015; 6(4): 17-28.
4. Belii A. Durerea indusă în unitatea de terapie intensivă. În: *Actualități în Anestezie și Terapie Intensivă*. Sub redacția: Dorel Săndesc et al. Timișoara, România, 2011, pp. 203-214. ISBN 978-973-52-1042-7.

re of pain. Children are taught and trained on how to use a patient-controlled analgesia device as well. Besides, we also see an anesthesiological-surgical process, based on a balanced anesthesia, that uses modern anesthetics and relaxants, administered in continuous perfusion, process that is followed by a standardized and multimodal treatment of pain (meaning that techniques and medication used have different mechanisms of action that are synergic and therefore, offer a qualitative analgesia). Afterwards, the patient is transferred to a recovering unit – an indispensable for the safety of the operated patient (structures that, unfortunately, still lack in Republic of Moldova in the XXI century). An important principle is evaluation of pain in an active mode, at certain periods of time and documentation of it in the medical chart of the patient. This is the only way treatment can be managed and a good analgesia ensured!

It is worth to be praised that patients are mobilized rapidly after the surgery, and painful procedures, such as bandage changing, palpation, physical therapy are supplementary analgized. This means, that in this hospital, induced (procedural) pain is being taken into consideration, anticipated and treated! Seems to be so simple, and it is obvious that this is how things should be. However, evidence says that 2/3 of adult patients and about 90% of children do not benefit of analgesia during painful procedures [4].

It is well known that an efficient treatment of pain is determined more by the way the process is organized and less by medication used. This is why, administration of low doses of ketamine, a very accessible, well-known and cheap drug, produces many benefic effects: increases quality and duration of analgesia, lowers the need of opioids and reduces the probability of pain chronicization. Just do it!

In conclusion, I would like to congratulate the author for his wonderful scientific work and I recommend all readers of our journal to pay proper attention to it.

As winter holidays are getting closer, I would like to congratulate all authors, readers and all editorial staff and wish them Merry Christmas and a Happy New Year. I hope that welfare, health, optimism and progress substitutes our legendary “principles and values”.

Adrian Belii, MD, PhD, university professor,
Editor-in-chief

ARTICOL ORIGINAL

Tiparele de creștere și caracteristicile tinctoriale ale adenomelor hipofizare: particularități identificate la populația Republicii Moldova. Studiu histopatologic descriptiv

Eugen Melnic^{1*}

¹Catedra de morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Eugen Melnic, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de morfopatologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Nicolae Testemițanu, 27, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Adenoamele hipofizare au o mare variabilitate imunogenetică, care nu este, deocamdată, complet caracterizată. Sunt controversate descrierile clinice, imunohistochemice, genetice și epidemiologico-geografice. De asemenea, nu există o clasificare standardizată a pattern-ului de creștere a adenomelor hipofizare.

Ipoteza de cercetare

În populația din Republica Moldova, caracteristicile tinctoriale și pattern-urile de creștere ale adenomelor hipofizare ar putea avea caracteristici geografice specifice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost caracterizate adenoamele hipofizare la populația Republicii Moldova în baza tiparelor de creștere și caracteristicilor lor tinctoriale, cu precizarea aspectelor epidemiologico-geografice.

Rezumat

Introducere. Heterogenitatea celulară a hipofizei normale face dificilă stabilirea unui diagnostic complet doar în baza colorațiilor histologice uzuale, însă rămâne obligatorie și orientează spre selectarea cazurilor pentru realizarea profilului hormonal. Variabilitatea morfologică a adenomelor hipofizare depinde și de zona geografică, fapt raportat de literatura contemporană. Scopul studiului a fost evaluarea morfologică a adenomelor hipofizare din Republica Moldova cu identifica-

ORIGINAL ARTICLE

The growth patterns and tinctorial characteristics of pituitary adenomas: features identified in the Moldovan population. Descriptive histopathological study

Eugen Melnic^{1*}

¹Chair of morphopathology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Eugen Melnic, PhD, assoc. prof.

Chair of morphopathology,

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

27, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Pituitary adenomas have a great immunogenetic variability that hasn't been fully characterized yet. Clinical, immunohistochemical, genetic and epidemiological geographical descriptions are controversial. Also, there is no standardized classification of pituitary adenomas growth pattern.

Research hypothesis

The tinctorial characteristics and growth patterns of pituitary adenomas may have specific geographical features in Moldovan population.

Article's added novelty on this scientific topic

Pituitary adenomas have been characterized in the Moldovan population on the basis of the growth patterns and tinctorial characteristics, specifying epidemiological and geographical aspects.

Abstract

Introduction. Heterogeneity of the normal pituitary gland makes it difficult to establish a complete hormonal cellular diagnosis only on the basis of common histological colouring. However routine evaluation remains mandatory for the selection of hormonal profiling cases. In order to accurately predict the type of hormone secretion it became necessary to evaluate the routine conventional methods and the highly specific immunohistochemical ones. The morphological variability of

rea particularităților în funcție de tipul histopatologic și pattern-ul de creștere predominantă în această zonă.

Material și metode. În studiu au fost incluse 96 de cazuri, care au fost evaluate microscopic pe specimene colorate cu hematoxilina și eozină de către trei patologi cu experiență, conform recomandărilor OMS în vigoare. Dintre acestea, 10 cazuri au fost reprezentate de țesut hipofizar normal pentru a putea compara morfologia hipofizei normale cu aspectul microscopic al diferitelor tipuri de adenoame hipofizare.

Rezultate. Din totalul de cazuri evaluate, 43% au fost de tip acidofil, 17% – de tip bazofil, 18% – de tip cromofob și 22% – de tip mixt. Din numărul total de cazuri cu pattern de creștere solid, 27% au fost acidofile, 3% – bazofile, 17% – cromofobe și 23% – mixte. Din totalul cazurilor mixte, cu pattern solid, 67% au prezentat o componentă celulară constituită din celulele acidofile și cromofobe (AC), 22% au fost de tip bazofil-cromofob (BC), și doar 11% – de tip acidofil-bazofil (AB). În ceea ce privește pattern-ul papilar, 32% dintre cazuri au fost adenoame hipofizare de tip acidofil, 37% – de tip bazofil, 11% – de tip cromofob și 16% – de tip mixt. Pattern-ul trabecular s-a întâlnit în 8% dintre cazuri. Dintre acestea, 60% au fost de tip acidofil, 20% – de tip bazofil și 20% – de tip cromofob. Nu s-a observat prezența pattern-ului trabecular în cazul adenoamelor hipofizare mixte.

Concluzii. Profilul morfologic al adenoamelor hipofizare din Republica Moldova corespunde cu cel din România, fiind dominat de combinațiile de pattern-uri solid, acidofil și papilar bazofil. Pattern-ul cromofob a fost mai des întâlnit la cazurile din Republica Moldova față de cele din Europa și SUA.

Cuvinte cheie: adenom hipofizar, acidofil, bazofil, cromofob, profil morfologic.

Introducere

Adenoamele hipofizare reprezintă o patologie distinctă în cadrul tumorilor cutiei craniene. Heterogenitatea celulară a hipofizei normale face dificilă stabilirea unui diagnostic complet doar în baza colorațiilor histologice uzuale; cu toate acestea, metoda rămâne a fi obligatorie și orientează spre selectarea cazurilor pentru realizarea profilului hormonal. Tinctorialitatea celulară și pattern-ul de creștere sunt principalele criterii de evaluare histopatologică convențională a adenoamelor hipofizare. Recent, a fost demonstrat că variabilitatea morfologică a adenoamelor hipofizare depinde și de zona geografică [1].

Luând în considerație cele trei criterii importante pentru caracterizarea mai exactă a adenoamelor hipofizare (tinctorialitatea, pattern-ul de creștere și zona geografică), scopul studiului actual a fost de a evalua morfologic adenoamele hipofizare, cu identificarea particularităților legate de tipul histopatologic și pattern-ul de creștere, predominante în Republica Moldova.

Material și metode

Studiul a fost efectuat la Catedra de morfopatologie a USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada 2012-2015. Protocolul de cercetare a trecut aprobarea Comitetului de Etică a Cercetării (proces-verbal nr. 52 din 08.06.15).

pituitary adenomas also depends on the geographical area, a fact that has actually been reported by contemporary literature. The aim of the study was the morphological evaluation of pituitary adenomas in the Republic of Moldova accompanied by the identification of peculiarities related to the histopathologic type and the growth pattern predominant in this zone.

Material and methods. The 96 cases included in our study have been microscopically investigated on specimen coloured with eosin haematoxylin by three experienced pathologists according to WHO recommendations. Out of these, ten cases were represented by normal pituitary tissue to make it possible to compare the typical pituitary morphology with the microscopic appearance of various types of pituitary adenomas.

Results. Out of the total number of cases, 43% were of the acidophilic type, 17% – of the basophile type, 18% – of the chromophobic type and 22% – of the mixed type. Out of the total number of cases with solid growth pattern, 27% were of the acidophilic type, 3% – of the basophile type, 17% – of the chromophobic type and 23% – of the mixed type. Out of the total number of cases with solid pattern, 67% presented a cellular consistence formed from Acidophilic and Chromophobe cells (AC), 22% were of Basophile-Chromophobe type (BC) and only 11% were of Acidophilic-Basophile (AB) type. Regarding the papillary pattern, 32% of cases were pituitary adenomas of the acidophilic type, 37% – of the basophile type, 11% – of the chromophobe type, and 16% – of the mixed type. The trabecular pattern was found in 8% of all the cases. Out of these, 60% were of the acidophilic type, 20% – of the basophile type and 20% – of the chromophobe type. The presence of the trabecular pattern in mixed pituitary adenomas has not been noticed.

Conclusions. The morphological profile of pituitary adenomas in the Republic of Moldova is dominated by combinations of acidophilic solid and papillary basophile patterns and corresponds to the one in Romania. The chromophobe pattern has a higher frequency in the Republic of Moldova than in Europe and the USA.

Key words: pituitary adenoma, acidophilic, basophilic, chromophobe, morphological profile.

Introduction

The pituitary adenomas represent a distinct pathology of skull tumors. Heterogeneity of the normal pituitary gland makes it difficult to establish a complete hormonal cellular diagnosis only on the basis of common histological colouring. In order to accurately predict the type of hormone secretion it became necessary to evaluate the routine conventional methods and the highly specific immunohistochemical ones. Cells tinctoriality and growth pattern are the main criteria of conventional histopathological evaluation of pituitary adenomas. The morphological variability of pituitary adenomas also depends on the geographical area, a fact that has actually been reported by contemporary literature [1].

The aim of the present study was the morphological evaluation of pituitary adenomas in the Republic of Moldova accompanied by the identification of peculiarities related to the

În studiu au fost incluse 96 de probe, provenite de la 96 de pacienți, care au fost evaluate microscopic pe specimene colorate cu hematoxilină și eozină. Specimenele au fost caracterizate de către trei patologi experimentați, în mod autonom, conform recomandărilor OMS. Din cele 96 de probe, 10 au provenit din țesut hipofizar normal, procedeu necesar pentru a compara aspectul microscopic al hipofizei normale cu cel al adenoamelor hipofizare.

Eșantioanele studiate au provenit din piesele operatorii (adenoame hipofizare înlăturate chirurgical), care au fost fixate în sol. formalină 4%, tamponată la un pH 7,2 timp de 48-72 de ore și incluzionate în parafină prin tehnica histologică uzuală, folosind sistemul standardizat și automatizat *Thermo Shandon* (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, SUA). Microscopia s-a efectuat cu ajutorul microscopului optic *Nikon Eclipse E600* (Nikon Corporation, Tokyo, Japonia), imaginile fiind preluate cu ajutorul camerei digitale *Coolpix 950* în format *jpeg*.

Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative (%).

Rezultate

Țesutul de hipofiză normală a derivat, în majoritatea cazurilor, de la nivelul adenohipofizei; doar două specimene au prezentat țesut de neurohipofiză. Celulele adenohipofizei au fost aranjate în cuiburi, fiind demarcate de o rețea omogenă de țesut conjunctiv și o rețea foarte bine dezvoltată de capilare sanguine (Fig. 1a). Structura normală a adenohipofizei a respectat heterogenitatea celulară obișnuită, fiind formată din celule acidofile, bazofile și cromofobe, dispuse în grupuri (Fig. 1b). Rețeaua vasculară a fost alcătuită din capilare cu lumen larg, delimitată de celule endoteliale, densitatea vasculară fiind semnificativ ridicată (Fig. 1c).

Adenoamele hipofizare au fost caracterizate prin dezorganizare arhitecturală și prin predominanța sau absența unuia sau mai multor tipuri celulare specifice unei hipofize normale. Din aceste motive, evaluarea histopatologică a avut drept criteriu de încadrare pattern-ul morfologic tumoral (difuz sau compact, papilar, trabecular, fusiform și alveolar) și tinctoria-

histopathologic type and the growth pattern predominant in this zone. For more accurate characterization we took into account the three important criteria: tinctoriality, growth pattern and geographical zone.

Material and methods

The research was carried out at the Chair of morphopathology, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy during the 2012-2015 periods. The research protocol has got the Research Ethics Committee approval (minutes no. 52 of 08.06.2015).

The 96 cases included in our study have been microscopically investigated on specimen coloured with eosin haematoxylin by three experienced pathologists according to WHO recommendations. Out of these ten cases were represented by normal pituitary tissue to make it possible to compare the typical pituitary morphology with the microscopic appearance of various types of pituitary adenomas.

The studied samples were taken from the postoperative pieces (surgically removed pituitary adenomas), which were set in a 4% formalin solution buffered at pH 7.2 for 48-72 hours and included into paraffin using the common histological technique *Thermo Shandon* standardized and automated system (*Thermo Fisher Scientific Inc.*, Waltham, MA, USA). The microscopy was performed using *Nikon Eclipse E600* microscope (*Nikon Corporation*, Tokyo, Japan), the images being taken with *Coolpix 950* digital camera in JPEG format. The data are presented as absolute and relative values (%).

Results

The normal pituitary tissue originates, mostly, from the adenohypophysis, and only two specimens enclosed neurohypophysis tissue. Adenohypophysis cells were arranged in nests being demarcated by a homogeneous network of connective tissue and a well-developed capillaries network (Fig. 1a). The adenohypophysis normal structure respected the customary cellular heterogeneity, consisting of acidophilic, basophilic and chromophobe cells, arranged in groups

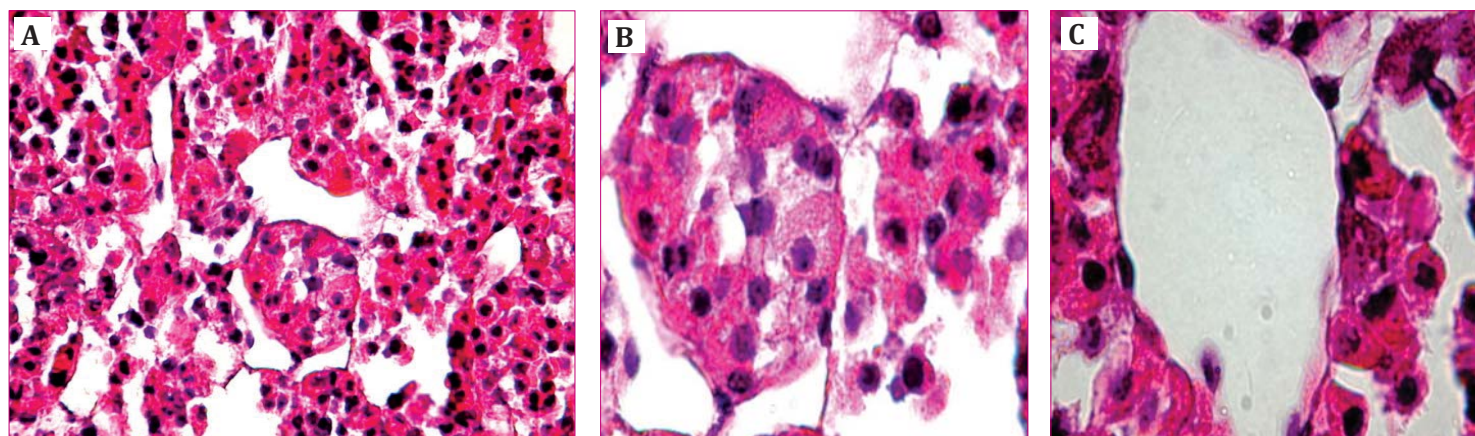


Fig. 1 Aspecte histologice ale hipofizei umane normale raportate la morfologia cuiburilor de celule endocrine (a), tinctorialitatea celulară (b) și rețeaua vasculară (c).

Fig. 1 The normal histological aspects of human pituitary gland related to the morphology of endocrine cells nests (a), cell tinctoriality (b) and vasculature (c).

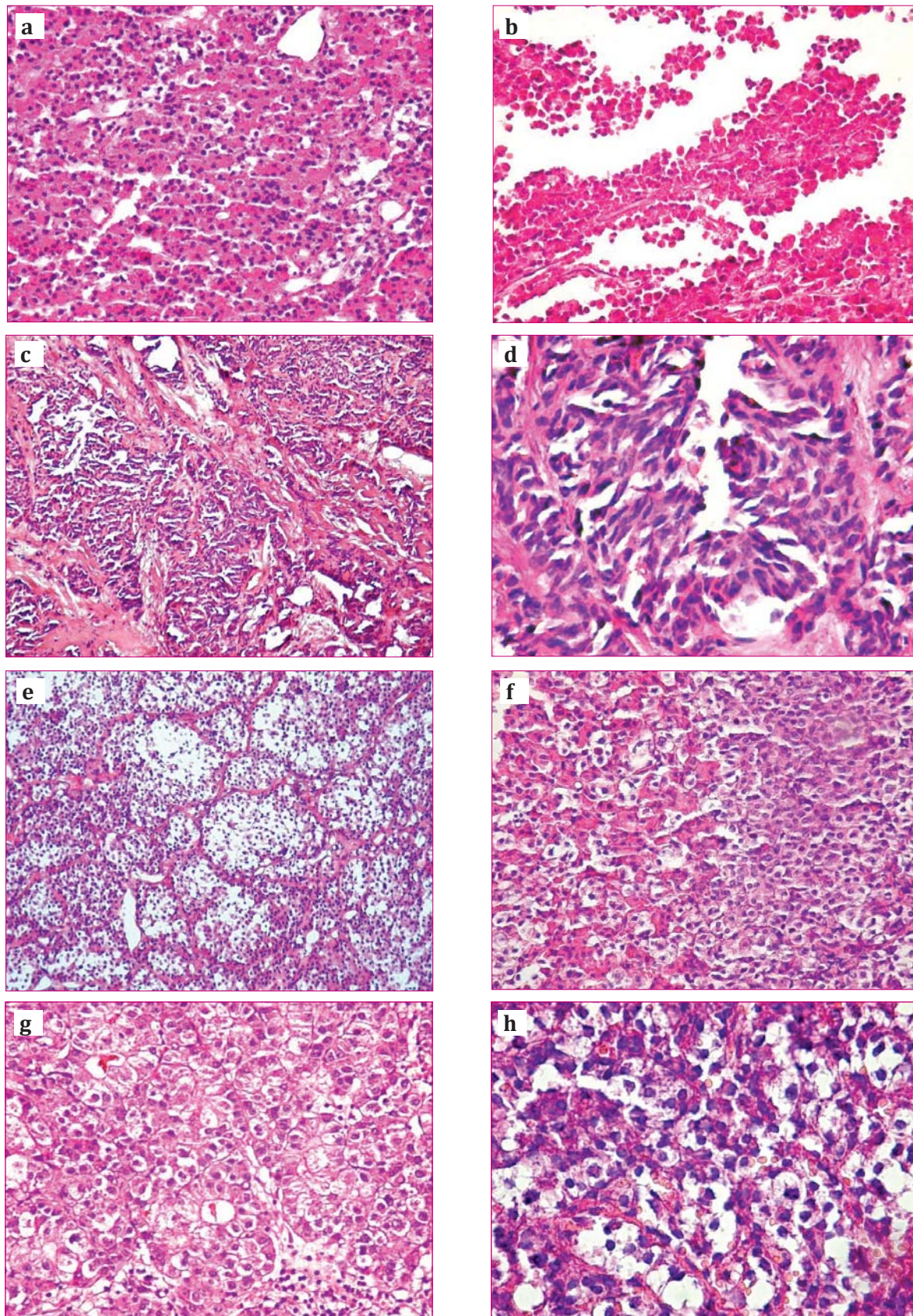


Fig. 2 Pattern-uri de creștere în adenoamele hipofizare: solid (a), papilar (b), trabecular (c), fusiform (d), alveolar (e) și mixt – AB (f), AC (g) și BC (h).

Fig. 2 Pituitary adenomas growth patterns: solid (a), papillar (b), trabecular (c), fusiform (d), alveolar (e), mixed – AB (f), AC (g) and BC (h).

litatea celulelor din structura adenoamelor hipofizare (acidofile, bazofile, cromofobe).

Pattern-ul de creștere

Astfel, din cele 86 de cazuri de adenoame hipofizare, 30 au avut un pattern difuz (solid), (Fig. 2a), 34 au fost de tip papilar (Fig. 2b), 10 – de tip trabecular (Fig. 2c), 3 au inclus arii cu celule fusiforme (Fig. 2d), 5 au avut un aspect alveolar (Fig. 2 e) și 31 au avut un pattern mixt. Pentru pattern-ul mixt, am constatat următoarele variante: acidofil-bazofil (AB, Fig. 2f), acidofil-cromofob (AC, Fig. 2g) și bazofil-cromofob (BC, Fig. 2h).

Din numărul total de cazuri cu pattern de creștere solid, 27% au fost de tip acidofil, 4% – de tip bazofil, 17% – de tip cromofob și 23% – de tip mixt. Din totalul cazurilor mixte cu pattern solid, 67% au prezentat o componență celulară constituită din celule acidofile și cromofobe (AC), 22% au fost de tip bazofil-cromofob (BC) și doar 11% – de tip acidofil-bazofil (AB).

În ceea ce privește pattern-ul papilar, 32% dintre cazuri au fost adenoame hipofizare de tip acidofil, 37% – de tip bazofil, 10% – de tip cromofob și 16% – de tip mixt. În cadrul celor de tip mixt, cu pattern papilar, 66% au fost de tip BC, pe când 33% – de tip AC.

Pattern-ul trabecular s-a constatat în 8% din totalul cazurilor. Dintre acestea, 60% au fost de tip acidofil, 20% – de tip bazofil și 20% – de tip cromofob. În cazul adenoamelor hipofizare mixte, nu s-a observat prezența pattern-ului trabecular.

Celelalte două tipuri de creștere – pattern-ul alveolar și cel fusiform – au fost întâlnite în proporții egale în studiul nostru. Fiecare dintre acestea au reprezentat 5% din numărul total.

Pentru cazurile cu pattern de creștere fusiform, distribuția a fost egală între tipurile acidofil, bazofil și cromofob și nu s-a vizualizat în grupul adenoamelor hipofizare de tip mixt. În schimb, tipul alveolar a fost specific adenoamelor hipofizare cromofobe (67%) și mixte (33%), fiind absent în tipurile histopatologice acidofil și bazofil.

Evaluarea în funcție de tinctorialitatea celulară

Conform tinctorialității celulare, adenoamele hipofizare incluse în studiu au fost clasificate în acidofile, bazofile, cromofobe și mixte.

Din totalul de cazuri evaluate, 43% au fost de tip acidofil, 17% – de tip bazofil, 18% – de tip cromofob și 22% – de tip mixt.

Adenoamele hipofizare de tip acidofil au fost constituite din celule tumorale cu citoplasmă intens acidofilă, granulară, nucleu rotund eucromatic, raportul nucleu-citoplasmatic fiind în favoarea citoplasmei (Fig. 5a). Au fost observate celule acidofile de dimensiuni mari, de formă rotundă, ovalară sau poligonală, cu limitele bine definite, dispuse relativ compact și fiind organizate sub formă de plaje tumorale (Fig. 5b) sau de grupuri mici, asociate axului papilar (Fig. 5c).

Specimenele de adenoame hipofizare cu celule bazofile au fost constituite din grupuri de celule de dimensiuni mici, cu citoplasmă bazofilă granulară și nucleu rotund, intens colorat. Majoritatea celulelor au fost grupate în arii compacte, separate de o cantitate redusă de țesut conjunctiv (Fig. 6a). Adenoamele hipofizare cu celule cromofobe au fost constituite din

(Fig. 1b). Vascular network was fashioned of large lumen capillaries, bounded by endothelial cells, vascular density being significantly high (Fig. 1c).

Pituitary adenomas were characterized by architectural disruption and dominance or absence of one or more specific cells types of a normal pituitary. For these reasons, histopathological evaluation had as integration criteria the tumoral morphological pattern (diffuse or compact, papillary, trabecular, fusiform and cellular) and cellular tinctoriality in pituitary adenomas structure (acidophilic, basophilic, chromophobe).

Growth pattern

Thus, out of the 86 of pituitary adenomas cases, 30 had a diffuse pattern (solid) (Fig. 2a), 34 had papillary pattern (Fig. 2b), 10 had a trabecular pattern (Fig. 2c), 3 included spindle cell areas (Fig. 2d), 5 had an alveolar appearance (Fig. 2e) and 31 had a mixed pattern. For the mixed pattern, we found the following variants: acidophilic-basophil (AB, Fig. 2f), acidophilic-chromophobe (AC, Fig. 2g), and basophil-chromophobe (BC, Fig. 2h).

Out of the total number of cases with solid growth pattern, 27% were of the acidophilic type, 4% – of the basophile type, 17% – of the chromophobic type and 23% – of the mixed type. Out of the total amount of cases with solid pattern, 67% presented a cellular consistence formed from Acidophilic and Chromophobe cells (AC), 22% were of Basophile-Chromophobe type (BC) and only 11% were of Acidophilic-Basophile (AB) type. Regarding the papillary pattern, 32% of cases were pituitary adenomas of the acidophilic type, 37% – of the basophile type, 11% – of the cromophobe type, and 16% – of the mixed type. Within the mixed type, with papillary pattern, 66% were of the BC type, while 33% – of the AC type.

The trabecular pattern was found in 8% of cases. Out of these, 60% were of the acidophilic type, 20% – of the basophile type and 20% – of the cromophobe type. The presence of the trabecular pattern in mixed pituitary adenomas has not been observed.

The other two growth types – the alveolar pattern and the fusiform one were found in equal proportions. Each of them represented 5% of the total number.

There was an equal distribution between acidophilic, basophilic and chromophobe types within the spindly growth pattern cases, and was not viewed in mixed pituitary adenoma type. On the other hand, the alveolar type was specific for chromophobe (67%) and mixed (33%) pituitary adenomas, being absent in acidophilic and basophilic histopathological types.

Evaluation according to the cell tinctoriality

According to the cell tinctoriality, pituitary adenomas, included in the study were classified into acidophil, basophil, chromophobe and mixed types.

Out of the total evaluated cases, 43% were of the acidophilic type, 17% – of the basophil type, 18% – of the chromophobe type and 22% – of the mixed type.

The pituitary adenomas acidophilic type were constituted of tumor cells with granular, intense acidophile cytoplasm, eucromatic round core, nuclear-cytoplasmic ratio being in

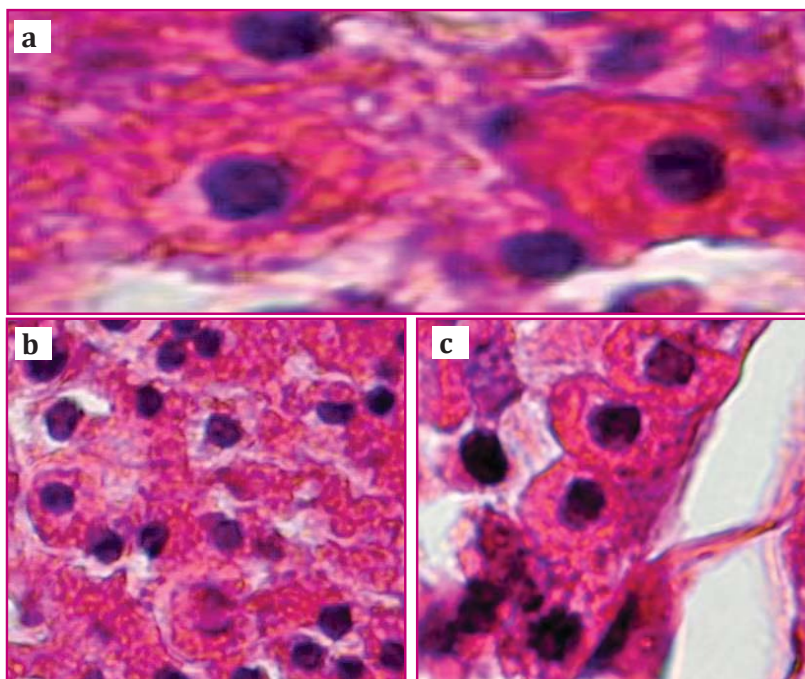


Fig. 3 Microscopia adenomului hipofizar de tip acidofil (a, b, c).

Fig. 3 Acidophilic pituitary adenoma type microscopy (a, b, c).

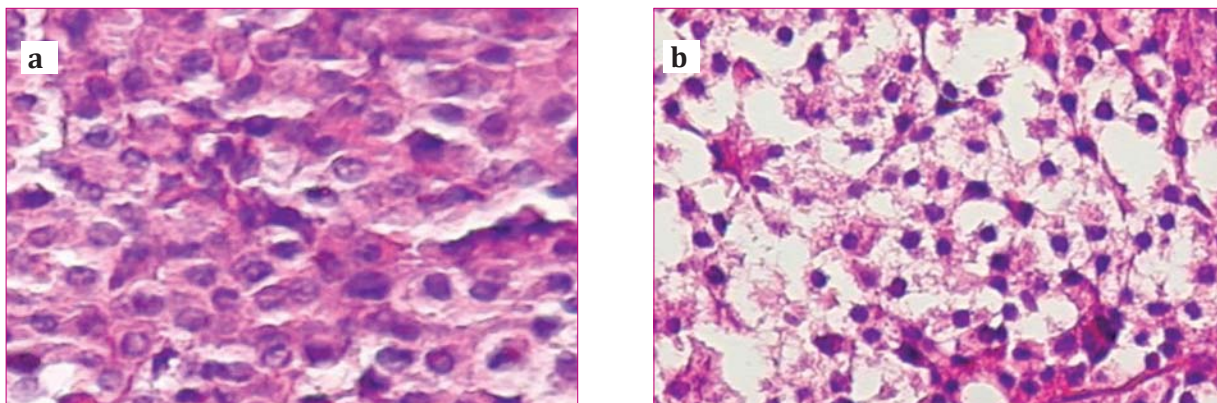


Fig. 4 Aspectul histopatologic al adenoamelor hipofizare de tip bazofil (a) și cromofob (b).

Fig. 4 Histopathologic appearance of basophil pituitary adenomas type (a) and chromophobe pituitary adenomas type (b).

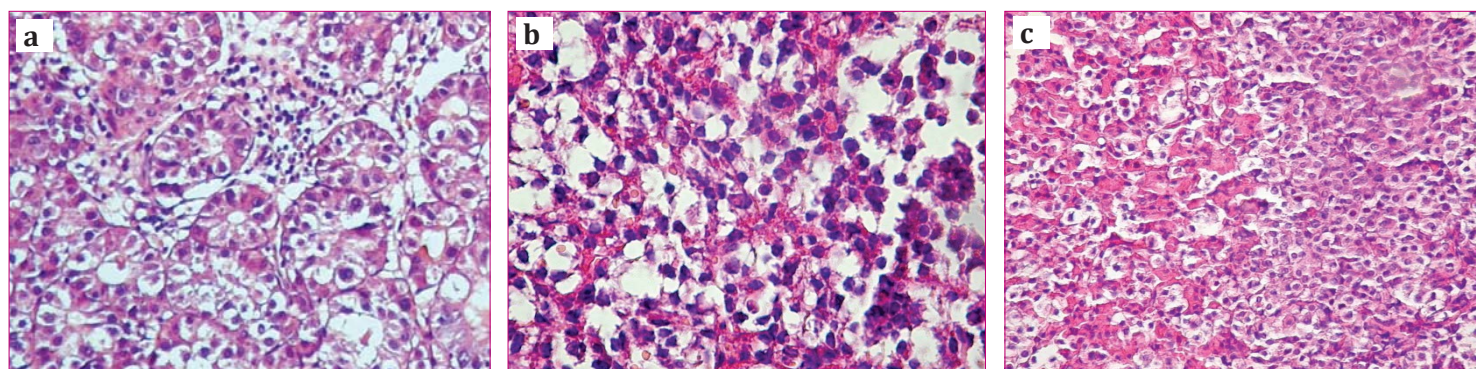


Fig. 5 Adenoame hipofizare mixte: AC (a), BC (b) și AB (c). De remarcat proporția redusă a componentei cromofobe și predominanța componentelor acidofile sau bazofile. În cazurile de adenoame de tip AB, proporția celor două componente a fost aproximativ egală.

Fig. 5 Mixed pituitary adenomas: AC (a), BC (b) and AB (c). Note the low percentage of chromophobe and dominance of the acidophil or basophil components. In AB adenoma cases, the ratio of the two components was approximately equal.

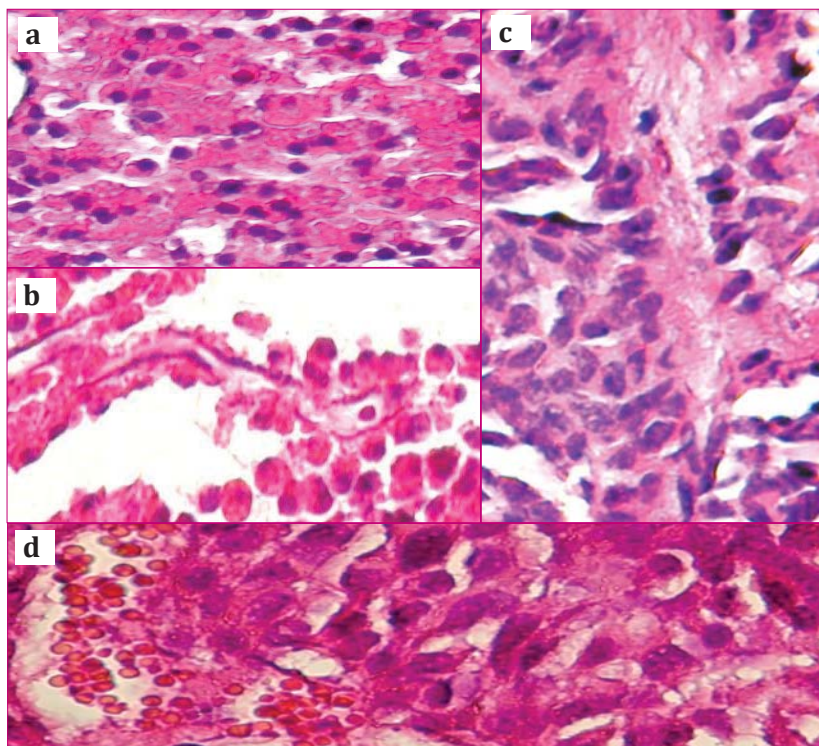


Fig. 6 Adenoame hipofizare acidofile cu pattern de creștere solid și număr redus de vase sangvine (a), papilar (b), trabecular (c), fusiform (d).

Fig. 6 Acidophil pituitary adenomas with solid growth pattern and a small amount of blood vessels (a), papillar (b), trabecular (c), fusiform (d).

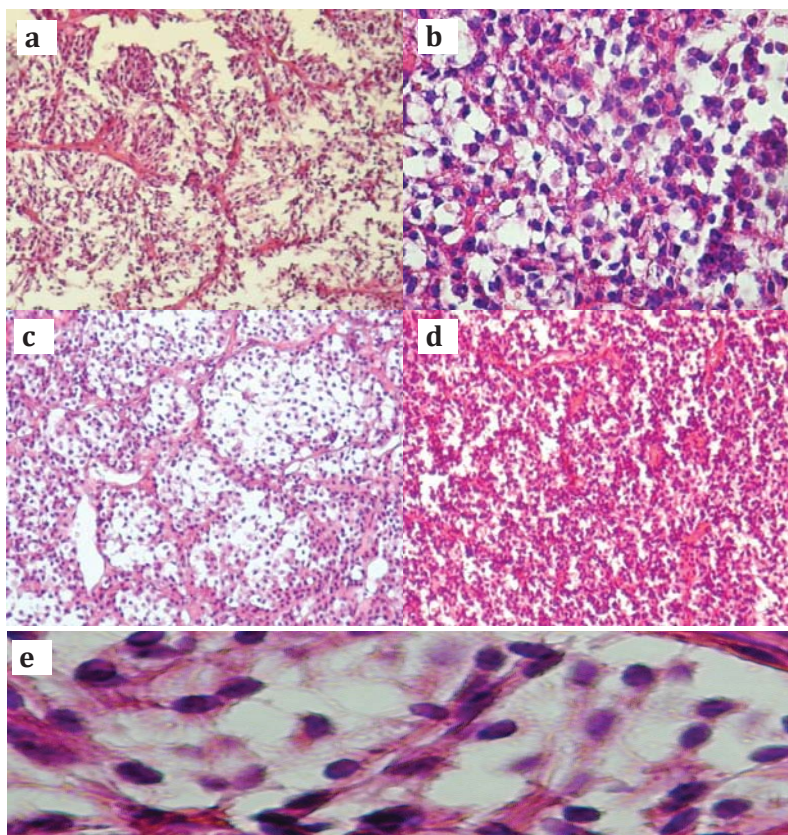


Fig. 7 Adenoame hipofizare cromofobe cu pattern de creștere papilar (a), solid (b), alveolar (c), trabecular (d) și fusiform (e).

Fig. 7 Chromophobe pituitary adenomas with papillary growth pattern (a) solid (b), alveolar (c), trabecular (d) and spindle (e).

celule cu citoplasmă clară, nucleu rotund sau ovalar, dispus, de cele mai multe ori, excentric (Fig. 6b).

Adenoamele hipofizare mixte au fost constituite, cel mai frecvent, din arii de celule.

Clasificarea adenoamelor hipofizare în acidofile, bazofile, cromofobe și mixte a fost dublată de prezența unei heterogenități a pattern-ului de creștere în cadrul fiecărui subgrup acidofil (Fig. 7a), bazofil (Fig. 7b) sau mixt cu arii de celule tumorale cromofobe. Într-un număr redus de cazuri s-a observat tipul de adenom hipofizar mixt, acidofil-bazofil (Fig. 7c).

Peste jumătate din cazurile de adenoame hipofizare cu celule acidofile (58%) au prezentat un pattern de creștere solid, cu arii tumorale compuse din celule acidofile, dispuse compact, fără țesut conjunctiv interpus și cu o densitate scăzută de vase capilare, decelabile la examenul histopatologic, comparativ cu hipofiza normală. Ca frecvență, pattern-ul solid (difuz) a fost urmat de cel papilar, întâlnit în 23% din cazurile de adenoame hipofizare cu celule acidofile. Axe conjunctive fine, foarte bine vascularizate, au fost tapetate de 2-4 rânduri de celule cu citoplasmă acidofilă.

Pattern-ul trabecular a reprezentat 12% din totalul adenoamelor acidofile, iar pattern-ul fusiform – doar 4%.

Adenoamele hipofizare cu celule bazofile au reprezentat un grup aparte din punct de vedere histopatologic. Tipul papilar a predominat pentru adenoamele hipofizare cu celule bazofile (70% din numărul total de cazuri). Restul de 30% a fost împărțit în proporții egale (10% fiecare) între tipurile solid, trabecular și fusiform.

Adenoamele cu celule cromofobe au fost foarte heterogene din punct de vedere al pattern-ului de creștere. Dacă pentru adenoamele bazofile, pattern-ul papilar poate fi considerat specific, printre cele cromofobe acesta a fost întâlnit doar în 18%, pattern-ul solid aici fiind predominant (45%). Tipul alveolar (18%), trabecular (9%) și cel fusiform (9%) au completat tabloul heterogen al adenoamelor hipofizare de tip cromofob.

Adenoamele hipofizare de tip mixt au fost definite ca un amestec de celule acidofile, bazofile și cromofobe. În studiul de față, au fost înregistrate 3 tipuri de adenoame hipofizare mixte: cele care conțin celule acidofile și bazofile (AB), adenoame cu celule predominant acidofile, mixate cu celule cromofobe (AC) și adenoame mixte, predominant cu celule bazofile, însoțite de prezența celulelor cromofobe (BC). Tipul AC a reprezentat 61% din totalul adenoamelor mixte, fiind urmat de tipul BC (31%) și AB (8%).

Discuții

Adenoamele hipofizare reprezintă aproximativ 10-15% din totalul tumorilor diagnosticate la nivel cerebral [2]. Mai frecvent sunt afectate femeile [3]. Identificarea adenoamelor hipofizare în copilărie este extrem de rară, însă, atunci când se întâmplă, ele se comportă mult mai agresiv, comparativ cu vârsta adultă [4].

Clasificarea adenoamelor hipofizare doar în baza diagnosticului histopatologic convențional nu mai este, în prezent, acceptată fără realizarea profilului hormonal prin metoda imunohistochimică. Totuși, diagnosticul inițial rămâne un aspect important în evaluarea adenoamelor hipofizare.

cytoplasm's favor (Fig. 5a). Large round, oval or polygonal acidophil cells were observed, with well-defined limits. They were arranged relatively compactly being organized as tumor plots (Fig. 5b) or small groups associated to papillary shaft (Fig. 5c).

Basophil cells pituitary adenomas specimens were composed of groups of small cells with basophil granular cytoplasm and intensely colored round nucleus. Most of the cells were grouped in compact areas, separated by a small quantity of connective tissue (Fig. 6a). Chromophobe cell pituitary adenomas contained clear cytoplasm, round or oval eccentric nuclei (Fig. 6b). Mixed pituitary adenomas were usually constituted of cellular areas.

Classification of pituitary adenomas in acidophilic, basophilic, chromophobe and mixed types was doubled by the presence of a heterogeneous growth pattern within each acidophilic (Fig. 7a), and basophilic subgroup (Fig. 7b) or mixed with areas of chromophobe cells tumor. In a few cases, mixed basophil-acidophilic pituitary adenoma type has been observed (Fig. 7c).

More than half of the acidophil cell pituitary adenomas (58%) showed a solid growth pattern, with tumoral areas of acidophilic cells, disposed compactly without interposed connective tissue and poor capillary mesh contrasting to normal pituitary. As for frequency, the solid pattern (diffuse) was followed by the papillary pattern, met in 23% of cases of pituitary adenomas with acidophilic cells. Fine, well vascularized connective axes were coated with 2-4 rows of acidophilic cytoplasm cells. Trabecular pattern accounted 12% of all acidophilic adenomas and fusiform pattern – only 4%.

Basophil cells pituitary adenomas, in histopathological terms, represent a special group of tumors. Papillary type prevailed in basophil cells pituitary adenomas (70% of cases). The remaining 30% were divided in equal proportions (10% each) between solid, trabecular and fusiform types.

In terms of the growth pattern, chromophobe cell adenomas were very heterogeneous. If for basophil adenomas, papillary pattern can be considered specific, among the chromophobe type it was found only in 18%, the solid pattern being here predominant (45%). The chromophobe pituitary adenoma heterogeneity was completed by the following types: alveolar (18%), trabecular (9%) and spindle (9%). Mixed pituitary adenomas types were defined as a mixture of acidophil, basophils and chromophobe cells.

Three types of mixed pituitary adenomas have been registered in the present study: those containing acidophilic and basophilic cells (AB), predominantly acidophilic cell adenomas, chromophobe cells mixed adenomas (AC) and predominantly basophilic cell mixed adenomas, accompanied by the presence of chromophobe cells (BC). AC type represented 61% of mixed adenomas, being followed by the BC (31%) and BA (8%) types.

Discussion

Pituitary adenomas represent 10-15% of the total diagnosed brain tumor [2]. Women are affected more commonly [3]. Identification of pituitary adenomas in childhood period

Morfologic, adenoamele hipofizare sunt constituite din celulele acidofile, bazofile și cromofobe, iar pentru adenoamele hipofizare mixte, combinații ale celor trei tipuri de celule pot fi întâlnite în proporții variabile.

Evaluarea histopatologică, realizată în cadrul prezentului studiu, este o premieră pentru Republica Moldova. Cercetarea dată, efectuată pe un număr mare de cazuri, a descris exhaustiv adenoamele hipofizare din punct de vedere morfologic, fiind completată, bineînțeles, și de aprecierea profilului hormonal al tumorilor.

Astfel, pattern-ul solid de creștere a fost caracterizat prin predominanța celulelor acidofile și, într-o mică măsură, a celor cromofobe și bazofile. În schimb, adenoamele hipofizare de tip papilar au fost constituite predominant din celule bazofile. Tipul alveolar a inclus adenoamele hipofizare cu celule predominant cromofobe. În tipul trabecular, proporția celor trei tipuri celulare a fost aproximativ egală.

Tinctorialitatea celulară de tip acidofil a predominat în lotul de adenoame hipofizare din aria Republicii Moldova. Aceasta este în concordanță cu datele raportate anterior de Bălinișteanu B. și colab. (2011) care, dintr-un număr total de 142 de adenoame hipofizare, colectate în România, au diagnosticat 104 cazuri de adenoame de tip acidofil [5]. De asemenea, aceiași autori au prezentat pattern-ul de creștere difuz ca fiind predominant în aproximativ 59% din totalul cazurilor – un procent apropiat de cel estimat pentru cazurile raportate din Republica Moldova.

Discordanțe în ceea ce privește celelalte pattern-uri de creștere s-au înregistrat pentru tipul papilar, acesta fiind mai frecvent în Republica Moldova, comparativ cu România. De asemenea, numărul cazurilor de adenoame hipofizare cu celule cromofobe a fost semnificativ mai mare în lotul din Republica Moldova, comparativ cu cel raportat în România.

Aspectul de predominanță a celulelor cromofobe a fost raportat și de alți autori. În 1992, Felix I. și colab. au raportat un număr similar (~30%) de adenoame hipofizare cromofobe cu cel de adenoame cu celule acidofile, însă asemenea comunicări sunt extrem de rare [6].

Datele de mai sus sugerează influența tipului celular asupra pattern-ului de creștere al adenoamelor hipofizare.

Recent, Monsalvez E. și colab. (2014) au publicat date referitoare la corelația dintre pattern-ul de creștere, aspectele histopatologice și parametrii clinici. Autorii au demonstrat existența unei corelații de grad mediu dintre pattern-ul de creștere preoperatoriu și cel postoperatoriu, precum și asocierea statistic semnificativă dintre acesta și vârstă sau sex. Aspecte referitoare la tinctorialitatea celulară sau pattern-ul de creștere histopatologic nu au fost raportate în acest studiu [7].

Clasificarea histopatologică dependentă de tinctorialitate sau pattern-ul de creștere a fost declarată ca fiind inutilă din cauza corelației slabe dintre aspectele microscopice și profilul hormonal al adenoamelor hipofizare.

Impactul slab al clasificării histopatologice convenționale nu a inclus, însă, corelația cu alți potențiali factori de prognostic și/sau terapeutici, care ar putea avea anumite implicații în patogeniza adenoamelor hipofizare. Considerațiile inițiale,

is extremely rare, but when it happens, they behave more aggressively compared to adult age [4].

Classification of pituitary adenomas, just under conventional histopathological diagnosis sin not accepted currently, without hormonal profiling by immunohistochemistry. However, the initial diagnosis remains important in the pituitary adenomas evaluation. Morphologically, pituitary adenomas consist of acidophil, basophil and chromophobe cells, and mixed pituitary adenomas comprise the three cell types found in varying proportions.

Histopathological assessment, performed in this study, is a premiere for Republic of Moldova. This research, being carried out on a large number of cases described exhaustively pituitary adenomas in terms of morphology, supplemented, of course, by the hormonal profile of tumors. Thus, the solid growth pattern was characterized by the predominance of acidophilic cells and, to a lesser extent the chromophobe and basophils. Instead, papillary pituitary adenoma types were predominantly composed of basophil cells. Alveolar type included predominantly pituitary adenomas with chromophobe cell. In the trabecular type, the proportion of the three cell types was approximately equal.

Pituitary adenomas with acidophilic cell type tinctoriality prevailed in the area of the Republic of Moldova. It is in concordance with the previously reported data by Balinisteanu B. *et al.* (2011), who had diagnosed 104 cases of acidophile adenomas type from the total number of 142 pituitary adenomas collected in Romania [5]. Also, the same authors showed the diffuse growth pattern as prevalent in approximately 59% of cases – similar to those reported in Republic of Moldova.

Regarding other growth patterns, discrepancies for papillary type were recorded, which is more common in Moldova compared to Romania. Also the number of cases of chromophobe cell pituitary adenomas was significantly higher in Moldova compared to those reported in Romania.

The chromophobe cell predominance was also reported by other authors. In 1992, Felix I. *et al.* reported a similar number of chromophobe and acidophil pituitary adenomas (~30%), but such communications are extremely rare [6].

The above data suggests the influence of the cell type on the pituitary adenomas growth pattern.

Recently, Monsalvez E. *et al.* (2014) published data related to the correlation between the growth pattern, histopathological aspects and clinical parameters. The authors demonstrated a medium grade correlation between the preoperative and the postoperative growth patterns as well as the statistically significant association between it and the age or sex. Issues related to cell tinctoriality or histopathological growth pattern were not reported in this study [7].

Histopathological classification depending on tinctoriality or growth pattern was declared as unnecessary because of the weak correlation between microscopic aspects and hormonal profile of pituitary adenomas.

Weak impact of conventional histopathological classification does not include, on the other hand, the correlation with other potential prognostic and/or therapeutic agents that could have some implications in the pathogenesis of pituitary

conform cărora adenoamele hipofizare cu celule acidofile secretă predominant GH, iar cele cromofobe sunt non secretorii (nule), au fost demontate de profilul imunohistochimic, care le-a contrazis parțial [1].

În prezent, nu există date referitoare la corelația dintre indexul de proliferare, tipurile citologice și pattern-ul de creștere în adenoamele hipofizare, fapt ce necesită studii prospective suplimentare.

Concluzii

1) Profilul morfologic al adenoamelor hipofizare din Republica Moldova a fost dominat de combinațiile de pattern-uri solid acidofil și papilar bazofil.

2) Pattern-ul cromofob a fost mai des întâlnit la cazurile din Republica Moldova.

Declarația de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

adenomas. Initial considerations, whereby acidophil cell pituitary adenomas secrete predominantly GH, and the chromophobe ones are non-secretor (null) were dismantled by immunohistochemical profile that partially contradicted them [1].

Currently, no data on the correlation between the proliferation index, cytologic types and pattern of growth in pituitary adenomas, which requires further prospective studies.

Conclusions

1) The morphological profile of pituitary adenomas in the Republic of Moldova is dominated by combinations of acidophilic solid and papillary basophile patterns.

2) The chromophobe pattern has a higher frequency in the Republic of Moldova.

Conflict of interests

The author declares no financial or non-financial conflict of interests.

Referințe / references

1. Cîmpean A., Melnic E., Bălinișteanu B., Corlan A., Coculescu M., Rusu S., Raica M. Geographic-related differences of pituitary adenomas hormone profile: analysis of two groups coming from Southeastern and Eastern Europe. *International Journal of Endocrinology*, 2015; article ID 192094, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/192094>
2. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2004-2008. *Hinsdale, Ill: CBTRUS*, 2012.
3. Thorner M., Vance M., Laws E. Jr. *et al.* The anterior pituitary. In: Wilson J., Foster D., Kronenberg H., Larsen P. (eds.). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders, 1998: 249-340.
4. Jagannathan J., Dumont A., Jane J. Jr. Diagnosis and management of pediatric sellar lesions. *Front Horm Res*, 2006; 34: 83-104.
5. Bălinișteanu B., Ceaușu R., Cîmpean A., Baciuc I., Băculescu N., Coculescu M., Raica M. Conventional examination vs. immunohistochemistry in the prediction of hormone profile of pituitary adenomas. An analysis on 142 cases. *Rom J Morphol Embryol*, 2011; 52 (Suppl. 3): 1041-5.
6. Félix I., Rodríguez Mendoza L., Guinto G., Torres Corzo J., Wustehaus C. 120 biopsies of pituitary adenomas studied by immunohistochemistry and electron microscopy. A clinico-pathological correlation. *Gac Med Mex*, 1992; 128 (3): 289-95.
7. Monsalves E., Larjani S., Loyola Godoy B., Juraschka K., Carvalho F., Kucharczyk W., Kulkarni A., Mete O., Gentili F., Ezzat S., Zadeh G. Growth patterns of pituitary adenomas and histopathological correlates. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99 (4): 1330-8.

ARTICOL DE CERCETARE

Efect analgezic prelungit și hiperalgezie redusă postoperatoriu în chirurgia abdominală la copii după administrarea intraoperatorie de doze mici de ketamină

Dmytro Dmytriiev^{1*}

¹Departamentul de anestezie și terapie intensivă, Universitatea Națională de Medicină din Vinnița, Ucraina.

Autor corespondent:

Dmytro Dmytriiev, PhD

Departamentul de anestezie și terapie intensivă

Universitatea Națională de Medicină din Vinnița

str. Pirogov, 56, or. Vinnița, Ucraina, 21018

e-mail: dmytrodmytriiev@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu au fost studiate, deocamdată, efectele asupra durerii, consumului total de morfină și gradului de hiperalgezie mecanică în perioada postoperatorie precoce după chirurgia abdominală la copii, produse de ketamină în doze mici, administrată intraoperatoriu, în perfuzare intravenoasă prelungită.

Ipoteza de cercetare

Administrarea intraoperatorie de doze mici de ketamină (în diapazonul dozelor 0,1-0,5 mg/kg/oră) în perfuzare intravenoasă prelungită oferă o analgezie postoperatorie mai calitativă și de o durată mai lungă, comparativ cu o analgezie balansată, care nu conține antagoniști NMDA.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat că perfuzarea intravenoasă în doze mici (0,1-0,5 mg/kg/oră) de ketamină intraoperatoriu reduce semnificativ intensitatea durerii, consumul de morfină și hiperalgezia mecanică în perioada postoperatorie precoce.

Rezumat

Introducere. În acest studiu randomizat, prospectiv, dublu orb, cu 3 loturi paralele, noi am evaluat efectul analgezic al administrării de ketamină intraoperatoriu la 45 de pacienți cu risc anestezic ASA I sau II, beneficiari de intervenții chirurgicale abdominale sub anestezie generală.

Material și metode. Pacienților li s-a administrat 0,1-0,5 mg/kg/oră de ketamină, după inducția în anestezie. În mod aleator, printr-o metodă dublu oarbă, noi am repartizat pacienții în

RESEARCH ARTICLE

Prolonged postoperative analgesic effect and reduced postoperative hyperalgesia, when low dose of ketamine is used intraoperatively in children after abdominal surgery

Dmytro Dmytriiev^{1*}

¹Anesthesia and intensive care department, Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa, Ukraine.

Corresponding author:

Dmytro Dmytriiev, PhD

Anesthesia and intensive care department

Vinnitsa National Medical University

56, Pirogov str., Vinnitsa, Ukraine, 21018

e-mail: dmytrodmytriiev@gmail.com

What is not known yet, about the topic

Effects of ketamine (in small doses, administered during the surgery, in prolonged IV infusions) on pain, total need of morphine, and level of mechanical hyperalgesia during the early postoperative period after abdominal surgery in children, have not been studied.

Research hypothesis

Administration during surgery of small doses of ketamine (in ranges of 0.1-0.5 mg/kg/h) in IV perfusions offers better and longer postoperative analgesia compared to a balanced analgesia that does not contain NMDA antagonists.

Article's added novelty on this scientific topic

It has been demonstrated that intravenous infusions of small doses (0.1-0.5 mg/kg/h) of ketamine during the surgery significantly reduces pain intensity, morphine requirements and mechanical hyperalgesia during early postoperative period.

Abstract

Introduction. In a randomized, prospective, double-blinded study with three parallel groups, we assessed the analgesic effect of intraoperative ketamine administration in 45 ASA physical status I or II patients, undergoing abdominal surgery under general anesthesia.

Material and methods. The patients received either IV ketamine 0.1-0.5 mg/kg/h after the induction of anesthesia. We randomly allocated the patients in a double-blinded

3 loturi – primul, de doze mici de ketamină (DMK) (0,1 mg/kg/oră); al doilea – de doze mici de ketamină (0,5 mg/kg/oră) și al treilea lot, de control, prin utilizarea unui tabel de randomizare. Anestezia a fost efectuată cu propofol (3 mg/kg pentru inducție, 60-200 μg/kg/min pentru menținere), vecuroniu (0,1 mg/kg), și N₂O 60% cu O₂, administrat prin mască laringeană. Analgezia postoperatorie a fost, inițial, asigurată cu morfină intravenos, în doză de 0,1 mg/kg la fiecare 4 ore. În loturile DMK, pacienții au primit ketamină intravenos (0,1; 0,5 mg/kg/oră, respectiv), în lotul de control – același tip de anestezie, însă fără ketamină. Au fost înregistrate scorurile de durere, necesarul de morfină, efectele adverse, nivelul seric de cortizol, proteină C reactivă și glucoză.

Rezultate. Pacienții din loturile cu ketamină au necesitat semnificativ mai puțină morfină decât pacienții din grupul de control în primele 48 de ore postoperatoriu (lotul de control: 67,7±38,3 mg vs. lotul ketamină 0,1 mg/kg/oră – 34,3±23,2 mg și lotul ketamină 0,5 mg/kg/oră – 29,5±21,5 mg; p<0,01).

Concluzii. Studiul ne arată că dozele mici de ketamină, utilizate intraoperatoriu în perfuzie continuă de lungă durată, pot intensifica analgezia postoperatorie datorită acțiunii ei asupra fenomenului de sensitizare centrală și reducerii ariei de hiperalgezie postoperatorie. Acest efect este dependent de durata de administrare a ketaminei în timpul intervenției, dar nu și de doză, în intervalele cuprinse între 0,1-0,5 mg/kg/oră.

Cuvinte cheie: doze mici de ketamină, copii, analgezie postoperatorie.

Introducere

Analgezicele disponibile în prezent nu sunt în stare să asigure întotdeauna o calmare eficientă a durerii pacienților în postoperatoriu precoce. În asemenea situații, se crede că durerea este întreținută prin activarea receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA). Antagoniștii receptorului NMDA ar putea fi eficienți în reducerea componentului neuropat al durerii postoperatorii la copii, imediat după intervenție [1, 2].

De obicei, opioizii sunt prescriși în mod obișnuit pentru asigurarea analgeziei și confortului pacienților după intervenția chirurgicală. Însă, fenomenul de toleranță, care se manifestă la copiii cărora li se administrează opioizi în perfuzie, impune creșterea treptată a dozei pentru obținerea aceluiași efect. Ketamina este unul dintre antagoniștii receptorului NMDA, care este disponibil pe piață și are un preț redus [2, 3]. Diferite studii pe animale și asupra oamenilor au demonstrat că activarea receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA) este implicat în dezvoltarea fenomenului de toleranță al opioizilor și că dezactivarea acestuia ar reduce din manifestarea fenomenului. Ketamina, fiind un antagonist al receptorului NMDA, poate să-l dezactiveze [1-4]. Noi presupunem că ketamina, care, de obicei, este utilizată pentru sedarea și anestezierea copiilor în timpul intervențiilor chirurgicale, poate fi utilizată și în asigurarea analgeziei postoperatorii [4, 5]. În această ordine de idei, ne-am propus să estimăm și să demonstrăm eficiența dozelor mici de ketamină în calmarea durerii postoperatorii recente și în prevenirea hiperalgeziei la pacienții operați. Noi am evaluat

manner to three groups – 1st low dose ketamine group (LDK-group) with its dose – 0.1 mg/kg/h, 2nd LDK-group with 0.5 mg/kg/h, 3rd control group – by using a random number table. Anesthesia was performed with propofol (3 mg/kg for induction, 60-200 μg/kg/min for maintenance), vecuronium (0.1 mg/kg), and 60% N₂O in O₂ via a laryngeal mask airway. Postoperative analgesia was initially provided with IV morphine every 4 hours in dose 0.1 mg/kg. In LDK groups, the patients received IV ketamine (0.1; 0.5 mg/kg/h IV respectively), in the control group – the same general anesthesia, but except ketamine. Pain scores, morphine consumption, side effects, and serum liver cortisol, C- reactive protein and glucose were recorded.

Results. Patients in the ketamine groups required significantly less morphine than those in the control group over 48 h postoperatively (control group – 67.7±38.3 mg vs. LDK 0.1 mg/kg group – 34.3±23.2 mg and LDK 0.5 mg/kg group – 29.5±21.5 mg; p<0.01).

Conclusions. The study shows that a small dose of intraoperative prolonged infusion of ketamine can significantly enhance postoperative analgesia due to the action of ketamine on CNS sensitization and reduce area of postoperative hyperalgesia. This effect is dependent on the timing of ketamine administration during surgery and is not dependent on the dosage 0.1-0.5 mg/kg/h.

Key words: low dose of ketamine, children, postoperative analgesia.

Introduction

Nowadays, available analgesic drugs cannot always produce pain relief in patients with pain syndrome in early postoperative period. It is also believed, that pain development is closely connected with N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor's irritation. Such drugs as NMDA receptors' antagonists may have been efficient in the treatment of neuropathic pain in early postoperative period in children [1, 2].

Usually, opioids are commonly used in patients to provide comfort and pain control after the operation. But opioid tolerance, the need to increase the dose of medication to achieve the same effect, is noticed in children who require opioids' infusions. Ketamine is the one of NMDA receptor antagonist easily and commercially available [2, 3]. Different animals and human studies have shown that activation of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor is involved in the development of opioid tolerance and that deactivation of this receptor can slow the development of tolerance. Ketamine, been an NMDA receptor antagonist, turns off the NMDA receptor [1-4]. We suppose that ketamine, which is usually used to provide sedation and anesthesia in children during the operations can be applied to provide analgesia in postoperative period [4, 5]. We aimed to determine and prove ketamine's effectiveness (in low dose) in the treatment of early postoperative pain syndrome and prophylactic postoperative hyperalgesia in patients who have been operated. We evaluated the effects of adding low

efectele dozelor reduse de ketamină (DRK) după perfuzarea ei intravenoasă în diferite doze în cadrul unui regim de analgezie postoperatorie multimodală, ce includea un antiinflamator non steroidian cu acțiune lungă. Am încercat, de asemenea, să comparăm plusvaloarea efectului analgezic postoperatoriu, dată de perfuzarea intraoperatorie, în doze mici, a ketaminei și placebo, în cadrul unei analgezii multimodale după intervenția chirurgicală.

Material și metode

Studiul este unul randomizat, dublu orb, prospectiv, cu control placebo și doze mici de ketamină, administrate pacienților beneficiari de chirurgie abdominală. Investigatorii au oferit o informație verbală și scrisă părinților pacienților, iar intervenția a fost efectuată. A fost obținută o aprobare instituțională a studiului. Au fost înrolați 45 de copii cu vârstele cuprinse între 12 și 18 ani. Toți copii înrolați au avut o greutate normală, corespunzătoare vârstei. Copiii erau, în general, sănătoși, statutul ASA I sau II, dar care necesitau intervenții chirurgicale pe abdomen, cu anestezie generală. Criterii de excludere au fost statutul ASA >II, afecțiuni psihiatrice, alte intervenții decât abdomenul, intervențiile efectuate cu anestezie regională, antecedente de durere cronică, medicație de durată cu analgezice și incapacitatea de a înțelege principiul de funcționare al dispozitivului de auto analgezie (PCA).

Odată copiii înrolați, li s-a atribuit un cod de identificare, care a servit drept link pentru randomizare – fie brațul „doze mici de ketamină” (DMK), fie – placebo (ser fiziologic, 0,9% de NaCl). Randomizarea și prepararea soluției medicamentoase injectabile sau placebo a fost efectuată de farmacia spitalului, care a utilizat o listă de numere aleatorii, în serie de câte șase, generată de computer. Respectiv, pacienților li se administra fie DMK, fie placebo. Aleatoriu, pacienții au fost împărțiți în trei loturi: I – lotul DMK cu doza de 0,1 mg/kg/oră; II – lotul DMK cu doza de 0,5 mg/kg/oră și III – lotul de control, utilizând un tabel de randomizare.

Înainte de intervenție, pacienții au fost instruiți cum să comunice intensitatea durerii cu ajutorul scorului verbal (VRS) de 5 puncte (0 = lipsa durerii; 1 = durere ușoară; 2 = durere moderată; 3 = durere intensă; 4 = durere severă), scorului vizual-analgetic (SVA) (0 = fără durere, 10 = durere maximal imaginabilă).

În scop de premedicare, pacienților li s-a administrat intravenos paracetamol 2 g și meloxicam 12,5 mg cu 30 minute până la intervenție. Anestezia a fost realizată cu propofol (3 mg/kg – pentru inducție, apoi – 60-200 μg/kg/min pentru menținere), care a fost oprită cu 30 min înainte de sfârșitul intervenției, vecuroniu (0,1 mg/kg) și 60% N₂O cu O₂ prin mască laringiană.

Un bolus de 1 μg/kg de fentanil a fost administrat cu 10 min înainte de incizie, urmat de o perfuzare continuă de 3 μg/kg/oră, care a fost stopată cu 20 min înainte de suturarea pielii. Obiectivul a fost menținerea presiunii arteriale și a frecvenței cardiace în limitele variației de sub 30% față de valorile preoperatorii.

dose ketamine (LDK) by the way of intraoperative infusion on a multimodal postoperative analgesic regimen, including a long-acting nonsteroidal anti-inflammatory drug. We also tried to compare postoperative analgesia after the intraoperative infusion of ketamine in low doses with a placebo to determine whether the addition of a small dose of ketamine to a multimodal postoperative analgesia could provide analgesic benefits after surgery.

Material and methods

This was a randomized, prospective, double-blinded, and placebo-controlled trial involving low dose ketamine patients undergoing abdominal surgery. The investigators provided verbal and written information to the parents of patients before parental consent, institutional approval were obtained and the surgery was carried out. Forty-five patients admitted for abdominal surgery were recruited for the study. The age of patients ranged from 12 to 18 years old. All children that were included in the trial were of normal weight. They had ASA physical status I or II and were otherwise healthy, and required only scheduled abdominal operations, under general anesthesia. Exclusion criteria included ASA physical status > II, psychiatric disorders, any type of surgery other than thoracic one, surgery performed under regional anesthesia, history of chronic pain, regular medication with analgesics (i.e., unable to understand the patient-controlled analgesia device).

Therefore, as children were enrolled, they were consecutively assigned a subject number that served as the link to the random allocation to either the LDK or placebo – normal saline solution (NaCl 0.9%) group. The randomization and packaging of the LDK and placebo were performed by the hospital pharmacy with a computer-generated list of random numbers in balanced blocks of six. Accordingly, the child received either LDK or placebo. We randomly allocated the patients in a double-blinded manner to three groups – 1st low dose ketamine group (LDK-group) with its dose – 0.1 mg/kg/h, 2nd LDK-group with 0.5 mg/kg/h, 3rd control group – by using a random number table.

Before the surgery, we instructed patients and their parents about the use of a 5-point verbal rating scale (VRS) (0 = no pain; 1 = light pain; 2 = moderate pain; 3 = intense pain; 4 = severe pain), a 10-cm visual analog scale (VAS) (from 0 = no pain to 10 = worst possible pain).

With aim of premedication patients received paracetamol 2 g and meloxicam 12.5 mg IV 30 min before the operation. Anesthesia was performed with propofol (3 mg/kg for induction, 60-200 μg/kg/min for maintenance), vecuronium (0.1 mg/kg), and 60% N₂O in O₂ via a laryngeal mask airway. A bolus of 1 μg/kg fentanil was administered 10 min before surgical incision, followed by a continuous infusion of 3 μg/kg/h, which was stopped 20 min before skin closure. The objective was to maintain arterial pressure and heart rate within 30% of the preoperative value.

The mechanical hyperalgesia threshold was measured pre-

Pragul de hiperalgezie mecanică a fost măsurat preoperatoriu și 12 ore postoperatoriu cu ajutorul filamentelor Von Frey (*Bioseb TM*, Chaville, Franța), în limita la 2 cm a perpendicularei pe incizia chirurgicală (situl portului optic). Setul de filamente constă din 20 de piese de aceeași lungime, însă cu diametre de mărime progresivă. Gradarea filamentelor (1,65-6,65) urmează o funcție logaritmică a echivalentului de forțe, produse de o greutate de la 0,008 până la 300 g pe secțiune. Capătul liber al filamentului a fost aplicat perpendicular pe piele, cu o forță în creștere, până la îndoirea lui. Aplicarea unei forțe suplimentare va îndoi mai tare filamentul, însă forța aplicată, în consecință, va rămâne aceeași. Această proprietate face posibilă aplicarea repetată și reproductibilă a forțelor într-un spectru înalt de toleranță pe suprafața testată. Forța este aplicată continuu timp de 1 s, după care înlăturată. Persoanele au fost instruite să răspundă prin „da”, dacă au simțit atingerea filamentului sau „nu”, dacă nu au simțit-o. Dacă persoana a dat un răspuns negativ, un filament cu un diametru superior a fost aplicat pentru generarea unui stimul de intensitate crescândă, până când s-a obținut un răspuns pozitiv. Pragul de hiperalgezie mecanică a fost definit drept cea mai mică forță (g/mm^2), care a fost aplicată pentru a îndoi filamentul Von Frey și care a fost apreciată de către persoană drept dureroasă. Astfel, obiectivul primar a fost de a determina pragul de hiperalgezie mecanică la 12 ore postoperatoriu.

Înainte fiecărei intervenții, una dintre asistentele medicale, care nu a fost implicată în evaluarea pacientului înrolat în studiu, prepara două seringi identice de 10 mL, care conțineau 0,1 mg/kg sau 0,5 mg/kg de ketamină, dizolvată în soluție izotonică de NaCl. Seringile erau marcate corespunzător fiecărui lot. Atât pacienții, cât și personalul medical, implicat în studiu, nu cunoștea cărui lot de pacienți îi corespund seringile.

În cele 2 grupuri de DMK, pacienților li s-a administrat intravenos fie 0,1 mg/kg/oră, fie 0,5 mg/kg/oră la 10 min după inducția în anestezie și până cu 5 min înainte de sfârșitul intervenției [7].

Pacienții din grupul de control (placebo) au beneficiat de aceeași anestezie, exceptând administrarea de ketamină.

După intervenție și trezirea din anestezie, pacienții erau transferați în unitatea de terapie intensivă chirurgicală, unde rămâneau internați cel puțin 3 ore, după care erau transferați pe secție. Am notat durata de timp până la prima solicitare de analgezie a pacientului. În perioada postoperatorie precoce, durerea era calmată prin administrarea intravenoasă de morfină în doză de 0,1 mg/kg la fiecare 4 ore, conform procedurilor instituționale. În timpul terapiei fizice și schimbării pansamentului, la 24 și 48 de ore postoperatoriu, cu scop de analgezie, pacienților li se administra un bolus intravenos de 1 mg de morfină. Dacă pacienții, totuși, acuzau în continuare durere, încă un mg de morfină le era administrat intravenos după 5 min, fără, însă, a practica o perfuzare continuă, de fond, de opioid [3-5, 7]. Bolusul la cerere al aparatului era setat la 1 mg, iar durata de utilizare a dispozitivului era de 48 de ore, în secția de chirurgie. Începând cu ziua a doua postoperatorie, în schemă era inclus paracetamolul, 1 g la fiecare 6 ore. Intensitatea durerii era autoevaluată de către pacienți cu ajutorul scorului verbal simplu (VRS) sau scorului vizual-analogic (SVA).

operatively and 12 h after surgery using Von Frey filaments (*Bioseb TM*, Chaville, France) on peri-incisional areas, 2 cm above from the perpendicular line of the optical port site. This device consists of 20 monofilaments of constant length with a stepwise progression of diameters. The numerical grade of the filaments (1.65-6.65) corresponds to a logarithmic function of the equivalent forces of 0.008-300 g. When the tip of a fiber of given length and diameter is pressed against a test area at a right angle, the applied force increases as the researcher continues to advance the probe, until the fiber bends. After the fiber bends, further advancement of the probe may induce more bending, but does not apply more force to the test area. This makes it possible to apply reproducible forces within a wide tolerance range to the tested surface. The force is continuously applied for 1 s and then removed. Subjects were instructed to respond “yes” to indicate that contact was felt during the stimulation or “no” to indicate that contact was not felt during the stimulation. If the subject reports a negative answer, a filament with a larger diameter is used and applied with increasing intensity until the subject reacts. The mechanical hyperalgesia threshold was defined as the lowest force (g/mm^2) necessary to bend a Von Frey filament, which was perceived to be painful. The primary endpoint was a mechanical hyperalgesia threshold at 12 h after surgery.

Also at the beginning of the study (before every operation), an individual person from nurse-staff, who was not involved in the evaluation of the patient, prepared two identical syringes of 10 mL containing ketamine 0.1 or 0.5 mg/kg, diluted in isotonic sodium chloride solution. Syringes were labeled for injections of solutions accordingly to every group. All patients and personnel involved in patient management and data collection were unaware of the group to which the patient had been assigned.

In two LDK groups, the patients received IV ketamine (0.1 or 0.5 mg/kg/h IV, respectively) 10 min after the induction of anesthesia by 5 min before the end of surgery [7].

Patients in the control group (placebo) received the same general anesthesia but except ketamine.

After the operation when emerging from anesthesia happened, patients were transferred to the postoperative intensive care unit. Children stayed there for at least 3 h, and after that were discharged to the ward. We recorded the time until the first request for analgesic medication by the patient. In early postoperative period, the pain was controlled by IV morphine delivering every 4 hours in dose 0.1mg/kg according to the standards of postoperative analgesia. During physical therapy sessions 24 and 48 h after surgery, patients used IV morphine bolus (1 mg) before bandage changing to provide analgesia. If patients complained because of disappearing of analgesia they were given morphine 1 mg as an IV bolus with an interval of 5 min and no background infusion or limits [3-5, 7]. This device was set to morphine 1 mg as an IV bolus. This regimen of morphine administration was continued for 48 h on the surgical ward. Acetaminophen, 1 g every 6 h, was

Intensitatea durerii era înregistrată de către asistentele medicale la fiecare oră în primele 2 ore în unitatea de terapie intensivă, apoi – la fiecare 4 ore, timp de 48 de ore, în secția de chirurgie [7]. La fiecare schimbare a pansamentului sau examinării fizice a pacientului de către chirurg, intensitatea durerii (SVA), nivelul de anxietate (scor 0-3: 0 = fără anxietate; 1 = anxietate ușoară; 2 = anxietate moderată; 3 = anxietate intensă) și consumul PCA de morfină era înregistrat de către medic. La descrierea cazurilor de sedare, aceasta a fost caracterizată printr-un scor de 4 puncte: 0 = pacient complet treaz; 1 = pacient somnolent, dar cooperant la instrucțiuni verbale; 2 = pacient somnolent, responsabil la stimuli tactili; 3 = pacient adormit, responsabil la stimulare dureroasă. În unitatea de terapie intensivă, depresia respiratorie era definită drept o sedare persistentă, cu o frecvență respiratorie <10 rpm. În secția de chirurgie, depresia respiratorie era definită drept prezența unui scor de sedare >1 și a unei frecvențe respiratorii <10 rpm [7]. Hipoxemia era considerată atunci când $SpO_2 < 88\%$.

De asemenea, au fost dozate concentrațiile serice de cortizol, proteină C-reactivă și glucoză, pentru a documenta eventuale corelări cu manifestările durerii.

În timpul studiului nostru, așa efecte adverse ca aritmie, dispnee, diplopie, greață, vomă, prurit, disforie, retenție urinară, dacă se întâmplau, erau minuțios înregistrate.

În conformitate cu cele raportate de alți savanți, am anticipat un consum cumulat de morfină de 80 mg în 48 de ore [8]. Mărimea eșantionului de 15 pacienți per grup permite identificarea unei diferențe de 30% în consumul de morfină, cu o diferență medie ($\pm SD$) de 1 mg între loturi, la o putere a studiului de 80% și o eroare $\alpha = 0,05$.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul softului SPSS 6.1 pentru Windows. Vârsta, masa corporală, durata intervenției, consumul intraoperatoriu de fentanil și propofol, răstimpul dintre momentul extubării și prima solicitare de analgezic, consumul orar și cel cumulat de morfină timp de 48 de ore și în timpul ședințelor de terapie fizică au fost comparate, între loturi, cu ajutorul testului t-Student.

Scorul vizual-analitic în repaus și la mișcare, în timpul pansamentului, au fost analizate prin intermediul testului ANOVA bifactorial al măsurărilor repetate, la diferite intervale de timp, cu analiză post-hoc cu testul Bonferroni de corecție a erorii de tip I pentru teste multiple de semnificație (de ex., α per număr de teste) [7]. Scorul verbal simplu a fost analizat prin intermediul testului Mann-Whitney (U). Pentru compararea frecvenței efectelor adverse survenite sau a repartizării lor pe sexe, a fost aplicat testul χ^2 . Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ. Rezultatele sunt exprimate drept medie și deviere standard ($\pm SD$).

Rezultate

În studiu au fost înrolați 45 de pacienți, câte 15 pentru fiecare lot. Nu au fost cazuri de excludere. Toate trei loturile au fost comparabile prin prisma parametrilor demografici, duratei intervenției, consumului intraoperatoriu de propofol și fentanil (Tabelul 1). Toate intervențiile au fost efectuate de aceeași echipă de chirurghi.

added during the second postoperative day. The intensity of pain was assessed by the patients using a VAS and a VRS.

We recorded pain rates hourly in the intensive care unit for 2 h, then every 4 h in the thoracic surgery unit for 48 h by nurses [7]. During each session of bandage changing and physical examination by a surgeon pain intensity (VRS), anxiety (scale 0–3: 0 = no anxiety; 1 = light anxiety; 2 = moderate anxiety; 3 = intense anxiety) and morphine patient analgesia control consumption were recorded by the physician. In the research, sedation was monitored by means of the following 4-point rating scale: 0 = patient fully awake; 1 = patient somnolent and responsive to verbal commands; 2 = patient somnolent and responsive to tactile stimulation; 3 = patient asleep and responsive to painful stimulation. In the intensive care unit, respiratory depression was defined as persistent sedation, respiratory rate <10 breaths/min. In the surgery unit, we defined it as a sedation score when lower 1 and a respiratory rate lower 10 breaths/min [7]. Hypoxemia was noticed if capillary oxygen saturation was lower 88%.

We also measured serum rates of cortisol, Protein C and glucose to find out their correlation with a pain appearance.

During our study every side effects such as arrhythmia, dyspnea, diplopia, nausea, vomiting, pruritus, dysphoria, urinary retention, if happened, were noted with great attention.

According to the data of other scientists, we anticipated the mean analgesia morphine use over 48 h to be 80 mg [8]. The estimated sample size was 15 patients per group to detect a difference of at least 30% in morphine consumption with mean ($\pm SD$) difference between groups of 1 mg, a power of 80%, and $\alpha = 0.05$.

Statistical analyses were performed using SPSS 6.1 for Windows statistical package. Age, weight, length of surgery, total amount of intraoperative propofol and fentanil, time from endotracheal tube removal to first analgesic request, hourly and cumulative doses of morphine over 48 h and during physical therapy were compared using Student's t-tests.

The VAS scores at rest and on movement during bandage changing were analyzed by using two-way repeated-measures analysis of variance and post hoc comparisons at various points in time using Bonferroni's type I error rate correction for multiple tests of significance (i.e., α per number of tests) [7]. VRS scores we analyzed using the Mann-Whitney U-test. For comparing frequency of side effects and sex distribution we used the χ^2 test; $p < 0.05$ was considered statistically significant. Data were expressed as mean $\pm SD$.

Results

Forty-five patients, 15 per every group [7], were enrolled in our study. We had no exclusion. All three groups were comparable with respect to demographic data, surgery duration, and intraoperative doses of propofol and fentanil (Table 1). All patients underwent surgical operations performed by the same team of surgeons.

There was no difference in pain scores or rescue medication between the groups during the first 4 h after surgery.

Nu au fost identificate diferențe dintre scorurile de intensitate ale durerii sau dintre cazurile de utilizare a medicației de salvare între loturi în primele 4 ore postoperatoriu.

Tablelul 1. Parametrii demografici și cei ai intervențiilor la copiii din loturile de studiu.

Parametri	ketamină, doză mică, (0,1 mg/kg/h), (n=15)	ketamină, doză mică, (0,5 mg/kg/h), (n=15)	lot de control, (n=15)
Vârsta, ani	13,4±1,2	14,1±1,8	14,0±2,0
Masa corporală, kg	43,2±9,5	48,4±10,1	46,5±11,1
Durata anesteziei, min	122,2±15,4	120,4±17,0	124,4±20,2
Fentanil, µg/kg/min	1,2±0,4	1,1±0,3	1,3±0,4
Propofol, µg/kg/min	8,2±0,5	7,9±0,4	8,1±0,2

Intensitatea durerii nu a fost semnificativ diferită între loturile, la care li s-a administrat ketamină (Figura 1).

Table 1. Demographic and surgical data of children in the study groups.

Parameters	ketamine, low dose, (0.1 mg/kg/h), (n=15)	ketamine, low dose, (0.5 mg/kg/h), (n=15)	Control group, (n=15)
Age, years	13.4±1.2	14.1±1.8	14.0±2.0
Weight, kg	43.2±9.5	48.4±10.1	46.5±11.1
Anesthesia duration, min	122.2±15.4	120.4±17.0	124.4±20.2
Fentanyl, µg/kg/min	1.2±0.4	1.1±0.3	1.3±0.4
Propofol, µg/kg/min	8.2±0.5	7.9±0.4	8.1±0.2

The VAS pain scores at rest were not significantly different among the groups (Figure 1)

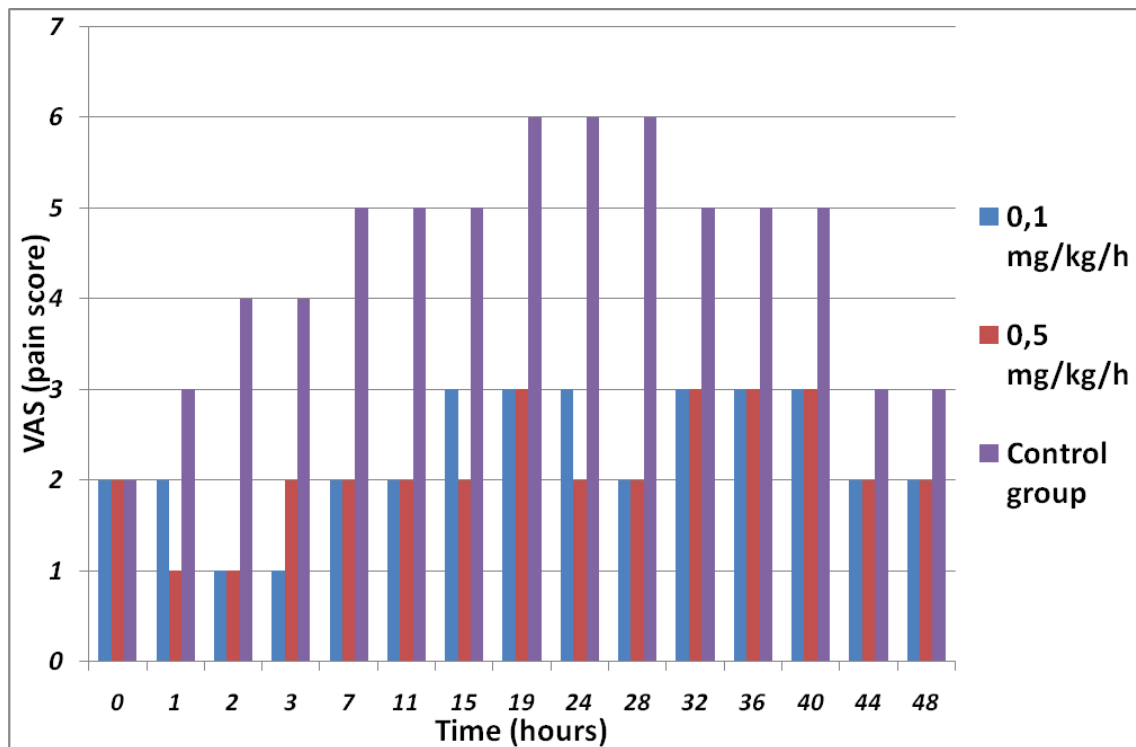


Fig. 1 Scorurile durerii pe durata la 48 de ore postoperatoriu în cele trei loturi de studiu.

Fig. 1 Pain scores in the three groups during 48 h postoperatively.

Durata cuprinsă între momentul extubării și primei solicitări de analgezic în unitatea de terapie intensivă a fost semnificativ mai mare în loturile care au primit ketamină intraoperatoriu, comparativ cu grupul de control (67,3±13,2 min, 72,4±12,4 min și 17,4±7,0 min, $p<0,01$, pentru, respectiv, lotul ketamină 0,1 mg/kg/oră, lotul ketamină 0,5 mg/kg/oră și lotul de control).

Chiar și între loturile de ketamină, doza de 0,1 mg/kg/oră a avut un efect analgezic ușor mai redus, iar durata până la

The time from endotracheal tube airway removal and the first request for analgesics in the PACU was longer in all two ketamine-treated groups compared with the control group (67.3±13.2, 72.4±12.4, and 17.4±7.0 min for the 0.1 mg/kg/h, 0.5 mg/kg/h, and control groups, respectively; $p<0.01$). In addition, even the ketamine-group with dose of ketamine 0.1 mg/kg/h having lower analgesic effect prolonged the time of the first analgesic request in comparison with control group (Table 2).

prima cerere de analgezic a fost mai mare, comparativ cu lotul de control (Tabelul 2).

Tabelul 2. Consumul cumulativ de morfină, răstimpul dintre extubare și prima solicitare de morfină și pragul de hiperalgezie mecanică.

Parametri	ketamină, doză mică, (0,1 mg/kg/h), (n=15)	ketamină, doză mică, (0,5 mg/kg/h), (n=15)	lot de control, (n=15)
Consumul total de morfină			
• 24 ore postoperatoriu, mg	28,2±8,4*	24,2±7,8*	49,7±14,1
• 48 ore postoperatoriu, mg	34,3±13,2*	29,5±11,5*	67,7±18,3
• prima solicitare de morfină, min	67,3±13,2*	72,4±12,4*	17,4±7,0
Pragul de hiperalgezie mecanică			
• preoperatoriu, g/mm ²	196,2±32,4	195,8±34,2	196,0±33,8
• 24 ore postoperatoriu, g/mm ²	130,4±30,4	84,8±29,2*	132,4±28,2

Notă: * – p<0,01 dintre loturile ketamină vs. lotul de control.

Consumul cumulativ de morfină la 24 și 48 de ore a fost mai mare în lotul de control, comparativ cu loturile de ketamină (p<0,01). Diferența dintre 0,1 mg/kg/oră și 0,5 mg/kg/oră în loturile ketamină nu a fost semnificativă și lotul de control a fost semnificativă, de asemenea (p<0,01) (Tabelul 2). Consumul cumulativ de morfină în zilele postoperatorii 1 și 2 a fost mai mic în loturile de ketamină, comparativ cu cel de control pentru toate ferestrele de timp, luate în considerație, cu o diferență semnificativă în primele 3 ore postoperatoriu și în intervalul de 19-24 ore postoperatoriu (p<0,01). Consumul de morfină a fost mai mic în prima oră (p<0,01) și similar în ora a doua între loturile 0,1 mg/kg/oră și 0,5 mg/kg/oră de ketamină și cel de control. Lotul de ketamină 0,1 mg/kg/oră a urmat aceeași tendință de consum a morfinei, ca și lotul de 0,5 mg/kg/oră de ketamină, cu o descreștere semnificativă în intervalul dintre 24 și 48 de ore postoperatoriu (p<0,05).

De asemenea, am constatat, că nivelele serice de cortizol și proteină C reactivă corelează cu manifestarea durerii (Tabelul 3). De exemplu, în loturile de 0,1 mg/kg/oră și 0,5 mg/kg/oră de ketamină, concentrația serică de cortizol a fost semnificativ mai joasă decât în lotul de control. Evoluția proteinei C reactive a fost similară cortizolului. În lotul de control, între orele 12 și 24 postoperatoriu, nivelele de cortizol și de proteină C reactivă au crescut marcat, comparativ cu loturile de 0,1 mg/kg/oră și 0,5 mg/kg/oră de ketamină. Nivelele serice de cortizol, proteină C reactivă și de glucoză nu diferă semnificativ între loturile de ketamină (Tabelul 3).

Percepția durerii, consumul de morfină, nivelul de anxietate în timpul pansamentelor și a sesiunilor de terapie fizică la 24 și 48 de ore este comparată în Tabelul 4. Noi am constatat un consum semnificativ mai redus de morfină în loturile de ketamină pe durata primului și celui de al doilea pansament, efectuat la 24 de ore, comparativ cu lotul de control. Anxietatea și intensitatea durerii au fost comparabile între loturile de ketamină. În timpul celui de al treilea pansament și ședințe de

Table 2. Cumulative morphine consumption and time from endotracheal tube removal and first morphine request and mechanical hyperalgesia threshold.

Parameters	ketamine, low dose, (0,1 mg/kg/h), (n=15)	ketamine, low dose, (0,5 mg/kg/h), (n=15)	Control group, (n=15)
Total morphine consumption			
• 24 h postoperative, mg	28.2±8.4*	24.2±7.8*	49.7±14.1
• 48 h postoperative, mg	34.3±13.2*	29.5±11.5*	67.7±18.3
First morphine request, min	67.3±13.2*	72.4±12.4*	17.4±7.0
Mechanical hyperalgesia threshold			
• preoperative, g/mm ²	196.2±32.4	195.8±34.2	196.0±33.8
• 24 h postoperative, g/mm ²	130.4±30.4	84.8±29.2*	132.4±28.2

Note: * – p<0.01 between ketamine groups vs. control group.

Cumulative morphine consumption at 24 and 48 h was greater in the CONT group than in the ketamine groups (p<0.01). The difference between 0.1 mg/kg/h and 0.5 mg/kg/h ketamine groups and both other experimental groups was not significant (p<0.01) (Table 2). Incremental morphine consumption by patients on Postoperative Days 1 and 2 was less in the 0.1 and 0.5 mg/kg/h groups than in the control group for all studied periods, with a significant difference in the first 3 h and at 19-24 h (p<0.01). Morphine consumption was less in the first hour (p<0.05) and similar in the second hour in 0.1 and 0.5 mg/kg/h groups in comparison with the control group. The 0.1 mg/kg/h group then followed the same time course in morphine use as the 0.5 mg/kg/h group, with a significant decrease at 24 to 48 h (p<0.05).

We also have found that levels of cortisol and protein C correlated with pain appearance (Table 3). For example, after the operation levels of cortisol in 0.1 and 0.5 mg/kg/h-group were significantly lower than in control group. The tendency of protein C concentrations was typically stable as in the case of cortisol. In control groups on 12th and 24th hours, levels of cortisol and protein C increased greatly in comparison with 0.1 and 0.5 mg/kg/h groups. Serum levels of cortisol, protein C and between glucose 1st and 2nd study groups differed insignificantly (Table 3).

The degree of pain perception, morphine consumption, anxiety, during the wound bandage changing and physiotherapy sessions at 24 and 48 h are compared in Table 4. We noted significantly lower morphine consumption in the LDK groups during the first and second sessions of wound bandage changing at 24 h than in the control group. Anxiety and pain scores were comparable in the two groups during this session. During the third physical therapy and wound bandage changing sessions, there were no intergroup differences. VRS scores were lower at 48 h than at 24 h.

Tabelul 3. Modificările postoperatorii ale indicatorilor biochimici în loturile de studiu.

Parametri	Preoperatoriu	1 oră postoperatoriu	7 ore postoperatoriu	12 ore postoperatoriu	24 ore postoperatoriu
Lot de control (n=15)					
Glucoză, mmol/L	5,01±1,2	6,01±1,1*	7,30±0,7*	7,2±0,5*	6,20±0,8*
Cortizol, nmol/L	412,4±71,8	622,4±82,4*	610,2±74,2*	588,4±71,0*	544,0±82,0*
Proteină C, mg/dL	0,8±0,25	1,3±0,2*	2,2±0,3*	3,8±0,2*	5,0±0,1*
Lot ketamină, doză mică (0,1 mg/kg/oră), (n=15)					
Glucoză, mmol/L	5,4±1,4	5,3±0,4#	5,2±0,7#	5,2±0,4#	5,0±0,6#
Cortizol, nmol/L	432,0±67,4	499,2±91,0#	542,2±64,4#	510,0±74,4#	504,4±80,8
Proteină C, mg/dL	0,78±0,3	1,1±0,2	1,3±0,25#	1,4±0,5#	1,0±0,2#
Lot ketamină, doză mică (0,5 mg/kg/oră), (n=15)					
Glucoză, mmol/L	4,0±1,5	5,1±0,3**	5,6±0,6**	5,2±0,5**	4,8±0,8
Cortizol, nmol/L	435,5±65,5	459,4±74,2#	524,6±68,1#	514,2±54,5#	502,4±60,4
Proteină C, mg/dL	0,88±0,45	1,0±0,7	1,2±0,45#	1,4±0,8#	1,1±0,1

Notă: * – p<0,001, comparativ cu preoperatoriul; # – p<0,001, comparativ cu lotul de control. Rezultate prezentate drept medie și deviere standard. Aplicat testul t-Student.

terapie fizică, nu au mai existat diferențe intergrup. Scorurile de intensitate ale durerii au fost mai joase la 48 de ore decât la 24 de ore postoperatoriu.

Tabelul 4. Scorurile de durere și de anxietate, precum și consumul de morfină în timpul pansamentului și ședințelor de terapie fizică.

	24 ore postoperatoriu		48 ore postoperatoriu	
	Lot de control	Lot ketamină (0,1 mg/kg/oră)	Lot de control	Lot ketamină (0,5 mg/kg/oră)
Durere, VRS [†]	2,9±0,4#	2,4±0,6#	1,8±1,5	1,8±0,7
Anxietate, VRS	2,5±1,0	2,4±0,8	2,3±1,4	1,6±0,7
Consum morfină, mg	3,8±1,7#	1,2±0,4**	0,6±0,7	0,4±0,5

Notă: [†] – scorul verbal simplu; * – p<0,001, comparativ lotul de control. # – p<0,001, ziua 1 comparativ cu ziua 2. Rezultatele prezentate drept medie și deviere standard.

Câte trei cazuri de greață au fost constatate în fiecare grup și un caz de retenție urinară în lotul de ketamină (0,1 mg/kg/oră). Voma, care ar fi necesitat administrare de antiemetic, a fost fără diferențe semnificative între loturi: constatat 1 caz – în lotul ketamină (0,1 mg/kg/oră), 1 caz – în lotul ketamină (0,5 mg/kg/oră) și două cazuri – în lotul de control. Doi paci-

Table 3. Postoperative modifications of biochemistry findings in study groups.

Parameters	Preoperative	1 h postoperative	7 h postoperative	12 h postoperative	24 h postoperative
Control group (n=15)					
Glucose, mmol/L	5.01±1.2	6.01±1.1*	7.30±0.7*	7.2±0.5*	6.20±0.8*
Cortisol, nmol/L	412.4±71.8	622.4±82.4*	610.2±74.2*	588.4±71.0*	544.0±82.0*
Protein C, mg/dL	0.8±0.25	1.3±0.2*	2.2±0.3*	3.8±0.2*	5.0±0.1*
Ketamine group, low dose (0.1 mg/kg/h), (n=15)					
Glucose, mmol/L	5.4±1.4	5.3±0.4#	5.2±0.7#	5.2±0.4#	5.0±0.6#
Cortisol, nmol/L	432.0±67.4	499.2±91.0#	542.2±64.4#	510.0±74.4#	504.4±80.8
Protein C, mg/dL	0.78±0.3	1.1±0.2	1.3±0.25#	1.4±0.5#	1.0±0.2#
Ketamine group, low dose (0.5 mg/kg/h), (n=15)					
Glucose, mmol/L	4.0±1.5	5.1±0.3**	5.6±0.6**	5.2±0.5**	4.8±0.8
Cortisol, nmol/L	435.5±65.5	459.4±74.2#	524.6±68.1#	514.2±54.5#	502.4±60.4
Protein C, mg/dL	0.88±0.45	1.0±0.7	1.2±0.45#	1.4±0.8#	1.1±0.1

Note: * – p<0.001, comparatively with preoperative; # – p<0.001, comparatively with control group. Results are presented as mean values and standard deviation. Student-t test applied.

Table 4. Pain scores, anxiety, and morphine consumption during bandage changing, physiotherapy sessions.

	24 h postoperative			48 h postoperative		
	Control group	Ketamine group (0.1 mg/kg/h)	Ketamine group (0.5 mg/kg/h)	Control group	Ketamine group (0.1 mg/kg/h)	Ketamine group (0.5 mg/kg/h)
Pain, VRS [†]	2.9±0.4#	2.4±0.6#	1.6±0.4**	1.8±1.5	1.8±0.7	1.9±0.9
Anxiety, VRS	2.5±1.0	2.4±0.8	1.6±0.7	2.3±1.4	1.6±0.7	1.6±0.7
Morphine consumption, mg	3.8±1.7#	1.2±0.4**	1.4±0.7**	0.6±0.7	0.4±0.5	0.4±0.5

Note: [†] – verbal rating; * – p<0.001, compared to study group. # – p<0.001, day 1 compared to day 2. Results are presented as mean values and standard deviation.

Three cases of nausea in each group and one case of urinary retention in 0.1 mg/kg/h group were observed. The fact of vomiting requiring treatment happened with no significant differences among groups (one in the 0.5 mg/kg/h group, one in 0.1 mg/kg/h group, and two patients in the control group, respectively). Two patients in 0.5 mg/kg/h group reported slight sedation. There was one case of hallucinations in

enți în lotul de ketamină (0,5 mg/kg/oră) au fost ușor sedați. A fost un singur caz de halucinații în lotul ketamină 0,1 mg/kg/oră). În toate cele trei loturi, nu au fost înregistrate cazuri de disforie, prurit, diplopie sau depresie respiratorie.

Discuții

Cercetarea noastră a demonstrat că perfuzarea intravenoasă intraoperatorie continuă de doze mici de ketamină crește răstimpul primei solicitări de analgezic, reduce cu 50% necesarul postoperatoriu de morfină în primele 48 de ore după intervențiile pe abdomen la copiii de vârste cuprinsă între 5 și 18 ani. Însă, acest efect nu a fost condiționat de doza perfuzată de ketamină, cu toate că analgezia a fost puțin mai bună în lotul de ketamină (0,5 mg/kg/oră). În general, calitatea analgeziei a fost similară în ambele loturi de ketamină. Presupunem că aceste efecte au fost datorate interacțiunii cu receptorii NMDA, care au asigurat o analgezie adecvată și comparabilă în perioada postoperatorie precoce [1, 3-5, 9].

Laparotomia mediană a fost selectată drept model chirurgical de studiu, deoarece este o intervenție dureroasă postoperatoriu și frecvent efectuată [10]. Foarte frecvent, opioizii sunt necesari pentru a calma eficient durerea postoperatoriu [3, 4, 10, 11]. Noi am decis să administrăm doze mici de ketamină (0,1 mg/kg/oră și 0,5 mg/kg/oră) în perfuzare intravenoasă continuă intraoperatoriu, deoarece a fost demonstrată eficiența acestei metode [4, 6, 12]. Doza cea mai mică a avut avantaje evidente referitor la frecvența efectelor adverse. Am practicat o anestezie balansată, utilizând propofolul și un opioid. Pentru a limita un eventual bias, cauzat de efectul analgezic preemptiv al opioidului, am reținut administrarea primei doze intraoperatorii de fentanil, cu toate că însăși existența acestui fenomen este pusă la îndoială [13].

Noi am observat, că efectul analgezic, produs de ketamină, a fost independent de doză, indiferent dacă s-a administrat 0,1 sau 0,5 mg/kg/oră. De asemenea, un efect de reducere a consumului postoperatoriu de morfină s-a observat odată ce a fost utilizată ketamina. Aceste efecte par să fie condiționate de efectele farmacologice ale medicamentului. Studiul nostru este primul care estimează, cu exactitate, efectul la două doze mici, dar diferite de ketamină, administrate intraoperatoriu în perfuzare intravenoasă continuă prelungită.

Fu E. și coaut (1997) [20] au comparat administrarea preemptivă sistemică de ketamină cu cea administrată după închiderea plăgii postoperatorii la pacienții beneficiari de chirurgie abdominală și au constatat, că un efect analgezic preemptiv, totuși, există. Totuși, în acest studiu, lotul de analgezie preemptivă a primit mai multă ketamină (0,5 mg/kg la inducție, urmată de o perfuzare intravenoasă continuă de 10 μg/kg/min), comparativ cu lotul, unde ketamina s-a administrat după închiderea plăgii operatorii (0,5 mg/kg, bolus intravenos), ceea ce sugerează că diferențele observate s-ar datora dozelor diferite. Mai mult, modalitatea de administrare a ketaminei în lotul preemptiv și în cel de la închiderea plăgii operatorii nu permit o evaluare exactă a efectului momentului injectării medicamentului [20]. Iar faptul că în studiul menționat autorii nu au utilizat opioizii intraoperatoriu, ar putea influența rezultatele studiului.

0.1 mg/kg/h group. No dysphoria, pruritus, or diplopia were registered in any group. No case of respiratory depression occurred during the study.

Discussion

The results of our research work demonstrate that a small dose of ketamine prolonged infusion administered intraoperatively delays the first request for analgesic, produces a significant 50% morphine-sparing effect during the first 48 hours after abdominal surgical operations performed in children in the from 5 to 18 years of age. However, this delayed beneficial effect was not significantly related to the dose of intraoperative ketamine administration. However, the analgesic effect was a little bit better in the 2nd group (ketamine dose 0.5 mg/kg/h). However, the general value of analgesia effect was approximately the same in these two groups. We can explain this phenomenon probably because of its influence on NMDA receptors providing an adequate and comparable analgesia in early postoperative period [1, 3-5, 9].

AMLR was chosen as a clinical model in to investigate the analgesic effect of intraoperative ketamine because, this surgery, as any other classically performed surgery, is painful postoperatively [10]. Very often opioids are required to provide adequate postoperative analgesia effect [3, 4, 10, 11]. We have chosen small doses of ketamine (0.1, 0.5 mg/kg/h) for prolonged intraoperative infusion that had been proven effective [4, 6, 12]. The small dose had the clear advantage of avoiding side effects. We used balanced anesthesia, combining an opioid and propofol, during surgery. To limit possible confusion related to the preemptive analgesic effect of the opioid, we delayed the first administration of intraoperative fentanil, although the preemptive analgesic effect of an intraoperative opioid is controversial [13].

We observed that the analgesic effect of ketamine is not dependent on its dose if 0.1 or 0.5 mg/kg/h are used. By contrast, immediate morphine consumption was lower when ketamine was used during the surgery then in control group. This result is likely related to a pharmacological action of the drug. Our study is the first that precisely compared the effect of the different doses of prolonged intraoperative IV infusion of ketamine.

Some researchers as Fu E. *et al.* (1997) [20] compared preemptive administration of systemic ketamine with post-wound closure administration of ketamine in patients undergoing abdominal procedures, and they came to the conclusion that there was a preemptive analgesic effect. However, in that study, patients in the preemptive group received more ketamine, because they received 0.5 mg/kg at the time of anesthetic induction, followed by an infusion of 10 μg/kg/min during surgery, compared with only a 0.5 mg/kg bolus dose in patients in the post-wound closure group, which suggests that the benefit of preadministration could be due only to the difference in dosage. Moreover, because of additional differences in the administration of ketamine in the preemptive group compared with the post-wound group, the study by Fu E. *et al.* [20] cannot precisely evaluate the role of timing of administra-

Royblat L. și coaut. (1997) [22] și Tverskoy M. și coaut. (1994) [12] au demonstrat beneficiul ketaminei, administrate intraoperatoriu, asupra intensității durerii postoperatorii, a hiperalgeziei din jurul plăgii și a necesarului postoperatoriu de morfină, dar ei nu au investigat influența ketaminei, administrată preoperatoriu versus postoperatoriu.

Referitor la efectele analgezice preemptive ale ketaminei, administrate peridural, rezultatele obținute sunt controversate. A fost un studiu cu rezultate pozitive, unde morfina a fost combinată cu ketamina [11] și altul – cu rezultate negative, unde morfina a fost administrată singură [16]. În studiile pe voluntari, ketamina reduce durerea evocată de capsaicină, alodinia și hiperalgezia, indiferent dacă a fost administrată înainte sau după aplicarea capsaicinei [17]. În studiile pe animale, un antagonist NMDA reduce sensibilizarea centrală, indiferent când a fost administrat în raport cu stimulul nociceptiv [18]. Reiesind din aceste date, se pare că momentul administrării medicamentelor care interacționează cu receptorul NMDA nu este decisiv. Datele susțin convingerea, precum că stimulii dureroși postoperatorii de lungă durată, care sunt produși de inflamația apărută în urma lezării țesuturilor, sunt mai importanți decât cei de scurtă durată, aplicați intraoperatoriu și care pot sensibiliza cornul medular dorsal [19]. Iată de ce noi am presupus, că administrarea intraoperatorie de ketamină, care este un antagonist NMDA, asigură un efect analgezic, deoarece blochează stimularea intraoperatorie. Este similar explicației, de ce efectul analgezic preemptiv este insuficient la administrarea unică preoperatorie a ketaminei [7]. De asemenea, se confirmă eficiența administrării intraoperatorii de doze mici de ketamină, comparativ cu administrarea ei în doză unică. Comparativ cu placebo, administrarea intraoperatorie de doze mici de ketamină (în doze de 0,1 mg/kg/min sau 0,5 mg/kg/min), asigură o analgezie semnificativă pentru 48-72 de ore. Cu toate că scorurile durerii practice, nu au fost afectate, reducerea la jumătate a consumului postoperatoriu de morfină demonstrează eficiența analgezică a ketaminei. Acest efect de reducere a necesarului de morfină este mai mic decât cel observat în alte studii, care au observat administrarea de doze mici de ketamină fie intraoperatoriu [8, 12, 14], fie postoperatoriu [20, 21]. Noi nu am observat nicio schimbare în frecvența efectelor adverse, produse de morfină, deoarece numărul de pacienți studiați a fost mic. O așa reducere a necesarului postoperatoriu de morfină este semnificativă din punct de vedere clinic.

Totuși, o calmare semnificativă a durerii a fost obținută în loturile de ketamină în timpul primei sesiuni de terapie fizică. Acest fapt este reflectat printr-un necesar de morfină mai redus, inclusiv, pentru pansamente. Din câte cunoaștem, nu au fost publicate studii, care au evaluat efectele analgezice după o perfuzare intravenoasă prelungită intraoperatoriu de ketamină în doze de 0,1 sau 0,5 mg/kg/oră, în timpul efectuării primului pansament postoperatoriu și al sesiunilor de terapie fizică, după chirurgia abdominală [14, 21]. Noi am observat această interacțiune dintre ketamină și necesarul de morfină în timpul primei sesiuni de terapie fizică, care este dureroasă. Desigur că în acest moment efectul farmacologic al ketaminei era epuizat; acest beneficiu nu a persistat mai mult de 72 de

ora. În addition, the fact that these authors did not use any opioid during surgery may have sensitized their study.

Roytblat L. *et al.* (1997) [22] and Tverskoy M. *et al.* (1994) [12] have demonstrated the benefit of an intraoperative ketamine administration in reducing postoperative pain or wound hyperalgesia and postoperative morphine requirements, but they did not investigate the influence of presurgical versus postsurgical ketamine administration. Speaking about preemptive analgesic effects of epidural morphine should be mentioned that results concerning these methods are conflicting. They were positive in one study combining morphine and ketamine [11] and negative in another using morphine alone [16]. In volunteers, ketamine reduced capsaicin-evoked pain, allodynia, and hyperalgesia by approximately the same degree whether given before or after the capsaicin [17]. It is considered, that an NMDA antagonist were effective in reducing central sensitization when administered either before or after the nociceptive inputs, proved in an animal study [18]. According to these facts, it is conceivable that the timing of administration for the expression of NMDA receptor antagonist-induced analgesia is not decisive. These findings support the belief that prolonged postoperative pain stimuli resulting from the inflammatory reaction to damaged tissue are more determinant, than short-lasting intraoperative stimuli, which may produce hypersensitivity in the spinal cord [19]. That is why, we suppose that intraoperative administration of ketamine – an NMDA antagonist – provides analgesic effect as it stops intraoperative stimuli. This is likely the main explanation of the insufficient preemptive analgesic effect of a single dose of an analgesic administered before surgery [7]. And it also proves the effectiveness of intra operative administration of low-dose ketamine and shows the priority of this method then single analgesic administration. Compared with a placebo, the prolonged intraoperative administration of a small dose of ketamine offered significant analgesia during the period from 48-72 hours (in doses 0.1 and 0.5 mg/kg/h) of follow-up. Although the pain scores at rest were not modified, the 50% morphine-sparing effect observed at 48-72 hours reflected the analgesic effect of ketamine. Such morphine sparing level is lower in comparison to that observed in other studies using single administration of small ketamine doses either preoperatively [8, 12, 14] or postoperatively [20, 21]. We did not observe any change in the incidence of morphine-related side effects, because of small number of patients involved in the research. Such phenomenon of morphine reduction in consumption is clinically relevant.

However, significant pain relief was obtained in two ketamine-treated groups during the first physical therapy session. This is reflected by lower morphine requirements during this session and first wound dressings' changing, also. As far as we know, no study, held previously, had evaluated such analgesic effect of prolonged infusion of ketamine in doses 0.1, 0.5 mg/kg/h during physical therapy session and first wound dressings' changing after abdominal surgery [14, 21]. We observed this action of ketamine on morphine requirement and pain provoking during the first physical therapy session. Of course,

ore în ambele loturi. Efectele analgezice postoperatorii ale ketaminei perfuzare intravenos prelungit intraoperatoriu, reflectate în rezultatele noastre, sunt similare datelor raportate de alți cercetători. De exemplu, Royblatt L. și coaut. (1993) [22] au observat persistența timp de 6 ore a efectului analgezic al ketaminei, administrate în doză de 0,15 mg/kg; Tverskoy M. și coaut. (1994) [12] au descris o reducere a ariei de hiperalgezie pericicatriceale 48 de ore postoperatoriu, după utilizarea ketaminei. Fu E. și coaut. (1997) [20] a demonstrat reducerea necesarului de morfină 48 de ore postoperatoriu la o administrare preemptivă de morfină. Reducerea necesarului de morfină a rămas semnificativă la 24 de ore postoperatoriu după inducția anesteziei cu ketamină în timpul intervenției cezariene electiv. Analizând rezultatele obținute și luând în considerație datele raportate de alți investigatori, noi presupunem că perfuzarea intravenoasă continuă de ketamină în doze mici (0,1-0,5 mg/kg/oră) induce un efect persistent asupra sensibilizării sistemului nervos central la durere, cauzată de influxul nociceptiv crescut în timpul și după intervenția chirurgicală, indiferent de modalitatea de administrare. Rezultatul este similar – acționarea de lungă durată a ketaminei asupra sensibilizării centrale [21].

Efectele analgezice ale ketaminei sunt mediate prin mai multe mecanisme [22]. Antagonismul necompetitiv al receptorului NMDA asigură cea mai mare parte din efectul analgezic prin blocarea canalului ionic al receptorului [22]. Apoi, antagoniștii NMDA reduc fenomenul de amplificare și sensibilizare centrală, unde receptorii NMDA joacă un rol central, în timp ce morfina abolește fenomenul de amplificare doar în doze foarte mari [23]. Acest efect de durată asupra sensibilizării celulare ar putea explica analgezia extinsă după perfuzarea continuă de ketamină în doze mici, pe care noi am studiat-o. Prin aceleași mecanisme explicăm și efectul preventiv la dezvoltarea hiperexcitabilității.

Pe de altă parte, o altă ipoteză stipulează că dozele mici de ketamină ar avea o interacțiune sinergică cu opioizii, cărora le blochează efectul de activare al receptorilor NMDA [24]. În plus, potențierea efectelor morfinei, administrate intratecal, de către un antagonist NMDA, cu referire asupra fenomenului de amplificare a nocicepției, produs de fibrele C în cornul medular dorsal, a fost raportat în alt studiu clinic [23]; de asemenea, antagoniștii NMDA par să posede un avantaj suplimentar, ce constă în atenuarea fenomenului de toleranță, produs de opioizi [24]. Aceste rezultate fac posibilă adăugarea unor doze mici de ketamină la morfina care este administrată intravenos.

Mai departe, o analgezie calitativă în perioada postoperatorie precoce este un factor care asigură o recuperare postoperatorie mai scurtă, o ambulație mai rapidă și o durată totală de spitalizare mai redusă [25].

Tehnicile de analgezie regională (blocul de nervi periferici sau analgezia peridurală) sunt foarte eficiente în blocarea durerii provocate, însă acestea necesită dispunerea unui personal instruit în domeniu și pot avea efecte secundare semnificative, dar pot fi indicate pentru intervenții mai invazive [25]. Analgezicele sistemice, în cadrul unei analgezii balansate, sunt mai adecvate pentru chirurgia abdominală. În acest studiu, rezultatele noastre sugerează că ketamina ar fi un component valoros.

this period of time was beyond the pharmacological actions of ketamine. This benefit did not persist at longer than 72 hours in both groups. Postoperative analgesia effect of prolonged intraoperative low-dose ketamine administration, reflected in our results, can be proved by the data described by other scientists. For example, Royblatt L. *et al.* (1997) [22] found pain relief after the administration of ketamine 0.15 mg/kg mainly during six hours; Tverskoy M. *et al.* (1994) [12] showed a decrease in wound hyperalgesia 48 hours after anesthesia using ketamine. Fu E. *et al.* (1997) [20] observed a decrease in morphine requirement induced by preemptive ketamine during the two days of their study. The reduction of morphine consumption was still present 24 hours after an induction of anesthesia with ketamine for elective cesarean section. Analyzing the results we have got, and taking in to account some data reported by other researches we suppose that prolonged infusion of ketamine in low-dose (0.1-0.5 mg/kg/h) provides the persistent effect on central nervous system (CNS) sensitization to pain caused by increased nociceptive input during and after surgery, regardless of the regimen of administration, either as a continuous infusion. It results in long-lasting effect of ketamine on central sensitization [21].

Analgesic properties provided by ketamine are mediated by a number of mechanisms [22]. NMDA receptor noncompetitive antagonism accounts for most of its analgesic effects through a use-dependent channel blockade [22], NMDA receptor antagonists reduced wind-up and central sensitization, and the receptors for NMDA are thought to play a pivotal role in CNS nociceptive sensitization, whereas morphine abolished wind-up only at very large doses [23]. This long-term effect on cellular sensitization may explain the extended analgesic action of prolonged infusion of low-dose ketamine that we examined. Also by these mechanisms we can explain the preventive effect on the development of hyper excitability.

On the other hand, there is another hypothesis, which explains the analgesic effect of low-ketamine doses consists in the synergistic interaction among opioids, eliciting activation of the NMDA receptors [24] and NMDA antagonists. Furthermore, potentiation between the effects of intrathecal morphine and an NMDA antagonist on wind-up of C fiber-evoked responses of spinal dorsal horn neurons has been reported by other researchers in a clinical study [23], also NMDA antagonists seem to have the additional advantage of attenuating analgesic tolerance to opioids [24]. These results suggest the possibility of adding small-dose ketamine to morphine administered IV.

Furthermore, effective pain control during early post-operative period is a factor in better and faster postoperative recovery, earlier ambulation, and shorter duration of hospital stay [25].

Techniques using regional analgesia (peripheral nerve block or epidural analgesia) are especially effective in blocking provoked pain, but they require technical expertise, may have significant side effects, and may be indicated in invasive surgery [25]. Systemic analgesics in a multimodal approach are more appropriate to abdominal surgery. In this analgesic regimen, our results suggest that ketamine may be a useful component.

Concluzii

Studiul nostru demonstrează, că dozele intraoperatorii mici de ketamină, administrate în perfuzare intravenoasă continuă, prelungită, pot amplifica semnificativ gradul de analgezie postoperatorie în chirurgia abdominală, fără efecte adverse. Acesta este rezultatul probabil al ketaminei asupra fenomenului de sensibilizare centrală. Efectul este dependent de momentul și durata administrării ketaminei în timpul intervenției chirurgicale și nu depinde de doză, în diapazonul 0,1-0,5 mg/kg/oră.

Declarația de conflict de interes

Autorul declară lipsa oricăror potențiale conflicte de interes.

Conclusions

In conclusion, our study shows that a small dose of intraoperative prolonged infusion of ketamine can significantly enhance postoperative analgesia after AMLR without any side effects. This is probably due to the action of ketamine on CNS sensitization. This effect is dependent on the timing of ketamine administration during surgery and is not dependent on the dosage in the diapason from 0.1 to 0.5 mg/kg/h.

Declaration of conflicting interests

The author declares no potential conflict of interests.

Referințe / references

1. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*, 1988; 33: 289-90.
2. Cindy Darnell. Pharmacokinetics of low dose ketamine infusion. *ClinicalTrials.gov* on October 04, 2010.
3. Moiniche S., Kehlet H., Dahl J. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology*, 2000; 96: 725-41.
4. DeKock M., Lavand'homme P., Waterloos H. Balanced analgesia in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*, 2001; 92: 373-80.
5. Senturk M., Ozcan P., Talu G. *et al.* The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg*, 2002; 94: 11-15.
6. Ozyalcin A., Yucel H., Camlica N., Dereli O. *et al.* Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes and postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes N. S. *British Journal of Anaesthesia*, 2004; 93 (3): 356-61.
7. Menigaux C., Flechter D., Dupont X., Guignard B., Guirimand F., Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg*, 2000; 90: 129-1.
8. Ryu H., Lee C., Kim Y., Bahk J. Preemptive low-dose epidural ketamine for preventing chronic postthoracotomy pain: a prospective, double-blinded, randomized, clinical trial. *Clinical Journal of Pain*, 2011; 27 (4): 304-308.
9. Wilder-Smith O., Arendt-Nielsen L., Gaumann D., Tassonyi E., Rifat K. Sensory changes and pain after abdominal hysterectomy: a comparison of anesthetic supplementation with fentanyl versus magnesium or ketamine. *Anesth Analg*, 1998; 86: 95-101.
10. Choe H., Choi Y., Kim Y. *et al.* Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg*, 1997; 84: 560-3.
11. Kucuk N., Kizilkaya M., Tokdemir M. Preoperative epidural ketamine does not have a postoperative opioid sparing effect. *Anesth Analg*, 1998; 87: 103-6.
12. Tverskoy M., Oz Y., Isakson A. *et al.* Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg*, 1994; 78: 205-9.
13. Woolf C., Thompson S. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 1991; 44: 293-9.
14. Park K., Max M., Robinovitz E. *et al.* Effects of ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain*, 1995; 63: 163-72.
15. Murray C., Cowan A., Larson A. Neurokinin and NMDA antagonists (but not a kainic acid antagonist) are antinociceptive in the mouse formalin model. *Pain*, 1991; 44: 179-85.
16. Javery K., Ussery T., Steger H., Colclough G. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 1996; 43: 212-5.
17. McQuay HJ. Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth*, 1992; 69: 1-3.
18. Stubhaug A., Breivik H., Eide P. *et al.* Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997; 41: 1124-32.
19. Ilkjaer S., Nikolajsen L., Hansen T. *et al.* Effect of i.v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth*, 1998; 81: 707-12.
20. Fu E., Miguel R., Scharf J. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg*, 1997; 84: 1086-90.
21. Lee I., Lee I. Systemic, but not intrathecal, ketamine produces preemptive analgesia in the rat formalin model. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001; 39: 123-7.
22. Royblat L., Korotkoruchko A., Katz J. *et al.* Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg*, 1993; 77: 1161-5.
23. Neugebauer V., Lücke T., Schaible H. N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists block the hyperexcitability of dorsal horn neurons during development of acute arthritis in rat's knee joint. *J Neurophysiol*, 1993; 70: 1365-77.
24. Wong C., Liaw W., Tung C. *et al.* Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth*, 1996; 21: 534-41.
25. Moffet H., Richards C., Malouin F. *et al.* Early and intensive physiotherapy accelerates recovery postarthroscopic meniscectomy: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1994; 75: 415-26.

ARTICOL DE CERCETARE

Evaluarea comparativă a utilității chestionarelor de screening preoperatoriu al apneei obstructive de somn în prognozarea complicațiilor postoperatorii: studiu prospectiv de cohortă

Tatiana Ambrosii^{1*}, Sergiu Cobâlețchi², Serghei Șandru¹

¹Catedra de anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Secția de anestezie-terapie intensivă, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Tatiana Ambrosii, doctorand

Catedra de anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: tatiana.ambrosie@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Există mai multe chestionare de screening pentru identificarea AOS (*Berlin*, *ASA-checklist*, *STOP-BANG*, *EPS*), însă acestea, deocamdată, nu sunt utilizate în cadrul evaluării preoperatorii a pacientului. În consecință, nu este cunoscută utilitatea lor în prognozarea survenirii complicațiilor postoperatorii și, respectiv, rolul lor în luarea unor măsuri preventive, diagnostice sau de tratament.

Ipoteza de cercetare

Deoarece conțin diferiți parametri de evaluare, chestionarele de screening pentru AOS au o capacitate diferită în prezicerea survenirii complicațiilor postoperatorii.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Chestionarele de *screening* pentru AOS au demonstrat capacități predictive acceptabile pentru complicațiile de origine cardiovasculară, dar nu și pentru complicațiile și evenimentele adverse de altă origine.

Rezumat

Introducere. Apneea obstructivă de somn (AOS) este o patologie frecvent întâlnită în rândul populației feminine și masculine cu vârsta cuprinsă între 30 și 60 de ani, dar, din păcate,

RESEARCH ARTICLE

Comparative evaluation of the utility of preoperative screening questionnaires for obstructive sleep apnea in predicting of the postoperative complications: a prospective cohort study

Tatiana Ambrosii^{1*}, Sergiu Cobaletchi², Serghei Sandru¹

¹Valeriu Ghereg Chair of anesthesiology and intensive care, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Department of anaesthesia and intensive care, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Tatiana Ambrosii, PhD fellow

Valeriu Ghereg Chair of anaesthesiology and intensive care
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: tatiana.ambrosie@gmail.com

What is not known yet, about the topic

There are several screening questionnaires to identify OSA (*Berlin*, *ASA-checklist*, *STOP-BANG*, *PES*), but these are not yet used in the preoperative evaluation of the patient. Consequently, it is not known their usefulness in predicting the occurrence of postoperative complications and, respectively, their role in taking of the preventive measures, diagnosis or treatment.

Research hypothesis

Because they include different evaluation parameters, screening questionnaires for OSA have different capacity in predicting the occurrence of postoperative complications.

Article's added novelty on this scientific topic

OSA *screening* questionnaires showed acceptable predictive capacity for cardiovascular complications, but not for complications and adverse events of another origin.

Abstract

Introduction. Obstructive sleep apnea (OSA) is a disorder common among female and male population aged between 30 and 60 years, but unfortunately, undiagnosed in 82% to 93%

nediagnosticată în 82% – 93% dintre cazuri. Pacienții cu AOS dezvoltă complicații postoperatorii semnificativ mai frecvent decât cei fără AOS. Utilizarea chestionarelor specializate de *screening* pentru AOS la etapa de evaluare preoperatorie ar putea identifica pacienții suferinzi de maladia dată (în special, dacă aceștia au rămas nedidagnosticați până la acel moment). În consecință, cunoașterea existenței AOS la pacientul operat în mod programat ar putea reduce numărul de complicații postoperatorii și evenimente adverse, dacă se vor aplica măsuri preventive și de reducere a riscului. În această ordine de idei, scopul studiului a fost de a evalua capacitatea predictivă a chestionarelor de screening preoperatoriu pentru AOS (*Berlin*, *ASA-checklist*, *STOP-BANG* și *EPS*) pentru complicațiile postoperatorii, la pacienții beneficiari de intervenții programate.

Material și metode. Studiu prospectiv de cohortă, descriptiv-analitic. Aviz pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării. Acord informat scris. Analizate 400 de seturi de date complete, provenite de la pacienți programați pentru intervenții chirurgicale. Au fost utilizate chestionarele *Berlin*, *ASA-checklist*, *STOP-BANG* și *EPS*. Postoperatoriu, până la externare, înregistrate evenimentele adverse și complicațiile. Calculate: Se, Sp, PPV, NPV și LR pentru capacitatea de identificare a complicațiilor postoperatorii pentru fiecare chestionar.

Rezultate. Prevalența AOS în populația studiată a fost de 60,2%–77,2%, în funcție de chestionarul aplicat. Corespunzător, rata complicațiilor a fost, AOS [+] vs. AOS [-]: cardiovasculare [48,2%–61,1%] – [7,9%–21,2%], respiratorii [12,2%–13,6%] – [3,2%–5,0%], AVC [0,0%–0,5%] – [0,0%–0,5%], trezire prelungită din anestezie [1,2%–2,4%] – [0,0%–1,2%], febră postoperatorie [1,7%–2,7%] – [1,2%–2,2%], IOT dificilă [2,0%–2,5%] – [0,2%–0,7%], transfer neprogramat în UTI [3,2%–4,2%] – [0,0%–1,0%]. Chestionarul *Berlin* vs. *STOP-BANG* a avut următoarele performanțe predictive pentru complicațiile cardiovasculare: Se (0,61 vs. 0,59); Sp (0,92 vs. 0,90); PPV (0,88 vs. 0,85); NPV (0,70 vs. 0,68), LR (7,68 vs. 5,95).

Concluzii. Toate chestionarele testate au demonstrat capacități predictive acceptabile și utile din punct de vedere clinic pentru complicațiile de origine cardiovasculară, dar nu și pentru complicațiile și evenimentele adverse de altă origine; în acest sens, cele mai bune performanțe l-au demonstrat chestionarele *Berlin* și *STOP-BANG*.

Cuvinte cheie: apnee obstructivă de somn, complicații peoperatorii, screening preoperatoriu.

Introducere

Sforăitul intens și persistent, însoțit de senzația de sufocare, de pauze respiratorii prelungite, observate de membrii familiei [1] și somnolența excesivă în timpul zilei [2] sunt simptome caracteristice pentru apneea obstructivă de somn. Anestezistologul, datorită utilizării unei metodologii standardizate de evaluare preanestezică (preoperatorie) și estimare a riscurilor pacientului, *volens-nolens*, a devenit specialistul-cheie în identificarea apneei obstructive de somn, care nu a fost diagnosticată la pacient la etapa de asistență medicală primară.

Gupta R. și colab. (2001) au demonstrat existența unui risc sporit de complicații postoperatorii (39% vs. 18%), unei rate

of cases. OSA patients develop postoperative complications significantly more often than those without OSA. Using specialized *screening* questionnaires for OSA preoperative evaluation stage could identify patients suffering from this disease (particularly if they have remained undiagnosed until that time). Therefore, knowledge of the existence at the patient of OSA, which support scheduled surgery, could reduce the number of postoperative complications and adverse events, if will apply preventive measures and risk reduction. In this context, the aim of the study was to assess the predictive ability of preoperative *screening* questionnaires for OSA (*Berlin*, *ASA-checklist*, *STOP-BANG*, *PES*) for postoperative complications at the patient's beneficiary for elective surgery.

Material and methods. A prospective, descriptive-analytic, cohort study. Approval of Ethics Committee for Research was received. Written informed consent was obtained from all patients; 400 complete datasets were analyzed. Before a scheduled surgery, were used: *Berlin*, *ASA-checklist*, *STOP-BANG* and *PES* questionnaires for OSA screening. Postoperatively, until discharge, were recorded adverse events and complications. It was calculated Se, Sp, PPV, NPV and LR for ability to identify postoperative complications of the each questionnaire.

Results. The prevalence of OSA in the studied population was 60.2% to 77.2%, depending on the applied questionnaire. Correspondingly, the rate of complications was, AOS [+] vs. AOS [-]: cardiovascular [48.2% to 61.1%] – [7.9% to 21.2%], respiratory [12.2% to 13.6%] – [3.2% to 5.0%], stroke [0.0% to 0.5%] – [0.0% to 0.5%], prolonged awakening from anesthesia [1.2% to 2.4%] – [0,0 % to 1.2%], post operative fever [1.7% to 2.7%] – [1.2% to 2.2%], difficult OTI [2.0% to 2.5%] – [0 2% to 0.7%], unscheduled transfer to ICU [3.2% to 4.2%] – [0.0% to 1.0%]. *Berlin* questionnaire vs. *STOP-BAND* questionnaire had the following predictive performance for cardiovascular complications: Se (0.61 vs. 0.59); Sp (0.92 vs. 0.90); PPV (0.88 vs. 0.85); NPV (0.70 vs. 0.68), LR (7.68 vs. 5.95).

Conclusions. All tested questionnaires showed an acceptable predictive capacity and clinical utility for cardiovascular origin complications, but not for complications and adverse events of another origin; in this sense, the best performance was shown by *STOP-BANG* and *Berlin* questionnaires.

Key words: obstructive sleep apnea, postoperative complications, preoperative screening.

Introduction

Intense and persistent snoring, accompanied by shortness of breath, prolonged respiratory pauses seen by family members [1] and excessive sleepiness during the day [2] are symptoms that characterized obstructive sleep apnea. Anesthetist, due to using a standardized methodology for preoperative evaluation and patient risk estimation, *volens-nolens*, become a key specialist in identifying obstructive sleep apnea, at which the patient was not diagnosed at the stage of primary healthcare.

Gupta R. *et al.* (2001) have shown an increased risk of postoperative complications (39% vs. 18%), a higher rate of trans-

mai mare de transfer în Unitatea de Terapie Intensivă (24% vs. 9%) și unei durate de spitalizare semnificativ mai lungă la pacienții suferinzi de AOS, comparativ cu persoanele din grupul de control, identici după vârstă, repartizarea pe sexe și indicele de masă corporală (IMC) [3].

Riscul de complicații perioperatorii depinde de clasa ASA (Societatea Americană a Anesteziozilor) [4, 5], vârstă [6-8], urgența intervenției, comorbiditățile cardiace [9, 10], fumat [11-13], durata intervenției chirurgicale [14-16], tipul anesteziei [17, 18], de prezența bronhopatiei obstructive cronice, bolii coronariene și insuficienței renale [12]. Riscul de complicații postoperatorii depinde, de asemenea, de tipul intervenției chirurgicale, rata de complicații fiind mai mare la pacienții operați pe abdomen [19-21].

AOS are impact economic negativ din cauza creșterii duratei de spitalizare și, respectiv, a costurilor aferente asistenței medicale [22].

Există mai multe chestionare specifice care sunt disponibile pentru a identifica pacienții cu risc crescut de AOS printre pacienții programați pentru intervenții chirurgicale. Patru dintre aceste chestionare au fost validate pentru populația chirurgicală: *Berlin*, *ASA-checklist*, *STOP-BANG*, *Evaluarea Preoperatorie a Somnului (EPS)*.

Chestionarul *Berlin* este folosit pe larg pentru identificarea pacienților cu risc înalt de AOS. El conține 11 întrebări, divizate în trei categorii de simptome, care au fost validate pentru etapa de asistență medicală primară a pacienților [23]. Prima categorie de simptome include cinci întrebări care se referă la prezența sforăitului; cea de a doua categorie include trei întrebări despre somnolența din timpul zilei, iar a treia categorie relevă prezența sau absența hipertensiunii arteriale. Prima și a doua categorie sunt considerate pozitive, dacă se dau două sau mai multe răspunsuri pozitive. Categoria a treia este pozitivă dacă pacientul are un istoric de hipertensiune arterială sau un index de masă corporală (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$. Două sau mai multe categorii pozitive denotă un risc sporit de AOS [23-25].

S-a constatat că sensibilitatea cea mai înaltă în detectarea AOS o are chestionarul *STOP-BANG* [26]. Recent, chestionarul *STOP-BANG* (sforăit, oboseală în timpul zilei, apnei observate, presiune arterială înaltă, indexul masei corporale $>35 \text{ kg/m}^2$, vârsta >50 de ani, circumferința gâtului $>40 \text{ cm}$, sexul masculin) a fost validat ca o modalitate de screening a AOS în perioada preoperatorie [26]. Acest chestionar conține 8 întrebări cu răspunsuri „da” sau „nu”. Sunt considerați pacienții cu risc înalt de AOS dacă ei dau ≥ 3 răspunsuri „da”.

Chestionarul Societății Americane al Anesteziozilor (ASA) pare a fi, de asemenea, promițător [27]. Chestionarul ASA conține 12 elemente, grupate în trei categorii. Prima categorie denotă prezența sau absența simptomelor caracteristice AOS; a doua categorie denotă prezența sforăitului și pauzelor respiratorii, iar a treia categorie include prezența somnolenței și adormirii în timpul evenimentelor nestimulatorii. Dacă doi sau mai mulți itemi din primele două categorii sunt pozitivi – categoria este considerată pozitivă. Categoria a treia este pozitivă, dacă unul sau ambii itemi sunt pozitivi. Dacă două sau mai multe categorii sunt pozitive, atunci pacientul este considerat cu risc crescut de AOS.

fer to Intensive Care Unit (24% vs. 9%) and increased length of hospital stay in patients with OSA, compared with control subjects matched for age, sex and body mass index (BMI) [3].

The risk of perioperative complications depends on the ASA class (*American Society of Anesthesiologists*) [4, 5], age [6-8], emergency surgery, cardiac comorbidities [9, 10], smoking [11-13], duration of surgery [14-16], type of anesthesia [17, 18], chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease and renal failure [12]. The risk of postoperative complications depends also on the type of surgery; the rate of complications is higher in patients undergoing abdominal surgery [19-21].

OSA has a negative economic impact due to increased length of stay and, respectively, the costs of medical care [22].

There are several specific questionnaires available to identify patients at high risk of OSA among patients scheduled for surgery. Four of these questionnaires have been validated for surgical population: *Berlin*, *ASA-checklist*, *STOP-BANG*, *Preoperative Evaluation of Sleep (PES)*.

Berlin questionnaire is widely used to identify patients at high risk of OSA. It consists of 11 items, grouped into three categories of symptoms and has been validated for application in primary care [23]. The first category of symptoms includes five questions which related the presence of snoring; the second category includes three questions about daytime sleepiness, and the third category reveals the presence or absence of hypertension. The first and second categories are considered positive if they give two or more positive responses. Category three is positive if the patient has a history of high blood pressure or body mass index (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$. Two or more positive categories show a high risk of OSA [23-25].

It was found that the highest sensitivity in detecting OSA has *STOP-BANG* questionnaire [26]. Recently, the *STOP-BANG* questionnaire (snoring, daytime fatigue, observed episodes of apnea, high blood pressure, body mass index $>35 \text{ kg/m}^2$, age >50 years, neck circumference $>40 \text{ cm}$, male) was validated as a way for screening of OSA in the preoperative period [26]. This questionnaire contains 8 questions with answers “yes” or “no”. Patients are considered at high risk if they give OSA ≥ 3 answers “yes”.

The American Society of Anesthesiologists (ASA) questionnaire seems also promising [27]. ASA questionnaire contains 12 items, grouped into three categories. The first category indicates the presence or absence of symptoms characteristic for OSA. The second category shows snoring and breathing apnea, and the third category includes somnolence and sleep during non-stimulating events. If two or more items are positive in the first two categories – category is considered positive. Category three is positive if one or both items are positive. If two or more categories are positive, then the patient is considered at high risk for OSA.

Preoperative Evaluation of Sleep questionnaire is based on two components [28]. The first part of the questionnaire is completed by the patient, who determines the presence or absence of snoring, and the second is completed by medical staff, recorded parameters are neck circumference and the presence or absence of hypertension.

Chestionarul de Evaluare Preoperatorie a Somnului are la bază două componente [28]. Prima parte a chestionarului este completată de pacient, în care se determină prezența sau absența sforăitului, iar a doua parte este completată de personalul medical, parametrii înregistrați sunt circumferința gâtului și prezența sau absența hipertensiunii arteriale.

În această ordine de idei, scopul studiului a fost de a evalua capacitatea predictivă a chestionarelor de screening preoperatoriu pentru AOS (*Berlin, ASA-checklist, STOP-BANG și EPS*) pentru complicațiile postoperatorii, la pacienții beneficiari de intervenții programate.

Material și metode

A fost efectuat un studiu prospectiv, de cohortă, în care au fost incluși 400 de pacienți, beneficiari de intervenții chirurgicale programate pe aparatul locomotor și cavitatea abdominală, cu anestezie totală intravenoasă sau anestezie loco-regională. Cercetarea a avut loc la Catedra de anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” (baza clinică a Institutului de Medicină Urgentă) în perioada 28 martie 2014 – 1 iunie 2015. În cercetare au participat pacienți adulți, cu vârstele cuprinse între 29 și 82 de ani (media – 56 de ani). Toți pacienții au dat un acord informat în scris pentru înrolarea în studiu. Aprobarea etică pentru studiu a fost obținută de la Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (ședința din 24.03.2014).

Criteria de includere în studiu au fost:

- pacienți adulți (≥ 18 ani), care au dat acordul informat pentru a fi înrolați în studiu;
- capabili să citească și să îndeplinească chestionarele de screening propuse;
- programați pentru intervenții chirurgicale pe abdomen sau extremități.

Criteria de excludere din studiu au fost:

- dorința pacientului de a ieși din studiu;
- intervenții pe două segmente concomitent sau pe teren septic preexistent;
- completarea necalitativă sau incompletă a chestionarelor;
- necesitatea de reintervenție.

Numărul necesar de pacienți pentru testarea ipotezei de studiu a fost calculat cu ajutorul unei aplicații on-line, conform metodei propuse de Eng J. [29] și Acklaman P. [30]. Astfel, pentru o putere a studiului de 80%, la o prevalență a AOS de 10% în populație și un $p < 0,05$, identificarea unei diferențe minime de 20% între performanțele chestionarelor, a necesitat un eșantion de 400 de pacienți.

Le evaluarea preoperatorie a pacienților, au fost utilizate chestionarele de screening: *Berlin, ASA-checklist, STOP-BANG și EPS*. Postoperatoriu (până la externarea din spital), au fost înregistrate toate complicațiile sau evenimentele adverse produse, de orice origine. Pe lângă aceste date, au mai fost înregistrați parametrii demografici, tipul intervenției chirurgicale, tehnica anestezică aplicată.

În funcție de scorul dat de fiecare chestionar, același eșantion de 400 de pacienți a fost împărțit în „pacienți cu risc sporit de AOS” (AOS [+]) și „pacienți fără risc de AOS” (AOS [-]).

In this context, the aim of the study was to assess the predictive ability of preoperative screening questionnaires for OSA (*Berlin, ASA-checklist, STOP-BANG and PES*) for postoperative complications in patients undergoing elective surgery.

Material and methods

It was performed a prospective, cohort study, in which 400 patients were enrolled, beneficiaries of elective surgery on musculoskeletal system and abdominal cavity, with total intravenous anesthesia or loco-regional anesthesia. The research took place at the Chair of Anesthesiology and Reanimatology “Valeriu Ghereg” (with clinical base in the Emergency Medicine Institute) between March, 28, 2014 – June, 1, 2015. In the research took part adult patients, aged between 29 and 82 years (mean – 56 years). All patients gave written informed consent for a study entry. Ethical approval for the study was obtained from the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* SUMPh (meeting on 24.03.2014).

The inclusion criteria were:

- adults patients (≥ 18 years) who gave informed consent to be enrolled in the study;
- able to read and comply with the proposed screening questionnaires;
- scheduled for surgery on the abdomen or extremities.

The exclusion criteria were:

- patient wish to get out of study;
- surgery on two segments simultaneously or existing septic field;
- poorly completed or incomplete questionnaires;
- the need for reoperation.

The required number of patients to test the hypothesis of the study was calculated using an on-line application, the method proposed by Eng J. [29] and Acklaman P. [30]. Thus, the power of the study 80%, to 10% prevalence of OSA in the population and $p < 0.05$, identifying a minimum difference of 20% between the performance of questionnaires, required a sample of 400 patients.

For preoperative evaluation of patients were used screening questionnaires: *Berlin, ASA-checklist, STOP-BANG and PES*. Postoperative (until hospital discharge), were recorded all complications or adverse events produced, of any origin. In addition to these facts, were recorded demographic parameters, type of surgery, anesthetic technique used.

Depending on the score given for each questionnaire, the same sample of 400 patients was divided into “*high-risk patients for OSA*” (OSA [+]) and “*patients without risk for OSA*” (OSA [-]).

For each dataset OSA [+]) and OSA [-]), for each questionnaire, were recorded postoperative complications of: cardiovascular origin (hypertension, hypotension, cardiovascular instability, cardiac arrhythmia, myocardial infarction); respiratory origin (respiratory failure, need for postoperative mechanical ventilation of the lungs ≥ 60 min, pneumonia, laryngospasm); other adverse events and complications (unplanned transfer to ICU, difficult intubation, stroke, postoperative fever

Pentru fiecare serie AOS [+] și AOS [-], pentru fiecare chestionar în parte, au fost înregistrate complicațiile postoperatorii: de origine cardiovasculară (hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, instabilitate cardio-vasculară, aritmie cardiacă, infarct miocardic); de origine respiratorie (insuficiență respiratorie, necesitatea de a ventila plămânii artificial postoperatoriu ≥ 60 min, pneumonie, laringospasm); alte evenimente adverse și complicații (transfer neplanificat în UTI, intubație dificilă, accident vascular cerebral, febră $[\geq 38,5^{\circ}\text{C}]$ postoperatoriu. Hipertensiunea arterială a fost definită drept o creștere a presiunii arteriale sistolice $\geq 25\%$ față de valorile inițiale pe o durată de minim 5 min. Hipotensiunea arterială a fost definită drept o scădere a presiunii arteriale sistolice ≤ 90 mmHg pe o durată de minim 5 min.

Frecvența fiecărei complicații, identificate în seriile AOS [+] vs. AOS [-], provenite de la fiecare chestionar de *screening*, a stat la baza calculării sensibilității (Se), specificității (Sp), valorii predictive pozitive (PPV), valorii predictive negative (NPV) și a raportului de verosimilitate (LR) a chestionarelor testate.

Rezultatele primare din chestionare au fost numerizate în tabel Excel. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu softul de analiză statistică *GraphPad Prism 4* (GraphPad Software, San Diego, California, SUA). Rezultatele sunt prezentate drept valori absolute și relative (datele binare), sau drept medie și interval de confidență de 95% (datele de tip continuu).

Rezultate

Au fost analizate 400 de seturi complete de date. Diagrama CONSORT al fluxului pacienților, înrolați în studiu, este prezentată în Figura 1.

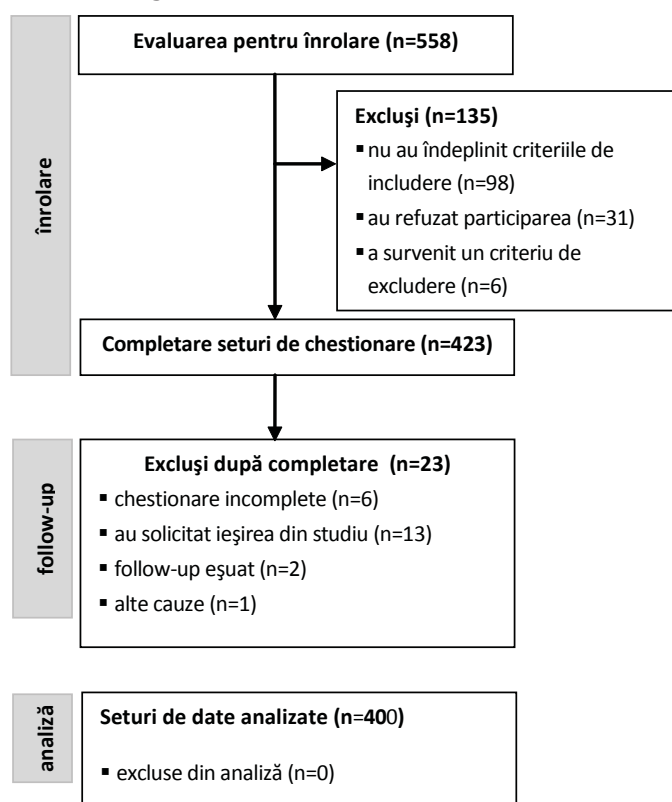


Fig. 1 Diagrama CONSORT a fluxului de pacienți.

$[\geq 38,5^{\circ}\text{C}]$. Hypertension was defined as an increase in systolic blood pressure $\geq 25\%$ from baseline for a period of minimum 5 min. Hypotension was defined as a decrease in systolic blood pressure ≤ 90 mm Hg for a period of minimum 5 min.

The frequency of each complications, identified in OSA [+] vs. OSA [-] series, from each screening questionnaire, was the basis for calculation of sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and likelihood ratio (LR) of the tested questionnaires.

Primary results of the questionnaires were numbered in Excel table. The statistical analysis was performed with *GraphPad Prism 4* software for statistical analysis (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Results are presented as absolute and relative values (binary data) or as mean and confidence interval of 95% (continuous data).

Results

It was analyzed 400 complete sets of data. CONSORT diagram of the patients flow, enrolled in the study, is shown in Figure 1.

The general characteristics of the patients, according to increased risk or decreased risk of obstructive sleep apnea, generated by questionnaires, is presented in Table 1. Thus, it was found that both series of patients with OSA [+], and the range of patients with OSA [-], generated by questionnaires, are statistically identical (i.e., questionnaires have similar capacities to divide patients according to the degree of risk in terms of physical and demographic parameters).

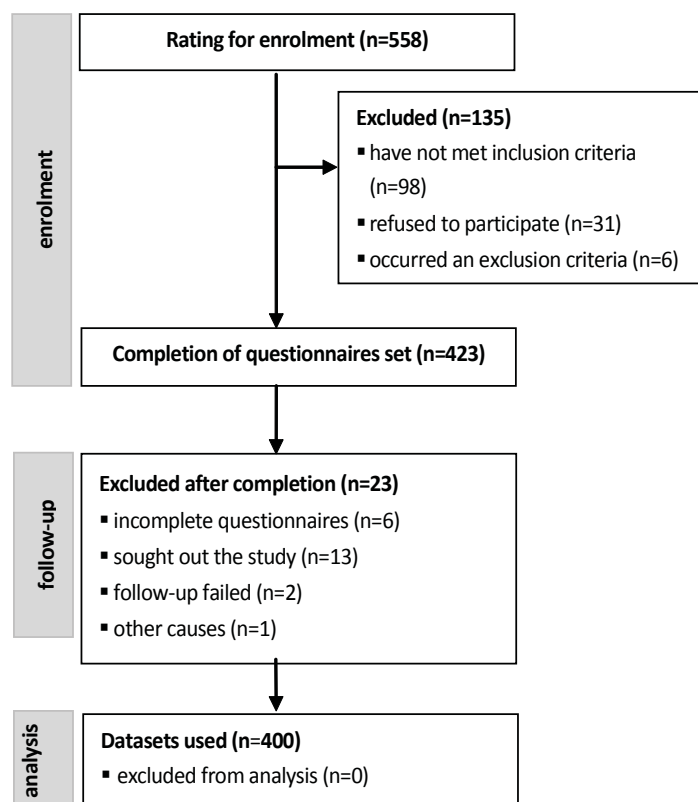


Fig. 1 CONSORT diagram of the patients flow.

Table 1. The general characteristics of patients according to increased risk or decreased risk of obstructive sleep apnea, generated by questionnaires.

Parameters	Berlin		ASA-checklist		STOP-BANG		PES	
	AOS+ (n=309)	AOS- (n=91)	AOS+ (n=249)	AOS- (n=151)	AOS+ (n=286)	AOS- (n=114)	AOS+ (n=241)	AOS- (n=159)
Age, years	57.0 (56.1-58.3)	52.0 (50.5-54.0)	56.0 (55.3-57.6)	57.0 (53.8-57.2)	57.8 (56.8-58.9)	51.7 (50.0-53.4)	57.0 (56.4-58.7)	55.0 (52.4-55.4)
Men, n (%)	91 (29.4%)	41 (45.0%)	71 (28.5%)	61 (40.3%)	107 (37.4%)	25 (21.9%)	99 (41.0%)	33 (20.7%)
Height, cm	166 (165-167)	168 (166-170)	166 (165-167)	167 (166-169)	167 (166-168)	166 (164-167)	168 (167-169)	165 (163-166)
Body mass, kg	88.0 (86.7-90.7)	75.0 (73.8-79.3)	89.0 (87.5-92.1)	78.0 (77.4-81.7)	90.2 (88.1-92.1)	75.3 (72.6-77.0)	90.0 (90.3-94.5)	75.0 (74.0-78.2)
BMI [†] , kg/m ²	31.0 (31.3-32.7)	27.0 (26.1-27.6)	32.0 (31.6-33.2)	28.0 (27.5-28.8)	32.2 (31.5-32.9)	27.3 (26.6-29.1)	32.0 (31.9-33.4)	27.0 (27.2-28.8)
Neck circumf., cm	40.0 (39.8-40.7)	38.0 (37.1-38.6)	40.0 (39.9-41.0)	38.0 (38.0-39.1)	41.0 (40.4-41.3)	37.0 (36.5-37.4)	41.0 (41.2-42.2)	37.0 (36.3-37.1)
Abdomen circumf., cm	106 (104-108)	94 (91-96)	107 (105-109)	97 (95-99)	107 (106-109)	94 (90-95)	110 (107-111)	96 (93-97)
Length of hospital stay, days	9.0 (10.1-11.8)	7.0 (8.4-11.0)	9.0 (9.9-11.8)	8.0 (9.2-11.5)	9.0 (10.1-11.9)	8.0 (8.6-10.9)	9.0 (10.0-11.9)	8.0 (9.2-11.3)

Note: for continuous data, results are presented as the mean and confidence interval 95%; for binary data, results are presented as absolute and relative values. [†] – body mass index.

Tabelul 1. Parametrii generali ai pacienților, în funcție de riscul sporit sau riscul diminuat de apnee obstructivă de somn, generat de chestionare.

Parametri	Berlin		ASA-checklist		STOP-BANG		EPS	
	AOS+ (n=309)	AOS- (n=91)	AOS+ (n=249)	AOS- (n=151)	AOS+ (n=286)	AOS- (n=114)	AOS+ (n=241)	AOS- (n=159)
Vârsta, ani	57,0 (56,1-58,3)	52,0 (50,5-54,0)	56,0 (55,3-57,6)	57,0 (53,8-57,2)	57,8 (56,8-58,9)	51,7 (50,0-53,4)	57,0 (56,4-58,7)	55,0 (52,4-55,4)
Bărbați, n (%)	91 (29,4)	41 (45,0)	71 (28,5)	61 (40,3)	107 (37,4)	25 (21,9)	99 (41,0)	33 (20,7%)
Înălțimea, cm	166 (165-167)	168 (166-170)	166 (165-167)	167 (166-169)	167 (166-168)	166 (164-167)	168 (167-169)	165 (163-166)
Masa corporală, kg	88,0 (86,7-90,7)	75,0 (73,8-79,3)	89,0 (87,5-92,1)	78,0 (77,4-81,7)	90,2 (88,1-92,1)	75,3 (72,6-77,0)	90,0 (90,3-94,5)	75,0 (74,0-78,2)
IMC [†] , kg/m ²	31,0 (31,3-32,7)	27,0 (26,1-27,6)	32,0 (31,6-33,2)	28,0 (27,5-28,8)	32,2 (31,5-32,9)	27,3 (26,6-29,1)	32,0 (31,9-33,4)	27,0 (27,2-28,8)
Circumf. gât, cm	40,0 (39,8-40,7)	38,0 (37,1-38,6)	40,0 (39,9-41,0)	38,0 (38,0-39,1)	41,0 (40,4-41,3)	37,0 (36,5-37,4)	41,0 (41,2-42,2)	37,0 (36,3-37,1)
Circumf. abdomen, cm	106 (104-108)	94 (91-96)	107 (105-109)	97 (95-99)	107 (106-109)	94 (90-95)	110 (107-111)	96 (93-97)
Durata spitalizării, zile	9,0 (10,1-11,8)	7,0 (8,4-11,0)	9,0 (9,9-11,8)	8,0 (9,2-11,5)	9,0 (10,1-11,9)	8,0 (8,6-10,9)	9,0 (10,0-11,9)	8,0 (9,2-11,3)

Notă: pentru datele de tip continuu, rezultatele sunt prezentate sub formă de medie și interval de încredere 95%; pentru datele de tip binar, rezultatele sunt prezentate drept valori absolute și relative. [†] – indexul masei corporale.

Parametrii generali ai pacienților, în funcție de riscul sporit sau riscul diminuat de apnee obstructivă de somn, generat de chestionare, este prezentat în Tabelul 1. Astfel, s-a constatat, că atât seriile de pacienți AOS [+], cât și seriile de pacienți AOS [-], generate de chestionare, sunt, din punct de vedere statistic, identice (adică, chestionarele au capacități similare de separare a pacienților în funcție de gradul de risc prin prisma parametrilor fizici și demografici).

Postoperative complications and frequency of them (OSA [+] vs. OSA [-]) for *Berlin*, *ASA-checklist*, *STOP-BANG* and *PES* questionnaires are presented in Table 2.

Thus, it was found that patients from OSA [+] series recorded significantly more complications of cardiovascular and respirator origin, significantly more cases of difficult orotracheal intubation, unexpected transfer to ICU than patients from OSA [-] series.

Tabelul 2. Complicațiile depistate și compararea frecvenței lor în funcție de chestionarul utilizat.

Complicații și evenimente adverse	Berlin		ASA-checklist		STOP-BANG		EPS	
	AOS+ (n=351)	AOS- (n=51)	AOS+ (n=293)	AOS- (n=109)	AOS+ (n=337)	AOS- (n=65)	AOS+ (n=277)	AOS- (n=125)
Cardiovasculare	246 (61,1%)	32 (7,9%)	204 (61,0%)	74 (18,5%)	238 (59,5%)	40 (10,0%)	193 (48,2%)	85 (21,2%)
Respiratorii	55 (13,6%)	13 (3,2%)	48 (12,0%)	20 (5,0%)	54 (13,5%)	14 (3,5%)	49 (12,2%)	19 (4,7%)
TN UTI [†]	17 (4,2%)	0 (0,0%)	13 (3,2%)	4 (1,0%)	16 (4,0%)	1 (0,25%)	15 (3,7%)	2 (0,5%)
IOT [‡] dificilă	10 (2,4%)	1 (0,2%)	9 (2,5%)	2 (0,5%)	9 (2,5%)	2 (0,5%)	8 (2,0%)	3 (0,7%)
Trezire prelungită	10 (2,4%)	0 (0,0%)	7 (1,7%)	3 (0,7%)	8 (2,0%)	2 (0,5%)	5 (1,2%)	5 (1,2%)
AVC [*]	2 (0,5%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Febră postoperatoriu	11 (2,7%)	5 (1,2%)	10 (2,5%)	6 (1,5%)	10 (2,5%)	6 (1,5%)	7 (1,7%)	9 (2,2%)

Notă: [†]- transfer neprevăzut în Unitatea de Terapie Intensivă; [‡]- intubare oro-traheală; ^{*}- accident vascular cerebral.

Table 2. Detected complications and comparing they frequency according to used questionnaire.

Complications and adverse events	Berlin		ASA-checklist		STOP-BANG		PES	
	AOS+ (n=351)	AOS- (n=51)	AOS+ (n=293)	AOS- (n=109)	AOS+ (n=337)	AOS- (n=65)	AOS+ (n=277)	AOS- (n=125)
Cardiovascular	246 (61.1%)	32 (7.9%)	204 (61.0%)	74 (18.5%)	238 (59.5%)	40 (10.0%)	193 (48.2%)	85 (21.2%)
Respiratory	55 (13.6%)	13 (3.2%)	48 (12.0%)	20 (5.0%)	54 (13.5%)	14 (3.5%)	49 (12.2%)	19 (4.7%)
UT to ICU [†]	17 (4.2%)	0 (0.0%)	13 (3.2%)	4 (1.0%)	16 (4.0%)	1 (0.25%)	15 (3.7%)	2 (0.5%)
Difficult OTI [‡]	10 (2.4%)	1 (0.2%)	9 (2.5%)	2 (0.5%)	9 (2.5%)	2 (0.5%)	8 (2.0%)	3 (0.7%)
Slow recovery	10 (2.4%)	0 (0.0%)	7 (1.7%)	3 (0.7%)	8 (2.0%)	2 (0.5%)	5 (1.2%)	5 (1.2%)
Stroke	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Postoperative fever	11 (2.7%)	5 (1.2%)	10 (2.5%)	6 (1.5%)	10 (2.5%)	6 (1.5%)	7 (1.7%)	9 (2.2%)

Note: [†]- unplanned transfer to Intensive Care Unit; [‡]- orotracheal intubation.

Complicațiile postoperatorii și frecvența lor (AOS [+]) vs. AOS [-]) pentru chestionarele *Berlin*, *ASA-checklist*, *STOP-BANG* și *EPS* sunt prezentate în Tabelul 2.

Astfel, s-a constatat, că pacienții seriilor AOS [+]) au înregistrat semnificativ mai multe complicații de origine cardiovasculară și respiratorie, semnificativ mai multe cazuri de intubare oro-traheală dificilă, transfer neprevăzut în UTI, decât pacienții seriilor AOS [-]).

Totodată, s-a constatat, că există și diferențe semnificative în faptul, care dintre pacienți au fost plasați în seria AOS [+]) sau AOS [-]), în funcție de care chestionar s-a utilizat. Astfel, unii pacienți, clasați AOS [+]) de unele chestionare, au fost clasați AOS [-]) de altele și viceversa. În consecință, chestionarul

It was also found, that there are significant differences in the fact that what patients were placed in AOS [+]) or AOS [-]) series, according to which questionnaire was used. Thus, some patients, placed in OSA [+]) series by some questionnaires, were ranked in OSA [-]) series by other. Consequently, the PES questionnaire do not differ OSA series [+]) and OSA [-]) about cases of prolonged awakening; while other questionnaires stipulates that exactly this difference is significant (Table 2).

Another situation occurred in cases of postoperative fever. Here, all the questionnaires, showed a lack of statistical significance between postoperative fever cases in their series of OSA [+]) vs. OSA [-]) (Table 2).

Based on the results from Table 2, for all tested question-

Tabelul 3. Performanța predictivă pentru complicațiile și evenimentele adverse postoperatorii a chestionarelor de screening pentru apneea obstructivă de somn.

Evenimente		Berlin	STOP-BANG	ASA-Checklist	EPS
Complicații cardio vasculare	Se [#]	0,61 (0,56-0,66)	0,59 (0,54-0,64)	0,51 (0,45-0,56)	0,48 (0,43-0,53)
	Sp [§]	0,92 (0,88-0,92)	0,90 (0,86-0,92)	0,81 (0,77-0,85)	0,78 (0,74-0,82)
	PPV	0,88 (0,84-0,91)	0,85 (0,80-0,89)	0,73 (0,67-0,78)	0,69 (0,63-0,74)
	NPV ^{**}	0,70 (0,66-0,74)	0,68 (0,64-0,72)	0,62 (0,58-0,66)	0,60 (0,56-0,64)
	LR ^{&}	7,68	5,95	2,75	2,27
Complicații respiratorii	Se	0,13 (0,10-0,17)	0,13 (0,10-0,17)	0,12 (0,08-0,15)	0,12 (0,09-0,15)
	Sp	0,96 (0,94-0,98)	0,96 (0,94-0,98)	0,95 (0,92-0,96)	0,95 (0,92-0,97)
	PPV	0,80 (0,69-0,89)	0,79 (0,67-0,88)	0,70 (0,58-0,81)	0,72 (0,59-0,82)
	NPV	0,52 (0,49-0,56)	0,52 (0,49-0,56)	0,51 (0,48-0,55)	0,52 (0,48-0,55)
	LR	4,23	3,85	2,4	2,57
TN [†] UTI	Se	0,04 (0,02-0,06)	0,04 (0,02-0,06)	0,03 (0,01-0,05)	0,03 (0,02-0,06)
	Sp	1,0 (0,99-1,0)	0,99 (0,98-0,99)	0,99 (0,97-0,99)	0,99 (0,98-0,99)
	PPV	1,0 (0,80-1,0)	0,94 (0,71-0,99)	0,76 (0,5-0,93)	0,88 (0,63-0,98)
	NPV	0,51 (0,47-0,54)	0,50 (0,47-0,54)	0,50 (0,47-0,54)	0,50 (0,47-0,54)
	LR	-	16,0	3,25	7,5
IOT [‡] dificilă	Se	0,02 (0,01-0,04)	0,22 (0,01-0,04)	0,22 (0,01-0,04)	0,02 (0,008-0,03)
	Sp	0,99 (0,98-0,99)	0,99 (0,98-0,99)	0,99 (0,98-0,99)	0,99 (0,97-0,99)
	PPV	0,90 (0,58-0,99)	0,81 (0,48-0,97)	0,81 (0,48-0,97)	0,72 (0,39-0,93)
	NPV	0,50 (0,47-0,54)	0,50 (0,46-0,53)	0,50 (0,46-0,53)	0,50 (0,46-0,53)
	LR	10,0	4,5	4,5	2,66
Trezire prelungită	Se	0,02 (0,01-0,04)	0,02 (0,008-0,03)	0,01 (0,007-0,03)	0,01 (0,004-0,02)
	Sp	1,0 (0,99-1,0)	0,99 (0,98-0,99)	0,99 (0,97-0,99)	0,98 (0,97-0,99)
	PPV	1,0 (0,69-1,0)	0,80 (0,44-0,97)	0,70 (0,34-0,93)	0,50 (0,18-0,81)
	NPV	0,50 (0,47-0,54)	0,50 (0,46-0,53)	0,50 (0,46-0,53)	0,50 (0,46-0,53)
	LR	-	4,0	2,33	1,0
AVC [*]	Se	0,005 (0,0-0,01)	0,005 (0,0-0,01)	0,005 (0,0-0,01)	0,0 (0,0-0,009)
	Sp	1,0 (0,99-1,0)	1,0 (0,99-1,0)	1,0 (0,99-1,0)	1,0 (0,98-0,99)
	PPV	1,0 (0,15-1,0)	1,0 (0,15-1,0)	1,0 (0,15-1,0)	0,0 (0,0-0,84)
	NPV	0,50 (0,46-0,53)	0,50 (0,46-0,53)	0,50 (0,46-0,53)	0,50 (0,46-0,53)
	LR	-	-	-	0,0
Febră post-operatorie	Se	0,02 (0,01-0,04)	0,02 (0,01-0,04)	0,02 (0,01-0,04)	0,01 (0,007-0,03)
	Sp	0,98 (0,97-0,99)	0,98 (0,96-0,99)	0,98 (0,96-0,99)	0,97 (0,95-0,98)
	PPV	0,68 (0,41-0,88)	0,62 (0,35-0,84)	0,62 (0,35-0,84)	0,43 (0,19-0,70)
	NPV	0,50 (0,46-0,53)	0,50 (0,46-0,53)	0,50 (0,46-0,53)	0,49 (0,46-0,53)
	LR	2,2	1,66	1,66	0,77

Notă: rezultatele sunt prezentate sub formă de medie și interval de încredere 95%. [†]- transfer neprevăzut în Unitatea de Terapie Intensivă; [‡]- intubare oro-traheală; ^{*}- accident vascular cerebral; [#]- sensibilitate; [§]- specificitate; ^{||}- valoare predictivă pozitivă, ^{**}- valoare predictivă negativă; [&]- raportul de verosimilitate.

EPS nu prezintă diferențe între seriile AOS [+] și AOS [-] proprii în ceea ce privește cazurile de trezire prelungită; pe când celelalte chestionare stipulează, că anume această diferență este semnificativă (Tabelul 2).

O altă situație s-a produs în cazul febrei postoperatorii. Aici, toate chestionarele au prezentat o lipsă de semnificație

naires were estimated Se, Sp, PPV, NPV and LR for all groups of complications and adverse events; the results are shown in Table 3.

It was found that all questionnaires have significant predictive capacity, useful and applicable clinically in terms of cardiovascular origin complications. Referring to respiratory com-

Table 3. Predictive performance of postoperative complications and adverse events of the screening questionnaires for obstructive sleep apnea.

Events		Berlin	STOP-BANG	ASA-Checklist	PES
Cardiovascular complications	Se [#]	0.61 (0.56-0.66)	0.59 (0.54-0.64)	0.51 (0.45-0.56)	0.48 (0.43-0.53)
	Sp [§]	0.92 (0.88-0.92)	0.90 (0.86-0.92)	0.81 (0.77-0.85)	0.78 (0.74-0.82)
	PPV	0.88 (0.84-0.91)	0.85 (0.80-0.89)	0.73 (0.67-0.78)	0.69 (0.63-0.74)
	NPV ^{**}	0.70 (0.66-0.74)	0.68 (0.64-0.72)	0.62 (0.58-0.66)	0.60 (0.56-0.64)
	LR ^{&}	7.68	5.95	2.75	2.27
Respiratory complications	Se	0.13 (0.10-0.17)	0.13 (0.10-0.17)	0.12 (0.08-0.15)	0.12 (0.09-0.15)
	Sp	0.96 (0.94-0.98)	0.96 (0.94-0.98)	0.95 (0.92-0.96)	0.95 (0.92-0.97)
	PPV	0.80 (0.69-0.89)	0.79 (0.67-0.88)	0.70 (0.58-0.81)	0.72 (0.59-0.82)
	NPV	0.52 (0.49-0.56)	0.52 (0.49-0.56)	0.51 (0.48-0.55)	0.52 (0.48-0.55)
	LR	4.23	3.85	2.4	2.57
UT [†] ICU	Se	0.04 (0.02-0.06)	0.04 (0.02-0.06)	0.03 (0.01-0.05)	0.03 (0.02-0.06)
	Sp	1.0 (0.99-1.0)	0.99 (0.98-0.99)	0.99 (0.97-0.99)	0.99 (0.98-0.99)
	PPV	1.0 (0.80-1.0)	0.94 (0.71-0.99)	0.76 (0.5-0.93)	0.88 (0.63-0.98)
	NPV	0.51 (0.47-0.54)	0.50 (0.47-0.54)	0.50 (0.47-0.54)	0.50 (0.47-0.54)
	LR	-	16.0	3.25	7.5
Difficult OTI [‡]	Se	0.02 (0.01-0.04)	0.22 (0.01-0.04)	0.22 (0.01-0.04)	0.02 (0.008-0.03)
	Sp	0.99 (0.98-0.99)	0.99 (0.98-0.99)	0.99 (0.98-0.99)	0.99 (0.97-0.99)
	PPV	0.90 (0.58-0.99)	0.81 (0.48-0.97)	0.81 (0.48-0.97)	0.72 (0.39-0.93)
	NPV	0.50 (0.47-0.54)	0.50 (0.46-0.53)	0.50 (0.46-0.53)	0.50 (0.46-0.53)
	LR	10.0	4.5	4.5	2.66
Prolonged awakening	Se	0.02 (0.01-0.04)	0.02 (0.008-0.03)	0.01 (0.007-0.03)	0.01 (0.004-0.02)
	Sp	1.0 (0.99-1.0)	0.99 (0.98-0.99)	0.99 (0.97-0.99)	0.98 (0.97-0.99)
	PPV	1.0 (0.69-1.0)	0.80 (0.44-0.97)	0.70 (0.34-0.93)	0.50 (0.18-0.81)
	NPV	0.50 (0.47-0.54)	0.50 (0.46-0.53)	0.50 (0.46-0.53)	0.50 (0.46-0.53)
	LR	-	4.0	2.33	1.0
Stroke	Se	0.005 (0.0-0.01)	0.005 (0.0-0.01)	0.005 (0.0-0.01)	0.0 (0.0-0.009)
	Sp	1.0 (0.99-1.0)	1.0 (0.99-1.0)	1.0 (0.99-1.0)	1.0 (0.98-0.99)
	PPV	1.0 (0.15-1.0)	1.0 (0.15-1.0)	1.0 (0.15-1.0)	0.0 (0.0-0.84)
	NPV	0.50 (0.46-0.53)	0.50 (0.46-0.53)	0.50 (0.46-0.53)	0.50 (0.46-0.53)
	LR	-	-	-	0.0
Postoperative fever	Se	0.02 (0.01-0.04)	0.02 (0.01-0.04)	0.02 (0.01-0.04)	0.01 (0.007-0.03)
	Sp	0.98 (0.97-0.99)	0.98 (0.96-0.99)	0.98 (0.96-0.99)	0.97 (0.95-0.98)
	PPV	0.68 (0.41-0.88)	0.62 (0.35-0.84)	0.62 (0.35-0.84)	0.43 (0.19-0.70)
	NPV	0.50 (0.46-0.53)	0.50 (0.46-0.53)	0.50 (0.46-0.53)	0.49 (0.46-0.53)
	LR	2.2	1.66	1.66	0.77

Note: results are presented as the mean and confidence interval 95%. [†]- unplanned transfer to Intensive Care Unit; [‡]- oro-tracheal intubation; [#]- sensitivity; [§]- specificity; ^{||}- positive predictive value. ^{**}- negative predictive value; [&]- likelihood ratio.

statistică între cazurile de febră postoperatorie pe seriile lor de AOS [+] vs. AOS [-] (Tabelul 2).

Pornind de la rezultatele obținute în Tabelul 2, pentru toate chestionarele testate au fost calculate Se, Sp, PPV, NPV și LR pentru toate grupele de complicații și evenimente adverse; rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 3.

plications, unplanned transfer in the ICU, difficult oro-tracheal intubation, prolonged awakening from anesthesia, stroke and postoperative fever, although showed a highly specificities, tested questionnaires do not have any diagnostic sensitivity.

S-a constatat că toate chestionarele au o capacitate predictivă semnificativă, utilă și aplicabilă din punct de vedere clinic în ceea ce privește complicațiile de origine cardiovasculară. Referitor la complicațiile respiratorii, transferului neprogramat al pacientului în UTI, IOT dificile, trezirii prelungite din anestezie, accidentului vascular cerebral și febrei postoperatorii, cu toate că au prezentat o specificitate înaltă, chestionarele testate nu posedă, practic, nicio sensibilitate diagnostică (de predicție).

Discuții

Rezultatele noastre confirmă faptul, că prevalența AOS în populația chirurgicală este înaltă și că acești pacienți au o rată crescută de complicații perioperatorii. Young T. și colab. în anul 1993, au raportat că AOS simptomatică afectează aproximativ 2% din populația feminină și 4% din cea masculină [31], însă prevalența, în ansamblu, a dereglărilor respiratorii în timpul somnului a fost estimată la 9% dintre femeile și la 24% dintre bărbații cu vârstele cuprinse între 30 și 60 de ani. Din păcate, aproximativ 82% dintre bărbații și 93% dintre femeile suferinde de AOS rămân nediagnosticsați [32].

Recent, mai multe studii au demonstrat că pacienții chirurgicali, suferinzi de apnee obstructivă de somn, se includ în categoria de risc înalt pentru diverse complicații perioperatorii: hipoxemie, pneumonie, intubare oro-traheală dificilă, infarct miocardic, embolie pulmonară, atelectazie, aritmii cardiace, criză hipertensivă și internare neprevăzută în Unitatea de Terapie Intensivă [33].

De asemenea, s-au raportat episoade de hipoxemie postoperatorie, care se produc, în majoritate, din a 2-a până în a 5-a noapte de după intervenție, cu predilecție la pacienții AOS [+] [34, 35]. Hipoxemia postoperatorie crește riscul de infecții de plagă chirurgicală, de disfuncție neurocognitivă și aritmii cardiace [36]. Într-un studiu observațional, efectuat la Clinica Mayo, s-a constatat că incidența infarctului miocardic acut a atins punctul culminant în ziua 3-a după o intervenție chirurgicală [37]. În mod similar, episoade de delir, coșmaruri și agitație psihomotorie au fost raportate între nopțile a 3-a și a 5-a după intervenția chirurgicală [38, 39].

Studiul nostru a confirmat, de asemenea, o serie de complicații și de evenimente postoperatorii adverse, care se întâmplă semnificativ mai frecvent în rândul pacienților suferinzi de apnee obstructivă de somn. Totodată, studiul nostru a demonstrat lipsa utilității clinice a chestionarelor testate cu referire la posibilitatea de prognozare a complicațiilor postoperatorii respiratorii, transferului neprogramat în UTI, IOT dificile, trezirii prelungite din anestezie, accidentului vascular cerebral și febrei postoperatorii. A fost demonstrat, în schimb, utilitatea clinică în predicția complicațiilor postoperatorii de origine cardiovasculară, cu o sensibilitate, specificitate și o valoare predictivă pozitivă acceptabile din punct de vedere clinic.

Dintre toate chestionarele testate, chestionarul *Berlin* și *STOP-BANG* au prezentat performanțele cele mai bune. Utilizarea clinică, în regim *screening* și în cadrul consultației de anestezie a chestionarului *Berlin* pare a fi ceva mai dificilă și mai de lungă durată, decât a chestionarului *STOP-BANG*. Însă capacitățile actuale ale tehnologiilor informaționale, precum

Discussion

Our results confirm that the prevalence of OSA in the surgical population is high and these patients have an increased rate of perioperative complications. Young T. *et al.* in 1993, reported that the symptomatic OSA affects about 2% of the women and 4% of the male [31], but prevalence, overall, of respiratory disorders during sleep was estimated at 9% of women and 24% of men between the ages of 30 and 60 years. Unfortunately, about 82% of men and 93% of women suffering from OSA remain undiagnosed [32].

Recently, several studies have shown that surgical patients, suffering from obstructive sleep apnea, are included in the category of high risk for various perioperative complications: hypoxemia, pneumonia, difficult oro-tracheal intubation, myocardial infarction, pulmonary embolism, obstructive pulmonary disease, cardiac arrhythmias, hypertension and unplanned transfer in the Intensive Care Unit [33].

Also, were reported episodes of postoperative hypoxemia, occurring in the majority, from the 2-nd to 5-th night after surgery, with preference in patients with OSA [+] [34, 35]. Postoperative hypoxemia increases the risk of surgical wound infections, neurocognitive dysfunction and cardiac arrhythmias [36]. In an observational study performed at the Mayo Clinic found that acute myocardial infarction incidence peaked in the 3rd day after surgery [37]. Similarly, episodes of delirium, psychomotor agitation and nightmares were reported between 3rd and 5th night after surgery [38, 39].

Our study, also, confirmed that complications and postoperative adverse events happen significantly more frequently among patients suffering from obstructive sleep apnea. Also, our study demonstrated no clinical utility of the tested questionnaires in the possibility of predicting postoperative respiratory complications, unplanned transfer to ICU, difficult OTI, prolonged awakening from anesthesia, stroke and postoperative fever. It has been shown, however, the clinical utility in predicting postoperative complications of cardiovascular origin, with the sensitivity, specificity and positive predictive value clinically acceptable.

Between of all the certified questionnaires, *STOP-BANG* and *Berlin* questionnaires showed the best performance. The clinical use in *screening* regime and under anesthesia consultation, questionnaire *Berlin* seems to be a bit more difficult and lengthy than *STOP-BANG* questionnaire. However, current capacity of information technology and the availability and high accessibility of portable electronic devices (smartphones, tablets), enable the use of computerized versions of *Berlin* questionnaire, with automatic calculation of risk score, which repeal, practically, disadvantages of the printed form. Otherwise, *STOP-BANG* questionnaire, although has a slightly reduced performance compared to *Berlin*, it would be simpler and more acceptable to clinicians printed version.

It would be necessary to carry out moreover prospective studies, tending clinical impact of routine use of questionnaires *screening* for OSA, especially *Berlin* and *STOP-BANG* questionnaires, where the hoped results would reduce the number of postoperative complications or consequences of these.

și disponibilitatea și accesibilitatea înaltă a dispozitivelor electronice portabile (smartfoane, tablete), permit utilizarea unei versiuni informatizate a chestionarului *Berlin*, cu calculul automat al scorului de risc, ceea ce anulează, practic, dezavantajele formei tipărite. În caz contrar, chestionarul *STOP-BANG*, cu toate că prezintă o performanță ușor redusă, comparativ cu *Berlin*, ar fi mai simplu și mai acceptat de clinicieni în versiunea lui tipărită.

Ar fi necesare efectuarea unor studii prospective suplimentare, care ar viza impactul clinic al utilizării de rutină al chestionarelor de *screening* pentru AOS, în special al chestionarelor *Berlin* și *STOP-BANG*, unde rezultatele sperate ar fi reducerea numărului de complicații postoperatorii sau a consecințelor produse de acestea.

Concluzii

1) Apneea obstructivă de somn este frecvent întâlnită în rândul populației chirurgicale, iar chestionarele specializate, în acest sens, de *screening*, permit identificarea pacienților cu risc sporit încă din etapa preoperatorie;

2) Pacienții cu apnee obstructivă de somn fac complicații postoperatorii și produc evenimente adverse semnificativ mai frecvent decât cei cu risc redus de apnee obstructivă de somn, indiferent de spectrul de complicații și adversități, luate în considerație.

3) Toate chestionarele testate au demonstrat capacități predictive acceptabile și utile din punct de vedere clinic pentru complicațiile de origine cardiovasculară, dar nu și pentru complicațiile și evenimentele adverse de altă origine; în acest sens, cele mai bune performanțe le-au demonstrat chestionarele *Berlin* și *STOP-BANG*.

Contribuția autorilor

TA și SȘ au realizat conceptul și designul studiului. TA și SC au efectuat colectarea datelor primare. TA a efectuat numerizarea datelor și analiza lor statistică, a scris manuscrisul. SC și SȘ au contribuit la redactarea versiunii finale a articolului. Versiunea finală a articolului a fost citită și aprobată de toți autorii.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau non-financiare.

Referințe / references

1. Chung F, Crago R. Sleep apnoea syndrome and anaesthesia. *Can Anaesth Soc J*, 1982; 29 (5): 439-45.
2. Loadman J., Hillman D. Anaesthesia and sleep apnoea. *Br J Anaesth*, 2001; 86: 254-66.
3. Gupta R., Parvizi J., Hanssen A. *et al.* Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc*, 2001;76: 897-905.
4. Pedersen T. Complications and death following anaesthesia. A prospective study with special reference to the influence of patient-, anaesthesia-, and surgery-related risk factors. *Dan Med Bull*, 1994; 41: 319-31.

Conclusions

1) Obstructive sleep apnea is common among surgical population, and specialized questionnaires, in this way, screening, allow the identification of patients with high risk since preoperative stage;

2) Patients with obstructive sleep apnea are producing significant more frequently postoperative complications and adverse events than those with low risk of obstructive sleep apnea.

3) All the tested questionnaires showed acceptable predictive capacity and clinically useful for complications of cardiovascular origin, but not for complications and adverse events of other origin; in this sense, the best performance was shown by *STOP-BANG* and *Berlin* questionnaires.

Author's contribution

TA and SS realized the concept and design of the study. TA and SC have performed the primary data collection. TA numbered data and perform their statistical analysis, wrote the manuscript. SC and SS have contributed to redaction of the final version of the article. The final version of the article has been read and approved by all authors.

Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non-financial conflicts of interest.

5. Schwilk B., Muche R., Treiber H. *et al.* A cross-validated multifactorial index of perioperative risks in adults undergoing anaesthesia for non-cardiac surgery. Analysis of perioperative events in 26907 anaesthetic procedures. *J Clin Monit Comput*, 1998; 14: 283-94.
6. Ballotta E., Da Giau G., Militello C. *et al.* Major elective surgery for vascular disease in patients aged 80 or more: perioperative (30-day) outcomes. *Ann Vasc Surg*, 2007; 21: 772-9.
7. Basilico F., Sweeney G., Losina E. *et al.* Risk factors for cardiovascular complications following total joint replacement surgery. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 1915-20.
8. McAlister F., Bertsch K., Man J. *et al.* Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 171: 514-7.

9. Leung J, Dzankic S. Relative importance of preoperative health status versus intraoperative factors in predicting postoperative adverse outcomes in geriatric surgical patients. *J Am Geriatr Soc*, 2001; 49: 1080-5.
10. Tiret L, Hatton F, Desmots J. *et al.* Prediction of outcome of anaesthesia in patients over 40 years: a multifactorial risk index. *Stat Med*, 1988; 7: 947-54.
11. Scholes R, Browning L, Sztendur E. *et al.* Duration of anaesthesia, type of surgery, respiratory co-morbidity, predicted VO_{2max} and smoking predict postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery: an observational study. *Aust J Physiother*, 2009; 55: 191-8.
12. Pereira E, Fernandes A, da Silva Ancao M. *et al.* Prospective assessment of the risk of postoperative pulmonary complications in patients submitted to upper abdominal surgery. *Sao Paulo Med J*, 1999; 117: 151-60.
13. Khuri S, Daley J, Henderson W. *et al.* The National Veterans Administration Surgical Risk Study: risk adjustment for the comparative assessment of the quality of surgical care. *J Am Coll Surg*, 1995; 180: 519-31.
14. Mitchell C, Smoger S, Pfeifer M. *et al.* Multivariate analysis of factors associated with postoperative pulmonary complications following general elective surgery. *Arch Surg*, 1998; 133: 194-8.
15. Mircea N, Constantinescu C, Jianu E. *et al.* Risk of pulmonary complications in surgical patients. *Resuscitation*, 1982; 10: 33-41.
16. Calligaro K, Azurin D, Dougherty M. *et al.* Pulmonary risk factors of elective abdominal aortic surgery. *J Vasc Surg*, 1993; 18: 914-20.
17. Parker M, Handoll H, Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 18: CD000521.
18. Hallan S, Molaug P, Arnulf V. *et al.* Causes and risk factors of intraoperative anesthesia complications. A prospective study of 14,735 anesthetics. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1990; 110: 38-41.
19. Kroenke K, Lawrence V, Theroux J. *et al.* Postoperative complications after thoracic and major abdominal surgery in patients with and without obstructive lung disease. *Chest*, 1993; 104: 1445-51.
20. Kanat F, Golcuk A, Teke T. *et al.* Risk factors for postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery. *ANZJ Surg*, 2007; 77: 135-41.
21. Wong D, Weber E, Schell M. *et al.* Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg*, 1995; 80: 276-84.
22. Mokhlesi B, Hovda M, Vekhter B. *et al.* Sleep-disordered breathing and postoperative outcomes after elective surgery: analysis of the nationwide inpatient sample. *Chest*, 2013; 144: 903-14.
23. Netzer N, Stoohs R, Netzer C, Clark K, Strohl K. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*, 1999; 131 (7): 485-91.
24. Ahmadi N, Chung S, Gibbs A, Shapiro C. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath*, 2008; 12 (1):39-45.
25. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung S, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro C. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*, 2008; 108 (5): 822-30.
26. Chung F, Yegneswaran B, Liao P. *et al.* STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*, 2008; 108 (5): 812-821.
27. Gross J, Bachenberg K, Benumof J. *et al.* Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists. *Anesthesiology*, 2006; 104: 1081-93.
28. Flemon W, Withelaw W, Brant R, Remmers J. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 150: 1279-1285.
29. Eng J. Sample size estimation: how many individuals should be studied? *Radiology*, 2003; 227: 309-313.
30. Acklam P. An algorithm for computing the inverse normal cumulative distribution function. Available at: home.online.no/pjacklam/notes/invnorm.
31. Young T, Palta M, Dempsey J. *et al.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 1993; 328: 1230-5.
32. Young T, Evans L, Finn I, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*, 1997; 20: 705-6.
33. Tajender S, Vasu, Ritu Grewal. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Perioperative Complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med*, 2012; 8(2): 199-207.
34. Rosenberg J, Ullstad T, Rasmussen J. *et al.* Time course of postoperative hypoxaemia. *Eur J Surg*, 1994; 160: 137-43.
35. Rosenberg J, Wildschiodtz G, Pedersen M. *et al.* Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern. *Br J Anaesth*, 1994; 72: 145-50.
36. Kehlet H, Rosenberg J. Late post-operative hypoxaemia and organ dysfunction. *Eur J Anaesthesiol (Suppl)*, 1995; 10: 31-4.
37. Tarhan S, Moffitt E, Taylor W. *et al.* Myocardial infarction after general anesthesia. *JAMA*, 1972; 220: 1451-4.
38. Edwards H, Rose E, Schorow M. *et al.* Postoperative deterioration in psycho-motor function. *JAMA*, 1981; 245: 1342-3.
39. Galanakis P, Bickel H, Gradinger R. *et al.* Acute confusional state in the elderly following hip surgery: incidence, risk factors and complications. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001; 16: 349-55.

ARTICOL DE CERCETARE

Utilizarea clasificării Clavien-Dindo în analiza comparativă a complicațiilor postoperatorii după tratamentul calculilor renali prin nefrolitotomie percutană sau pielolitotomie: studiu descriptiv, retrospectiv, pe serie de cazuri

Vasile Botnari^{1*}

¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Vasile Botnari, doctorand

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: vasile.botnari@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Clasificarea Clavien-Dindo este folosită pe larg în evaluarea complicațiilor postoperatorii ale tratamentului endoscopic al litiazei renale, însă nu este aplicată pe deplin în analiza complicațiilor perioperatorii ale tratamentului chirurgical deschis al urolitiazăi.

Ipoteza de cercetare

Prezentarea complicațiilor postoperatorii după pielolitotomie și nefrolitotomie percutană prin prisma clasificării Clavien-Dindo ar permite o mai bună evaluare și stratificare a riscurilor aferente pentru diferite metode de tratament chirurgical al nefrolitiazăi.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Prin prisma clasificării Clavien-Dindo a complicațiilor chirurgicale, a fost demonstrată eficacitatea și siguranța sporită a metodei de nefrolitotomie percutană față de pielolitotomia clasică la pacienții adulți cu nefrolitiază.

Rezumat

Introducere. Urolitiază continuă să ocupe unul din primele locuri în structura patologiilor urologice, având, la nivel global, o frecvență de 5-15% din populația țărilor industrializate și reprezentând una dintre cauzele cele mai frecvente de spitalizare. O importanță deosebită constituie selectarea unei metode de tratament a urolitiazăi cât mai radicale, eficiente și

RESEARCH ARTICLE

The use of Clavien-Dindo classification in the comparative analysis of postoperative complications after the treatment of renal calculi by percutaneous nephrolithotomy or pielolithotomy: descriptive, retrospective, case-series study

Vasile Botnari^{1*}

¹Chair of urology and surgical nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Vasile Botnari, PhD fellow

Chair of urology and surgical nephrology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: vasile.botnari@gmail.com

What is not known yet, about the topic

Clavien-Dindo classification is widely used to assess postoperative complications for endoscopic treatment of renal lithiasis, but is not fully applied in the analysis of perioperative complications of open surgical treatment for urolithiasis.

Research hypothesis

The presentation of postoperative complications after percutaneous nephrolithotomy and pielolithotomy through the prism of Clavien-Dindo classification, would allow a better assessment and grading of related risks for surgical treatment techniques of nephrolithiasis.

Article's added novelty on this scientific topic

In the light of Clavien-Dindo classification of surgical complications, the percutaneous nephrolithotomy method compared to classical pielolithotomy in adult patients with nephrolithiasis proved to have a major efficacy and safety.

Abstract

Introduction. Urolithiasis still retains one of the leading places in the structure of urological pathologies, having an occurrence of 5-15% in the population of industrialized countries and represents one of the most common causes of hospitalization. Particular importance is stressed upon the choice of the most radical, effective and harmless method of treatment

inofensive. Rata și spectrul complicațiilor postoperatorii sunt un indicator important pentru determinarea succesului și calității rezultatelor chirurgicale. Prezentarea complicațiilor postoperatorii după pielolitomie și nefrolitomie percutană prin prisma clasificării Clavien-Dindo ar permite o mai bună evaluare și stratificare a riscurilor aferente pentru diferite metode de tratament chirurgical al nefrolitiazii.

Material și metode. Studiul retrospectiv, descriptiv, pe serie de cazuri (n=296), efectuat în Clinica de Urologie și Nefrologie Chirurgicală a Spitalului Clinic Republican din Chișinău și în Clinica de Urologie a Spitalului Județean nr. 1 din orașul Timișoara (România). Înregistrați și comparați parametrii demografici, precum și rata și spectrul complicațiilor postoperatorii între pielolitomie și nefrolitomie percutană, inclusiv, prin prisma scorului Clavien-Dindo.

Rezultate. În lotul PLT s-au depistat complicații Clavien-Dindo tip II – 205 (94,5%) și Clavien-Dindo tip III – 12 (5,5%), complicații Clavien-Dindo tip I, IV și V nu au fost determinate. În grupul de pacienți tratați prin PCNL, au fost următoarele tipuri de complicații: Clavien-Dindo I – 65 (82,3%), Clavien-Dindo II – 8 (10,1%), Clavien-Dindo III – 5 (6,3%), și Clavien-Dindo V – 1 (1,3%), complicații tip IV nu s-au determinat.

Concluzii. Pielolitomia (PLT) și nefrolitomie percutană (PCNL) sunt metode eficiente, cu un index de eficiență comparabil în tratamentul litiazei renale. Prin prisma clasificării Clavien-Dindo a complicațiilor chirurgicale, a fost demonstrată eficacitatea și siguranța sporită a metodei de nefrolitomie percutană față de pielolitomia clasică la pacienții adulți cu nefrolitiază.

Cuvinte cheie: urolitiază, calculi renali, pielolitomie, nefrolitomie percutană, scor Clavien-Dindo.

Introducere

Urolitiază continuă să ocupe unul din primele locuri în structura patologiei urologice, având, la nivel global, o frecvență de 5-15% din populația țărilor industrializate [1, 2] și reprezentând una dintre cauzele cele mai frecvente de spitalizare [3].

Creșterea, în ultima perioadă, a morbidității litiazei renale (LR), este determinată de modificarea condițiilor de viață, condițiilor ecologice, urbanizare, hipodinamie, modificarea calității și structurii alimentației, precum și de alți factori de risc [4].

Practic, în 100% din cazuri, LR este asociată cu infecții urinare, ceea ce face imposibilă sterilizarea căilor urinare cu remedii antibacteriene până la înlăturarea completă a calculului. Frecvent, agenții patogeni, depistați la însămânțarea urinei, diferă de agenții patogeni, prezenți în interiorul calculului, ceea ce explică ineficiența tratamentului antibacterian preoperatoriu, prescris în funcție de rezultatele antibiogrammei, provenite din urocultură.

O problemă importantă constituie și faptul că, în 60-70% din cazuri, patologia este diagnosticată la persoanele tinere (20-55 de ani), apte de muncă, dintre care, circa 11%, devin invalizi [4].

for urolithiasis. The rate and range of postoperative complications are important indices for determining the success and surgical quality of the outcomes. Presentation of postoperative complications after percutaneous nephrolithotomy and pielolithotomy, through the prism of Clavien-Dindo classification, would allow a better assessment and grading of related risks for different approaches of invasive treatment of nephrolithiasis.

Material and methods. This retrospective, descriptive, the case-series study (n=296) was conducted in Clinic of Urology and Surgical Nephrology of the Republican Clinical Hospital in Chisinau and Clinic of Urology of the County Hospital no. 1 from Timisoara (Romania). There were recorded and compared the demographic parameters, as well as the rate and range of complications between percutaneous nephrolithotomy and pielolithotomy, inclusive in the light of the Clavien-Dindo classification.

Results. In the PLT group, Clavien-Dindo complications type II 205 cases (94.5%) and type III – 12 cases (5.5%) were found; Clavien-Dindo complications type I, IV and V have not been determined. The following complications were registered in the group treated by PCNL: Clavien-Dindo type I – 65 (82.3%), Clavien-Dindo type II – 8 (10.1%), Clavien-Dindo type III – 5 (6.3%), and Clavien-Dindo type V – 1 (1.3%); type IV complications have not been determined.

Conclusions. Pielolithotomy (PLT) and percutaneous nephro-lithotomy (PCNL) are effective methods, with a comparable efficacy index as in renal lithiasis treatment. In the light of Clavien-Dindo classification of surgical complications, the greater efficacy and safety of percutaneous nephrolithotomy method compared to classical pielolithotomy in adult patients with nephrolithiasis was proved.

Key words: urolithiasis, renal calculi, pielolithotomy, percutaneous nephrolithotomy, Clavien-Dindo score.

Introduction

Urolithiasis still retains one of the leading places in the structure of urological pathologies, having an occurrence of 5-15% in the population of industrialized countries [1, 2] and represents one of the most common causes of hospitalization [3].

The recent increased level of renal lithiasis (RL) morbidity is determined by change of living conditions, environmental conditions, urbanization, hypodynamics, changing of food quality and structure, as well as other risk factors [4].

Actually, 100% of cases of RL are associated with urinary infections, which makes it impossible to sterilize the urinary tracts with antibacterial remedies until the entire removal of the calculus. Frequently, the pathogens detected in urine in-semination differ from the pathogens present in the calculi, which explain the inefficiency of preoperative antimicrobial treatment administered as a result of sensitivity tests obtained from urine culture.

An important issue is that the pathology is diagnosed in 60-70% of young adults (20-55 years) of working age, a fact which leads to about 11% to become disabled [4].

Din aceste considerente, este foarte importantă selectarea unei metode de tratament a LR cât mai radicale, eficiente și inofensive; însă, această intenție generează, deocamdată, numeroase discuții în contradictoriu.

Din cauza lipsei unor metode patogenetice eficiente de tratament și profilaxie a LR, patologia are un caracter recidivant, cu rate de recurență de 25-50% în 5-10 ani [1] și de 75% – în 20 de ani, dacă nu se aplică vreo intervenție profilactică [2, 5, 6]. Acest fapt impune aplicarea tratamentului chirurgical, care, în 22-28% din cazuri, produce diverse complicații, în 11% din cazuri se soldează cu nefrectomie și în 3% cazuri – conduce la deces.

În ultimii ani, studiile clinice prospective privind rezultatele tratamentului litiazii bazinetale, au permis schimbarea tacticii de tratament. Actualmente, se utilizează următoarele metode de tratament ale pacienților cu calculi bazinetali:

- 1) litotripsia extracorporală cu undă de șoc (l. engl., *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy*, ESWL), în monoterapie;
- 2) nefrolitotripsia sau nefrolitotomia percutană (l. engl., *Percutaneous Nephrolithotomy*, PCNL), în monoterapie;
- 3) terapia combinată, tip „sandwich”, care constă în efectuarea de primă intenție a PCNL, apoi – a ESWL, pentru eliminarea fragmentelor restante;
- 4) tratamentul chirurgical deschis – pielolitotomia.

Complicațiile postoperatorii reprezintă un indicator important pentru evaluarea succesului și calității rezultatelor chirurgicale [7]. Asociația Europeană de Urologie recomandă utilizarea clasificării Clavien-Dindo pentru stratificarea complicațiilor survenite după procedurile urologice [8, 9]. Clasificarea Clavien-Dindo include 5 grade de severitate a complicațiilor (Tabelul 1). Inițial, a fost propusă de Clavien P. în anul 1992 pentru evaluarea complicațiilor postoperatorii la pacienții beneficiari de intervenții chirurgicale hepato-biliare [10]; ulterior, a fost completată de Dindo D. în anul 2004 [11]. Actualmente, clasificarea dată este pe larg acceptată și raportată în literatura de specialitate chirurgicală.

Scopul studiului a fost evaluarea rezultatelor și a complicațiilor tratamentului calculilor renali prin nefrolitotomie percutană sau pielolitotomie, prin prisma clasificării Clavien-Dindo.

Material și metode

Studiul retrospectiv, pe serie de cazuri, a fost efectuat pe 296 de pacienți cu litiază bazinetală, în Clinica de Urologie și Nefrologie Chirurgicală a Spitalului Clinic Republican, unde, în perioada 2007–2009, au fost supuși tratamentului chirurgical deschis prin pielolitotomie 217 de pacienți, și în Clinica de Urologie a Spitalului Județean nr. 1 din orașul Timișoara (România), în perioada 2008 – 2009, au fost tratați 79 de pacienți prin metoda endoscopică NLP.

Protocolul de cercetare a trecut aprobarea Comitetului de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Au fost analizate dosarele medicale ale pacienților adulți, suferinzi de litiază renală, care au fost tratați chirurgical deschis (pielolitotomie) sau endoscopic (nefrolitotomie percu-

Therefore, it is very important to select a radical, effective and harmless method of RL treatment. However, this intention arises many contradictory discussions.

Due to the lack of effective methods of RL treatment and prevention, the RL pathology has a recurrent character, with an occurrence rate of 25-50% in 5-10 years [1] and 75% – in 20 years, unless any preventive intervention is applied [2, 5, 6]. Therefore it requires a surgical treatment, which in 22-28% of cases causes various complications, in 11% of cases leads to nephrectomy and in 3% cases – leads to death.

In recent years, prospective clinical trials on treatment outcomes of renal pelvis lithiasis allowed to change the treatment approach. Currently, there are the following methods of treating patients with renal pelvic calculi:

- 1) Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) alone;
- 2) Percutaneous Nephrolithotomy (PCNL) alone;
- 3) “sandwich” combined treatment, which involves performing at first – PCNL, then – ESWL to remove the remainder parts;
- 4) open surgical treatment – pielolithotomy.

Postoperative complications are important indicators for assessing the success and quality of surgical outcomes [7]. European Association of Urology recommended Clavien-Dindo classification to grade the complications that occur after urological procedures [8, 9]. Clavien-Dindo classification includes five degrees of complications (Table 1). Initially, it was proposed by Clavien P. in 1992 to assess postoperative complications in patients that underwent hepatobiliary surgery [10]; subsequently, it was completed by Dindo D. in 2004 [11]. Presently, the given classification is widely accepted and reported in the surgical literature.

The aim of the study was to evaluate the results and complications of renal calculi treatment by percutaneous nephrolithotomy or pielolithotomy, through the prism of Clavien-Dindo classification.

Material and methods

This retrospective case-series study was performed on 296 patients with renal pelvis lithiasis, in Clinic of Urology and Surgical Nephrology of Republican Clinical Hospital, where 217 patients underwent open surgery by pielolithotomy within the period of 2007 to 2009, and 79 patients were treated by NLP endoscopic method in the Clinic of Urology of County Hospital no.1 from Timisoara (Romania) in the period from 2008 to 2009.

The research protocol was approved by Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy.

There were analyzed the medical records of adult patients suffering from renal lithiasis who were treated open surgically (pielolithotomy) or endoscopically (percutaneous nephrolithotomy). As a result, they formed two groups: “pielolithotomy” [PLT] group (n=217) and “percutaneous nephrolithotomy” [PCNL] group (n=79).

For comparative analysis, the following parameters were recorded:

tană). În rezultat, s-au format 2 loturi: lotul „pielolitotomie” [PLT] (n=217) și lotul „nefrolitotomie percutană” [PCNL] (n=79).

Pentru analiza comparativă, au fost înregistrați următorii parametri:

- dificultatea cazului tratat;
- rata de succes;
- rata și spectrul complicațiilor postoperatorii;
- frecvența procedurilor auxiliare efectuate;
- durata de spitalizare;
- indexul de eficiență a metodei de tratament.

Indexul de eficiență (IE) a fost calculat după următoarea formulă:

$$IE = RS, \% \div (100\% - [FR, \% + FPA, \%]) \quad (1)$$

unde,

IE – indexul de eficiență;

RS – rata de succes;

FR – frecvența reintervenției chirurgicale;

FPA – frecvența procedurilor auxiliare.

Intervențiile chirurgicale au fost efectuate cu anestezie rahidiană sau generală, în baza datelor clinice ale pacientului și gradului de complexitate a intervenției.

Pielolitotomia s-a efectuat prin acces lombotom, extraperitoneal, cu pătrundere în spațiul retroperitoneal, preparare, debridare și mobilizare. S-a efectuat incizia longitudinală a bazinetului renal, până la nivelul joncțiunii pielo-ureterale (JPU). Incizia a fost suficient de largă pentru a putea înlătura calculul, însă nu a fost continuată pe JPU, pentru a evita stenozarea cicatriceală, recidiva de litiază și hidronefroza. S-au aplicat suturi rare, separate, pe stratul seros și muscular al bazinetului, cu capitonarea inciziei cu țesut adipos, la necesitate. În cazurile cu bazinet intrasinusal, a fost practică pielolitotomia subcorticală, ce a constat în crearea unui tunel între parenchimul renal și bazinet, incizia bazinetului prelungindu-se prin acest tunel, cu sau fără suturarea bazinetului renal, în funcție de posibilitățile anatomice.

Nefrolitotomia percutană s-a practicat conform următoarelor secvențe standardizate: opacifiere retrogradă a căii urinare, puncție sub control fluoroscopic, dilatarea traiectului, litotriție ultrasonică de contact, extragerea fragmentelor cu pensa și montarea tubului de nefrostomie. După efectuarea uretrocistoscopiei, s-a montat un cateter ureteral de 6-8 Ch, cu scop de opacifiere retrogradă a cavităților renale. Ulterior, s-a opacifiat sistemul colector și identificat calicele posterior pentru puncție. În funcție de localizarea calculului, pentru puncție au fost utilizate și alte grupe caliceale. Accesul percutan a fost realizat prin ghidare fluoroscopică sau ultrasonografică. Puncția caliceală a fost efectuată pe linia axilară posterioară, sub vârful coastei a XII-a. Dilatarea traiectului de puncție a fost efectuată cu dilatoarele Amplatz. Calculii de dimensiuni mici (diametru $\leq 0,7$ cm) au fost extrași întregi, cu pensa, prin teaca nefroscopului. Calculii de dimensiuni mai mari, cu diametrul de până la 1,2 cm, au fost extrași intacti, instrumental, prin teci Amplatz de 28 Ch sau 30 Ch. Calculii mai mari au fost fragmentați până la 8-9 mm prin litotriție ultrasonică intracorporală. Ulterior, în pelvisul renal sau caliciul implicat, a fost plasat un tub rigid de nefrostomie de 14-16 F, cu scop de

- difficulty of the case treatment;
- success rate;
- rate and grade of postoperative complications;
- frequency of auxiliary procedures;
- length of hospital stay;
- efficiency index of the treatment methods.

Efficiency Index (EI) was calculated using the following formula:

$$EI = SR, \% \div (100\% - [FR, \% + FAP, \%]) \quad (1)$$

whereas,

IE – efficiency index;

SR – success rate;

FR – frequency of surgical reinterventions;

FAP – frequency auxiliary procedures.

Surgical interventions were performed under the spinal or general anesthesia, based on the patient clinical data and the complexity of the intervention.

Pielolithotomy was performed by lombotomy access, extraperitoneally, with penetration in retroperitoneal space, preparation, debridement and mobilization. A longitudinal incision was performed on the renal pelvis up to the uretero-pelvic junction (UPJ). The incision was large enough to remove calculi, but it was not continued on UPJ, in order to avoid scar stenosis and recurrent lithiasis and hydronephrosis. Rare sutures were applied separately on serous and muscular layer of the pelvis, by padding incision with adipose tissue, if required. In cases of intrasinusal pelvis the subcortical pielolithotomy was used, which led to formation of tunnel between the renal parenchyma and pelvis, thus, extending pelvic incision through the tunnel, with or without suturing the renal pelvis, depending on the anatomical characteristics.

Percutaneous nephrolithotomy was performed using the following standard sequences: retrograde opacification of the urinary tract, puncture under fluoroscopic control, path dilation, contact ultrasonic lithotripsy, using forceps to extract fragments and mounting of nephrostomy tube. After urethrocytostocopy was performed, a ureteral catheter 6-8 Ch was installed, aimed at retrograde opacification of the renal cavities. Subsequently, the collector system was opacified to and caliceal puncture was determined. Based on the calculus location, other caliceal groups were used for puncture. Percutaneous access was conducted by fluoroscopic or ultrasound management. The caliceal puncture was performed on posterior axillary line, below the top of the 12 coast. The expansion path of puncture was performed through Amplatz dilators. Small calculi (diameter ≤ 0.7 cm) were whole extracted, using the forceps, through nephroscope sheath. Calculi which are larger in diameter, up to 1.2 cm were intact instrumentally extracted, through the 28 or 30 Ch Amplatz sheath. The 8-9 mm intracorporal ultrasonic lithotripsy was used to fragment larger calculi. Further, a rigid 14-16 F nephrostomy tube was placed in the renal pelvis or involved calyx, aiming at renal cavity drainage and diuresis monitoring, if an eventual hemorrhage occurred.

drenare a cavității renale și monitorizare a diurezei sau, eventual, a survenirii hemoragiei.

Stratificarea complicațiilor chirurgicale s-a făcut conform clasificării Clavien-Dindo (Tabelul 1).

Tabelul 1. Clasificarea Clavien-Dindo a complicațiilor chirurgicale.

Gradul	Descifrare	Exemplu
Gradul I	evenimentele care nu necesită tratament farmacologic special sau chirurgical, au o rezolvare spontană, regimul terapeutic permite administrarea preparatelor antiemetice, antipiretice, analgezice, diuretice, electroliti	
Gradul II	complicații care necesită medicație specifică, inclusiv antibiotice, hemotransfuzie	febră, creșterea temperatură a creatininericiei
Gradul III	complicații care necesită intervenție chirurgicală, endoscopică sau radiologică	hemoragie, extravazare de urină, infecții de plagă operatorie, infecții urinare, pneumonie
Gradul III-a	fără anestezie generală	
Gradul III-b	cu anestezie generală	
Gradul IV	leziuni ale organelor adiacente și insuficiența de organe, care pun viața în pericol	instalare de stent Double-J pentru extravazare de urină, pneumotorax, hematom perirenal, ce necesită drenare, infarct miocardic, insuficiență renală (cu dializă)
Gradul IV-a	Insuficiența unui singur organ (inclusiv, dializă)	
Gradul IV-b	Insuficiență poliorganică	
Gradul V	deces	

Datele primare au fost numerizate, apoi analizate statistic cu softul „Statistical Package for the Social Science”, versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, SUA, 2012). Rezultatele sunt prezentate sub formă de date absolute și relative (%); datele de tip continuu, cu distribuție Gaussiană, sunt prezentate drept medie și interval de încredere de 95% (95CI) sau [valori extreme]. Teste statistice aplicate: testul exact Fisher și testul t-Student. Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Rezultate

Caracterizarea generală a loturilor de studiu este redată în Tabelul 2.

Tabelul 2. Caracterizarea generală a loturilor de studiu.

Parametri	Lot PLT (n=217)	Lot PCNL (n=79)	p
Bărbați, n (%)	75 (34,6)	32 (40,5)	0,41 [†]
Raport bărbați /femei	1:1,9	1:1,5	-
Vârsta*, ani	49,3 [17 – 78]	49,5 [20 – 78]	t=0,11; p=0,91 [‡]
Repartizare pe grupuri de vârstă			
≤39 ani, n (%)	52 (24,0)	21 (26,6)	0,65 [†]
40 – 59 ani, n (%)	117 (53,9)	42 (53,2)	0,31 [†]
≥60 ani, n (%)	60 (22,1)	16 (20,2)	0,23 [†]
Diabet zaharat, n (%)	37 (17,1)	13 (16,5)	1,0 [†]
Hipertensiune arterială, n (%)	36 (16,6)	10 (12,7)	0,47 [†]
Cardiopatie ischemică, n (%)	22 (10,1)	34 (43,0)	<0,001 [†]

Notă: * – medie [extreme]. [†] – testul exact Fisher. [‡] – testul t-Student.

Primary data were digitized and then analyzed statistically with “Statistical Package for the Social Science” software, version 21.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA, 2012). Results are displayed as absolute and relative data (%); continuous variables with Gaussian distribution are presented as means and 95% confidence interval (95CI) or [extremes]. Applied statistical tests: Fisher’s exact test and Student’s t-test. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 1. Clavien-Dindo classification of post-operative complications.

Grades	Definition	Examples
Grade I	any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions. Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes	
Grade II	requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions are also included	fever; temporary increase of serum creatinine
Grade III	requiring surgical, endoscopic or radiological intervention	hemorrhage, extravasation of urine, wound infections, urinary infections, pneumonia
Grade III-a	not under general anesthesia	
Grade III-b	under general anesthesia	
Grade IV	life-threatening complication requiring IC/ICU-management	double-J stent insertion for extravasation of urine, pneumothorax, perirenal hematoma requiring drainage, myocardial infarction, dialysis
Grade IV-a	single organ dysfunction (including dialysis)	
Grade IV-b	multi organ dysfunction	
Grade V	death of a patient	

Results

General characteristics of study groups are shown in Table 2.

Table 2. General characteristics of study groups.

Parameters	Lot PLT (n=217)	Lot PCNL (n=79)	p
Males, n (%)	75 (34.6)	32 (40.5)	0.41 [†]
Males/females ratio	1:1.9	1:1.5	-
Age*, years	49.3 [17 to 78]	49.5 [20 to 78]	t=0.11; p=0.91 [‡]
Age groups			
≤39 years old, n (%)	52 (24.0)	21 (26.6)	0.65 [†]
40 – 59 years old, n (%)	117 (53.9)	42 (53.2)	0.31 [†]
≥60 years old, n (%)	60 (22.1)	16 (20.2)	0.23 [†]
Diabetes Mellitus, n (%)	37 (17.1)	13 (16.5)	1.0 [†]
Hypertension, n (%)	36 (16.6)	10 (12.7)	0.47 [†]
Ischemic heart disease, n (%)	22 (10.1)	34 (43.0)	<0.001 [†]

Notes: * – mean [extremes] [†] – Fisher’s exact test. [‡] – Student’s t-test.

Astfel, după majoritatea parametrilor, loturile de studiu au fost identice, excepție făcând doar procentul de cardiomiopatie ischemică, semnificativ mai mare în lotul PCNL.

Localizarea și dimensiunea calculilor, în funcție de loturi, este redată în Tabelul 3.

Tabelul 3. Localizarea și dimensiunea calculilor, în funcție de loturi.

Parametri	Lot PLT (n=217)	Lot PCNL (n=79)	p
Bazinet, n (%)	187 (86,1)	38 (48,1)	<0,0001 [†]
Calice, n (%)	6 (2,8)	31 (39,2)	<0,0001 [†]
Calculi coraliformi parțiali, n (%)	5 (2,3)	10 (12,7)	<0,0001 [†]
Calculi coraliformi compleți, n (%)	19 (8,8)	0 (0,0)	NA
Dimensiunile calculilor:			
≤1,5 cm	83 (38,2)	47 (59,5)	0,044 [†]
1,6 – 2,5 cm	88 (40,6)	24 (30,4)	0,136 [†]
2,6 – 4,5 cm	42 (19,4)	8 (10,1)	0,01 [†]
≥4,6 cm	4 (1,8)	0 (0,0)	NA

Notă: [†] – testul exact Fisher.

Din cele prezentate în tabel, pacienții operați prin pielolitomie au avut semnificativ mai frecvent calculi în bazinet decât cei operați prin nefrolitotomie percutană; din contră, calculi în calice au prezentat semnificativ mai frecvent pacienții din lotul PCNL. Referitor la dimensiunile calculilor, pacienții lotului PCNL au avut, mai frecvent, calculi de dimensiuni mai mici de 1,5 cm, cei de dimensiuni mari și foarte mari fiind mai caracteristici pentru lotul PLT.

Complicațiile postoperatorii înregistrate sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Complicațiile postoperatorii înregistrate.

Parametri	Lot PLT (n=217)	Lot PCNL (n=79)	p
Complicații intraoperatorii, n (%), din care	17 (17,8)	6 (8,0)	1,0 [†]
hemoragie*, n (%)	7 (3,2)	5 (6,3)	0,31 [†]
lezarea bazinetului, n (%)	10 (4,6)	1 (1,4)	0,299 [†]
Complicații postoperatorii, n (%), din care	172 (79,2)	17 (22,6)	<0,0001 [†]
hemoragie, n (%)	6 (2,8)	4 (5,3)	0,250 [†]
pielonefrită acută, n (%)	16 (7,4)	0 (0,0)	NA
fistulă urinară, n (%)	4 (1,9)	2 (2,7)	0,622 [†]
extravazare de urină, n (%)	43 (19,9)	0 (0,0)	NA
febră, n (%)	100 (46,1)	10 (13,3)	<0,0001 [†]
obstrucție urinară, n (%)	3 (1,3)	1 (1,3)	1,0 [†]
Proceduri auxiliare, n (%)	21 (9,7)	7 (8,9)	1,0 [†]
Rata „stone free”, (%)	95,9	86,1	<0,0001
Indexul de eficiență, (%)	85,2	95,8	0,014 [†]

Notă: * – hemoragie, care a necesitat transfuzie de componente sanguine.
[†] – testul exact Fisher.

Rata complicațiilor intraoperatorii (hemoragie masivă sau lezare de bazinet), din punct de vedere statistic a fost similară în ambele loturi. În schimb, din spectrul complicațiilor postoperatorii, în lotul PCNL au avut o frecvență semnificativ mai redusă doar febra de după intervenție, celelalte evenimente nedepășind limita semnificației statistice. Totuși, pielonefrită acută și extravazare de urină au făcut doar pacienții operați în mod deschis. Per total, rata tuturor complicațiilor însumate a

Thereby, according to most of the parameters, the study groups were identical, except for the percentage of ischemic cardiomyopathy, being significantly higher in the PCNL group.

The location and size of calculi according to the groups is shown in Table 3.

Table 3. The location and size of calculi according to the groups.

Parameters	Lot PLT (n=217)	Lot PCNL (n=79)	p
Renal pelvis, n (%)	187 (86.1)	38 (48.1)	<0.0001 [†]
Caliceal stones, n (%)	6 (2.8)	31 (39.2)	<0.0001 [†]
Partial coral-form calculi, n (%)	5 (2.3)	10 (12.7)	<0.0001 [†]
Entire coraliform calculi, n (%)	19 (8.8)	0 (0.0)	NA
Calculi size:			
≤1.5 cm	83 (38.2)	47 (59.5)	0.044 [†]
1.6 – 2.5 cm	88 (40.6)	24 (30.4)	0.136 [†]
2.6 – 4.5 cm	42 (19.4)	8 (10.1)	0.01 [†]
≥4.6 cm	4 (1.8)	0 (0.0)	NA

Note: [†] – Fisher's exact test.

Resulting from the table, operated patients through pielolithotomy had significantly more frequent stones in the renal pelvis compared to patients operated through percutaneous nephrolithotomy. On the contrary, calyx stones were more frequently found in patients from the PCNL group. Regarding stone sizes, patients from the PCNL group had stones smaller than 1,5 cm in most of the cases; large and very large stones were characteristic for the PLT group.

Registered postoperative complications are presented in Table 4.

Table 4. Registered postoperative complications.

Parameters	Lot PLT (n=217)	Lot PCNL (n=79)	p
Intraoperative complications, n (%) whereas	17 (17.8)	6 (8.0)	1.0 [†]
hemorrhage*, n (%)	7 (3.2)	5 (6.3)	0.31 [†]
pelvis injury, n (%)	10 (4.6)	1 (1.4)	0.299 [†]
Postoperative complications, n (%) whereas	172 (79.2)	17 (22.6)	<.0001 [†]
hemorrhage, n (%)	6 (2.8)	4 (5.3)	0.250 [†]
acute pyelonephritis, n (%)	16 (7.4)	0 (0.0)	NA
urinary fistula, n (%)	4 (1.9)	2 (2.7)	0.622 [†]
extravasation of urine, n (%)	43 (19.9)	0 (0.0)	NA
fever, n (%)	100 (46.1)	10 (13.3)	<0.0001 [†]
urinary obstruction, n (%)	3 (1.3)	1 (1.3)	1.0 [†]
Auxiliary procedures, n (%)	21 (9.7)	7 (8.9)	1.0 [†]
„stone free” rate, (%)	95.9	86.1	<0.0001
Efficiency index, (%)	85.2	95.8	0.014 [†]

Note: * – hemorrhage, which required the transfusion of blood components.
[†] – Fisher's exact test.

Rate of intraoperative complications (massive hemorrhage or renal pelvis lesion), from the statistical point of view, was similar in both of the groups. Instead, out of the whole spectrum of post-surgical complications, patients from the PCNL group had a significantly lower frequency of post-intervention fever; the rest of the parameters did not have statistical importance. Nevertheless, only patients operated through open

fost semnificativ mai mare și mai diversă în lotul PLT, comparativ cu lotul PCNL, ceea ce face din această tehnică operatorie minim invazivă o opțiune terapeutică de primă linie. În favoarea acestei concluzii pledează și indexul de eficiență, semnificativ mai mare la lotul PCNL, comparativ cu PLT (95,8% vs. 85,2%, $p < 0,014$).

Durata de spitalizare a pacienților a fost statistic semnificativ mai mică în lotul PCNL, decât în lotul PLT (6 [3 – 19] zile vs. 14 [5 – 36] zile, $p < 0,001$). Durata medie postoperatorie de spitalizare a avut aceeași tendință: 4 [2 – 17] zile vs. 11 [2 – 26] zile, $p < 0,001$, pentru loturile PCNL vs. PLT, respectiv.

Tabelul 5. Rezultatele postoperatorii, privite prin prisma scorului Clavien-Dindo.

Parametri	Lot PLT (n=217)	Lot PCNL (n=79)	p
Severitatea și numărul complicațiilor:			
Scor Clavien-Dindo I, n (%)	0 (0,0)	65 (82,3)	NA
Scor Clavien-Dindo II, n (%)	205 (94,5)	8 (10,1)	0,006 [†]
Scor Clavien-Dindo III, n (%)	12 (5,5%)	5 (6,3)	0,781 [†]
Scor Clavien-Dindo IV, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Scor Clavien-Dindo V, n (%)	0 (0,0)	1 (1,3)	NA

Notă:[†]- testul exact Fisher.

Rezultatele postoperatorii, privite prin prisma scorului Clavien-Dindo, demonstrează că intervențiile minim invazive, în special, nefrolitotomia percutană, este soldată cu complicații mai ușoare din punctul de vedere al consecințelor asupra organismului și al măsurilor terapeutice aplicate pentru corectarea acestora. Totuși, rata de complicații care au necesitat reintervenție de corecție, a fost similară pentru ambele loturi.

Numărul de complicații din Tabelul 4 și Tabelul 5 diferă din cauza aplicării a doua tipuri diferite de clasificări ale complicațiilor. Așadar, în Tabelul 4 complicațiile au fost evaluate prin prisma gradului de complexitate, iar în Tabelul 5 – conform clasificății internaționale Clavien-Dindo.

Discuții

Datele obținute ne demonstrează ca ambele metode – pielolithotomia și nefrolitotomia percutană sunt eficiente în tratamentul litiazei renale, cu un index de eficiență comparabil. Tratamentul chirurgical deschis oferă o rată „stone free” mai mare, comparativ cu metoda endoscopică și realizează așa obiective, ca: înlăturarea completă a calculilor, conservarea parenchimului renal și corectarea anomaliilor ce favorizează litogeneza. Însă, analizând rezultatele metodei prin prisma complicațiilor și duratei de recuperare postoperatorii, comparativ cu parametrii similari, obținuți în cazul practicării pielolithotomiei percutane, constatăm că indicațiile pentru chirurgia deschisă a nefrolitiaziei s-au diminuat semnificativ și, actualmente, se practică într-un număr limitat de cazuri [1, 12-15].

PCNL a înlocuit chirurgia deschisă pentru calculii mari și complecși, inclusiv la copii [16]. Deși PCNL este considerată o tehnică relativ invazivă în comparație cu alte tehnici minim-

surgery developed acute pyelonephritis and urine extravasation. Overall, the rate of all complications was higher and more various in the PLT group compared to PCNL group, which makes this type of minimal invasive technique a first intention option. In favour of this conclusion pleads the efficiency index, significantly higher in the PCNL group compared to PLT group (95.8% vs. 85.2%, $p < 0.014$).

Statistically, the length of hospital stay was significantly lower in the PCNL group than in PLT group (6 [3-19] days vs. 14 [5-36] days, $p < 0.001$). The average time of postoperative hospitalization tended to be significantly lower: 4 [2-17] days vs. 11 [2-26] days, $p < 0.001$ for PCNL vs. PLT groups, respectively.

Table 5. The postoperative results, in the light of Clavien-Dindo classification.

Parameters	PLT lot (n=217)	PCNL lot (n=79)	p
Severity and number of complications:			
Clavien-Dindo Score I, n (%)	0 (0.0)	65 (82.3)	NA
Clavien-Dindo Score II, n (%)	205 (94.5)	8 (10.1)	0.006 [†]
Clavien-Dindo Score III, n (%)	12 (5.5%)	5 (6.3)	0.781 [†]
Clavien-Dindo Score IV, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Clavien-Dindo Score V, n (%)	0 (0.0)	1 (1.3)	NA

Note: [†]- Fisher's exact test.

Postoperative results, evaluated through the Clavien-Dindo score, proves that minimally invasive procedures, especially percutaneous nephrolithotomy, has less severe complications from the following points of view: consequences on the human organism and therapeutical measures applied in order to correct them. Anyway, the rate of complications that required re-intervention was similar for both groups.

The number of complications present in Table 4 and Table 5 differs due to the application of two different types of classifications for complications. Therefore, complications from Table 4 were assessed by degree of complexity, whereas from Table 5 – according to the international Clavien-Dindo classification.

Discussion

The obtained data shows that both methods – pielolithotomy and percutaneous nephrolithotomy are effective in the treatment of renal lithiasis, having a comparable efficacy index. Open surgical treatment offers a higher “stone free” rate, compared to the endoscopic method and reaches the following objectives such as: complete removal of the calculi, renal parenchyma preservation and correction of anomalies which cause lithogenesis. Although, when analyzing the results of method through the prism of complications and time of postoperative recovery compared with similar parameters obtained when practicing percutaneous pielolithotomy, we conclude that the indications for open surgery of nephrolithiasis have decreased significantly and, currently, it is practiced in a limited number of cases [1, 12-15].

PCNL has replaced open surgery for large and complex calculi, including in children [16]. Although PCNL is considered a relatively invasive technique compared with other minimal

invazive, disponibile în prezent, evidențele arată că utilizarea ei, în ultimii ani, este în creștere [17]. Printre factorii care cresc popularitatea PCNL, sunt incidența în creștere a nefrolitiazii, gradul înalt de securitate și eficiență al metodei [18]. Argumentul este valabil, mai ales, pentru calculii mai mari de 2 cm, calculii coraliformi, care sunt rezistenți la fragmentare și calculii din rinichii cu anatomie anormală [19, 20].

Stresul și sindromul inflamator sistemic persistă atât la pacienții tratați prin PCNL, cât și la cei tratați prin chirurgie deschisă, dar fără a avea vreun impact evident asupra funcției renale. Însă, amplitudinea stresului și sindromului inflamator sistemic este mai mic la pacienții tratați prin PCNL, demonstrând avantajele metodei. Recuperarea postoperatorie în grupul PCNL este mai rapidă, decât în grupul de chirurgie deschisă [21, 22]. Prin urmare, PCNL este o procedură sigură și fezabilă, cu un efect mai mic asupra funcției renale [22].

Rezultatele studiului nostru sunt comparabile cu studiile recente, care au evaluat eficiența chirurgiei deschise față de PCNL în tratamentul calculilor coraliformi complecși. Astfel, am constatat, că PCNL este o opțiune de tratament valoroasă pentru acest tip de calculi, cu o rată a stării „stone-free” similară cu cea a chirurgiei deschise. PCNL are avantajele de morbiditate redusă, timp operator mai scurt, durată de spitalizare mai redusă și revenirea mai rapidă la locul de muncă. Mai mult, un istoric de nefrolitotomie deschisă nu afectează eficiența sau morbiditatea postoperatorie a PCNL [23].

Complicațiile postoperatorii sunt un indicator important pentru determinarea succesului și calității rezultatelor chirurgicale [24]. Asociația Europeană de Urologie recomandă utilizarea clasificării Clavien-Dindo pentru stratificarea complicațiilor după procedurile urologice [25, 26].

Motivul pentru utilizarea acestei clasificării standardizate și bine definite este eliminarea interpretării subiective a evenimentelor adverse grave și subestimării severității lor, care duc la declanșarea complicațiilor [23, 24]. Din aceste considerente, am utilizat și noi această clasificare. Astfel, în studiul nostru, ratele constatate ale complicațiilor perioperatorii au fost similare cu cele raportate de Resorlu B. și coaut (2012) [27].

Avantajele PCNL față de PLT sunt evidente, însă practicarea acestei metode moderne de tratament presupune dispunerea unui utilaj endoscopic performant și a unei săli de operații specializate, dotată cu C-arm și masă radiologică; în lipsa acestui utilaj, pielolitolomia rămâne, din păcate, metoda de bază de tratament a calculilor renali cu dimensiuni de peste 2 cm, a litiazei renale infectate sau asociate cu diverse malformații congenitale.

Totodată, rezultatele obținute sunt similare cu rezultatele cercetărilor specialiștilor în domeniu, conform cărora implementarea, dezvoltarea și perfecționarea utilajului și metodelor endo-urologice au un rol important în îmbunătățirea rezultatelor tratamentului, diminuarea complicațiilor intra- și postoperatorii la pacienții cu litiază renală [28, 29].

Clinicile care nu sunt dotate cu echipamentul necesar pentru intervenții urologice minim invazive moderne, sunt nevoite să mențină practicarea la scară largă a chirurgiei deschise în tratamentul litiazei renale.

invasive techniques, which are presently available, there is an increased tendency of its use in recent years [17]. Among the factors that increase the popularity of PCNL are the increased incidence of nephrolithiasis, high degree of safety and efficiency of the method [18]. The argument is true, especially for calculi larger than 2 cm, coraliform calculi that are resistant to fragmentation and stones from abnormal kidney anatomy [19, 20].

The stress and systemic inflammatory syndrome is still present in patients who underwent PCNL, as well as in those treated by open surgery, but without any obvious impact on renal function. However, the stress intensity and systemic inflammatory syndrome response is lower in patients treated with PCNL, thus demonstrating the advantages of the method. The postoperative recovery in PCNL group is faster than in the open surgery group [21, 22]. Therefore, PCNL is a safe and feasible procedure with less negative effect on renal function [22].

Our results have been compared to recent studies that assessed the efficacy of open surgery and PCNL in treatment of complex coraliform calculi PCNL. Thus, we concluded that PCNL is a valuable treatment option for this type of calculation, with a similar “stone-free” rate as in open surgery. The advantages of PCNL are the reduced morbidity, shorter operative time, reduced time of hospital stay and faster recovery to work. Furthermore, a history of open nephrolithotomy does not affect the efficiency or postoperative morbidity of PCNL [23].

Postoperative complications are important factors to consider for determining the success and quality of surgical outcomes [24]. European Association of Urology recommended Clavien-Dindo classification to grade complications after urologic procedures [25, 26].

The reason for using this well-defined and standard classification is the lack of subjective interpretation of serious adverse incidents and their underestimation, which lead to the onset of complications [23, 24]. Therefore, we have used this classification. Hence, our recorded study rates of perioperative complications were similar to those reported by Resorlu B. and *et al.* (2012) [27].

The advantages of PCNL are obvious compared to PLT, but the practice of this modern method of treatment requires a powerful endoscopic equipment and specialized operating rooms, equipped with C-arm and radiological tables. Unfortunately, the lack of this equipment renders the use of pielolithotomy as the basic method of treatment of renal calculi measuring over 2 cm and infected renal lithiasis or associated with various birth defects.

However, the obtained results are similar to the study results of the specialists in this domain, who consider the implementation, development and improvement of the equipment and endo-urological methods to play an important role for the improvement of treatment outcomes and reduced intra- and postoperative complications in patients with renal lithiasis [28, 29].

Clinics those are not equipped with the necessary equipment for modern minimal invasive urological interventions have to keep on large-scale practice of open surgery in the treatment of renal lithiasis.

Concluzii

1. Pielolitotomia și nefrolitotomia percutană sunt metode eficiente, cu un index de eficiență comparabil în tratamentul litiazei renale. Fiind o metodă minim invazivă, PCNL prezintă un număr mai mic de complicații hemoragice, infecțioase, obstructive, o durată a spitalizării mai scurtă; ea oferă posibilitatea operării pacienților cu comorbidități severe și multiple.

2. Prin prisma clasificării Clavien-Dindo a complicațiilor chirurgicale, a fost demonstrată eficacitatea și siguranța sporită a metodei de nefrolitotomie percutană față de pielolitotomia clasică la pacienții adulți cu nefrolitiază.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

Referințe /references

1. Urolitiază la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2009. 56 p.
2. Moe O. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*, 2006; 367 (9507): 333-344.
3. Stoller M., Meng M. Urinary stone disease. *Totowa: Humana Press Inc.*, 2007. 694 p.
4. Tiktinskii O. L., Aleksandrov V. P., Mochekamennaia bolezni. SPb: Izdatelstvo „Piter”, 2000; 384 p. [book in Russian].
5. Gheorghiu V., Costache C., Radu V. Urologie. Iași: Editura Gr. T. Popa, 2002 - 141 p. ISBN 973-86086-6-X.
6. Srisubhat A., Potisat S., Lojanapiwat B. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) vs. percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; no. 4, CD007044.
7. Yoon P., Chalasani V., Woo H. Use of Clavien-Dindo classification in reporting and grading complications after urological surgical procedures: analysis of 2010 to 2012. *J Urol*, 2013; 190 (4): 1271-1274.
8. Mitropoulos D., Artibani W., Graefen M. et al. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Actas Urol Esp*, 2013; 37 (1) 1-11.
9. Mitropoulos D., Artibani W., Graefen M. et al. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol*, 2012; 61 (2): 341-349.
10. Clavien P. A., Sanabria J. R., Strasberg S. M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*, 1992; 111 (5): 518-526.
11. Dindo D., Demartines N., Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 2004; 240 (2): 205-213.
12. Tiselius H., Alken P., Buck C. et al. Guidelines on urolithiasis. *European Association of Urology*, 2008; 128 p.
13. Turk C., Knoll T., Petrik A. et al. Guidelines on urolithiasis. *European Association of Urology*, 2012; 102 p.
14. Honeck P., Wendt-Nordahl G., Krombach P. et al. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. *J Endourol*, 2009; 23 (7): 1209-1212.
15. Sy F. Y., Wong M. Y., Foo K. T. Current indications for open stone surgery in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, 1999; 28 (2): 241-244.
16. Guven S., Istanbuluoglu O., Gul U. et al. Successful percutaneous nephrolithotomy in children: multicenter study on current status of its use, efficacy and complications using Clavien classification. *J Urol*, 2011; 185 (4): 1419-1424.

Conclusions

1. Pielolithotomy and percutaneous nephrolithotomy are effective methods, with an efficacy index comparable to treatment of renal lithiasis. PCNL, which is a minimally invasive method, shows fewer hemorrhagic, infectious and obstructive complications; shorter time of hospitalization; opportunities to be operated for patients with severe and multiple comorbidities.

2. Through the prism of Clavien-Dindo classification of surgical complications, a greater efficacy and safety of percutaneous nephrolithotomy compared to classical pielolithotomy in adult patients with nephrolithiasis had been proven.

Declaration of conflict of interest

Nothing to declare.

17. Morris D., Wei J., Taub D. et al. Temporal trends in the use of percutaneous nephrolithotomy. *J Urol*, 2006; 175 (5): 1731-1736.
18. Stamatelou K., Francis M., Jones C. et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int*, 2003; 63 (5): 1817-1823.
19. Skolarikos A., de la Rosette J. Prevention and treatment of complications following percutaneous nephrolithotomy. *Curr Opin Urol*, 2008; 18 (2): 229-234.
20. Skolarikos A., Alivizatos G., de la Rosette J. Percutaneous nephrolithotomy and its legacy. *Eur Urol*, 2005; 47 (1): 22-28.
21. Shen P., Wei W., Yang X. et al. The influence of percutaneous nephrolithotomy on human systemic stress response, SIRS and renal function. *Urol Res*, 2010; 38 (5): 403-408.
22. Bayrak O., Seckiner I., Erturhan S., Duzgun I. et al. Comparative analyses of percutaneous nephrolithotomy versus open surgery in pediatric urinary stone disease. *Pediatr Surg Int*, 2012; 28 (10): 1025-1029.
23. Basiri A., Karrami H., Moghaddam S. et al. Percutaneous nephrolithotomy in patients with or without a history of open nephrolithotomy. *J Endourol*, 2003; 17 (4): 213-218.
24. Yoon P., Chalasani V., Woo H. Use of Clavien-Dindo classification in reporting and grading complications after urological surgical procedures: analysis of 2010 to 2012. *J Urol*, 2013; 190 (4): 1271-1274.
25. Mitropoulos D., Artibani W., Graefen M. et al. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Actas Urol Esp*, 2013; 37 (1): 1-11.
26. Mitropoulos D., Artibani W., Graefen M. et al. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol*, 2012; 61 (2): 341-349.
27. Resorlu B., Unsal A., Ziypak T. et al. Comparison of retrograde intrarenal surgery, shockwave lithotripsy, and percutaneous nephrolithotomy for treatment of medium-sized radiolucent renal stones. *World J Urol*, 2012 [Epub ahead of print].
28. Preminger G., Assimos D., Lingeman J. et al. AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*, 2005; 173 (6): 1991-2000.
29. Falahatkar S., Khosropanah I., Roshani A. et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy for staghorn stones. *J Endourol*, 2008; 22 (7): 1447-1451.

ARTICOL DE CERCETARE

Afectarea sistemului cardiovascular la pacienții cu arsuri în diferite zone climaterice: studiu descriptiv

Vasile Babiuc^{1*}

¹*Catedra de traumatologie și ortopedie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Autor corespondent:

Vasile Babiuc, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de traumatologie și ortopedie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: babiucv@yahoo.fr

RESEARCH ARTICLE

Cardiovascular impairment in patients with combustions in different climatic zones: descriptive study

Vasile Babiuc^{1*}

¹*Chair of traumatology and orthopaedia, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Corresponding author:

Vasile Babiuc, PhD, associate professor

Chair of traumatology and orthopaedia

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: babiucv@yahoo.fr

Nota redactorului-șef. Această cercetare a fost efectuată acum 50 de ani de către dl Vasile Babiuc în diverse zone geografice ale planetei la solicitarea anumitor structuri ale armatei sovietice. Ținută, până acum, în arhive drept „document secret”, lucrarea a fost recent declassificată. La decizia comitetului de redacție al MJHS, este publicată în numărul curent al revistei. Este păstrată structura, modalitatea de expunere a materialului și viziunea la vremea respectivă.

Redactor's in chief note. This research was made 50 years ago by dr. Vasile Babiuc in different geographic zones, as an order from special structures of the soviet army. Until now, the research was kept archived as a “*secret document*”, recently it was declassified. The MJHS Editorial Board decided to publish it in this issue. The structure, material expression and vision were kept according to the past standards.

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Până în prezent, nu s-au studiat dereglările sistemului cardiovascular la pacienții arși în funcție de zonele climaterice ale globului pământesc. Impactul climei asupra organismului uman, în primul rând, se reflectă asupra permeabilității capilare, care, la pacienții cu arsuri, este puternic afectată. Studiarea acestor parametri, în funcție de zonele climaterice ale globului, poate avea o importanță mare pentru tratamentul pacienților arși, aflați, în special, în stare de șoc.

Ipoteza de cercetare

Studiile descriptive (clinice și morfopatologice) ale stării sistemului cardiovascular la pacienții arși, în funcție de zonele climaterice ale globului pământesc.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Gradul de leziune al sistemului cardiovascular la pacienții arși în condiții tropicale este mult mai mare, comparativ cu cel descris pentru zona climatică continentală. Permeabilitatea vasculară sporită agravează starea de șoc și bilanțul hidro-electrolitic, cu o mortalitate sporită în rândul pacienților arși pentru același grad de leziune în zona tropicală, comparativ cu cea continentală.

What is not known yet, about the topic

Until now, cardiovascular impairment was not studied in patients with burns from different climate zones of the globe. Climate impact on the human body influences in the first place the permeability of the capillaries that are highly affected in patients with burns. Studying these parameters according to different climate zones could be very important in the treatment of patients with burns, especially those in shock.

Research hypothesis

Descriptive study (clinical and morphopathological) of the cardiovascular system condition in patients with burns from different climatic zones of the globe.

Article's added novelty on this scientific topic

Lesional grade of the cardiovascular system in patients with burns is much higher in tropical climate than in continental climate. Higher vascular permeability worsens the shock state and hydro-electrolytic balance, resulting in higher mortality among patients from tropical zones compared to mortality among patients from continental zones, with equal burn degree.

Rezumat

Introducere. În condiții tropicale, parametrii hemodinamici sunt mai labili decât în zona continentală. În acest context, scopul studiului a fost descrierea particularităților parametrilor hemodinamici și a leziunilor morfologice vasculare la pacienții arși, în funcție de zonele climaterice principale ale globului.

Material și metode. Studiu observațional, descriptiv, efectuat pe 703 pacienți arși pe mai mult de 20% din suprafața corpului, de gravitate diversă (512 – proveniți din zona climaterică tropicală, 191 – din cea continentală). Măsurări parametrii hemodinamici, saturația în oxigen a sângelui. La 40 de cadavre s-au efectuat studii morfologice (histologice).

Rezultate. La 57,7% dintre pacienții arși, tensiunea arterială a fost scăzută considerabil, paralel cu tahicardia marcată. S-a determinat o hemoconcentrare marcată, cu creșterea hematocritului până la 0,6-0,7 unități. În plan morfologic, s-au constatat modificări degenerative grave ale țesuturilor și, în special, ale vaselor sanguine în toate organele studiate (degenerare, edem, fragmentare, necroză, microhemoragii).

Concluzii. Starea generală a pacienților cu arsuri în condiții tropicale a fost mult mai agravată în comparație cu cea a pacienților din zona continentală, la aceeași parametri de afectare. Ca răsunet sistemic, arsurile au produs modificări morfologice similare (edem, fragmentare, necroză, microhemoragii) în toate organele studiate.

Cuvinte cheie: boala arșilor, vase sanguine, modificări morfologice, zone climaterice.

Introducere

Orice patologie a organismului uman se reflectă în hemodinamică. În condiții tropicale, parametrii hemodinamici sunt mai labili, având o tendință spre hipotensiune [1-3].

În același timp, este stabilit că, în condiții tropicale, permeabilitatea capilară este considerabil mărită, concomitent cu hipofuncția glandei suprarenale, care se manifestă, în primul rând, prin starea de adinamie. Acești factori determină dereglări mai semnificative ale sistemului cardiovascular în condiții tropicale, comparativ cu cele care se manifestă, la același grad și suprafață de afectare, în condiții continentale. Curgerea capilară, în condiții tropicale, pentru persoana sănătoasă este facilitată [3, 4, 6]. Însă, aceeași stare funcțională a perfuziei capilare la persoanele arse este dăunătoare, deoarece agravează și mai mult plasmoreea, hipotensiunea, hemostaza și funcția sistemului cardiovascular în întregime, care este extrem de afectat, în special, în perioada de șoc.

În acest context, scopul studiului a fost descrierea particularităților parametrilor hemodinamici și a leziunilor morfologice vasculare la pacienții arși, în funcție de zonele climaterice principale ale globului.

Material și metode

Studiile clinice au fost efectuate asupra la 512 de pacienți cu arsuri mai mari de 20% din suprafața corpului în zona tropicală (Cuba) și la 191 de pacienți în zona continentală (Moldova, Moscova). Dintre ei, 225 (43%) de bărbați și 287 (57%)

Abstract

Introduction. In tropical conditions, hemodynamic parameters are more labile compared continental zones. In this context, the aim of the study was to describe the hemodynamic particularities and vascular morphological lesions in patients with burns from different climatic zones of the globe.

Material and methods. Observational, descriptive study, made on 703 patients with burns exceeding 20% of body surface, with different burn degrees; 512 patients were enrolled from tropical climatic zone, 191 patients – from continental climatic zone. Hemodynamic parameters and oxygen saturation of the blood were measured. Forty corpses underwent morphological (histological) examinations.

Results. From the total number of patients, 57.7% had considerable hypotension and marked tachycardia. Hemoconcentration was observed with hematocrit elevations up to 0.6-0.7 units. Histological findings revealed severe degenerative changes of all tissues, especially of blood vessels in all studied organs (degeneration, edema, fragmentation, necrosis, and micro bleedings).

Conclusions. The general state of the patients with burns from tropical climate zones was more severe compared to patients from continental zone, under the same parameters. The systemic response of the burns produced similar morphological changes in all studied organs (edema, fragmentation, necrosis, and micro bleedings).

Key words: burn disease, blood vessels, morphological changes, climatic zones.

Introduction

Any pathology of the human body is reflected by hemodynamics. In tropical conditions, hemodynamic parameters are more labile and have a hypotension tendency [1-3].

At the same time, it is a known fact that, in tropical conditions the permeability of the blood vessels is markedly increased, simultaneously hypo function of the suprarenal glands is detected, which manifests through an adynamic state. These factors determine more significant changes in the cardiovascular system of patients from tropical zones, compared with patients from continental zones, with the same degree and body surface burned. In tropical conditions, in a healthy patient, capillary flow is facilitated [3, 4, 6]. Meanwhile, the same functional state of the capillary perfusion in burned patients is harmful because it worsens plasmorrhea, hypotension, hemostasis and the entire function of the cardiovascular system that is highly affected in shock.

In this context, the aim of the study was to describe the particularities of the hemodynamic parameters and morphological vascular lesions in burned patients according to the main climate zones on the globe.

Material and methods

Clinical studies were held on 512 patients with burns on over 20% of body surface in the tropical zone (Cuba), and 191 patients – from the continental zone (Moldova and Moscow city). Out of them, 225 (43%) were males and 287 (57%)



Fig. 1 Edema, inflammation and fragmentation.
Coloration: hematoxilin-eozine.

Fig. 1 Edem, inflamație și fragmentație.
Colorație: hematoxilin-eozină.

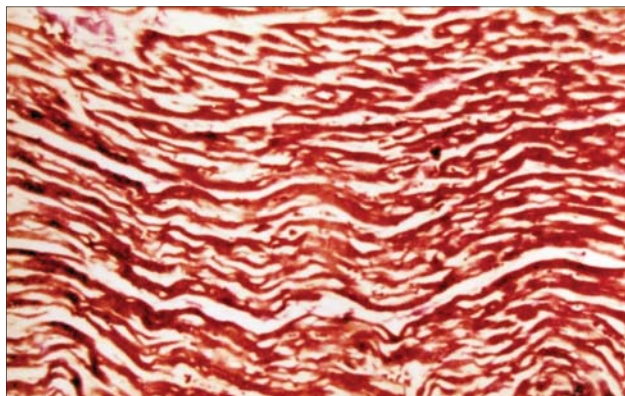


Fig. 2 Muscle fibers of the heart with degenerative alterations. Coloration: hematoxilin-eozine.

Fig. 2 Fibrele musculare ale cordului degenerativ alterate.
Colorație: hematoxilin-eozină.

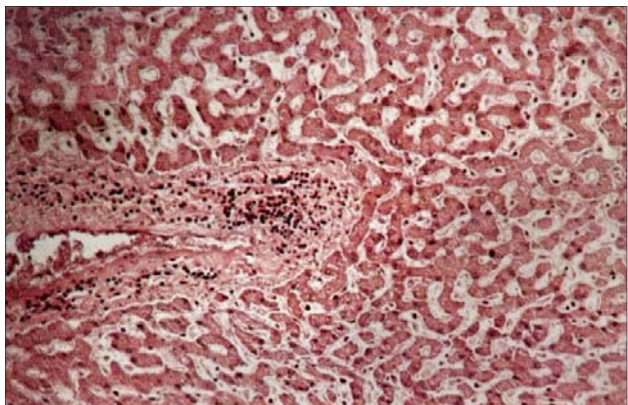


Fig. 3 Transcapillar migration of red blood cells. Histological sectioning of the liver. Coloration: hematoxilin-eozine.

Fig. 3 Migrația transcapilară a eritrocitelor. Secțiune histologică a ficatului. Colorație: hematoxilin-eozină.

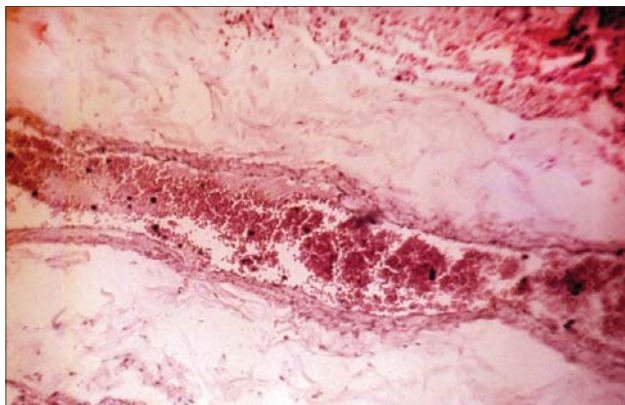


Fig. 4 Groups of red blood cells situated both intra and perivascular. Coloration: hematoxilin-eozin.

Fig. 4 Conglomerate eritrocitare intra- și paravasculare
Colorație: hematoxilin-eozină.

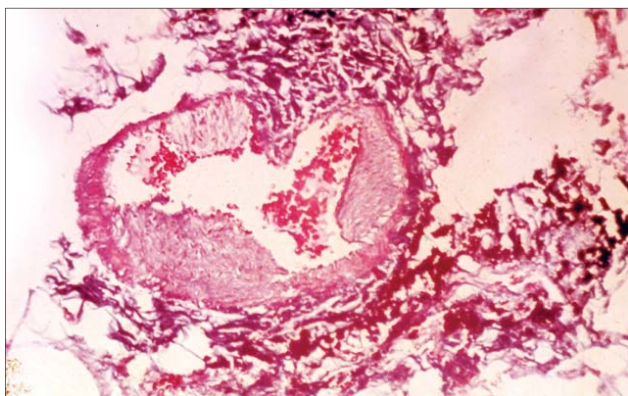


Fig. 5 Marked edema of vascular intima.
Coloration: hematoxilin-eozin.

Fig. 5 Edem marcat al intimei vasculare.
Colorație: hematoxilin-eozină.

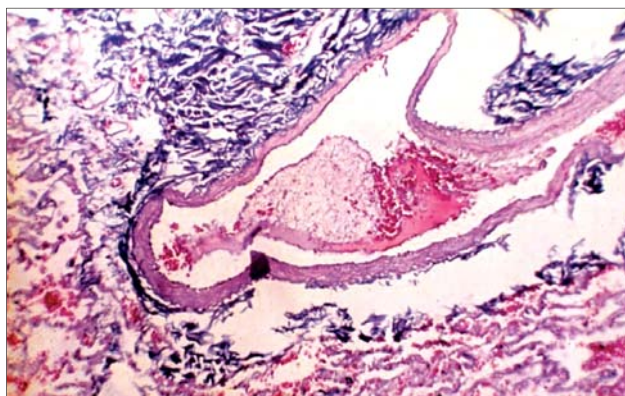


Fig. 6 Perivascular edema and compression of the blood vessel. Coloration: hematoxilin-eozin.

Fig. 6 Edem paravascular și compresia vasului sanguin.
Colorație: hematoxilin-eozină.

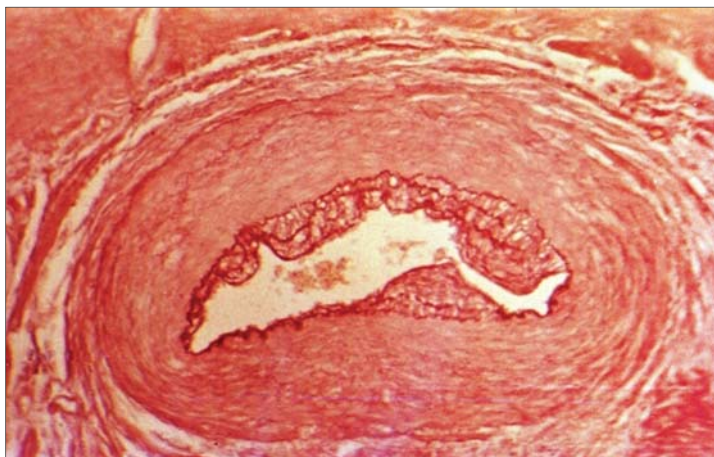


Fig. 7 Changes in elastic fibers of the vascular wall and internal membrane.
Coloration: hematoxylin-eozin.

Fig. 7. Schimbări în fibrele elastice ale peretelui vascular și în membrană internă.
Colorație: hematoxylin-eozină.

de femei au provenit din zona tropicală și 110 (57%) de bărbați și 81 (43%) de femei – din zona continentală.

Au fost determinate: tensiunea arterială, calitățile pulsului, nivelul hemoglobinei, hematocritului, saturația în oxigen a sângelui venos și celui arterial, diferența arterio-venoasă de oxigen, în funcție de gradul și de suprafața arsurii.

Paralel, la 40 de pacienți decedați din cauza arsurilor în zona tropicală, au fost efectuate studii histologice ale miocardului și ale vaselor sanguine.

Rezultate

La 57,7% dintre pacienții arși, tensiunea arterială a fost scăzută considerabil, paralel cu tahicardia marcată. S-a determinat o hemoconcentrare marcată, cu creșterea hematocritului până la 0,6-0,7 unități.

Cercetările histologice, efectuate pe 40 de pacienți decedați, au arătat că în condiții tropicale, dereglările hemodinamice produc rapid o distrofie marcată a miocardului. În toate cazurile s-a constatat prezența unui edem perivascular marcat, dilatare vasculară, stază și microhemoragii. Spațiul intercelular era considerabil mărit, fibrele musculare erau crescute în volum, edematoase și fragmentate (Fig. 1). Paralel cu omogenizarea fibrelor musculare, se constata frecvent și lezarea lor completă. În multe cazuri, fibrele elastice se determinau numai pe alocuri. Întotdeauna se constata o degenerare difuză a fibrelor musculare ale cordului (Fig. 2). De asemenea, se determinau numeroase microhemoragii, iar pe alocuri – micronecroză. Cel mai probabil, cauza de bază ale acestor schimbări a fost intoxicația și hipoxia miocardului, paralele cu dereglările metabolice celulare.

Cercetarea stării vaselor în plămâni, ficat, rinichi, glandele suprarenale și tractul gastrointestinal a constatat că permeabilitatea capilară era atât de mărită, încât prin peretele lor treceau nu doar plasma cu componentele ei proteinice și electrolitice, dar și eritrocitele (Fig. 3).

În lumenul vascular se întâlneau frecvent conglomerate de eritrocite, o parte din care erau în stare de trecere prin peretele capilar, sau chiar înafara lui (Fig. 4).

were females from the tropical zone; 110 (57%) males and 81 (43%) women – from the continental zone.

The following parameters were studied: blood pressure, pulse qualities, hemoglobin levels, hematocrit, oxygen saturation of venous and arterial blood, oxygen arterial-venous difference, according to the degree and body surface burned.

Histological examination of the heart and blood vessels was performed in 40 deceased patients in tropical zones.

Results

In 57.7% of burned patients, blood pressure dropped considerably accompanied by marked tachycardia. Hemoconcentration was also detected, with elevated hematocrit up to 0.6-0.7 units.

Histological examinations performed on 42 deceased patients, revealed that in tropical conditions, hemodynamic disturbances produce a rapid and marked myocardial dystrophy. All cases had marked perivascular edema, vascular dilations, stasis and microbleedings. Intercellular space is considerably enlarged; muscle fibers were enlarged, with signs of edema and fragmentation (Fig. 1). Besides muscle fibers' homogenization, their complete lesions were also attested. In many cases, elastic fibers were rarely seen. In all cases a diffuse degeneration of myocardial muscle fibers was seen (Fig. 2). Micro bleedings were also frequent, sometimes even micro necrosis. Probably, the main causes if these changes were intoxication and myocardial hypoxia, as well as metabolic changes.

Studies of the vessels from the lungs, liver, kidneys, suprarenal glands and gastrointestinal tract discovered that capillary permeability was so intense that the walls of the vessels allowed passing of plasma, proteins, electrolytes and even red blood cells (Fig. 3). In the vascular lumen conglomerates of red blood cells were found, some of them were in the process of passing the capillary wall or already outside the lumen (Fig. 4).

Vascular intima was frequently inflamed, and its shape was deformed because of the marked edema (Fig. 5, 6). Marked changes were attested of the elastic fibers of the vascular

Intima vaselor sangvine deseori era inflamată, iar forma lor era deformată din cauza edemului marcat (Fig. 5, 6). S-au determinat și schimbări marcate în fibrele elastice ale peretelui vascular (Fig. 7). Aceste schimbări în sistemul vascular se răsfrâng, inevitabil, asupra funcției tuturor organelor interne, unde edemul, hipoxia și catabolismul sunt întâlnite pretutindeni.

Discuții

Permeabilitatea capilară și hipofuncția glandelor suprarenale sunt factorii care determină dereglări mai semnificative ale sistemului cardiovascular în condiții tropicale în raport cu cele, care au loc la același grad și suprafață de afectare, în condiții continentale. Climatul tropical agravează mult funcția cardiovasculară la pacienții cu arsuri. Leziunea termică, cât și procesul catabolic avansat mărește brusc permeabilitatea capilară, crește hemoconcentrarea și hipoxia, în rezultatul cărora au loc procese degenerative grave (edem, fragmentarea structurilor, zone de micronecroză) în toate organele.

Concluzii

Starea generală a pacienților cu arsuri în condiții tropicale a fost mult mai agravată în comparație cu cea a pacienților din zona continentală, la aceași parametri de afectare.

Ca răsunset sistemic, arsurile au produs modificări morfologice similare (edem, fragmentare, necroză, microhemoragii) în toate organele studiate.

Declarația de conflict de interes

Autorul declară lipsa conflictelor de interese financiare sau nonfinanciare.

Referințe / references

1. Ghinzburg R. Treatment of severe and extended burns. *Abstract book and communications of XXVIIth Soviet Union Congress of Surgery*, Moscow, 1960, 11 [in Russian].
2. Ghinzburg R. Keynote lecture on burns. Moscow, 1966 [in Russian].
3. Kassirschi J., Plotnicov N. Tropical diseases. Moscow, 1964, 433-448 [in Russian].
4. Ariev T. Thermal injuries. *Leningrad, Medicina*, 1966, 706 p. [in Russian].
5. Jackson T., Lee W. Major thermal burns. A mortality appraisal and review. *Arch Surg*, 1963, 87: 937-948.
6. Kocetygov N. About the value of hyperthermia in the development of burn shock in the experiment. *Pat fiziol*, 1962, 3: 37-40 [in Russian].

walls (Fig. 7). These changes are followed by inevitable disturbances of all internal organs where edema, hypoxia and catabolism are met throughout.

Discussion

Capillary permeability and suprarenal glands' hypofunction are factors that determine more significant disturbances of the cardiovascular system under tropical conditions when compared to changes in patients with the same degree and body surface affected from continental zones. Tropical climate worsens the cardiovascular function of burned patients. Thermal lesion, as well as an advanced catabolic process elevates quickly capillary permeability, elevates hemoconcentration and hypoxia, and as a result, severe degenerative processes take place in all organs (edema, fragmentation, micro necrosis).

Conclusions

General state of patients with burns from tropical zones was worse compared with patients from continental zones, with the same levels of lesions.

As systemic response, burns produced similar morphological modifications (edema, fragmentation, necrosis, micro bleedings) in all the studied organs.

Declaration of conflicts of interests

The author declares no financial or non-financial conflict of interest.

NOTĂ TEHNICĂ

Tehnica proiecției de intensitate maximă în evaluarea anevrismelor poligonului Willis: studiu prospectiv, pe serie de cazuri

Marian Arion^{†1}, Tatiana Pleșcan^{*1}

^{†1}Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Tatiana Pleșcan, medic neuroradiolog

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

str. Korolenko, 2, Chișinău, Republica Moldova, MD-2028

e-mail: plescan.t@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Tehnicile de reformatare a imaginilor angiografiei cu scanare computer tomografică (ACT), disponibile, în prezent, la stațiile de prelucrare, necesită a fi evaluate pentru plus-valoarea adusă calității finale a examinării. Este necesară determinarea avantajelor și limitărilor diferitor tehnici de reformatare a imaginii AST.

Ipoteza de cercetare

Tehnicile axială, PIM și RV-3D de postprocesare a imaginii au avantaje și limitări în stabilirea diagnosticului, caracterizarea topo-morfologică și planificarea tratamentului neurochirurgical deschis al anevrismelor poligonului Willis.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Sunt prezentate rezultatele diagnosticării anevrismelor poligonului Willis prin imageria PIM a ACT, cu aprecierea avantajelor și limitelor ei în caracterizarea parametrilor specifici ai anevrismelor, comparativ cu posibilitățile oferite de imaginile axiale și RV-3D.

Rezumat

Introducere. În ultimele decenii, metodele de postprocesare au crescut proporțional în importanță, inclusiv, în stabilirea diagnosticului primar. Cu toate acestea, existența numeroaselor tehnici de reformatare a imaginilor angiografiei cu scanare computer tomografică necesită estimarea influenței lor asupra calității finale a examinării. Este necesară determinarea avantajelor și limitărilor diferitor tehnici de reformatare a imaginii AST.

Material și metode. Incluși 140 de pacienți consecutivi, în vârstă de 19-79 de ani, cu anevrisme cerebrale ale poligonului

TECHNICAL NOTE

Maximum intensity projection technique in evaluation of Willis polygon aneurysms: a prospective, case series study

Marian Arion^{†1}, Tatiana Plescan^{*1}

^{†1}Neurology and Neurosurgery Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Tatiana Plescan, MD, neuroradiologist

Neurology and Neurosurgery Institute

2, Korolenko str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2028

e-mail : plescan.t@gmail.com

What is not known yet, about the topic

Reconstructive techniques of angiographic computer tomography scan images (CTA), available at the moment at the work stations, need to be evaluated in order to determine their plus-value role in the final examination. It is necessary to determine advantages and limitations of different techniques of CTA reconfiguration.

Research hypothesis

Axial, MIP and 3D-RV techniques of processing of images have their advantages and limitations in stabilizing the diagnosis, topographical and morphological characterization and planning of open neurosurgery on Willis polygon.

Article's added novelty on this scientific topic

Results are presented of Willis polygon aneurysm diagnosis through MIP imaging of CTA, with specification of its advantages and limitations in specific parameters characterization of aneurysms when compared to possibilities of axial images and 3D-RV.

Abstract

Introduction. In the past few decades, methods of post processing have evolved proportionally, their role in stabilizing the primary diagnosis as well. Nevertheless, existence of many techniques of image reconfiguration makes it necessary to estimate their influence on final examination results. It is mandatory to determine the advantages and limitations of different techniques of CTA reconfiguration.

Material and methods. One hundred and forty consecutive patients were included, aged 19-79, diagnosed with aneurysms of Willis polygon. In order to determine the diagnose

Willis. În vederea stabilirii diagnosticului și în scopul determinării oportunității indicației pentru tratament neurochirurgical, pacienții au fost investigați prin computer tomografie cerebrală nativă, angiografie cerebrală cu scanare computer tomografică (imaginile primare axiale) și următoarele procedee de reconstrucție a angiografiei computer tomografică: proiecție de intensitate maximă (PIM), reconfigurare volumetrică tridimensională (RV-3D).

Rezultate. Tehnica PIM a constatat aneurism vizibil în 99,3% de cazuri și aneurism parțial vizibil în 0,7% cazuri. Marea majoritate a aneurismelor erau saculare (96,5%). Hemoragia intracraniană, cauzată de ruperea aneurismului, a fost depistată în 75,0% din cazuri, vazospasmul – în 59,3% din cazuri, calcificate parietale – în 3,6% din cazuri, artefacte tip „efect de volum parțial” – în 82,9% din cazuri, artefacte de la clipsul metalic – în 69,3% din cazuri și trombi în aneurism – în 6,4% din cazuri. În cadrul reconstrucției PIM, contactul os-aneurism nu se vizualiza în 12,8% cazuri, se vizualiza slab – în 28,2% din cazuri și bine – în 59,0 din cazuri. Relația cu sinusul cavernos nu se vizualiza în 16,6% din cazuri, se vizualiza slab în 50% din cazuri, bine – în 33,4% din cazuri.

Concluzii. Imaginile proiecției de intensitate maximă trebuie să fie tehnica de reconstrucție primară și necesită a fi inclusă în protocolul de analiză standard a angiografiei prin tomografie computerizată pentru estimarea arterelor cervico-craniene.

Cuvinte cheie: proiecția de intensitate maximă, angiografie prin tomografie computerizată, aneurism cerebral, hemoragie subarahnoidiană, poligonul Willis.

Introducere

Reconstrucția imaginii este procedura care transformă datele brute obținute în imagini computer tomografice. Cu această tehnică, imaginile angiografiei cu scanare computer tomografică (ACT) sunt afișate bidimensional în planuri ortogonale sau arbitrare (reconfigurare multiplanară), cu posibilitatea adăugării algoritmilor proiecției de intensitate maximă (PIM) pentru a evidenția structurile vasculare opacificate, care, împreună cu țesutul osos, prezintă pixeli cu luminozitate maximă.

Utilizarea tomografiei computerizate multidetector (CTMD) în neuroradiologie a îmbunătățit considerabil angiografia cu scanare computer tomografică (ACT) a arterelor intracraniene, datorită achiziției imaginilor cu voxelii izotropici submilimetrice și posibilitatea de a estima imaginile de post-procesare [1, 2]. Studiile anterioare au demonstrat că ACT a circulației intracraniene este echivalentă, dacă nu superioară, angiografiei convenționale în depistarea aneurismelor intracraniene cu dimensiunea ≤ 4 mm [3].

În ultimele decenii, metodele de post-procesare au crescut, proporțional, în importanță, inclusiv, în analiza diagnosticului primar [4, 5, 9]. Cu toate acestea, existența numeroaselor tehnici de reformatare a imaginilor ACT, disponibile, în prezent, pe stațiile de prelucrare, necesită estimarea influenței acestora asupra calității finale a examinării, determinarea avantajelor și limitelor lor [2, 8].

and the possible following surgical treatment, patients were investigated through methods of native cerebral computer tomography, cerebral angiography with CT scanning (CTA, primary axial images) and the following methods of reconstruction of CTAs: maximum intensity projection (MIP) and tridimensional volumetric reconfiguration (3D-VR).

Results. MIP technique showed visible aneurysm in 99.3% of the cases and partial visible aneurysm in 0.7% of the cases. The big majority of the aneurysms were saccular (96.5%). Intracranial bleeding caused by aneurysm rupture was found in 75.0% of the cases, vasospasm – in 59.3% of the cases, parietal calcification – in 3.6% of the cases, “partial volume effect” artifacts – in 82.9% of the cases, metal clip artifact – in 69.3% of the cases and aneurysm cloths – in 6.4% of the cases. During MIP reconstruction, aneurysm-bone contact could not be visualized in 12.8% of the cases, was poorly visualized in 28.2% of the cases and was well visualized in 59.0% of the cases. The relation with the cavernous sinus could not be appreciated in 16.6% of the cases, was poorly visualized in 50% of the cases and was well visualized in 33.4% of the cases.

Conclusions. Images of maximum intensity must be the primary technique for reconstruction and must be included in the protocol of standard analysis of CTA in order to estimate the cervical and cranial arteries.

Key words: maximum intensity projection, computed tomography angiography, cerebral aneurysm, subarachnoid hemorrhage, Willis polygon.

Introduction

Image reconstruction is a procedure that transforms initially obtained data into computed tomography images. With this technique, images of CT angiography are aligned bidimensionally in orthogonal or arbitral planes (multiplan reconfiguration), also it is possible to add algorithms of maximum intensity projection (MPI) in order to highlight opacified vascular structures, that together with bone tissue present like pixels with maximum intensity. Also, vascular structure visualization can be improved with sliding-thin-slab technique that allows selecting voxel groups of different thickness with their following including or excluding from the image in order to enhance evaluation of the studied structure and reduce partial interference and layering of other structures.

Application of computed tomography multidetector (CTMD) in neuroradiology improved considerably CTA of intracranial arteries with the help of isotropic voxel acquiring and the possibility of post-processing image estimation [1, 2]. Anterior studies have demonstrated that CTA of intracranial circulation is equivalent, if not even superior to conventional angiography in detection of intracranial aneurysms ≤ 4 mm [3].

In the past few decades, post-processing methods have become even more important in analyzing the primary diagnosis [4, 5, 9]. Nevertheless, numerous methods of reconstruction of CTA images available on processing stations need to be evaluated and their influence on the quality of the final examination has to be studied as well as their advantages and limitations [2, 8].

Tehnicile de proiecție includ reconfigurarea multiplanară (RMP), care poate fi combinată cu proiecția de intensitate maximă (PIM) – algoritmul pentru vizualizarea pixelilor cu luminozitate maximă, sau tehnica *sliding-thin-slab* (STS), pentru vizualizarea secțiunilor cu grosime variabilă [9]. Altă tehnică de proiecție este tehnica pentru vizualizarea tridimensională a volumelor, cunoscută sub numele de reconfigurare volumetrică tridimensională (RV-3D) [1, 2, 9, 10].

Deși termenul „reconstrucția imaginii” este frecvent utilizat în loc de „reformatarea imaginii”, trebuie de avut în vedere că reconstrucția imaginii este procedura care transformă datele brute obținute în imagini computer tomografice (CT). Cu această tehnică, imaginile ACT sunt afișate bidimensional, în planuri ortogonale sau arbitrare (RMP), cu posibilitatea adăugării algoritmilor PIM, pentru a evidenția structurile vasculare opacificate, care, cu osul, prezintă pixeli cu luminozitate maximă. În plus, pentru a îmbunătăți vizualizarea structurilor vasculare, poate fi folosită tehnica plăcii subțiri glisante (l. engl. „*sliding-thin-slab*”), pentru a selecta grupuri voxel de diferite grosimi, pentru includerea sau excluderea acestora din imagine și pentru a îmbunătăți evaluarea structurii studiate prin reducerea interferenței parțiale de volum și suprapunerii altor structuri [4].

Astfel, scopul studiului a fost evaluarea capacității diagnostice și descriptive a tehnicii de reconstrucție PIM a imaginilor angiografice, comparativ cu alte tehnici de postprocesare (RV-3D și ACT axială) la pacienții cu aneurisme ale poligonului Willis.

Material și metode

În lotul de studiu au fost incluși 140 de pacienți consecutivi cu aneurisme cerebrale ale poligonului Willis, investigați în perioada 01.01.2010 – 31.12.2014 în Secția de Radiologie și Imagistică Medicală a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova.

Pacienții incluși în studiu au dat acordul informat în scris pentru înrolare; în cazul persoanelor inconștiente, acordul informat a fost dat de rudele sau reprezentanții lor.

Design-ul studiului este prezentat în Figura 1.

Selectarea pacienților a fost efectuată după următoarele criterii de includere:

- pacient adult (≥ 18 ani), care a dat acord informat pentru înrolare în studiu;
- suspecție clinică la aneurism intracranian, confirmată preoperator prin ACT;
- pacienți tratați microneurochirurgical și examinați prin ACT de control postoperatoriu.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- pacienți cu aneurisme intracraniene, situate înafara poligonului Willis;
- prezența de aneurisme multiple;
- imposibilitatea efectuării ACT postoperatorii din cauza stării pacientului;
- ACT postoperatorie, efectuată înafara Institutului de Neurologie și Neurochirurgie;
- vizibilitatea necalitativă a structurilor vasculare cerebra-

Projection techniques include multiplan reconstruction (MPR, that can be combined with maximum intensity projection – the algorithm for visualizing pixels of maximum intensity), or sliding-thin-slab technique (STS, used for visualizing layers with variable thickness) [9]. Another projection technique is three-dimensional volume visualization, known as three-dimensional volume reconfiguration (3D-VR) [1, 2, 9, 10].

Even if the term “image reconstruction” is frequently used instead of “image reformation”, we have to keep in mind that, image reconstruction is the procedure that transforms initially obtained data into computed tomography images (CT). With this technique, CTA images are shown bidimensionally, in orthogonal or arbitrary plans (MPR), with the possibility to add MIP algorithms for highlighting vascular structures that together with the bone tissue present like pixels of maximum intensity. In addition, vascular structure visualization can be improved with sliding-thin-slab technique that allows selecting voxel groups of different thickness with their following including or excluding from the image in order to enhance evaluation of the studied structure and reduce partial interference and layering of other structures [4].

Thereby, the aim of the study was to evaluate the diagnostic and descriptive capacities of MIP reconstruction of CTA techniques compared to other techniques of post-processing (3D-VR and axial CTA) in patients with aneurysms of the Willis polygon.

Material and methods

The study group consisted of 140 consecutive patients with cerebral aneurysms of the Willis polygon, investigated between 01.01.2010 and 31.12.2014 in the department of Radiology and Medical Imagistics of Neurology and Neurosurgery Institute from the Republic of Moldova.

Patients included in the study signed the written consent for participating in the study, in cases with unconscious patients, the written consent was signed by their relatives or official representatives.

The design of the study is presented in Figure 1.

Patients were selected following the including criteria:

- adult patient (≥ 18 y.o.), that has signed the written consent for participating in the study;
- clinical suspect of intracranial aneurysm, pre-operatively confirmed by CTA;
- patients treated micro-neurosurgically and examined with CTA postoperatively.

Criteria for excluding were the following:

- patients with intracranial aneurysms, situated elsewhere the Willis polygon;
- multiple aneurysms;
- impossibility to perform CTA due to patients state;
- postoperative CTA made elsewhere Neurology and Neurosurgery Institute;
- poor visibility of cerebral vascular structures with insufficient contrasting of the arterial lumen (blood intensity in the lumen of the internal carotid artery from the

le cu contrastarea inefficientă a lumenului arterial (densitatea sanguină în lumenul sifonului arterei carotide interne în emisfera contralaterală aneurismului este mai mare decât 160 Unități Hounsfield).

Posibilitățile tehnicii PIM de reconstrucție a imaginilor ACT ale aneurismelor poligonului Willis au fost evaluate prin prisma următorilor parametri principali: forma, localizarea, dimensiunile sacului și colului aneurismal.

Drept parametri secundari de evaluare și comparare a imaginilor au servit: direcția vectorului aneurismal, volumul aneurismului, configurația, prezența lobulilor secundari, modificările patologice ale arterei materne și ale vascularizației generale cerebrale (vasospasm, stenoză, prezența plăcilor ateromatoase, modificări asociate hipertensiunii arteriale), raportul aneurismului cu structurile vasculare adiacente, prezența ramurilor vasculare eferente din aneurism, raportul aneurismului cu structurile osoase adiacente, cu structurile anatomice ale sinusului cavernos, cu sectoarele de AVC (ischemic și/sau hemoragic), prezența, localizarea, extinderea trombozei intramurale și/sau calcifierilor parietale ale sacului aneurismal, anatomia sinusului frontal, procesului clinoid anterior (planificarea clinoidectomiei), poziția planșeului orbital, vizibilitatea clipsului neurochirurgical și a structurilor vasculare, adiacente clipsului.

Studiul a inclus, de asemenea, colectarea datelor social-demografice, comorbidităților, scorurilor de gravitate specifice (Scorul Glasgow al Comelor, Scorul Hunt și Hess, Scorul WFNS al Federației Mondiale a Neurochirurgilor).

Computer tomografia cerebrală nativă, ACT cerebrală (imagini primare axiale) și procedeele de reconstrucție ale imaginii ACT – PIM, RV-3D, au fost efectuate în vederea stabilirii diagnosticului și în scopul determinării oportunității indicației pentru tratament neurochirurgical. Toate imaginile ACT au fost arhivate în sistemul electronic de stocare al investigațiilor imagistice medicale, pentru a avea posibilitatea post-procesării și reconstrucției lor [11, 12].

ACT cerebrală a fost realizată preoperatoriu la toți pacienții studiați.

Toate investigațiile au fost efectuate la tomograful cu scanare spiralată (elicoidală), cu detector de 64 de rânduri și cu o singură scanare axială (*VCT Select 64 slices*, General Electric, SUA), utilizând procedurile standard.

Reformatarea imaginilor-sursă a fost efectuată pe stația de lucru offline (*General Electric Advanced Workstation 4.4* și *Osirix Pro Apple Workstation*) în cele trei planuri ortogonale cu grosimea secțiunii de 0,625 mm pentru vizualizarea ramu-

contralateral hemisphere of the aneurysm exceeds 160 Hounsfield units).

Possibilities of the MPI reconstruction technique of CTA images of aneurysms in the Willis polygon have been evaluated according the following parameters: shape, localization, sac and neck of the aneurysm.

Secondary parameters for evaluation and image comparing were the following: aneurysm vector direction, aneurysm volume, configuration, presence of secondary lobules, pathological modifications of the maternal artery and of general cerebral vascularization (vasospasm, stenosis, presence of atherosclerotic plaques, hypertension modifications), relation between the aneurysm and the adjacent structures, presence of efferent vascular branches from the aneurysm, relation between aneurysm and adjacent bone structures / cavernous sinus/sections of stroke (hemorrhagic or ischemic), presence / localization / extension of intramural thrombosis and/or wall calcification off the aneurysmal sac, anatomy of the frontal sinus, anterior clinoid process (clinoidectomy planning), position of the orbit walls, visibility of the neurosurgical clipping and vascular structures near the clips.

The study included social and demographic data collection, data about comorbidities, severity scores (Glasgow Coma Scale, Hunt and Hess Score, WFNS Score).

Native cerebral CT, cerebral CTA (primary axial images) and image reconstruction techniques – MIP, 3D-VR have been performed in order to diagnose and determine the opportunity for neurosurgical treatment. All CTA images have been archived in the electronic system of medical imagistic investigations storage for further post-processing and reconstruction [11, 12].

Cerebral CTA has been performed in all patients preoperatively.

All investigations were performed with spiral (helical) scanning tomograph, 64-slice detector and single axial scanning (*VCT Select 64 slices*, General Electric, USA), using standard procedures.

Reconfiguration of source images was performed at the offline workstation (*General Electric Advanced Workstation 4.4* and *Osirix Pro Apple Workstation*) in three orthogonal planes with slice thickness of 0.625 mm for visualizing the basilar artery and vertebral arteries and their intracranial trajectory. Process time varied between 20 and 30 minutes per each examination [4].

Evaluation and interpretation of imagistic data (primary axial data, MIP analyzing, 3D reconstruction) as well as diag-

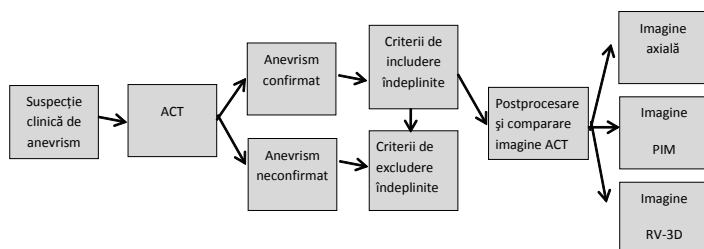


Fig. 1 Design-ul studiului.

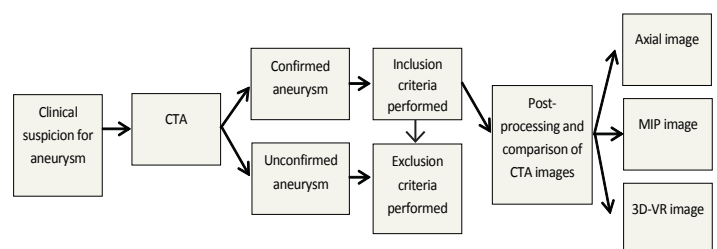


Fig. 1 Study design.

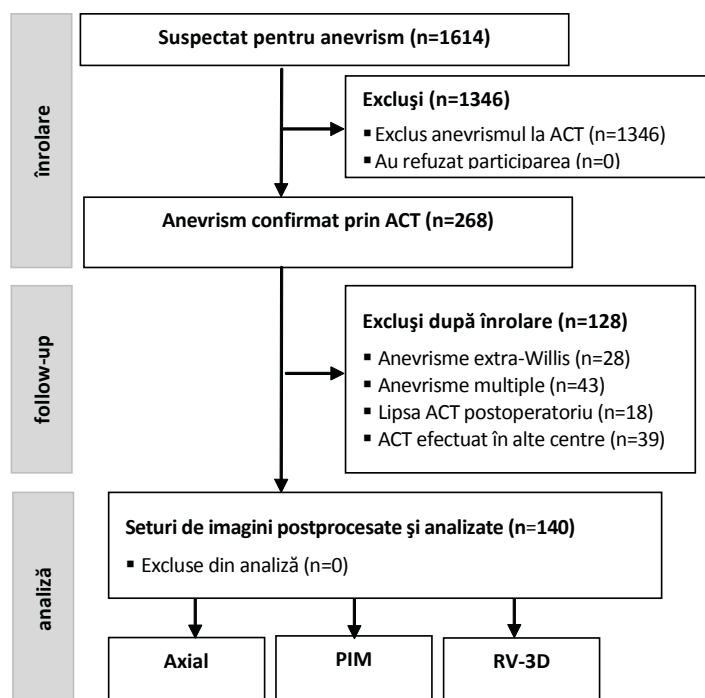


Fig. 2 Diagrama CONSORT a fluxului de pacienți.

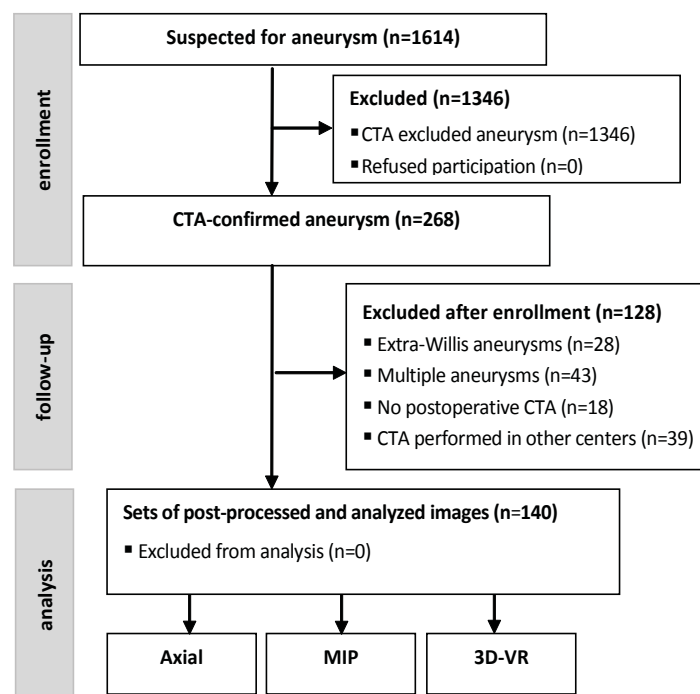


Fig. 2 CONSORT patient flow chart.

rilor arteriale ale cercului Willis, iar în planul oblic-coronar, paralel cu *clivus*, pentru vizualizarea arterei bazilare și arterelor vertebrale la nivelul traiectului lor intracranian. Timpul de procesare a variat de la 20 la 30 de minute pentru fiecare examinare [4].

Evaluarea și interpretarea datelor imagistice (datele primare axiale, analiza prin proiecție de intensitate maximă, reconstrucția tridimensională), precum și stabilirea diagnosticului, au fost efectuate independent de către doi neuroradiologi cu experiență de cel puțin 10 ani, inclusiv, în diagnostic vascular. Dezacordurile dintre observatori au fost rezolvate prin consens.

Statistică descriptivă.

Rezultate

Diagrama CONSORT de flux al pacienților studiați este redată în Figura 2. Seturile de date complete, analizate, au reprezentat 48% din numărul pacienților înrolați în studiu (în 52% din cazuri fiind îndeplinite cel puțin o condiție din criteriile de excludere).

Prezentarea generală a lotului de studiu este evidențiată în Tabelul 1. Astfel, trei pătrimi dintre pacienți aveau comorbidități și factori de risc de origine cardiovasculară, iar fiecare al cincilea – obezitate. Prevalența diabetului zaharat și a afecțiunilor renale la lotul studiat a fost similară populației generale. Tot trei pătrimi dintre pacienți au prezentat o tulburare ușoară a cunoștinței, de tip obnubilare (GCS=13-14 puncte); fiecare al optulea pacient era într-o stare gravă, prezentând deteriorări moderate până la severe ale stării de cunoștință (GCS=3-12 puncte).

Caracteristicile de bază ale aneurismelor poligonului Willis, estimate prin ACT, sunt prezentate în Tabelul 2. Fiecare

nosis setting were made independently by 2 neuroradiologists with experience in the field of minimum 10 years in vascular diagnosis inclusive. Disagreements between the observers were solved by consensus.

Descriptive statistics was performed.

Results

CONSORT flow diagram of studied patients is shown in Figure 2. Analyzed complete data sets represented 48% out of the total number of patients included in the study (in 52% of the cases at least one criteria for excluding was present).

General presentation of the study group is shown in Table 1. Thus, $\frac{3}{4}$ of the patients had comorbidities and cardiovascular risk factors, every fifth patients suffered from obesity. Prevalence of diabetes mellitus and renal diseases was similar to general population. In addition, $\frac{3}{4}$ of the patients had a mild disturbance of consciousness (obnubilation level, GCS 13-14 points); every eighth patients were in serious condition with moderate-severe disturbance of consciousness (GCS 3-12 points).

Basic characteristics of the aneurysms of the Willis polygon, estimated through CTA are shown in Table 2. Every second patient had an aneurysm of the anterior communicating artery, every seventh patient – of medial cerebral artery. The big majority of the patients (96.4%) had saccular aneurysms, where the walls had simple configuration in 55.6% of the cases and polylobular configuration in 44.4% of the cases. Localization of the aneurysms was mostly interhemispheric (60%), with a slight domination of the left side (23.6%) over the right side (16.4%).

Complications caused by aneurysms are presented in Table 3. Two thirds of the aneurysms have erupted sponta-

Table 1. Caracteristica generală a lotului studiat (n=140).

Vârsta, ani	51,5 [19 – 79] [†]
Bărbați, n (%)	57 (40,7)
Domiciliu rural, n (%)	88 (62,9)
Comorbidități, n (%)	
• hipertensiune arterială	103 (73,6)
• obezitate	30 (21,4)
• diabet zaharat	10 (7,1)
• afecțiune renală	11 (7,9)
• tumori cerebrale	6 (4,3)
Nivelul cunoștinței, n (%)	
GCS [‡] 15	16 (11,4)
GCS 13-14	106 (75,7)
GCS 9-12	13 (9,3)
GCS≤8	5 (3,6)

Notă: [†] – medie [extreme]; [‡] – scorul Glasgow al comelor.

Table 2. Caracteristica parametrilor de bază ale anevrismelor arterelor poligonului Willis, dată de angiografia cu scanare computer tomografică (n=140).

Localizarea, n (%)	
a. comunicantă anterioară	77 (55,0)
a. comunicantă posterioară	6 (4,3)
a. carotidă internă	30 (21,4)
a. cerebrală medie	20 (14,3)
a. bazilară	7 (5,0)
Forma saculară, n (%)	135 (96,4)
din care:	
configurație simplă, n (%)	75 (55,6)
configurație polilobulară, n (%)	60 (44,4)
Forma fusiformă, n (%)	5 (3,6)
Localizare pe dreapta, n (%)	23 (16,4)
Localizare pe stânga, n (%)	33 (23,6)
Localizare interemisferică, n (%)	84 (60,0)

al doilea pacient a prezentat un anevrism al arterei comunicante anterioare, iar fiecare al șaptelea – al arterei cerebrale medii. Majoritatea covârșitoare (96,4%) dintre pacienți au avut anevrisme de formă saculară, unde pereții au avut configurație simplă în 55,6% și polilobulară – în 44,4%. Localizarea anevrismelor a fost predominant interemisferică (60%), cu o ușoară predominare pe stânga față de dreapta (23,6% vs. 16,4%).

Complicațiile produse de anevrismele cerebrale în lotul studiat sunt prezentate în Tabelul 3. Două treimi dintre anevrisme au erupt acut, în fiecare al doilea caz producând hemoragii combinate (subarahnoidiană, intraventriculară și intracerebrală, toate asocierile posibile). Vasospasmul global s-a dovedit a fi un fenomen destul de rar, întâlnit în 4,3% din cazuri, pacienții cu aceeași probabilitate făcând vasospasm loco-regional. Fără vasospasm au fost 40,7% din pacienți. Trei pătrimi dintre pacienți au prezentat o severitate ușoară a hemoragiei subarahnoidiene după scorul Hunt și Hess (SHH); clasificarea WFNS a Federației Mondiale a Neurochirurgilor prezentând rezultate asemănătoare (72,2% – gravitate ușoară).

În schimb, scorul tomografic Fisher pentru HSA a prezen-

Table 1. General features of the study group (n=140).

Age, y.o.	51.5 [19 – 79] [†]
Males, n (%)	57 (40.7)
Rural home, n (%)	88 (62.9)
Comorbidities, n (%)	
• high blood pressure	103 (73.6)
• obesity	30 (21.4)
• diabetes mellitus	10 (7.1)
• renal pathology	11 (7.9)
• cerebral tumors	6 (4.3)
Level of consciousness, n (%)	
GCS [‡] 15	16 (11.4)
GCS 13-14	106 (75.7)
GCS 9-12	13 (9.3)
GCS≤8	5 (3.6)

Note: [†] – average [extremes]; [‡] – Glasgow coma scale.

Table 2. Main parameters of the Willis circle aneurysms, achieved by computed tomography angiography (n=140).

Location, n (%)	
anterior communicating artery	77 (55.0)
posterior communicating artery	6 (4.3)
internal carotid artery	30 (21.4)
middle cerebral artery	20 (14.3)
basilar artery	7 (5.0)
Saccular type, n (%)	135 (96.4)
of which:	
simple configuration, n (%)	75 (55.6)
polylobulated configuration, n (%)	60 (44.4)
Fusiform type, n (%)	5 (3.6)
located on the right, n (%)	23 (16.4)
located on the left, n (%)	33 (23.6)
located interhemispherically, n (%)	84 (60.0)

neously, and in every second case produced combined bleedings (subarachnoid, intraventricular and intracerebral, all the possible associations). Global vasospasm proved to be a rare phenomenon, found in 4.3% of the cases, loco-regional spasm was found in 4.3% of the cases. There were 40.7% of patients without any vasospasm. Seventy five percent of the patients had a mild form of subarachnoid hemorrhage according to the Hunt and Hess score (HHS); WFNS classification shows similar results (72.2% – mild severity).

Conversely, the Fisher tomographic score for subarachnoid hemorrhage showed a totally different situation: 82.9% of the patients with subarachnoid hemorrhage were classified in the severe category (Fisher III-IV). Cerebral edema is a frequent consequence of ruptured aneurysms, and it was found in 68.5% of the cases with various spreading volume.

Studying the conclusions of complex imagistic examinations described in Tables 1-3, Table 4 shows the results of comparative appreciation of dimensional parameters of different post processing techniques of images obtained axially. Thus, aneurysm visualization is very good in all techniques;

Table 3. Complicațiile înregistrate, produse de aneurismele cerebrale (n=140).

Aneurism neerupt, n (%)	35 (25,0)
Aneurism erupt acut, n (%)	92 (65,7)
Sechele de erupere, n (%)	13 (9,3)
Fără hemoragie intracraniană, n (%)	35 (25,0)
Cu hemoragie intracraniană, n (%)	105 (75,0)
din care,	
hemoragie subarahnoidiană izolată, n (%)	26 (24,8)
hematom intracerebral izolat, n (%)	42 (40,0)
hemoragie intraventriculară izolată, n (%)	3 (2,9)
hemoragii combinate (HSA\HIV\HIC), n (%)	34 (32,3)
Fără vasospasm, n (%)	57 (40,7)
Vasospasm local, n (%)	43 (30,7)
Vasospasm regional, n (%)	34 (24,3)
Vasospasm global, n (%)	6 (4,3)
SHH [†] I, n (%)	45 (32,1)
SHH II, n (%)	57 (40,8)
SHH III, n (%)	29 (20,7)
SHH IV, n (%)	7 (5,0)
SHH V, n (%)	2 (1,4)
WFNS [‡] I, n (%)	59 (42,2)
WFNS II, n (%)	42 (30,0)
WFNS III, n (%)	31 (22,1)
WFNS IV, n (%)	7 (5,0)
WFNS V, n (%)	1 (0,7)
Scor tomografic Fisher pentru HSA (n=94 [67,1%])	
grad I, n (%)	4 (4,3)
grad II, n (%)	12 (12,8)
grad III, n (%)	10 (10,6)
grad IV, n (%)	68 (72,3)
Fără edem cerebral	44 (31,5)
Edem cerebral perilezional, n (%)	24 (17,1)
Edem cerebral difuz, n (%)	57 (40,7)
Edem cerebral global, n (%)	15 (10,7)

Notă: [†]- severitatea hemoragiei subarahnoidiene conform scorului Hunt și Hess; [‡]- severitatea hemoragiei subarahnoidiene conform scorului Federației Mondiale a Neurochirurgilor.

tat o situație diametral opusă: 82,9% din pacienții cu HSA au fost clasați în categoria severă (Fisher III-IV). Edemul cerebral este o consecință frecventă a erupției aneurismului, fiind întâlnit în 68,5% din cazuri, cu divers volum de răspândire.

Reieșind din concluziile examinării imagistice complexe, descrisă în Tabelele 1-3, Tabelul 4 prezintă rezultatele aprecierii comparative a parametrilor dimensionali în funcție de tehnicile de postprocesare ale imaginilor achiziționate axial. Astfel, vizualizarea aneurismului este foarte bună, indiferent de tehnica de postprocesare a imaginii utilizate, eșecurile fiind excepționale; de asemenea, compararea dimensiunilor aneurismului în trei dimensiuni a dat rezultate similare, fără diferență statistică în funcție de tehnica de postprocesare a imaginii. Diferențele dintre tehnicile de procesare a imaginii încep să se releveze la aprecierea formei aneurismului, în special, în cazul celor complexe. Totuși, utilizarea tehnicii RV-3D permite o apreciere cu ușurință a formei aneurismului în 94,3% din cazuri – performanță net superioară tehnicii PIM (25%) sau celei axiale (11,4%).

Controlul postoperatoriu este acompaniat de artefacte de imagine în 69,3% din cazuri, care sunt cauzate de clipsul

Table 3. Detected complications of the cerebral aneurysms (n=140).

Unruptured aneurysm, n (%)	35 (25.0)
Acute ruptured aneurysm, n (%)	92 (65.7)
Rupture sequelae, n (%)	13 (9.3)
Without intracranial hemorrhage, n (%)	35 (25.0)
With intracranial hemorrhage, n (%)	105 (75.0)
of which,	
isolated subarachnoid hemorrhage, n (%)	26 (24.8)
isolated intracerebral haematoma, n (%)	42 (40.0)
isolated intraventricular hemorrhage, n (%)	3 (2.9)
combined hemorrhage (SAH\IVH\ICH), n (%)	34 (32.3)
Without vasospasm, n (%)	57 (40.7)
Local vasospasm, n (%)	43 (30.7)
Regional vasospasm, n (%)	34 (24.3)
Global vasospasm, n (%)	6 (4.3)
HHS [†] I, n (%)	45 (32.1)
HHS II, n (%)	57 (40.8)
HHS III, n (%)	29 (20.7)
HHS IV, n (%)	7 (5.0)
HHS V, n (%)	2 (1.4)
WFNS [‡] I, n (%)	59 (42.2)
WFNS II, n (%)	42 (30.0)
WFNS III, n (%)	31 (22.1)
WFNS IV, n (%)	7 (5.0)
WFNS V, n (%)	1 (0.7)
Fisher scale for SAH (n=94 [67.1%])	
I degree, n (%)	4 (4.3)
II degree, n (%)	12 (12.8)
III degree, n (%)	10 (10.6)
IV degree, n (%)	68 (72.3)
Without cerebral edema	44 (31.5)
Perilesional cerebral edema, n (%)	24 (17.1)
Diffuse cerebral edema, n (%)	57 (40.7)
Global cerebral edema, n (%)	15 (10.7)

Note: [†]- severity of the subarachnoid hemorrhage according to the Hunt and Hess scale; [‡]- severity of the subarachnoid hemorrhage according to the World Federation of the Neurosurgeons.

failures are exceptional, also three-dimensional comparison of the aneurysm showed similar results, with no statistical differences between post process techniques. Differences between post process techniques appear when it comes to describing the shape of the aneurysm, especially when there are complex aneurysms. However, 3D-VR technique offers an easy appreciation of the shape of the aneurysm in 94.3% of the cases – net superior to MIP (25%) and axial method (11.4%).

Postoperative control is accompanied by artifacts in 69.3% of the cases caused by the metallic clip; thus, 3D-VR technique offers a good visualization of vascular structures after image reconstruction in 2/3 of the cases, which is almost impossible to achieve using only the axial technique (Table 4).

However, results of comparative appreciation of relations between aneurysms and adjacent structures (bone, cavernous sinus, stroke zones or partial lumen thrombosis of the aneurysm) show us that none of the technique has good results in all the cases, better results are achieved only after complex examination with association of several techniques of image post processing (Table 5).

Tabelul 4. Rezultatele aprecierii comparative a parametrilor dimensionali în imaginile anevrismelor poligonului Willis, obținute prin angiografie cu scanare computer tomografică, în funcție de tehnicile de postprocesare utilizate.

Parametri	Axială	PIM	RV-3D
Vizualizarea anevrismului:			
totală, <i>n</i> (%)	135 (96,4)	139 (99,3)	129 (92,1)
parțială, <i>n</i> (%)	2 (1,4)	1 (0,7)	11 (7,9)
nu se vizualizează, <i>n</i> (%)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungimea max., mm	7,8 [2,1 – 38,4]	8,5 [2,7 – 44,0]	8,1 [2,0 – 23,0]
Lățimea max., mm	6,4 [1,5 – 36,1]	6,6 [1,8 – 36,9]	6,4 [1,4 – 29,0]
Ø colului anevrismal, mm	3,7 [1,5 – 15,3]	3,7 [1,5 – 16,4]	3,9 [1,2 – 16,9]
Forma anevrismului:			
saculară ovoidă, <i>n</i> (%)	63 (45,0)	55 (39,3)	40 (28,6)
saculară rotundă, <i>n</i> (%)	36 (25,7)	20 (14,3)	16 (11,4)
fusiformă, <i>n</i> (%)	4 (2,9)	5 (3,6)	5 (3,6)
saculară complexă, <i>n</i> (%)	34 (24,3)	60 (42,9)	79 (56,4)
apreciere imposibilă, <i>n</i> (%)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dificultatea aprecierii formei:			
ușor, <i>n</i> (%)	16 (11,4)	35 (25,0)	132 (94,3)
mediu, <i>n</i> (%)	22 (15,7)	85 (60,7)	0 (0,0)
dificil, <i>n</i> (%)	99 (70,7)	20 (14,3)	8 (5,7%)
apreciere imposibilă, <i>n</i> (%)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prezența artefactelor „volum parțial” :			
absente, <i>n</i> (%)	124 (88,6)	24 (17,1)	1 (0,7)
slab pronunțate, <i>n</i> (%)	13 (9,3)	43 (30,7)	70 (50,0)
puternic pronunțate, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	73 (52,2)	69 (49,3)
apreciere imposibilă, <i>n</i> (%)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vizualizarea structurilor vasculare, în cazul artefactelor, produse de clipsul metalic (n=97 [69,3%]):			
clară, <i>n</i> (%)	6 (6,2)	40 (41,2)	62 (63,9)
dificilă, <i>n</i> (%)	27 (27,8)	47 (48,5)	25 (25,8)
imposibilă, <i>n</i> (%)	64 (66,0)	10 (10,3)	10 (10,3)

metalice; în acest sens, tehnica RV-3D permițând o vizualizare bună a structurilor vasculare după reconstituirea imaginii în 2/3 din cazuri, ceea ce este, practic, imposibil de făcut dacă se utilizează doar tehnica axială (Tabelul 4).

Privind, însă, rezultatele aprecierii comparative a parametrilor de relație a anevrismelor poligonului Willis cu structurile adiacente (osul, sinusul cavernos, zone de accident vascular cerebral sau tromboze parțiale de lumen anevrismal), s-a constatat că nicio tehnică de postprocesare a imaginii nu oferă un rezultat bun în toate situațiile, acesta fiind obținut doar la o examinare complexă, prin asocierea imaginilor postprocesate prin mai multe tehnici (Tabelul 5).

Discuții

ACT cu CTMD a circulației intracraniene a progresat considerabil în ultimii ani datorită creșterii vitezei de scanare, scăderii grosimii secțiunii și disponibilității unor softuri de procesare sofisticată a imaginii. Cu toate acestea, există divergențe privind valoarea de diagnostic a diferitor tehnici de reformatare, precum și utilizarea lor clinică, care se află, deocamdată, în fază de evaluare și standardizare [2, 8, 9]. Cele mai

Table 4. The comparative assessment of the dimensional parameters in the Willis circle aneurysms images, achieved by computed tomography angiography, depending on the post-processing technique applied.

Parameters	Axial	MIP	3D-VR
Aneurysm viewing:			
total, <i>n</i> (%)	135 (96.4)	139 (99.3)	129 (92.1)
partial, <i>n</i> (%)	2 (1.4)	1 (0.7)	11 (7.9)
unviewed, <i>n</i> (%)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Maximal length, mm	7.8 [2.1–38.4]	8.5 [2.7–44.0]	8.1 [2.0 – 23.0]
Maximal width, mm	6.4 [1.5–36.1]	6.6 [1.8–36.9]	6.4 [1.4 – 29.0]
Aneurysmal collum Ø, mm	3.7 [1.5–15.3]	3.7 [1.5–16.4]	3.9 [1.2 – 16.9]
Aneurysm shape:			
ovoid saccular, <i>n</i> (%)	63 (45.0)	55 (39.3)	40 (28.6)
rounded saccular, <i>n</i> (%)	36 (25.7)	20 (14.3)	16 (11.4)
fusiform, <i>n</i> (%)	4 (2.9)	5 (3.6)	5 (3.6)
complex saccular, <i>n</i> (%)	34 (24.3)	60 (42.9)	79 (56.4)
determination impossible, <i>n</i> (%)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Shape appreciation difficulty level:			
easy, <i>n</i> (%)	16 (11.4)	35 (25.0)	132 (94.3)
medium, <i>n</i> (%)	22 (15.7)	85 (60.7)	0 (0.0)
difficult, <i>n</i> (%)	99 (70.7)	20 (14.3)	8 (5.7)
determination impossible, <i>n</i> (%)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Artefacts „partial volume” :			
absent, <i>n</i> (%)	124 (88.6)	24 (17.1)	1 (0.7)
poorly observed, <i>n</i> (%)	13 (9.3)	43 (30.7)	70 (50.0)
highly observed, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	73 (52.2)	69 (49.3)
determination impossible, <i>n</i> (%)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viewing of vascular structures in case of metal clips artefacts (n=97 [69.3%]):			
clear, <i>n</i> (%)	6 (6.2)	40 (41.2)	62 (63.9)
difficult, <i>n</i> (%)	27 (27.8)	47 (48.5)	25 (25.8)
impossible, <i>n</i> (%)	64 (66.0)	10 (10.3)	10 (10.3)

Discussion

CTA and CTMD of intracranial circulation progressed considerably in the past few years thanks to faster speed of scanning, thinner slices and new software of sophisticated image processing. Nevertheless, divergences exist regarding diagnostic value of different techniques, as well as their clinical usage, that at the moment are being evaluated and standardized [2, 8, 9]. Most of the studies published until now, centered attention on evaluation of quantity parameters such as: measurement of the degree of stenosis of the carotid artery and comparing the obtained results with MIP and MPR reconstruction. Plus, besides MIP and MPR reconstruction techniques, 3D-VR technique has progressed considerably through isotropic voxels – option possible with CTMD with 16 channels or more. Later, STS technique was applied, that can be visualized using MIP and MPR, showing high contrast and partially reduced volume artifacts. This technique has the tendency to keep maximum information and allows visualizing data set in multiples planes [6].

Numerous reconstruction techniques of CTA images exist at the working stations. Because choosing the post processing

Table 5. Rezultatele aprecierii comparative a parametrilor de relație în imaginile anevrismelor poligonului Willis, obținute prin angiografie cu scanare computer tomografică, în funcție de tehnicile de postprocesare utilizate.

Parametri de vizualizare	Axială	PIM	RV-3D
Sectoarele de accident vascular cerebral (n=60 [42,9%]):			
clară, n (%)	44 (73,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
dificilă, n (%)	12 (20,0)	2 (4,0)	0 (0,0)
imposibilă, n (%)	4 (7,0)	57 (94,0)	60 (100,0)
Contactul os-anevrism (n=39 [27,9%]):			
clară, n (%)	8 (20,5)	23 (59,0)	22 (56,4)
dificilă, n (%)	16 (41,0)	11 (28,2)	9 (23,1)
imposibilă, n (%)	15 (38,5)	5 (12,8)	8 (20,5)
Relația cu sin. cavernos (n=24 [17,1]):			
clară, n (%)	10 (41,7)	8 (33,4)	2 (8,3)
dificilă, n (%)	10 (41,7)	12 (50,0)	2 (8,3)
imposibilă, n (%)	4 (16,6)	4 (16,6)	20 (83,4)
Tromboza parțială a lumenului anevrismal (n=9 [6,4%]):			
clară, n (%)	2 (22,0)	5 (66,0)	0 (0,0)
dificilă, n (%)	4 (44,0)	3 (34,0)	0 (0,0)
imposibilă, n (%)	3 (34,0)	1 (11,0)	9 (100,0)

multe studii, publicate până în prezent, au focalizat atenția pe evaluarea parametrilor cantitativi, așa ca măsurarea gradului de stenoză a arterei carotide, cu compararea rezultatelor obținute prin reconstrucția PIM și RMP. În plus, concomitent cu reformatarea PIM și RMP, există și tehnica RV-3D, care a cunoscut îmbunătățiri considerabile datorită achiziției de voxeli izotropici – opțiune posibilă cu CTMD de 16 canale sau mai mult. Ulterior, a fost aplicată tehnica STS, care poate fi vizualizată cu algoritmi PIM, sau tehnica RMP, caracterizate prin contrast ridicat și artefacte de volum parțial reduce. În plus, tehnica dată are o tendință de a păstra un maximum de informație, permițând, în același timp, vizualizarea setului de date în multiple planuri [6].

Există numeroase tehnici de reconstrucție a imaginilor ACT, disponibile, în prezent, pe stațiile de prelucrare. Deoarece alegerea tehnicii de postprocesare a imaginii influențează calitatea finală a examinării, neuroradiologii trebuie să fie conștienți de avantajele și limitările diverselor tehnici de reconstrucție, în scopul oferirii unei concluzii imagistice pertinente [4].

Pe imaginile PIM, anevrismele mici pot fi ratate, deoarece sunt mascate de semnalele vaselor donatoare în același plan bidimensional [4, 5, 6]. Examenul ACT PIM în studiul nostru a constatat anevrism vizibil în 139 (99,3%) din cazuri și parțial vizibil în 1 (0,7%) caz, deoarece acesta a avut dimensiuni <3 mm și din cauza artefactului accentuat de efectul volumului parțial, care a ascuns imaginea patologiei. În schimb, anevrismul dat a fost evidențiat pe imaginile RV-3D în proiecția conturului inferior al hematomului intracranial, iar diagnosticul stabilit a fost confirmat intraoperator.

Cu toate că nu au fost depistate diferențe statistic semnificative ale dimensiunilor sacului și colului anevrismal, măsura-

Table 5. The comparative assessment of the relational parameters in the Willis circle aneurysms images, achieved by computed tomography angiography, depending on the post-processing technique applied.

Viewing parameters	Axial	MIP	3D-VR
Areas of the cerebrovascular accident (n=60 [42.9%]):			
clear, n (%)	44 (73.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
difficult, n (%)	12 (20.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
impossible, n (%)	4 (7.0)	57 (94.0)	60 (100.0)
Bone-aneurysm contact (n=39 [27.9%]):			
clear, n (%)	8 (20.5)	23 (59.0)	22 (56.4)
difficult, n (%)	16 (41.0)	11 (28.2)	9 (23.1)
impossible, n (%)	15 (38.5)	5 (12.8)	8 (20.5)
Contact with the cavernous sinus (n=24 [17.1%]):			
clear, n (%)	10 (41.7)	8 (33.4)	2 (8.3)
difficult, n (%)	10 (41.7)	12 (50.0)	2 (8.3)
impossible, n (%)	4 (16.6)	4 (16.6)	20 (83.4)
Partial thrombosis of the aneurysmal lumen (n=9 [6.4%]):			
clear, n (%)	2 (22.0)	5 (66.0)	0 (0.0)
difficult, n (%)	4 (44.0)	3 (34.0)	0 (0.0)
impossible, n (%)	3 (34.0)	1 (11.0)	9 (100.0)

technique influences the quality of the final examination, neuroradiologists must be aware of advantages and limitations of different reconstruction techniques in order to offer pertinent conclusions [4].

On MIP images, small aneurysms can be missed because there are masked by the signals of other vessels donating in the same bidimensional plan [4, 5, 6]. In our study, MIP examination of CTA showed visible aneurysms in 139 (99.3%) of the cases, and partial visible aneurysm in 1 case (0.7%) because it was <3mm and because of the artifact enhanced by partial volume effect that hid the pathology. Instead, this aneurysm was revealed through 3D-VR in the projection of the intracranial hematoma's inferior contour. The diagnose was confirmed during the surgery.

Even if no statistical important differences of the aneurysmal sac and neck were found between different reconstruction techniques, tendencies were noticed. MIP examination distinguished that maximum length (8.5±0.5mm) and width (6.6±0.5) were larger compared to 3D VR (8.1±0.5mm and 6.4±0.4mm respectively), and the diameter of the aneurysmal neck was larger at CTA 3D-VR (3.9±0.2mm), followed by axial CTA (3.7±0.2mm) and MIP (3.7±0.2mm).

CTA MIP measurements are possible in all directions and planes and are very precise for big and giant aneurysms, but images of small and very small aneurysms are influenced by partial volume artifact, that wipes considerably the external contour of the aneurysm and makes it impossible to see the start and end points in linear measurements, and thus are over-appreciated. The most exact measurements are made on 3D-VR images, because measurements on axial slices are possible only in the same direction acquiring of the primary information is made (parallel with the orbitomeatal line), but

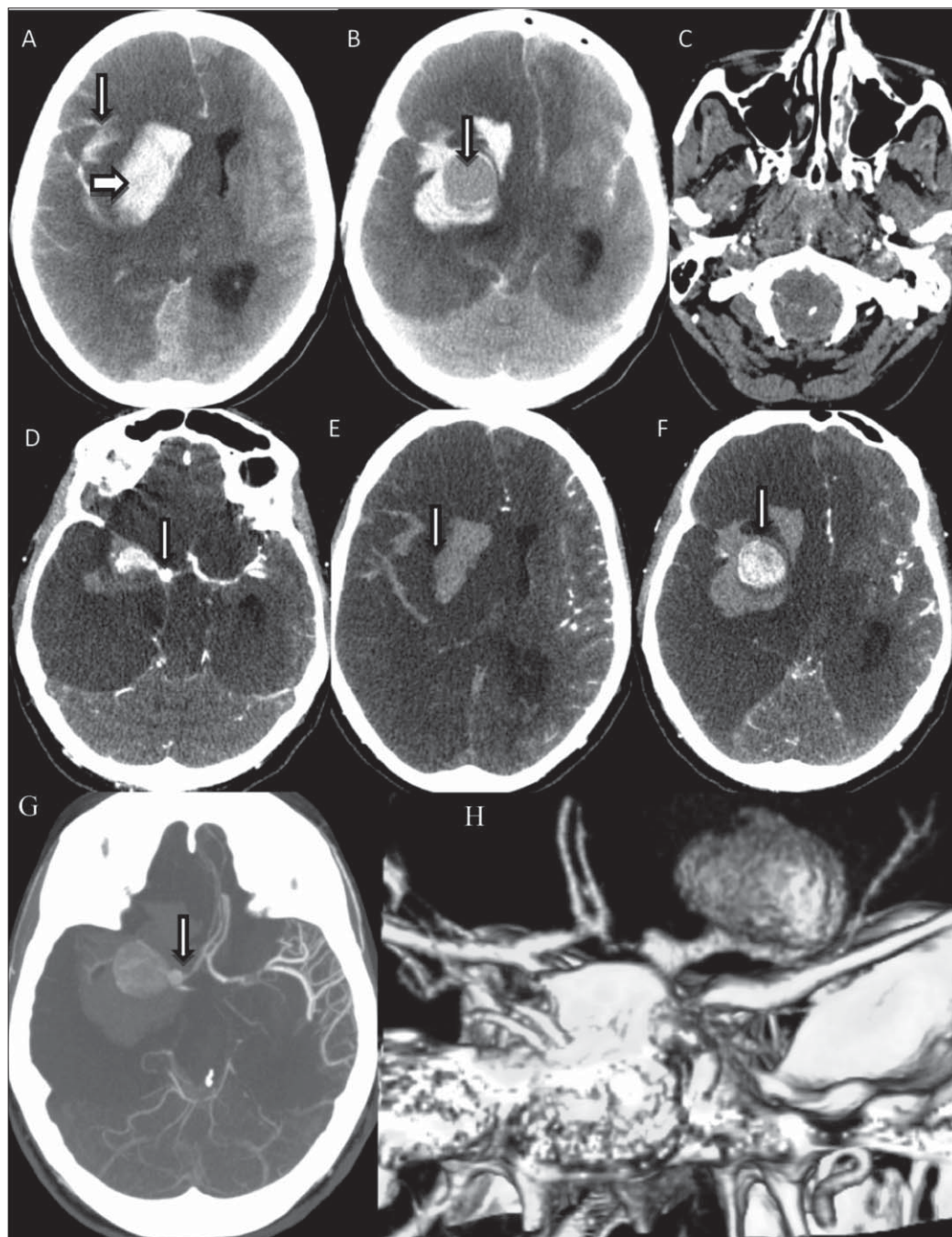


Fig. 3 F, 33 ani. A, B – Tomografie computerizată non-contrast. Hematom intracerebral acut (A, săgeată groasă), hemoragie subarahnoidală, gradul 4 după Fisher (A, săgeată îngustă), formațiune rotundă hipodensă la baza hematomului (B, săgeată). Edem cerebral global exprimat, deplasarea contralaterală a structurilor cerebrale medii. C, D, E, F – Imagini ACT axiale primare. Herniere acută a amigdalelor cerebeloase prin foramen magnum cu angajarea trunchiului cerebral (C). Regiunea colului anevrismal pe imagini axiale se vizualizează foarte îngust (D, săgeată), fapt ce nu s-a confirmat pe imagini RV-3D (H, săgeată). Anevriism gigant al arterei cerebrale medii pe dreapta (F, săgeată). G – ACT PIM, vizualizare mai bună a sacului anevrismal și a relației cu hematomul adiacent. H – RV-3D, vizualizare mai bună a colului larg anevrismal pe traiectul segmentului M1 al arterei cerebrale medii (H, săgeată) și relația anevrismului cu vasul matern.

Fig. 3 F, 33 y.o. A, B – Non-contrast computed tomography. Acute intracerebral haematoma (A, thick arrow), subarachnoid hemorrhage, Fisher 4th degree (A, thin arrow), a rounded hypodense formation at the bottom of the haematoma (B, arrow). Severe global cerebral edema, contralateral displacement of the middle cerebral structures. C, D, E, F – Primary CTA axial images. Acute herniation of the cerebellum amygdala through the foramen magnum involving the brainstem (C). The aneurysmal collum appears very thin on the axial images (D, arrow), which has not been confirmed on the 3D-VR images (H, arrow). Giant aneurysm of the right middle cerebral artery (F, arrow). G – CTA MIP, a better view of the aneurysmal sack and of the contact with the adjacent haematoma. H – 3D-VR, a better view of the enlarged aneurysmal collum on path of M1 segment of the middle cerebral artery (H, arrow) and of the relationship between aneurysm and the mother vessel.

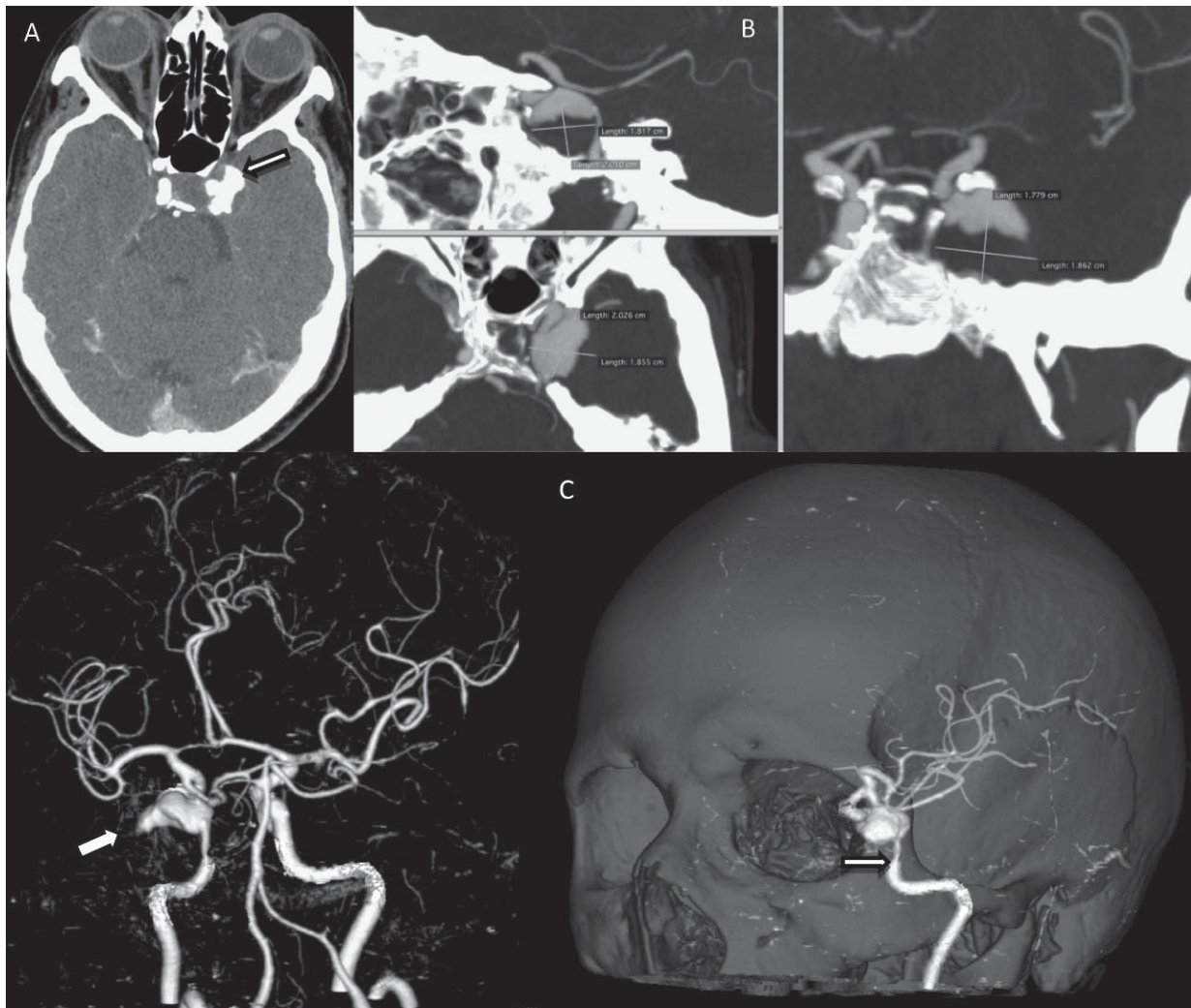


Fig. 4 F, 71 ani. Aneurism gigant, parțial trombozat, al arterei carotide interne pe stânga, segment infraclinoidal. A – ACT axial. Aprecierea formei și dimensiunilor maxime ale sacului aneurismal nu este posibilă pe CT axial, iar dimensiunile și configurația trombului intraluminal și a lumenului aneurismal contrastat (săgeată) nu pot fi evaluate corect. Relația cu structurile sinusului cavernos se vizualizează mai detaliat, comparativ cu alte tehnici. B – ACT PIM. Imaginea care redă cel mai bine configurația sacului integru aneurismal, relațiile cu structurile osoase ale osului sfenoidal și procesului clinoidal anterior adiacent, cu regiunea colului aneurismal. C – RV-3D cu subtracția manuală a osului (pe stânga) și aplicarea transparenței parțiale a oaselor craniene (pe dreapta). Absența vizualizării sectorului trombozat al aneurismului; se evidențiază numai lumenul contrastat (săgeată).

Fig. 4 F, 71 y.o. A giant, partly thrombosed, aneurysm of the left internal carotid artery, infraclinoid segment. A – axial CTA. The estimation of the shape and maximal dimensions of the aneurysmal sac is not possible on the axial CT; also the dimensions and configurations of the intraluminal thrombus and of the contrasted aneurysmal lumen (arrow) cannot be correctly appreciated. Being compared with other techniques, the relation with the cavernous sinus structures can be seen more detailed. B – CTA MIP. The best image reflecting the entire aneurysmal sac configurations, the contacts with the osseous structures of the sphenoid bone and the adjacent anterior clinoid process, with the aneurysmal collum. C – 3D-VR with manual subtraction of the bone (on the left) and applying partial transparency of the skull bones (on the right). The thrombosed area of the aneurysm is unseen, while the contrasted lumen is being shown (arrow).

te pe imaginile diferitor tehnici de reconstrucție ACT, s-au determinat, totuși, unele tendințe. Examenul PIM a evidențiat, că lungimea ($8,5 \pm 0,5$ mm) și lățimea ($6,6 \pm 0,5$ mm) maximă erau mai mari, comparativ cu RV-3D ($8,1 \pm 0,5$ mm și $6,4 \pm 0,4$ mm, respectiv) și cu imaginile axiale ($7,8 \pm 0,5$ mm și $6,3 \pm 0,5$, respectiv), iar diametrul colului aneurismal era mai mare la examenul ACT RV-3D ($3,9 \pm 0,2$ mm), urmat de ACT axial ($3,7 \pm 0,2$ mm) și PIM ($3,7 \pm 0,2$ mm).

Măsurările ACT PIM sunt posibile în toate direcțiile și pla-

this direction doesn't always match the plan with maximal diameter. Linear 3D measurements can be made in any direction, also planes with maximal diameter can be selected and secondary lobules of complex aneurysms can be included, that were not visible on CTA or MIP.

According the opinion of several authors, three orthogonal planes of MIP and 3D-VR images are used for evaluation of aneurysms' morphology [4]. In our study, the shape of the aneurysm was efficiently appreciated on 3D-VR images, fact

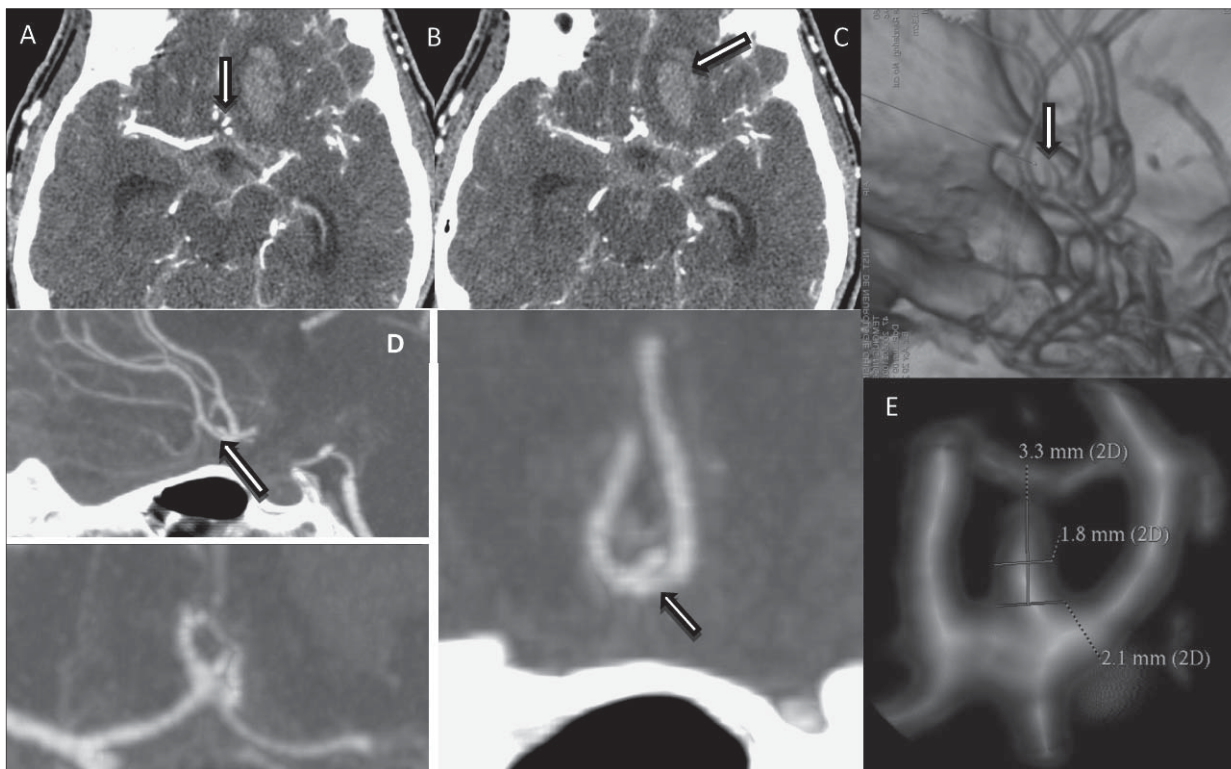


Fig. 5 B, 47 ani. Microaneurism al arterei comunicante anterioare. A, B – ACT axial. Imaginea microaneurismului nu poate fi diferențiată de artera cerebrală anterioară adiacentă, cu diametrul egal (A, săgeată), dar se vizualizează localizarea/dimensiunile/extinderea hematomului intracerebral (B, săgeată). D – ACT PIM, imaginea aneurismului, practic, nu se diferențiază din cauza artefactului de volum parțial (săgeată), contururile vaselor sunt vag delimitate. E – ACT RV-3D, se vizualizează eficient absența contactului dintre aneurism și artera cerebrală anterioară, bilateral; sunt ușor aplicabile măsurările lungimii și lățimii maxime a sacului aneurismal, diametrului colului aneurismal.

Fig. 5 M, 47 y.o. Anterior communicating artery micro aneurysm. A, B – axial CTA. The micro aneurysm image cannot be distinguished from the adjacent anterior cerebral artery, having equal diameter (A, arrow), but the location/dimensions/extension of the intracerebral haematoma can be observed (B, arrow). D – CTA MIP, the aneurysm image is almost undefined due to the partial volume artifacts (arrow), the vessels outlines are slightly defined. E – CTA 3D-VR, there is no contact between the aneurysm and the anterior cerebral artery, that is clearly seen bilateral; the maximal length and width of the aneurysmal sac can be easily measured, as well as the aneurysmal collum diameter.

nurile și sunt foarte exacte pentru anevrismele mari și gigante, dar imaginile microaneurismelor și anevrismelor mici sunt supuse influenței artefactului de volum parțial, care provoacă ștergerea considerabilă a conturului extern aneurismal și face imposibilă stabilirea punctului incipient și celui terminal al măsurărilor liniare, de aceea sunt, deseori, supraapreciate. Cele mai exacte măsurări sunt efectuate pe imagini RV-3D, pentru că pe secțiuni axiale sunt posibile măsurări numai în direcția în care este efectuată achiziția imaginilor primare (paralel cu linia orbito-meatală), dar această direcție, în majoritatea cazurilor, nu corespunde planului cu diametrul maxim. Măsurările liniare 3D pot fi aplicate în orice direcție, de asemenea, pot fi selectate planuri cu diametrul maxim și cu includerea efectivă a lobulilor secundari ai anevrismelor complexe, care deseori nu erau vizibile pe ACT axial sau PIM.

Conform opiniei unor autori, în evaluarea morfologiei anevrismelor sunt utilizate imaginile PIM și RV-3D în cele trei planuri ortogonale [4]. În studiu, forma aneurismului a fost apreciată foarte eficient și ușor pe imaginile RV-3D, fapt

confirmat during the surgery (exception were the clothed aneurysms) in patients that underwent open neurosurgery (microsurgical clipping – 100 patients, hunterian ligation – 6 patients, intra-extracranial by-pass – in one patient). Other structures correlated as well: aneurysm configuration, topographic localization in the anatomic 3D space, direction of the aneurysmal vector, number and position of secondary lobules (additional convexity on the aneurysmal sac surface), three-dimensional shape complexity. Differences between the rate of discovering of different aneurysm shapes using axial CTA and MIP, compared to CTA 3D-VR is determined by the impossibility to estimate correctly the complex shape of the tridimensional object on bidimensional images (axial CTA and CTA MIP).

In the absolute majority of the cases, vasospasm visualizing was medium (compared to excellent visualization on 3D-VR reconstructions). This fact is explained by insufficient growth of density of the vascular lumen after the introduction of an iodine contrast agent, associated with partial volume ef-

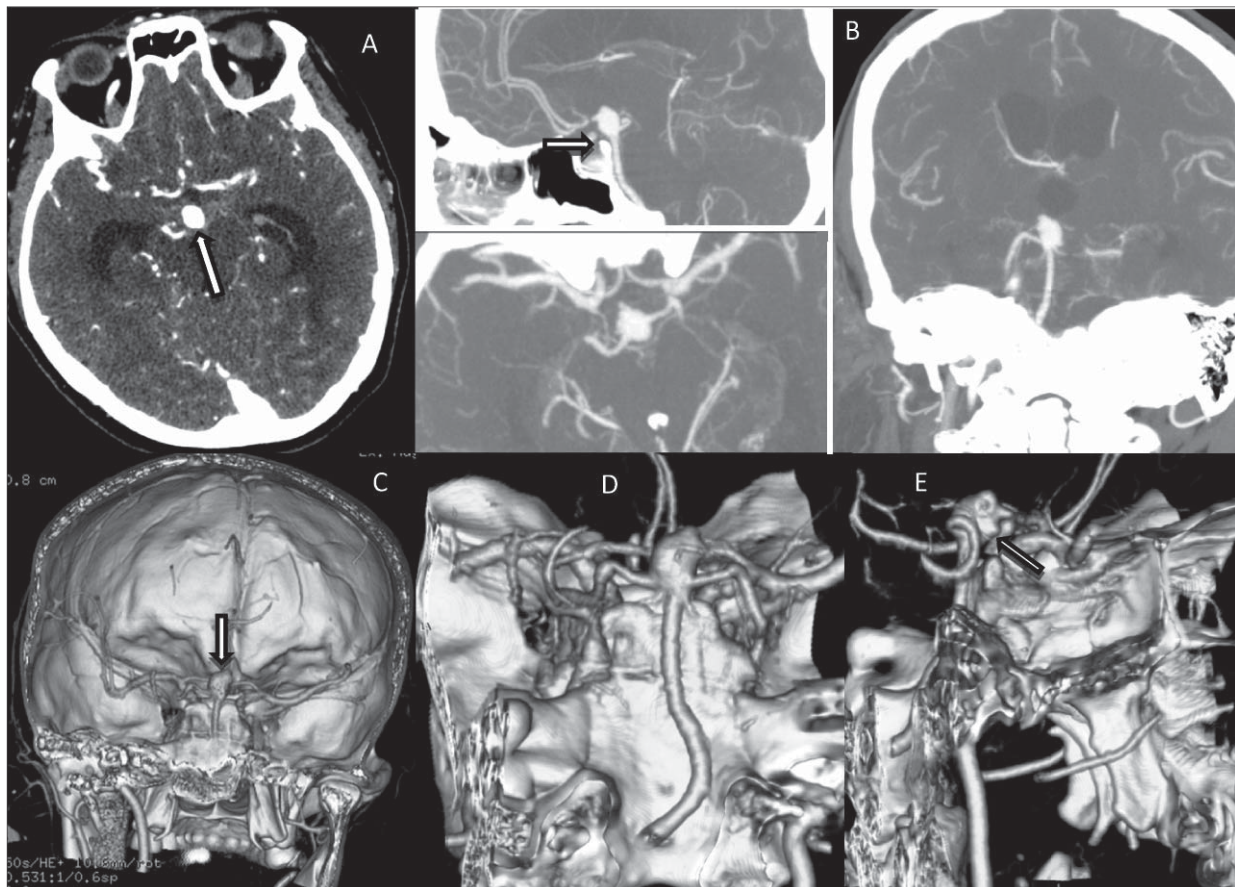


Fig. 6 F, 57 ani. Aneurism sacular cu configurație complexă a arterei bazilare. A – ACT axial: forma aneurismului se apreciază incorect drept ovoidală (săgeată). B – ACT PIM: vizualizare excelentă a formei complexe, polilobulate a aneurismului, vectorului aneurismal, colului larg al aneurismului; se evidențiază relația aneurismului cu dorsumul selar (săgeată). C, D, E – ACT RV-3D: apreciere detaliată a microlobulelor secundare pe conturul anterior al sacului aneurismal (săgeți).

Fig. 6 F, 57 y.o. Saccular aneurysm with a complex configuration of the basilar artery. A – axial CTA: the aneurysm shape is wrongly considered to be ovoid (arrow). B – CTA MIP: an excellent view of the complex, polylobulated shape of the aneurysm, of its vector and its enlarged collum; the contact between the aneurysm and dorsum sellae is evident (arrow). C, D, E – CTA 3D-VR: detailed evaluation of the secondary microlobules on the anterior outline of the aneurysmal sac (arrows).

confirmat intraoperatoriu (cu excepția aneurismelor trombozate) la pacienții care s-au tratat neurochirurgical deschis (clipsarea microchirurgicală – la 100 de pacienți, ligaturarea hunteriană – la 6 pacienți și by-pass-ul intra-extracranian – la 1 pacient). Au corelat nu numai forma generală a aneurismului, dar și configurația, localizarea topografică în spațiul 3D anatomic, direcția vectorului aneurismal, numărul și poziția lobulilor secundari (convexități suplimentare pe suprafața sacului aneurismal), complexitatea formei tridimensionale. Diferența dintre rata depistării diferitor forme a aneurismelor la ACT axială și PIM, comparativ cu ACT RV-3D, este determinată de imposibilitatea de estimare corectă a formei complexe a obiectului tridimensional pe imaginile bidimensionale (ACT axial și ACT PIM). Vizualizarea vasospasmului la ACT PIM, în majoritatea absolută a cazurilor, era medie (comparativ cu vizualizarea excelentă pe reconstrucții RV-3D). Faptul se explică prin creșterea insuficientă a densității lumenului vascular spasmata la introducerea agentului de contrast iodat, în asocieră cu efectul volumului parțial a structurii vasculare subțiate

fect of the thinned vascular structure (due to spasm) and very small diameter (millimetric or submillimetric). Nevertheless, MIP visualization is superior to axial CTA due to a combination of factors: visualization of the entire arterial path and the possibility of selective manipulation in the desired planes.

CTA MIP reconstruction technique is an algorithm for visualizing pixels with maximum luminosity, that, however, has a limited utility in cerebral CTA. This fact is caused by greater attenuation of the skull, compared to intracranial arteries; impossibility to discover small aneurysms and clear description of their relation to adjacent arteries; possibility to use only 10% of the information contained in a given volume [4, 8, 9].

Calcifications of the aneurysmal wall are mostly seen in giant aneurysms with cloths; these aneurysms jeopardize the surgical intervention and sometimes it is impossible to apply the vascular clip. Out of 140 patients from our study, calcification of the aneurysmal wall was found in 5 cases – an insufficient number to make statistical conclusions. On CTA MIP images, excellent visualization of calcifications was attested

(din cauza spasmului) și cu diametru foarte mic (milimetric sau submilimetric). Totuși, vizualizarea PIM este superioară ACT axial, din cauza combinației de factori: vizualizarea întregului traiect arterial și posibilității de manipulare selectivă cu planurile necesare.

Tehnica de reconstrucție ACT PIM este un algoritm pentru vizualizarea pixelilor cu luminozitate maximă, care, cu toate acestea, are o utilitate limitată în ACT cerebrală. Faptul este cauzat de atenuarea mai mare a craniului, comparativ cu arterele intracraniene, imposibilității depistării aneurismelor mici și descrierii clare a relațiilor acestora cu arterele adiacente, posibilității utilizării doar a 10% din informațiile conținute într-un volum dat [4, 8, 9].

Calcificatele peretelui aneurismal se constată, mai des, la aneurisme gigante și trombozate; ele complică substanțial intervenția neurochirurgicală deschisă, uneori cu imposibilitatea aplicării clipsului vascular. Din totalul de 140 de pacienți din studiul nostru, calcifierea peretelui aneurismal a fost constatată doar în 5 cazuri – număr insuficient pentru formularea unor concluzii de ordin statistic. Pe imaginile ACT PIM, vizualizarea excelentă a calcifierilor a fost constatată în 4 din cele 5 cazuri înregistrate. Într-un caz, calcinatul nu a fost evidențiat la ACT PIM (rezultat fals-negativ), pentru că a fost suprapus pe structurile hiperdense ale masivului osos al bazei craniului al unui pacient cu aneurism gigant al segmentului intracranio-dal al arterei carotide interne. Pentru aprecierea mai exactă a posibilităților metodelor de reconstrucție ACT în diagnosticul calcificatelor aneurismale, sunt necesare studii suplimentare pe eșantioane mai mari de pacienți cu aneurisme gigante.

Deoarece structurile osoase fac aneurismele obscure, PIM a fost prima imagine obținută automat, prin utilizarea aplicației pentru eliminarea osului fără postprocesare manuală. Eliminarea selectivă din imagine a structurilor osoase poate îmbunătăți descrierea aneurismelor intracerebrale [7].

Raportul dintre structurile osoase și sacul aneurismal s-a vizualizat excelent la ACT PIM și RV-3D datorită posibilităților largi de manipulare cu planurile de vizualizare în spațiul tridimensional.

Tehnica de reformatare PIM este superioară tehnicii RMP în capacitatea de a sublinia mai complet formele individuale ale arterelor, însă este echivalentă cu RV-3D. În vizualizarea calcificatelor parietale, tehnica PIM, de asemenea, este superioară tehnicilor RMP și RV-3D, prin determinarea mai exactă a formei plăcuțelor de calcificate în raport cu lumenul vascular, datorită selectării pixelilor cu un prag mai mare de luminozitate [4, 6]. Imaginile PIM au fost semnificativ superioare imaginilor RMP în delimitarea tuturor arterelor extracraniene și celor intracraniene, a segmentelor arteriale, a sinusului cavernos și venelor cerebrale interne [6]. Nu au fost constatate diferențe semnificative dintre imaginile PIM și RMP pentru vasele mari, pentru evaluarea vizuală a contrastului vascular sau impactul artefactelor de imagine [6].

Raportul dintre vasul matern, ramificațiile arteriale adiacente, evidențierea ramurilor mici, eferente din sacul/colul aneurismal, reprezintă unul dintre cei mai importanți parametri pentru planificarea, realizarea și pronosticul intervenției chirurgicale deschise. Alt parametru de importanță majoră pentru neurochirurgia vasculară este relația aneurismului

in 4 out of 5 cases. In one case, the calcification has not been seen on CTA MIP (false-negative result), because it was overlaid with the hyperdense bone tissue of the skull base of a patient with a giant aneurysm of the intracranial segment of the internal carotid artery. For better appreciation of the possibilities of the CTA reconstruction methods in diagnostics of aneurysmal calcifications further studies are necessary, on large groups of patients with giant aneurysms.

Because of the fact that bones make aneurysms obscure, MIP was the first image obtained automatically using the application that eliminates the bone without manual post processing. Manual selective elimination of the bone could improve aneurysm description [7].

Relationship between bone structures and aneurysmal sac was excellently visualized at CTA MIP and 3D-VR thanks to great possibilities of manipulation with planes of visualization in three-dimensional space.

MIP reconstruction technique is superior to MPR regarding the highlighting the individual shapes of the arteries, but is equivalent to 3D-VR. MIP technique is superior to MPR and 3D-VR in visualizing wall calcifications; it can determine exactly the shape of the calcification in relation with the vascular lumen, through its possibility to select pixels with higher luminosity [4, 6]. MIP images were significantly superior to MPR images in delimitation of extra and intra cranial arteries, arterial segments, cavernous sinus and internal cerebral veins [6].

The relationship between the mother-vessel, adjacent arterial ramifications and small efferent vessels from the sac/neck of the aneurysm, represents one of the most important parameters for planning, performing and establishing the prognosis of the surgery. Another parameter of great importance in vascular neurosurgery is the relationship of the aneurysm with the anatomical structure of the cavernous sinus. In our study, in most of the cases, CTA MIP visualization was medium for appreciation of fine arterial structures adjacent to the aneurysm, as well as for determining the relationship between the aneurysm and the cavernous sinus. The explanation for this consists in: small vascular structures participate in the image forming and are frequently hidden under hyper dense overlaid structures that are best highlighted through CTA MIP, compared to axial CTA and 3D-VR.

Another important parameter, which influences the quality of angiographic images on computed tomography, is the "partial volume effect" artifact. Partial volume artifact is characterized by blurred contours. Partial volume effect appears when small structures, with different density, don't occupy the whole thickness of a section (for example, when a section contains only a part of the aneurysm, its contour will be poorly delimited). This happens because one voxel cannot record density differences. When attenuation is not homogenous in a voxel, the scanner remakes the voxel with medium values, homogenized in Hounsfield Units. As a result, small aneurysms lose their clarity. The artifact is more evident in MIP images, which is why; small aneurysms must be analyzed in axial slices. This artifact produces difficulties in detailed analysis of small vascular structures (micro-aneurysms, contact between aneurysm and perforated arteries, localization of submillimet-

cu structurile anatomice adiacente ale sinusului cavernos. În studiul nostru, în majoritatea cazurilor, vizualizarea ACT PIM era medie atât pentru aprecierea structurilor fine arteriale, adiacente aneurismului, cât și pentru stabilirea relației dintre aneurism și sinusul cavernos. Explicația este că structurile vasculare mici participă în formarea imaginii și sunt foarte des ascunse sub structurile hiperdense suprapuse, evidențiate cel mai bine la ACT PIM, comparativ cu ACT axial și RV-3D.

Alt parametru foarte important, care influențează calitatea imaginilor angiografice la tomografia computerizată, este artefactul „efectului de volum parțial”. Artefactul volumului parțial se caracterizează prin contururi estompate. Efectul de volum parțial apare atunci când structurile mici, de densitate diferită, nu ocupă toată grosimea unei secțiuni (de ex., atunci când o secțiune cuprinde doar o parte a unui aneurism, marginile acestuia vor fi slab delimitate). Aceasta, deoarece nu pot fi înregistrate diferențe de densitate într-un voxel. Când atenuarea într-un voxel este neomogenă, scannerul reconstruiește voxelul cu valori medii omogenizate de Unități Hounsfield. În rezultat, are loc pierderea clarității conturilor aneurismelor mici. Artefactul este mai accentuat în imaginile PIM, în consecință, contururile și dimensiunile aneurismelor mici trebuie să fie analizate, neapărat, la secțiuni axiale. Artefactul dat produce dificultăți în analiza detaliată a structurilor vasculare mici (micro-anevrisme, contactul aneurismului cu arterele perforante, localizarea vaselor submilimetrice în regiunea sacului aneurismal), prezența cărora a fost întotdeauna verificată pe ACT axial.

În studiul nostru, la majoritatea pacienților, au fost înregistrate asocierea aneurismului poligonului Willis cu modificările cerebrale secundare și/sau concomitente (HSA, HIV, AVC ischemic și hemoragic acut, subacut și cronic), ce are importanță esențială în planificarea intervenției neurochirurgicale deschise. În structura analizei ACT la pacienții cu aneurism intracerebral, este foarte importantă nu doar vizualizarea, localizarea și măsurarea modificărilor cerebrale asociate, dar și stabilirea relației lor cu aneurismul. Toate modificările cerebrale pot fi remarcate simultan cu vizualizarea aneurismului doar la CT axial, pentru că la CT PIM acestea, de fapt, ca și toate țesuturile moi, sunt șterse și suprapuse cu structurile localizate mai cranial și mai caudal, iar la CT 3D – sunt excluse din formarea imaginii tridimensionale vasculare.

Așadar, pentru aprecierea raportului aneurismului cu modificările cerebrale secundare și concomitente, enumerate anterior, imaginile PIM nu au arătat eficiență înaltă, prin urmare, trebuie analizate și imaginile ACT axiale.

În aprecierea eficacității clipsării microneurochirurgicale a aneurismului intracranian, poziției clipsului pe colul aneurismal și excluderii aneurismului din circuit sanguin, dificultatea cea mai pronunțată este generată de artefactul metalic. Structurile vasculare, adiacente clipsului aplicat, se vizualizau clar, mai frecvent la examenul ACT 3D. Imaginile PIM au vizualizat cu dificultate structurile vasculare, adiacente clipsului, dar fără pierdere locală sau difuză a vizibilității vasculare. Pierderea locală sau difuză a vizualizării structurilor vasculare s-a stabilit, mai frecvent, la examenul CT axial, comparativ cu CT PIM și cu CT 3D.

Cu toate că aneurismul trombozat a fost înregistrat doar în 9 (6,4%) cazuri, e de menționat că, produce dificultăți deose-

ric vessels in the region of the aneurysmal sac), that has been always verified on axial CTA.

In our study, most of the patients had an association between aneurysm of the Willis polygon and secondary and/or concomitant cerebral modifications (subarachnoid hemorrhage, intraventricular hemorrhage, ischemic stroke, acute / subacute / chronic hemorrhagic stroke), that play an essential role in planning of open neurosurgeries. During CTA analysis of patients with aneurysms, not only visualization, localization and measurement of cerebral modifications are important, but also defining their relation with the aneurysm as well. All cerebral modifications can be remarked simultaneously with the visualization of the aneurysm only at axial CT, because in MIP CT images, soft tissues appear blurred and are overlaid with tissue situated more cranially and caudally, and in 3D CT they are excluded from the formation of the three-dimensional vascular image.

Therefore, in order to appreciate the relationship of the aneurysm with secondary cerebral modifications and concomitant modifications mentioned above, MIP images have not shown high efficiency, which is why axial CTA must be analyzed as well.

During appreciation of the efficiency of the micro-neurosurgical clipping of the aneurysm, the position of the clip on the aneurysm neck and exclusion of the aneurysm from the blood circuit, the biggest difficulty represents the metallic artifact. Vascular structures, adjacent to the metal clip, were clearly visualized on 3D CTA. MIP images visualized poorly vascular structures adjacent to the metal clip, but they did not lose local or diffuse vascular visibility. Local or diffuse loss of vascular visualization was attested more frequently in axial CT, compared to MIP CT and 3D CT.

Although clothed aneurysm was registered only in 9 cases (6.4%), this fact produces outstanding difficulties in diagnosing, analyzing and operating. Uncalcified cloth masses are hypodense and do not represent a substrate for 3D image formation that is why, detection, size determination and localization of the intra-aneurysmal cloth was not possible with 3D CT. In axial CT, in most of the cases, visibility of the cloth was medium due to impossible exact estimation of the entire volume and cloth localization in different slices. Excellent visualization was attested in most of the cases with MIP CTA. Therefore, attesting, size determination, localization and shape appreciation of the intraluminal aneurysmal cloth must be primarily made with MIP CTA.

The results of the study confirm the fact that MIP images must be the leading technique of reconstruction and must be included in the protocol of standard analysis of CTA for visualization of cervical and cranial arteries. MIP images, 3D-RV and source images play an important role in visualization of intracerebral aneurysms.

Conclusions

1) MIP images must be the leading technique of reconstruction and must be included in the protocol of standard analysis of CTA for visualization of cervical and cranial arteries.

2) MIP images, 3D-RV and source images must be used al-

bite pentru diagnostic, analiză și intervenție chirurgicală. Masele trombotice necalcificate sunt hipodense și nu constituie substrat pentru formarea imaginii 3D, de aceea depistarea și determinarea dimensiunilor, precum și localizarea trombozei intraanevrismale, nu a fost posibilă în toate cazurile la CT 3D. La CT axial, în majoritatea cazurilor, vizibilitatea trombusului intraluminal era medie, din cauza imposibilității estimării corecte a întregului volum și a localizării trombului în diferite planuri. O vizualizare excelentă a fost înregistrată, în majoritatea cazurilor, la ACT PIM. Așadar, depistarea, determinarea dimensiunii, localizării și formei trombului anevrismal intraluminal trebuie efectuată, în primul rând, la ACT PIM.

Rezultatele studiului nostru confirmă faptul că imaginile PIM trebuie să fie tehnica de reconstrucție primară a imaginilor și aceasta trebuie inclusă în protocolul de analiză standard al ACT pentru vizualizarea arterelor cervicocraniene. Imaginile RV-3D, împreună cu cele PIM și imaginile-sursă, au un rol important în vizualizarea anevrismelor intracerebrale.

Concluzii

1) Imaginile proiecției de intensitate maximă trebuie să fie tehnica de reconstrucție primară și necesită a fi incluse în protocolul de analiză standard a angiografiei prin tomografie computerizată pentru estimarea arterelor cervicocraniene.

2) Imaginile-sursă, împreună cu cele PIM și RV-3D, trebuie utilizate în ansamblu pentru vizualizarea și caracterizarea exactă a anevrismelor cerebrale ale vaselor poligonului Willis.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa unui conflict de interes financiar sau non-financiar.

Contribuția autorilor

MA a efectuat colectarea și analiza datelor de postprocesare, a realizat imaginile, a interpretat rezultatele, a formulat concluziile, a scris manuscrisul. TP a efectuat elaborarea design-ului studiului, realizarea tehnică a investigațiilor și a interpretat datele tomografice primare.

Referințe / references

1. Cody D. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in CT. Image processing in CT. *Radiographics*, 2002; 22 (5): 1255-1268.
2. Takhtani D. CT neuroangiography: a glance at the common pitfalls and their prevention. *Am J Roentgenol*, 2005; 185 (3): 772-783.
3. Menke J., Larsen J., Kallenberg K. Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: meta-analysis. *Ann Neurol*, 2011; 69 (4): 646-654.
4. Sparacia G., Bencivinni F., Banco A. *et al.* Imaging processing for CT angiography of the cervicocranial arteries: evaluation of reformatting technique. *Radiol Med*, 2007; 112 (2): 224-238.
5. Mehra M., Spilberg G., Gounis M. *et al.* Intracranial aneurysms: clinical assessment and treatment options. *Stud Mechanobiol Tissue Eng Biomater*, 2011; 7: 331-372.
6. Ertl-Wagner B., Bruening R., Blume J. *et al.* Relative value of sliding-thin-slab multiplanar reformations and sliding-thin-slab maximum intensity projections as reformatting techniques in multisection CT angiography of the cervicocranial vessels. *Am J Neuroradiol*, 2006; 27 (1): 107-113.
7. Hwang S., Kwak H., Han Y. *et al.* Detection of intracranial aneurysms using three-dimensional multidetector-row CT angiography: is bone subtraction necessary? *Eur J Radiol*, 2011; 79 (2): e18-e23.
8. Tomandl B., Köstner N., Schempershofe M. *et al.* CT angiography of intracranial aneurysms: a focus on postprocessing. *Radiographics*, 2004; 24 (3): 637-655.
9. Lell M., Anders K., Uder M. *et al.* New techniques in CT angiography. *Radiographics*, 2006, 26 (1): S45-62.
10. Krylov V., Klimov A., Polunina N. Characteristics of the morphology, clinical features, diagnosis, and treatment of patients with giant aneurysms of the brain vessels. *Neurosci Behav Physiol*, 2012; 42 (9): 980-987.
11. Lu H. T., Tan H. Q., Gu B. X. *et al.* Risk factors for multiple intracranial aneurysms rupture: a retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013; 115 (6): 690-694.
12. Hayashida E., Sasao A., Hirai T. *et al.* Can sufficient preoperative information of intracranial aneurysms be obtained by using 320-row detector CT angiography alone? *Jpn J Radiol*, 2013; 31 (9): 600-607.

together in order to visualize and exactly characterize cerebral aneurysms of the Willis polygon.

Declaration of conflicts of interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interests.

Author's contributions

MA collected and analyzed post processing data, made the images, read the results, formulated conclusions, wrote the manuscript. TP elaborated the design of the study, made the technical investigations and interpreted primary tomography data.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Algoritm de diagnostic și tratament al sindromului Gilles de la Tourette și tulburării de ticuri, adaptat pentru Republica Moldova: sinteză de literatură

Valeria Sajin^{1,2*}, Stela Odobescu¹, Ion Moldovanu¹

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Republica Moldova;

²Departamentul de Tulburări de Mișcare și Neuropsihiatrie Pediatrică și Adultă, Institutul de Neurogenetică, Universitatea din Lübeck, Germania.

Autor corespondent:

Valeria Sajin, doctorand

Departamentul de Tulburări de Mișcare și Neuropsihiatrie Pediatrică și Adultă
Institutul de Neurogenetică, Universitatea din Lübeck
str. Maria Goeppert, 1, Lübeck, 23562, Germania
email: email0601@gmail.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Mecanismul concret al apariției ticurilor, deocamdată, nu este clar, se cunoaște că ele reflectă disfuncția de maturizare a creierului. Deoarece multe medicamente, tradițional folosite în RM pentru tratamentul SGT, din diverse cauze nu mai sunt recomandate cu acest scop, este necesar de a adapta recomandările internaționale contemporane la posibilitățile locale.

Ipoteza de cercetare

Analiza calitativă a metodelor contemporane de diagnostic și tratament al Sindromului Gilles de la Tourette și a ticurilor, descrise în literatură, cu evaluarea disponibilității acestora în Republica Moldova și propunerea unui algoritm de diagnostic și tratament, adaptat condițiilor locale.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

La momentul actual în RM nu există niciun ghid oficial de diagnostic și tratament al sindromului Gilles de la Tourette și/sau a ticurilor. Deseori pentru diagnosticarea lor se utilizează examinări inutile și costisitoare. Sunt analizate calitativ recomandările internaționale referitoare la managementul ticurilor, cu adaptarea lor la posibilitățile din RM.

Rezumat

Introducere. În ultimii ani s-a confirmat prevalența înaltă în populația pediatrică și adultă a tulburării de ticuri și al sindromului Gilles de la Tourette (SGT). Deoarece, deocamdată, nu există niciun tratament definitiv al ticurilor, iar toate metodele terapeutice doar le reduc temporar, este necesar de apreciat raportul dintre risc și beneficiu pentru fiecare paci-

REVIEW ARTICLE

Algorithm of diagnosis and treatment of Gilles de la Tourette syndrome and tic disorder, adapted for the Republic of Moldova: a review

Valeria Sajin^{1,2*}, Stela Odobescu¹, Ion Moldovanu¹

¹Institute of Neurology and Neurosurgery, Chisinau, Republic of Moldova;

²Paediatric and Adult Movement Disorders and Neuropsychiatry Department, Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Germany.

Correspondent author:

Valeria Sajin, PhD fellow

Department of the Paediatric and Adult Movement Disorders and Neuropsychiatry Department
Institute of Neurogenetics, University of Lübeck
1, Maria Goeppert-str, Lübeck, 23562, Germany
e-mail: email0601@gmail.com

What is not known yet, about the topic

The etiopathogenesis of tics is not totally clear yet; although it is already known; that tics reflect the neurodevelopmental disorder. Many medications traditionally used in RM for the treatment of GTS are not any longer recommended for this purpose, and it is necessary to adapt the international guidelines to the local possibilities.

Research purpose

To perform a qualitative analysis of the contemporary methods of diagnosis and treatment of the Gilles de la Tourette syndrome and tic disorder, described in the current literature, and to evaluate their disponibility in the Republic of Moldova, as well to elaborate an algorithm of diagnosis and treatment, adjusted to the local conditions.

Article's added novelty on this scientific topic

Currently there is no official guide of diagnosis and treatment of Gilles de la Tourette syndrome and/or tics in RM. Expensive but useless examinations are frequently suggested or administered for the tics' diagnosis. This article qualitatively analyses the international recommendations referred to the management of tics; and adapts them to the possibilities in RM.

Abstract

Introduction. In the last years, a high prevalence of the tic disorder and Gilles de la Tourette syndrome (GTS) in the paediatric and adult population was confirmed. The available therapies can just temporarily suppress the tics, but not eliminate them altogether, which implies a strict individual assessment of the risks and benefits for every patient. Recent

ent. Studiile științifice recente au confirmat eficiența unor opțiuni diagnostice și terapeutice ale ticurilor și au suprimat altele. Astfel, a apărut necesitatea de a studia calitativ și de a adapta recomandările contemporane existente la condițiile și posibilitățile actuale ale Republicii Moldova (RM).

Material și metode. În baza de date *PubMed* au fost găsite ghidurile existente de diagnostic și tratament al tulburării de ticuri și SGT. Ulterior, s-a efectuat căutarea după cuvintele cheie „*Tourette diagnosis*“, „*Tourette treatment*“, „*tic diagnosis*“ sau „*tic treatment*“ printre articolele publicate după 2011. Disponibilitatea pe teritoriul RM a medicamentelor recomandate de ghidurile internaționale a fost verificată prin intermediul site-ului Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din RM. Informația finală a inclus analiza calitativă și sinteza recomandărilor, cu adaptarea lor la condițiile și posibilitățile din Republica Moldova.

Rezultate. În majoritatea cazurilor diagnosticul ticurilor este posibil de stabilit doar pe baza observației clinice, investigațiile paraclinice nefiind, în acest caz, necesare. Este extrem de importantă selecția pacienților cu ticuri care nu necesită tratament, ci doar monitorizare și informare. Există trei metode terapeutice ale ticurilor: comportamentală, farmacologică (în special, clonidina, neurolepticele atipice și benzamidele, în doze mici) și, în cazuri particulare, cea neurochirurgicală (stimularea cerebrală profundă). Primele două metode sunt accesibile în RM. Eficiența altor metode de tratament ale ticurilor nu a fost confirmată. O atenție particulară se acordă managementului comorbidităților specifice ale SGT și ticurilor.

Concluzii. Diagnosticul ticurilor se bazează pe cunoașterea manifestării lor clinice și culegerea minuțioasă a anamnezei. Doar unii pacienți cu ticuri necesită tratament, însă toți dintre ei trebuie să fie informați despre natura ticurilor, cauzele și evoluția acestora. Terapia comportamentală poate fi utilă pentru o parte dintre pacienți, pe când pentru alții poate fi mai convenabilă cea medicamentoasă sau combinația lor.

Cuvinte cheie: ticuri, sindromul Gilles de la Tourette, diagnostic, tratament.

Introducere

Ticurile sunt niște mișcări sau vocalizări bruște, rapide, recurente, aritmice, cu o frecvență, tip și intensitate variabile, care apar de obicei în salve și sunt efectuate fără vreun scop particular [1]. Ticurile pot fi motorii și vocale (fonice).

Sindromul Gilles de la Tourette (SGT) reprezintă o combinație a multiplelor ticuri motorii cu cel puțin unul vocal, debutul ticurilor survenind înainte de vârsta de 18 ani, iar durata lor depășind 12 luni. Intensitatea ticurilor în SGT poate fi variabilă – unii pacienți pe parcursul vieții pot avea doar ticuri ușoare, alții – doar ticuri violente, ceilalți pot prezenta combinația de ticuri de diferită intensitate.

Prevalența SGT, deși subestimată în trecut, este destul de înaltă, constituind 0,3-1% din populație, în dependență de grupul de vârstă inclus în studiul epidemiologic: în medie, aproximativ 1-2% la copii și 0,3-0,5% la adulți [1-4]. Prevalența doar a ticurilor cronice motorii și a celor vocale este de aproximativ 3-4% în populația generală (adulți și copii) [5]. Ticurile tranzi-

scientific studies confirmed the efficiency of some diagnostic and therapeutic options; and refuted other options. Thus, a qualitative analysis and adjustment of the contemporary recommendations to the actual conditions and possibilities of the Republic of Moldova (RM) is required.

Material and methods. All the guidelines for the diagnosis and treatment of GTS and tic disorders were found in the *PubMed* database. Afterwards, the articles containing the keywords „*Tourette diagnosis*“, „*Tourette treatment*“, „*tic diagnosis*“ or „*tic treatment*“ and published after 2011 were selected. The availability in RM of the medications recommended by the international guidelines was verified on the official site of the Medicines Agency and Medical Devices of RM. The final text included the qualitative analysis and synthesis of the recommendations adapted to the conditions and possibilities of RM.

Results. The diagnosis of tics needs only clinical observation, and usually other investigations are not indicated. It is extremely important to identify patients whose tics do not need treatment, but still require monitoring and informing about their nature. There are three therapeutic methods directed against tics: behavioural therapy, pharmacotherapy (low-dosed clonidine, atypical neuroleptics, benzamides), and, in some particular cases, neurosurgical approach (deep brain stimulation). The first two methods are available in RM. The efficiency of other tics treatment has been not confirmed yet. A particular attention is paid to the management of the specific comorbidities of GTS and tics.

Conclusions. The diagnosis of tics is based on the recognition of their clinical manifestations and minacious anamnesis. Only some patients with tics need treatment, but all of them should be informed about the tics' nature, causes and evolution. The behavioural therapy could be effective in some patients, while in others, pharmacotherapy or a combination of both would be more convenient.

Key words: tics, Gilles de la Tourette syndrome, diagnosis, treatment.

Introduction

Tics are sudden, rapid, recurrent, and arrhythmic movements and vocalizations, which vary in frequency, type and intensity, usually appear in bouts, and are performed without any specific purpose [1]. Tics can be motor and vocal (phonic).

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a combination of the multiple motor tics with at least one vocal tic, starting before the age of 18 and persisting for more than 12 months. The intensity of the tics in GTS can widely vary from mild tics in some patients to violent tics or even a combination of tics of different intensities in other patients.

The prevalence of GTS, although previously underestimated, is relatively high. GTS is present in almost 0.3-1% of the population. The prevalence varies according to the studied age group: GTS is found in about 1-2% of children and 0.3-0.5% of adults [1-4]. The prevalence of only chronic motor and of only vocal tics is of about 3-4% among the general popu-

torii, cu rezoluție rapidă spontană, se întâlnesc la aproximativ 20% din populația pediatrică [6]. Ticurile sunt mult mai frecvent întâlnite la copii în comparație cu adulții și sunt mai des observate la persoanele de sex masculin (raportul băieți:fete de aproximativ 3-4:1) [1].

Prevalența exactă a ticurilor în Republica Moldova nu este cunoscută la moment, însă rezultatele studiului-screening la copiii de vârstă preșcolară indică una de 2,05% [7].

Ticurile reprezintă o manifestare a tulburării de dezvoltare neuronală, fiind o afecțiune cu baza etiopatogenică neurologică [1]. Deși există multe cazuri de ticuri primare pure, fără comorbidități, deseori ticurile sunt asociate cu unele afecțiuni psihiatrice, precum ar fi tulburarea hiperkinetică de deficit de atenție (THDA; l. engl. *attention-deficit/hyperactivity disorder* – ADHD) și tulburarea obsesiv-compulsivă a personalității (TOC; l. engl. *obsessive-compulsive disorder* – OCD) [1].

Diagnosticul corect al ticurilor este elementul-cheie al managementului lor adecvat. Abordarea terapeutică a ticurilor trebuie să fie adaptată la intensitatea lor, gradul de afectare a calității vieții pacientului și prezența sau absența comorbidităților. În unele cazuri nu ticurile, ci comorbiditățile trebuie să fie ținta majoră a tratamentului.

Baza etiopatologică a ticurilor o constituie modificările la nivelul ganglionilor bazali și ale conexiunilor acestora (circuitele cortico-striato-talamo-corticale) [8] survenite în timpul dezvoltării și maturizării neuronale cerebrale. Ticurile sunt manifestarea disfuncției la nivelul diferitor neuromediatori: dopaminei, acidului gamma-amino-butiric, glutamatului, serotoninei etc.

În prezent, nu există niciun tratament ce ar elimina ticurile odată și pentru totdeauna. În același timp, ticurile fluctuează spontan: uneori ele se intensifică, alteori diminuează sau chiar dispar pe un timp mai îndelungat, fără vreo cauză aparentă. La majoritatea pacienților ticurile dispar de sine stătător spre vârsta de 18-20 de ani. Deci, în cazul ticurilor ușoare, care nu afectează semnificativ calitatea vieții pacientului, ele nu necesită nici un tratament. Medicamentele, care acționează asupra receptorilor neuromediatorilor implicați în generarea ticurilor, pot fi utilizate pentru a suprima exacerbările acestora. Deoarece medicamentele respective au efecte adverse considerabile, decizia de a iniția tratamentul trebuie să fie luată în mod individual.

Pe baza proprietății ticurilor de a fi suprimate voluntar pe un timp scurt, au apărut strategiile comportamentale particulare, care facilitează această supresiune temporară. SGT nu este cauzat de reacții psihoemoționale, însă ticurile deja existente sunt majorate în condiții de stres, oboseală, excitare [9]. Metodele de relaxare pot diminua intensitatea ticurilor.

Diagnosticul și tratamentul ticurilor au fost și sunt subiectele cercetărilor științifice aprofundate. Datele multiplelor studii deja au confirmat unele ipoteze și au respins altele. Au apărut medicamente noi, care au mai puține efecte adverse. Însă nu toate opțiunile moderne de tratament ale ticurilor sunt accesibile în Republica Moldova, limitând posibilitățile medicilor și ale pacienților. Din aceste motive, un algoritm de diagnostic și tratament al ticurilor adaptat la condițiile autohtone este foarte necesar și oportun.

lation (adults and children) [5]. The transient tics; with the spontan rapid resolution, are found in approximately 20% of the paediatric population [6]. Tics are more common in children compared to the adults and affect boys more frequently than girls (the ratio boys: girls of about 3-4:1) [1].

The exact prevalence of tics in the Republic of Moldova is not known yet, but the results of the screening study in children of the preschool age show that 2.05% of them had tics [7].

Tics represent a neurodevelopmental disorder with a neurologic background [1]. Although there are a lot of cases of primary tics without comorbidities, tics are often coexistent with some psychiatric disorders as *attention-deficit/hyperactivity disorder* (ADHD) and *obsessive-compulsive disorder* (OCD) [1].

The right diagnosis of tics is the key element of their adequate treatment. The therapeutical approach to tics should be adapted to their intensity, the degree of the impact of the patient's quality of life and to the presence or absence of the comorbidities. In some cases, it is not tics but comorbidities that should be the major goal of the treatment.

The etiopathologic basis of tics includes changes in the basal ganglia and their connections (cortico-striato-thalamo-cortical circuits) [8] during the development and maturation of the brain. Tics are due to the dysfunction at the level of different neuromediators: dopamine, gamma-aminobutyric acid, glutamate, serotonin etc.

There is no treatment yet that would definitely eliminate tics forever. At the same time, tics fluctuate spontaneously: they can increase, decrease, or even disappear for some time; without any explicit cause. The majority of patients become tic-free at the age of 18-20. Therefore, if the tics are mild and do not affect the quality of the patient's life significantly, they do not need any treatment. Tics are temporarily suppressed by the drugs that act on the receptors of the neuromediators implied in the tics' generation. However, these medications have some considerable side effects, and the decision of treatment should be taken in each case individually.

Tics can be voluntarily suppressed for a short time. This characteristic was used to develop particular behavioural strategies that facilitate this temporary suppression. GTS is not caused by the psychoemotional reactions, but the already existing tics can be increased by stress, tiredness, and excitement [9]. Their intensity could be decreased by the relaxation techniques.

The ways of diagnosis and treatment of tics have been the subject of the deep exploration during the last years. The data of multiple studies have already confirmed some hypotheses and contradicted the others. New drugs with fewer side effects were developed. However, the lack of some of the treatment options in RM significantly limits the possibilities of physicians and patients with tics. Therefore, an algorithm of diagnosis and treatment adjusted to the autochthonous conditions is required.

Material și metode

Inițial, a fost efectuată căutarea după cuvintele cheie „*Tourette guidelines*” și „*tic disorder guidelines*” („ghid Tourette” și „ghid tulburare de ticuri”) printre publicațiile de până în martie 2015 din baza de date online PubMed (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite; l. engl. *US National Library of Medicine, National Institute of Health*) [10]. După examinarea titlurilor articolelor găsite, au fost alese acelea, care reprezentau ghidurile oficiale medicale cu indicații de diagnostic și tratament ale tulburării de ticuri și SGT.

Ulterior, în baza de date PubMed, printre publicațiile între 2011 – martie 2015, a fost efectuată căutarea după cuvintele cheie „*Tourette diagnosis*”, „*Tourette treatment*”, „*tic diagnosis*” sau „*tic treatment*” (respectiv: diagnosticul Tourette, tratamentul Tourette, diagnosticul ticurilor, tratamentul ticurilor). Prin includerea specificării „*humans*” („oameni”) au fost excluse datele cercetărilor preclinice. Limita inferioară a intervalului de timp al căutării reiese din data publicării Ghidului clinic european al SGT și tulburării de ticuri [1], care reprezintă o evaluare critică a surselor de valoare publicate până în 2011. Acest ghid a fost creat de către o echipă largă internațională de specialiști în problematica SGT.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni sau particularități diagnostice și terapeutice, au fost consultate surse adiționale de informație. Recomandările diagnostice și farmaceutice au fost examinate din punct de vedere al relevanței și accesibilității lor în condițiile din Republica Moldova (RM). Datele despre disponibilitatea medicamentelor în RM au fost preluate de pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale [11].

Textul final a inclus sinteza recomandărilor, cu crearea algoritmului de diagnostic și tratament al ticurilor adecvat pentru RM.

Rezultate

Prelucrarea informației

În baza de date PubMed au fost identificate ghidul canadian, german și ghidul european de management al SGT și a ticurilor. Ghidul european constă din 4 părți publicate aparte, dintre care prima include prezentarea SGT și abordarea lui diagnostică, iar celelalte 3 părți se referă la tratamentul ticurilor (comportamental, medicamentos, neurochirurgical). Ghidul canadian al SGT, publicat în 2012, constă din 2 părți: tratamentul non-farmacologic și tratamentul farmacologic al ticurilor. Ghidul german din 2012 descrie pe scurt particularitățile clinice și diagnostice ale ticurilor, precum și oportunitățile terapeutice non-farmacologice și farmacologice existente la momentul publicării.

Au fost găsite 819 de articole publicate între anii 2011-2015, care corespundeau criteriilor căutării. După analiza titlurilor, 129 de articole au fost calificate drept probabil relevante pentru tema lucrării date, textul al 113 dintre ele fiind posibil de accesat integral. În bibliografia finală a articolului dat au fost incluse doar cele mai relevante surse dintre aceste 113, în număr de 53. În unele cazuri (de exemplu, în scopul definirii exacte a unor termeni referitori la SGT, precizării

Material and methods

Initially, the search by the key words „*Tourette guidelines*” and „*tic disorder guidelines*” was performed through the publications until March 2015 in the online database PubMed (*US National Library of Medicine, National Institute of Health*) [10]. After the examination of the titles, the papers representing official guidelines for the diagnosis and treatment of the tic disorder and GTS were selected.

Afterwards, the search by the key words „*Tourette diagnosis*”, „*Tourette treatment*”, „*tic diagnosis*” or „*tic treatment*” was performed in the PubMed database through the publications between 2011 – March 2015. The option „*humans*” was active in the search settings to exclude preclinical studies. The inferior timeline limit was adjusted to the time of publication of the European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders [1], a critical evaluation of the valorous sources published until 2011. These guidelines were created by a large international group of specialists in GTS.

To clarify some notions and facts, additional sources of information were consulted. The diagnostic and therapeutic recommendations were assessed from the point of view of their relevance and accessibility in the Republic of Moldova (RM). The disponibility of the drugs in RM was checked on the site of the Medicines Agency and Medical Devices of RM [11].

The final text includes a synthesis of recommendations with an algorithm of diagnosis and treatment of tics adapted for RM.

Results

Processing of the information

In the PubMed database, Canadian, German, and European guidelines for GTS and tics were identified. The European guidelines consist of 4 parts published separately, one of which includes the presentation and diagnostic approach to the GTS, and the remaining 3 parts describe the treatment of tics (the behavioural, pharmacotherapeutic, and neurosurgical approach). The Canadian guidelines for GTS, which were published in 2012, consist of 2 parts: the non-pharmacological treatment and the pharmacological treatment of tics. The German guidelines, which appeared in 2012, shortly describe the clinical and diagnostical particularities of tics, as well as the therapeutic non-pharmacological and pharmacological opportunities, which were present at the moment of publication.

From the total number of articles published between 2011 – 2015, 819 articles corresponded to the search criteria. After the analysis of the titles, 129 articles were qualified as likely relevant for the topic of the present work. The complete text of 113 articles could be accessed.

The final bibliography of the articles includes only the 53 most relevant sources. In some cases (e.g., to define notions referring to GTS, to clarify statistical data, and therapeutic methods or characteristics of some medications), additional literature (including publications before 2011) or internet sites were consulted.

datelor statistice, metodelor terapeutice sau caracteristicilor unor medicamente), a fost necesar de consultat literatura adăugătoare (inclusiv și cea publicată anterior de 2011) sau informația de pe site-uri internet.

Diagnosticul ticurilor

Metoda principală de diagnosticare a ticurilor este observația clinică a simptomelor. În cazul prezentării tipice, este posibil de a diagnostica ticurile fără investigații suplimentare.

Diagnosticul ticurilor se bazează pe criteriile Manualului Diagnostic și Statistic, ediția a 5-a (DSM-5) [12], care prevede:

- *Sindromul Gilles de la Tourette*: (1) combinarea multiplelor ticuri motorii cu cel puțin un tic fonon (vocal), ce au fost prezente în aceeași perioadă de timp, dar nu numai decât concomitent (în același moment); (2) ticurile survin de mai multe ori pe zi (de obicei, în salve), practic în fiecare zi sau intermitent, timp de mai mult de un an; (3) debutul afecțiunii înainte de vârsta de 18 ani; (4) ticurile nu sunt cauzate direct de o altă afecțiune medicală (de ex., boala Huntington sau encefalita virală) sau utilizarea unor substanțe (de ex., stimulenți).
- *Tulburarea persistentă de ticuri motorii sau vocale (ticuri cronice, motorii sau vocale)*: (1) ticuri unice sau multiple motorii sau vocale/fonice, dar nu ambele tipuri la aceeași persoană; (2) ticurile survin de mai multe ori pe zi (de obicei, în salve), practic în fiecare zi sau intermitent, timp de o perioadă de mai mult de un an; (3) debutul afecțiunii înainte de vârsta de 18 ani; (4) ticurile nu sunt cauzate direct de o altă afecțiune medicală (de ex., boala Huntington sau encefalita virală) sau utilizarea unor substanțe (de ex., stimulenți); (5) ticurile nu se includ în criteriile pentru sindromul Tourette.
- *Tulburarea provizorie de tipul ticurilor (ticuri tranzitorii)*: (1) ticurile unice sau multiple motorii sau vocale; (2) frecvența ticurilor poate să se mărească sau să scadă, dar ele vor fi prezente pe o perioadă totală nu mai mult de 12 luni; (3) debutul afecțiunii înainte de vârsta de 18 ani; (4) ticurile nu sunt cauzate direct de o altă afecțiune medicală (de ex., boala Huntington sau encefalita virală) sau de utilizarea unor substanțe (de ex., stimulenți); (5) ticurile nu se includ în criteriile pentru sindromul Tourette sau în cele pentru ticuri cronice.
- *Tulburarea nespecificată de tipul ticurilor (ticuri nespecificate)*: ticurile, ce nu se includ în celelalte grupuri de ticuri (de ex., ticuri ce au apărut după 18 ani, ce persistă mai puțin de 4 săptămâni etc.).
- *Alte ticuri specificate*: se referă la ticuri secundare, cu precizarea cauzei.

Ticurile în clasificatorul DSM-5 sunt incluse în secția „Tulburări de dezvoltare neurală” (l. engl. *Neurodevelopmental Disorders*), categoria „Tulburări motorii” (l. engl. *Motor Disorders*).

De asemenea, există criterii de diagnostic ale tulburării de ticuri și GTS în Clasificarea Internațională a Maladiilor, ediția a 10-a (CIM-10) (l. engl. *International Classification of Diseases, 10th edition – ICD-10*), care sunt similare celor din DSM-5.

Astfel, diagnosticul ticurilor se bazează pe:

Diagnosing tics

The main diagnostic option is the clinical observation of tics. The typical presentation does not need any supplementary investigation.

The diagnosis of tics is based on the criteria of Diagnostic and Statistical Manual, 5th Edition [12] that specifies:

- *Gilles de la Tourette syndrome*: (1) Both multiple motor and at least one vocal tics have been present during illness, although not necessarily concurrently; (2) The tics may wax and wane in frequency but have persisted for more than 1 year since the first tic onset; (3) The onset is before the age of 18; (4) The disturbance is not attributable to the effects of a substance (e.g., cocaine) or another medical condition (e.g., Huntington's disease, post viral encephalitis).
- *Persistent (Chronic) Motor or Vocal Tic Disorder*: (1) Single or multiple motor or vocal tics have been present during illness, but not both motor and vocal; (2) The tics may wax and wane in frequency but have persisted for more than 1 year since the first tic onset; (3) The onset is before the age of 18; (4) The disturbance is not attributable to the effects of a substance (e.g., cocaine) or another medical condition (e.g., Huntington's disease, post viral encephalitis); (5) Criteria have never been met for GTS.
- *Provisional Tic Disorder*: (1) Single or multiple motor and/or vocal tics; (2) The tics have been present for less than 1 year since the first tic onset; (3) The onset is before the age of 18; (4) The disturbance is not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., cocaine) or another medical condition (e.g., Huntington's disease, post viral encephalitis); (5) Criteria have never been met for GTS or persistent (chronic) motor or vocal tic disorder.
- *Non-Specified Tic Disorder*: The tics those are not included in other groups of tics (e.g., the ones that appeared after the age of 18, the ones persisting for less than 4 weeks etc.).
- *Other Specified Tics*: refers to the secondary tics with the specific cause.

The tics in DSM-5 are included in the section „Neurodevelopmental Disorders”, category „Motor Disorders”.

There are also criteria of diagnosis defined by the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10) that are similar to those of DSM-5.

Therefore, the diagnosis of tics is based on:

1. Anamnesis:

Anamnesis is indispensable for the tics' diagnosis because it allows establishing their specific particularities. It is important to collect anamnesis referring not only to the tics, but also to their common comorbidities (ADHD, OCD, and impulse-control disorder) and to ask about the clinical signs of a neurological disorder with secondary tics. The antenatal and hereditary (familial) anamnesis in children is indispensable for the differential diagnosis.

1. Culegerea anamnesticalui:

Anamnesticalul permite stabilirea caracteristicilor specifice ale ticurilor, indispensabile pentru diagnosticul lor. Este extrem de importantă și culegerea detaliată a anamnesticalui ce se referă la simptomatologia ticurilor și a comorbidităților frecvente (THDA, TOC, tulburare de control al impulsurilor), precizarea absenței/prezenței altor simptome neurologice sau cauzelor ticurilor secundare. Pentru diagnosticul diferențial al ticurilor la copii este necesar de precizat istoricul antenatal și cel heredocolateral (familiar).

În timpul discuției cu pacientul se precizează numai de câț [1, 12]:

- Caracteristicile ticurilor (ce fel de ticuri are pacientul, unde sunt localizate, cât de frecvente și cât de puternice sunt);
- Vârsta de debut a simptomatologiei (cel mai frecvent ticurile primare apar între al 5-lea și al 8-lea an de viață), circumstanțele apariției;
- Evoluția ticurilor – exacerbări diurne, diminuarea semnificativă sau absența în timpul somnului, fluctuații în intensitate uneori până la dispariția totală pe un anumit timp (ore, zile, chiar luni), dispariția unor pattern-uri de ticuri și apariția altor;
- Posibilitatea de a suprima voluntar ticurile pe un anumit timp (poate să nu fie posibilă la copiii mici) și apariția senzației neplăcute de presiune internă în timpul supresiunii ticurilor;
- Anamneza heredo-colaterală: deși transmiterea ticurilor este non-mendeliană, iar etiogeneza lor include combinarea factorilor genetici cu cei ai mediului ambiant, membrii de familie ai pacienților deseori pot prezenta ticuri, THDA sau TOC.
- Consecințele fizice ale ticurilor (durere, leziuni etc.) și impactul psihosocial (asupra relațiilor sociale, învățământului, lucrului, somnului ș.a.);
- Evaluarea situației psihosociale intrafamiliale, stării financiare, prezenței conflictelor interpersonale din cauza ticurilor;
- Prezența comorbidităților frecvente ale ticurilor: TOC (obsesii, ritualuri), THDA (tulburare de atenție, hiperactivitate), depresiei, anxietății, tulburării de control al impulsurilor;
- Prezența altor semne clinice patologice (inclusiv neurologice), prezența altor maladii;
- Tratamentul actual și cel administrat în trecut, dozele și eficiența tratamentului.

Diagnosticul de SGT poate fi susținut de scorul așa-numitului Indice de Confidență de Diagnoză al SGT (l. engl. *Diagnostic Confidence Index*) [13].

2. Examinarea fizică:

Examinarea fizică contribuie la stabilirea diagnosticului corect. Ea include examenul general al pacientului (depistarea semnelor altor maladii somatice, dismorfismului ce ar putea sugera un sindrom genetic) și examenul neurologic complet, cu căutarea altor simptome patologice, care ar sugera originea secundară a ticurilor. Se apreciază fenotipul ticurilor, se

Therefore, during the discussion, a patient should be asked about [1, 12]:

- Tics' particularities (which tics the patient has, where they are localized, how frequent and how strong they are);
- Onset age (tics usually begin between the 5th and 8th years of life), circumstances of the first manifestation;
- Evolution of tics – diurnal fluctuations, decrease or absence during the sleep, long-time fluctuations with possible vanishing for hours, days or even months, changes in the tics' pattern;
- Short-time voluntary suppression of tics (not always possible in little children) and the particular unpleasant feeling of an internal tension during the suppression;
- Heredocolateral anamnesis: although the transmission is non-mendelian, and tics are due to the combination of the genetic and ambient factors, the relatives of the patients can also exhibit tics, ADHD or OCD.
- Physical consequences of tics (pain, lesion etc.) and the psychosocial impact (on the social relations, learning, work, and sleep);
- Evaluation of the psychosocial intra familial situation, financial state, interpersonal conflicts caused by tics;
- Presence of the comorbidities: OCD (obsessions and rituals), ADHD (attention disorder and hyperactivity), depression, anxiety, and impulse-control disorder;
- Other pathological signs (including the neurological ones) and other diseases in the anamnesis;
- Treatment anamnesis, doses and efficiency of the medication.

The diagnosis of GTS can be supported by the so-called Diagnostic Confidence Index [13].

2. Physical examination:

The physical examination contributes to the right diagnosis. The general examination of the patient (symptoms of other somatic disorders or of a dysmorphism indicating a genetic syndrome) and the exhaustive neurological examination (detection of some secondary causes of tics) should be performed. The tics' phenotype, their suggestibility (they increase when somebody talks to the patient about them), and the voluntary suppressibility for a short time are assessed. During the medical consultation, patients can consciously or unconsciously suppress their tics. In such a case, parents or relatives of the patient are asked to film the tics at home.

3. Paraclinical examination:

At the moment, there is no paraclinical examination indispensable for the diagnosis of the typically manifested primary tics [1, 13]. The paraclinical exams are useful only if tics are atypical, e.g. the first-time appearance of tics after the age of 18, the presence of the symptoms suggesting another disease, the antecedent of a cranial traumatism etc.

If the symptomatology suggests a metabolic (e.g. Wilson disease) or an autoimmune (e.g. Sydenham chorea) condition, a blood analysis is performed (blood count, creatinase and

testează sugestibilitatea lor (ticurile se intensifică atunci când pacientului i se amintește de ele) și suprimabilitatea voluntară pe un anumit timp. Deseori, în timpul consultației medicale pacienții își suprimă conștient sau inconștient ticurile. În astfel de cazuri, pentru a vedea fenotipul mișcărilor, poate fi util de rugat părinții sau rudele pacienților să filmeze ticurile survenite acasă.

3. Examenul paraclinic:

La moment, nu există niciun examen paraclinic obligator pentru diagnosticul ticurilor primare cu manifestare tipică [1, 13]. Examenul paraclinic sunt utile doar în cazul manifestării neobișnuite, precum ar fi debutul ticurilor la o vârstă mai mare de 18 ani, prezența semnelor clinice sugestive pentru altă maladie, apariția ticurilor după un traumatism cerebral etc.

În cazul simptomaticeii sugestive pentru o maladie metabolică (de ex., maladia Wilson) sau imună (de ex., coreea Sydenham ș.a.), se indică analiza generală și biochimică a sângelui (formula sanguină, nivelul creatinkinazei, ceruloplasminei, glicemiei), se determină titrul antistreptolizinei, prezența anticorpilor antifosfolipidici, iar la necesitate, și a anticorpilor anti-neuronali [1, 13, 15]. Dacă simptomele adiționale lasă de suspectat o maladie metabolică, inflamatorie sau neurodegenerativă, poate fi utilă și puncția lombară sau analiza urinei.

Simptomatologia clinică proprie mai mult epilepsiei, decât ticurilor (accese convulsive sau mioclonice, absențe etc.) reprezintă indicația pentru efectuarea electroencefalografiei. Pentru diagnosticul ticurilor tipice, care nu sunt acompaniate de alte simptome, electroencefalografia este inutilă [1]. Rareori poate fi utilă electromiografia, însă, de obicei, diferențierea ticurilor și a mioclonusului poate fi ușor efectuată pe baza observației clinice.

Rezonanța magnetică cerebrală, de asemenea, se indică în cazul suspectării clinice a unei leziuni cerebrale de origine traumatică, infecțioasă, autoimună, metabolică, neurodegenerativă. În cazul ticurilor primare, imagistica cerebrală utilizată în clinică nu demonstrează modificări structurale [1, 15]. Analiza genetică este efectuată doar în scopuri științifice. La moment, nu au fost depistate modificări genetice comune unei populații largi de pacienți cu ticuri.

Testarea neuropsihică poate detecta THDA, TOC sau depresie comorbide. În cazul suspectării afecțiunii comorbide din spectrul autistic, se recomandă ca pacientul să fie evaluat de către un specialist în acest domeniu. Tulburarea de ticuri și SGT necomplicate prin alte maladii nu se manifestă prin tulburare de dezvoltare mentală sau fizică. În cazul depistării unui handicap mental și/sau fizic, este necesar de căutat altă cauză a acestora.

Precum a fost menționat, examenul paraclinic sunt utile doar în cazuri particulare, când manifestarea clinică a ticurilor este atipică sau asociată cu alte semne patologice. Utilizarea nejustificată și excesivă a diferitor metode paraclinice nu aduce contribuții pentru diagnosticul și tratamentul ticurilor și a SGT.

Diagnosticul diferențial al ticurilor primare

Diagnosticul diferențial al ticurilor este un proces complex, care necesită cunoașterea suficientă a manifestărilor clinice a maladiilor neurologice cu manifestări similare ticurilor. În ma-

ceruloplasmin level, glucosemia), the antistreptolysin titer is assessed, and the presence of the antiphospholipidic or antineuronal antibodies is tested [1, 13, 15]. If the additional symptoms suggest a metabolic, inflammatory or neurodegenerative disease, the urinalysis or cerebrospinal fluid analysis is administered or recommended.

If the clinical presentation suggests more of an epileptic condition (convulsive or myoclonic seizures, absences etc.), the electroencephalography should be performed. For the diagnosis of typical tics without any additional symptoms, the electroencephalography is useless [1]. In some rare cases, the electromyography could help to differentiate tics and myoclonus, although these two entities usually have different clinical appearance.

The magnetic resonance imaging scan is ordered in case of suspicion of traumatic, infectious, metabolic, or neurodegenerative brain lesion. There are no specific structural changes on the magnetic resonance imaging scan of a patient with primary tics [1, 15].

The genetic analysis is performed only for the scientific purpose. No genetic changes common for a large population of patients with tics have been detected yet.

The neuropsychological testing could discover the comorbid ADHD, OCD, or depression. If there is a suspicion of a coexistent autistic spectrum disorder, the patient should be evaluated by a specialist in this domain. The uncomplicated tic disorder and GTS do not induce any mental or physical abnormality. If there is a mental and/or physical handicap, another explanation of its origin should be searched.

As it has been already mentioned, the paraclinical examinations are useful only in some particular cases when the clinical manifestation of the tics is atypical or there are other pathological signs. The unjustified and excessive use of different paraclinical methods does not contribute to the diagnosis and treatment of the tic disorder and GTS.

Differential diagnosis of the primary tics

The differential diagnosis of tics is a complex process that requires sufficient knowledge of the clinical manifestation of the neurological diseases similar to tics. In the majority of cases, the anamnesis and clinical examination can be sufficient for the right diagnosis of tics. It is important to take into account the individual variability and intensity of tics in GTS.

Primary tics and GTS should be differentiated from [1, 4, 16-19]:

1. *Primary tics associated with the major psychiatric comorbidities*, such as autistic spectrum disorders, mental retardation, major ADHD, major OCD etc. If the comorbidities have a severe evolution while tics are mild, the treatment should be oriented against the symptoms most affecting the patient's quality of life. As an example, in a patient with major ADHD and extreme mild tics (e.g. blinking), only ADHD should be treated, even if the stimulant medications could somehow increase the tics.

2. *Secondary tics that could be:*

- Caused by drugs and other substances, e.g. amphetami-

oritatea cazurilor diferențierea este posibilă deja la nivelul anamnezei și a examinării clinice. Este important de ținut cont de variabilitatea individuală a ticurilor și a intensității lor în SGT.

Ticurile și SGT primare se diferențiază de [1, 4, 16-19]:

1. *Ticuri primare asociate cu comorbidități neurologice sau neuropsihiatrice majore*, așa ca: afecțiunile spectrului autistic, retardul mental, THDA majoră, TOC majoră etc. În cazul prezenței comorbidităților foarte pronunțate, asociate cu ticuri ușoare, tratamentul trebuie să fie orientat asupra simptomaticeii ce diminuează calitatea vieții pacientului. De exemplu, în cazul pacientului cu THDA extrem de pronunțată și ticuri ușoare, precum clipitul, se va trata tulburarea de atenție, chiar dacă medicamentele stimulante ar putea agrava puțin ticurile.

2. *Ticuri secundare, care pot fi:*

- Induse de medicamente și alte substanțe: amfetamine sau alți stimulenți ai sistemului nervos central, inhibitorii serotoninerfici, cocaina, levodopa, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, lamotrigina, cafeina și alte substanțe blocante ale receptorilor dopaminergici (tourettism și ticuri tardive);
- Induse de maladii ereditare: neuroacantocitoza, scleroza tuberoasă, maladia Wilson, neuroferritinopatii, sindromul Lesch-Nyhan (tulburarea metabolismului purinic), fenilcetonuria ș.a. Ticurile nu sunt manifestarea unică a acestor maladii, fiind prezente și alte semne clinice;
- Induse de maladii infecțioase și autoimune: coreea Sydenham, afecțiuni pediatrice neuropsihiatrice autoimune asociate cu infecția streptococică (PANDAS), sindromul antifosfolipidic, encefalita virală, neurosifilis, boala Lyme. Sunt prezente și alte semne de infecție, inflamație, disfuncție a sistemului nervos central;
- Ticuri asociate cu maladii cromozomiale: sindromul cromozomului X fragil, sindromul Down, sindromul Klinefelter, cariotipul XYY, trisomia X, trisomia parțială 16, sindromul Beckwith-Wiedemann etc. Pacienții, de obicei, prezintă dismorfism somatic și alte semne caracteristice sindroamelor date;
- Ticuri cauzate de traumatism cerebral sau, rareori, cel periferic (de ex., ticuri după traumatismul umărului);
- Ticuri induse de alte afecțiuni: accident vasculo-cerebral cu lezarea circuitului fronto-subcortical, encefalopatia hipoxică-ischemică etc.

3. *Simpomatică asemănătoare cu ticurile, care însă nu reprezintă ticuri:* stereotipii, deprinderi, manierisme, rituale, coreea, balism, mioclonus, distonia, tremur, accese epileptice (mai ales cele mioclonice), akatizia, hiperekplexia, sinkinezii, compulsii, sindromul picioarelor neliniștite, mișcările din cadrul maladiilor psihiatrice, mișcări psihogene.

Ticurile nu au cauză psihogenă și trebuie să fie diferențiate de mișcări din cadrul tulburării somatoforme, care necesită o abordare terapeutică diferită. Poate fi dificil de diferențiat compulsii din TOC de ticuri, mai ales dacă ele vor fi comorbide. În Tabelul 1 se prezintă unele criterii, conform cărora, compulsii pot fi diferențiate de ticuri.

Algoritmul abordării diagnostice a ticurilor este prezentat în Figura 1.

nes or other central nervous system stimulants, serotonin reuptake inhibitors, cocaine, levodopa, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine, caffeine and other dopamine receptor blockers (tourettism and tardive tics);

- Caused by hereditary diseases, e.g. neuroacanthocytosis, tuberous sclerosis, Wilson's disease, neuroferritinopathies, Lesch-Nyhan syndrome (purine metabolism disorder), phenylcetonuria etc. Tics are not the only manifestation of these diseases, and usually there are other pathologic manifestations;
- Caused by infectious or autoimmune diseases, e.g. Sydenham's chorea, paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS), antiphospholipidic syndrome, viral encephalitis, neurosyphilis, and Lyme's disease. Other infectious, inflammatory and central nervous system's dysfunction signs are usually present;
- Tics associated with chromosomal syndromes, e.g. fragile X syndrome, Down's syndrome, Klinefelter's syndrome, XYY karyotype, X trisomy, partial trisomy 16, Beckwith-Wiedemann syndrome etc. A somatic dysmorphism and other specific symptoms are usually observed;
- Tics caused by brain traumatism or even by peripheral traumatism (e.g. tics after shoulder injury);
- Other causes of tics: vascular stroke with lesion in the fronto-subcortical circuit, hypoxico-ischaemic encephalopathy etc.

3. *Other movement disorders similar with tics:* stereotypies, habits, mannerisms, rituals, chorea, ballism, myoclonus, dystonia, tremor, seizures (especially the myoclonic ones), akathisia, hyperekplexia, synkinesias, compulsions, restless legs syndrome, psychiatric disorders with pathological movements, and psychogenic movement disorders.

Tics are not psychogenic and should be differentiated from the pathological movements in somatoform disorders that should be treated differently. It could be difficult to differentiate tics from compulsions in OCD, especially if they are comorbid. In Table 1 some differential criteria of tics and compulsions are presented.

The diagnostic algorithm of tics is described in Figure 1.

Treatment of tics

Selection of patients that need treatment

Only a small part of patients with tics seek the medical advice, and only some of those patients really need to be treated. The existent GTS medication does not provide a total cure but just temporarily suppresses tics during the treatment. These drugs also have significant or major adverse effects.

The modern scientific studies proved that tics have neural origin and represent a variant of the normal cerebral maturation. About 20% of all children have transient tics that will disappear spontaneously [6]. Other children have not disturbing mild chronic tics that do not affect their social life. The evolution of tic disorder and GTS is fluctuating, and there could be

Table 1. Diferențe și similitudini dintre ticuri și compulsii în cadrul TOC*.

Ticuri	Compulsii din TOC
<i>Diferențe</i>	
Efectuate fără vre-un scop anume	Acțiuni direcționate, cu un scop anumit (de ex.: „Dacă nu bat de trei ori în palme – nu îmi va merge”)
Acompaniate de senzația internă de necesitate de a efectua ticul (l. engl., <i>urge</i>)	Acompaniate de gânduri persistente
Deseori nu sunt asociate cu anxietate	Majoritatea sunt asociate cu anxietate
Semivoluntare sau involuntare	Voluntare
Vârsta tipică de debut: 6-8 ani	Vârsta tipică de debut mai mare de 8 ani
Evoluție natural fluctuantă	Absența fluctuațiilor evoluționale semnificative
<i>Similitudini</i>	
Suprimabile (pe timp scurt)	Suprimabile (pe timp lung)
Diminuează în timpul concentrației	Diminuează în timpul concentrației
Se majorează la emoții	Se majorează la emoții

Notă: *- tabelul este adaptat după Ghidul European al sindromului Tourette și tulburării de ticuri, partea I [1].

Tratamentul ticurilor

Selectarea pacienților cu ticuri care necesită tratament

Din toți pacienții cu ticuri doar o minoritate se adresează la medic și doar o parte din aceste persoane într-adevăr necesită tratament medical. Medicamentele utilizate în tratamentul SGT nu asigură „însănătoșirea totală”, ci doar suprimă ticurile pe durata administrării lor. Aceste medicamente, de regulă, au efecte adverse importante.

Datorită studiilor științifice moderne a fost demonstrată nu numai originea neurală a ticurilor, ci a fost stabilit și faptul, că în marea majoritate a cazurilor, ticurile reprezintă o variantă fiziologică a maturizării cerebrale. Aproximativ 20% dintre copii au ticuri tranzitorii, care dispar spontan [6]. Alții pot prezenta ticuri cronice ușoare, care nu-i deranjează și nu afectează încadrarea socială a acestor persoane. Cu atât mai mult, evoluția naturală fluctuantă a tulburării de ticuri și a SGT deseori asigură prezența perioadelor libere de ticuri, cu durată de săptămâni sau chiar luni. Spre vârsta de 18-20 de ani la 90% din persoane ticurile diminuează semnificativ sau dispar total, deși nu este posibil de a prezice, la care pacienți ticurile totuși vor persista [1].

Reieșind din cele enumerate mai sus, un moment decisiv al managementului terapeutic al ticurilor este luarea deciziei în mod individual, dacă pacientul dat trebuie tratat sau nu [20, 21]. Ticurile recent apărute (săptămâni sau luni), în majoritatea cazurilor, vor dispărea spontan și nu necesită nici un tratament. Același fapt se referă și la ticurile cronice. Drept indici, că ticurile ar trebui să fie tratate, pot servi următoarele acuze din partea pacientului [3]:

- Ticurile sunt foarte puternice și provoacă durere musculară, neuropatică sau chiar leziuni ale pielii (ticuri de tip

Table 1. Differences and similarities between tics and compulsions in OCD*.

Tics	Compulsions in OCD
<i>Differences</i>	
Purposeless	Goal-oriented actions with a purpose (e.g.: „If I do not clap my hands three times, I will not be lucky today”)
Accompanied by an urge to tic	Accompanied by obsessive thoughts
Usually are not associated with anxiety	Usually are associated with anxiety
Semi voluntary or involuntary	Voluntary
Typical onset age of 6-8	Typical onset age of more than 8
Fluctuant natural evolution	No significant fluctuations in evolution
<i>Similarities</i>	
Suppressible for a short time	Suppressible for a short time
Decrease if attention is focused on other things	Decrease if attention is focused on other things
Increased by emotions	Increased by emotions

Note: *- the table is adapted from the Clinical European Guidelines for Tourette syndrome and tic disorders, part I [1].

weeks and even months free of tics. At the age of 18-20, tics decrease or vanish in 90% of patients, although it is not possible to individually predict their evolution [1].

Therefore, a decisive moment of the therapeutical management of tics is the individual decision of whether to treat them or not [20, 21]. Tics with a recent onset usually disappear in some weeks or months and do not need any treatment. In the majority of cases, the chronic tics will too spontaneously disappear after some years. However, under the following conditions, tics should be treated [3]:

- Tics are violent and cause muscular or neuropathic pain or even skin lesions (e.g. biting tics), muscular lesions, articular luxations, or bone fractures.
- Tics cause social problems, for example, isolation and stigmatizing. As parents frequently tend to supraestimate the impact of tics, as well as the adolescent patients, it is important to evaluate the real influence of the tics and comorbidities on the social life of the patient.
- Tics induce the major negative psychoemotional reactions such as reactive depression, phobias, anxiety, low self-esteem etc. In this case, a psychological support and treatment should be also offered.
- Tics interfere with the functional abilities of the patient. For example, the academic performance could decrease if a patient is all the time busy with the tics' suppression. Sometimes the motor or vocal tics could affect the efficient communication with other people.

Management of patients needing no treatment

The parents' wish alone to treat their child with tics should not serve as an indication to start the treatment if tics are mild

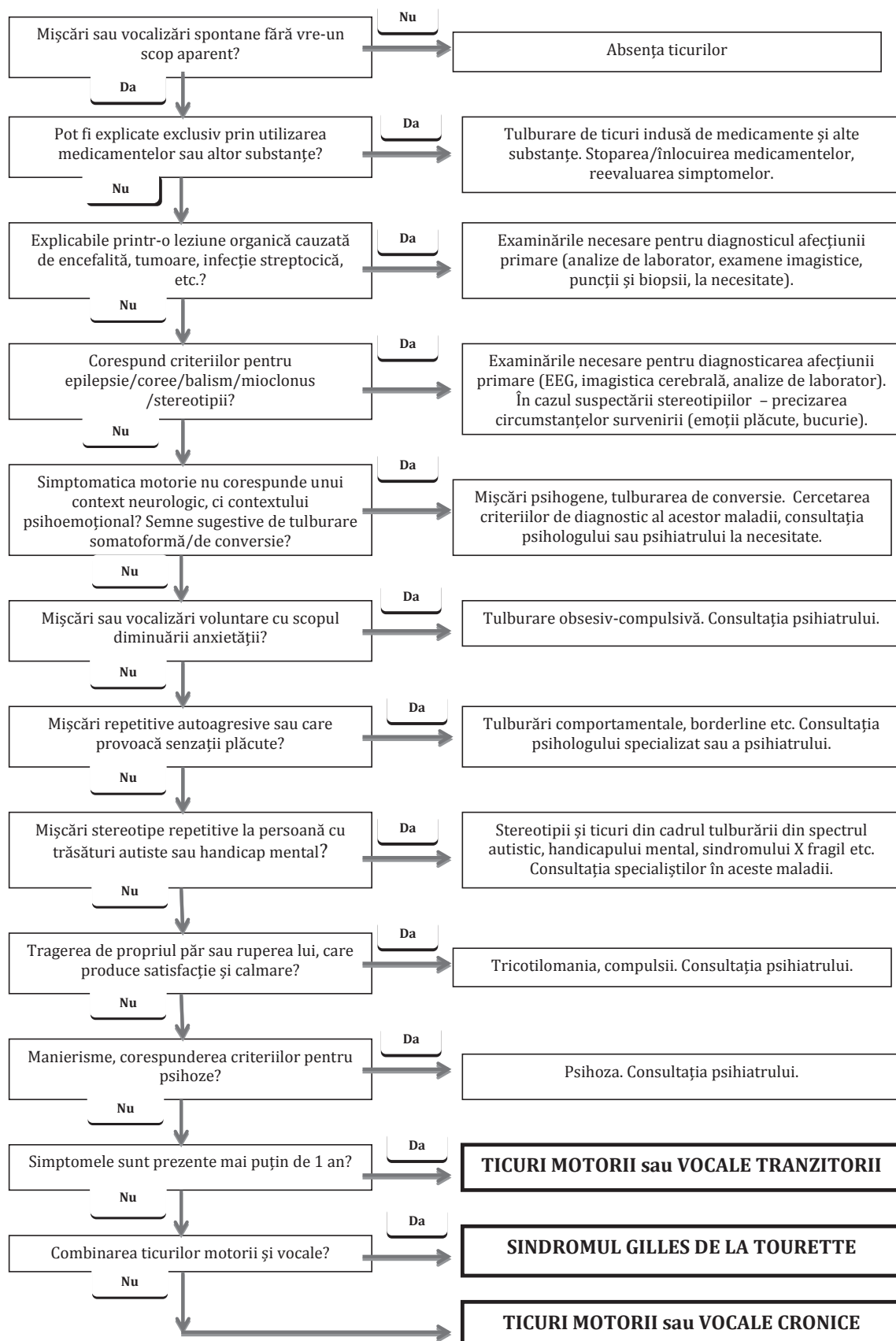


Fig. 1 Arborele decizional al diagnosticului diferențial al ticurilor (adaptat după Ghidul European al sindromului Tourette și tulburării de ticuri [1]).

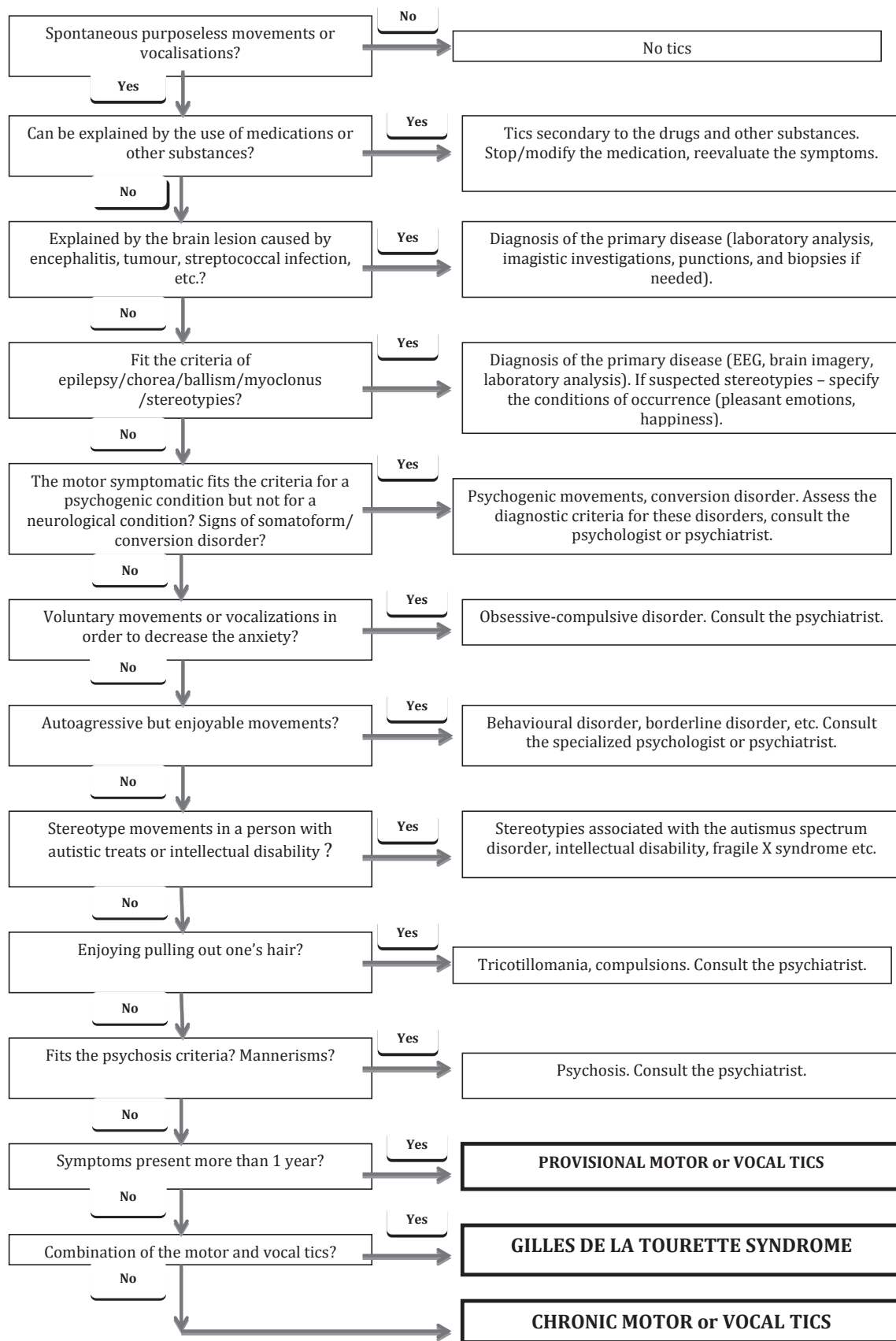


Fig. 1 Decisional algorithm for the differential diagnosis of tics (adapted from the Clinical European Guidelines for Tourette syndrome and tic disorders [1]).

„mușcătură”), leziuni musculare, luxații articulare, fracturi osoase.

- Ticurile cauzează probleme sociale pentru pacient, precum izolarea socială, stigmatizarea. Deoarece deseori părinții supraapreciază impactul social al ticurilor, la fel ca și adolescenții, este important de a evalua influența reală a ticurilor și/sau a comorbidităților existente asupra vieții sociale a pacientului.
- Ticurile provoacă pacientului reacții psihoemoționale negative majore, cum ar fi depresia reactivă, fobii, anxietate, autoapreciere joasă etc. În acest caz poate fi necesar și ajutorul psihologului.
- Ticurile interferează cu abilitățile funcționale ale pacientului. De exemplu, poate scădea performanța academică din cauză atenției concentrate asupra supresiunii ticurilor, dar nu asupra procesului de studiu. Unele ticuri motorii și vocale pot altera comunicarea eficientă cu alte persoane.

Managementul pacienților cu ticuri care nu necesită tratament

Este important de ținut cont de faptul, că dorința neapărată a părinților de a-și trata copilul de ticuri nu reprezintă o indicație pentru inițierea tratamentului, în cazul dacă ticurile sunt ușoare și nu au un impact semnificativ nici asupra stării psihoemoționale și celei fizice, nici asupra integrării sociale a copilului. În acest caz este necesar de explicat părinților copilului cu ticuri, că efectele adverse posibile ale medicamentelor depășesc beneficiile aduse de suprimarea ticurilor la copilul dat. În același mod se informează și pacienții adulți, care au ticuri ușoare. La astfel de persoane se preferă strategia de supraveghere și psihoeducație, cu oferirea suportului psihologic la necesitate – așa-numită strategia „observă și așteaptă” (l. engl. *watch and wait*) [22, 23].

Psihoeducația include [22-24]:

- Informarea pacientului sau părinților pacientului în mod clar și simplu despre particularitățile clinice și etiopatogenetice ale ticurilor. Este important de subliniat faptul, că ticurile nu sunt cauzate de o maladie malignă, nu sunt o afecțiune rară și, de fapt, deseori reprezintă doar o variantă a normei;
- Informarea despre evoluția fluctuantă și particularităților de vârstă ale ticurilor. Se enumeră factorii care pot agrava sau diminua intensitatea și frecvența ticurilor. În mod particular se accentuează probabilitatea înaltă a dispariției ticurilor spre vârsta adultă;
- Prezentarea comorbidităților tipice ticurilor;
- Explicarea necesității informării personalului de la instituțiile preșcolare sau școlare (dacă pacientul este un copil), colegilor de lucru, rudelor. Deseori prezentarea informației adecvate și clare despre natura ticurilor ameliorează relațiile sociale.

Unele persoane cu ticuri ușoare pot avea comorbidități severe (TADH sau TOC majore, tulburare de control al impulsurilor, depresie etc.) care necesită un tratament specific acestor afecțiuni. De asemenea, din cauza fluctuării semnificative în timp a intensității, frecvenței și a tipurilor de ticuri, pot sur-

and do not affect the psychoemotional and physic state and the social integration of the child. In such a case, parents should be informed about the side effects of the tics' medication that overweigh the benefits for this patient. In the same way, adult patients with mild tics should also be informed. These people should be supervised and psychoeducated, and a psychological support should be offered if needed. In other words, for the mild non-disturbing tics, the so-called „watch and wait” approach is preferred [22, 23].

The psychoeducation includes [22-24]:

- Information of the patient or the parents about the clinical and etiopathogenical particularities of tics in a clear and simple way. It is important to specify that tics are not a malignant disease and not a rare disorder, and represent a variation of normal development;
- Information about the fluctuant (waxing and waning) evolution and age-related particularities of the tics. The factors that could positively or negatively influence the tics' intensity and frequency should be specified. The high probability that tics will disappear after the age of 18 should be accentuated;
- Description of the typical comorbidities of tics;
- Explanation of the importance of informing the pre-school or school staff (for children with tics), the coworkers and relatives. An adequate and clear information about the tics' nature frequently ameliorates the social relationships.

Some people with mild tics could have severe comorbidities (major ADHD or OCD, impulse control disorder, depression etc.), that need a specific treatment. As tics fluctuate in time, there could be periods when they increase and need a short-term treatment until the next „remission” when tics calm down again.

Management of patients needing treatment: non-pharmacologic non-surgical methods

The already described psychoeducation is a key-element in the management of any patients with tics. The recent studies proved that paying attention to the tics contributes to their exacerbation, and on the contrary, tics decrease when ignored. Therefore, some experts consider that a person with tics and his or her ambulance should ignore tics, while paying attention to them and the voluntary suppression of tics decrease the probability that they will disappear [25].

At the same time, there are many behavioural methods based on voluntary suppression of tics. They proved to be efficient in some patients. The disadvantage of behavioural treatment is the need of the permanent concentration on the tics' suppression, which is difficult for a person leading an active everyday life. Additionally, the majority of patients feel a specific unpleasant sensation during the tics' suppression, similar to a pressure, internal tension, or itching – the so-called *urge*. Sometimes this feeling is insufferable. There are also some people with tics who have no premonitory sensation and, thus, are not eligible for the behavioural treatment. Patients

veni perioade când ele se agravează, necesitând un tratament pe timp scurt, până ce nu survine perioada de „remisie”, când ticurile la pacienții cu SGT iarăși diminuează.

Managementul pacienților cu ticuri ce necesită tratament: metode non-farmacologice non-chirurgicale

Psihoeducația, descrisă mai sus, este elementul-cheie în managementul oricăror pacienți cu ticuri. În plus, studiile recente au demonstrat că, concentrarea asupra ticurilor provoacă exacerbarea acestora, iar sustragerea atenției le diminuează. De aceea, unii experți sunt de opinie, că persoana cu ticuri și, mai ales, cei din ambianța ei ar trebui să încerce să ignoreze ticurile și să nu le suprimе voluntar, deoarece aceasta doar majorează frecvența lor și diminuează șansele de dispariție în viitor [25].

În același timp, deja există multe metode comportamentale, care vizează întărirea supresiunii voluntare a ticurilor. Deși raționalitatea lor este controversată, aceste metode sunt eficiente la unii pacienți. Punctul slab al tratamentului comportamental este necesitatea concentrării permanente asupra supresiunii ticurilor, ceea ce e dificil pentru o persoană cu viață cotidiană activă. În plus, majoritatea pacienților cu ticuri percep în timpul supresiunii o senzație neplăcută particulară, asemănătoare cu presiune, tensiune internă, usturime – așa-numită „necesitate” de a efectua ticul (l. engl. *urge*). Uneori această senzație poate fi insuportabilă. Există și unele persoane cu ticuri care nu au nici o senzație premonitoare și, astfel, ei nu sunt eligibili pentru tratamentul comportamental. Terapiile comportamentale sunt mai eficiente la persoanele cu ticuri ușoare unice, mai ales – la adulți sau copii mai mari.

Mai frecvent sunt practicate următoarele metode de intervenție comportamentală [13, 23, 26-31]:

- Terapia de inversare a deprinderii (l. engl. *Habit Reversal Therapy*) – pacientul este antrenat de a observa momentul apariției ticului și a activa mușchii antagoniști, printr-o mișcare competitivă, stopând ticul;
- Expunerea și prevenirea răspunsului (l. engl. *Exposure and Response Prevention*) – pacientul este învățat să-și suprimе ticul, îndurând senzațiile neplăcute și străduindu-se să se obișnuiască cu ele.

Este indispensabil, ca psihologul care conduce terapia comportamentală să fie special antrenat în lucrul cu pacienții cu ticuri. Tehnicile de psihanaliză sau metodele utilizate în tratamentul mișcărilor psihogene și a tulburărilor de conversie nu se recomandă pentru SGT sau tulburarea de ticuri, deoarece cauza ticurilor este una neurologică. În același timp, suportul psihologic poate fi util în cazul depresiei, stresului, autoaprecierii joase, conflictelor intrafamiliale din cauza ticurilor.

Metodele de relaxare care reduc stresul diminuează excitabilitatea structurilor nervoase, sunt conectate cu sursa neuronală a ticurilor. Aceste metode acționează benefic asupra intensității și frecvenței ticurilor. Sportul și, îndeosebi, înotul au un efect pozitiv asupra ticurilor. Stresul, anxietatea, insuficiența somnului, consumarea substanțelor excitante (de ex., cafea și ceai tare) amplifică ticurile.

with few mild tics could especially benefit from such kind of therapies.

The most practicable are the two behavioural methods [13, 23, 26-31]:

- The *Habit Reversal Therapy* – the patient is trained to observe the moment when a tic appears and to activate the antagonist muscles in order to stop the tic with a competitive movement;
- The *Exposure and Response Prevention* – the patient is trained to suppress the tic trying to get used to the unpleasant sensations.

The behavioural therapy must be performed by a psychotherapist specially trained for this. The psychoanalysis or other methods used for the treatment of psychogenic movement disorders and conversion disorders are not recommended for GTS and tic disorders, because tics have a neural origin. At the same time, a psychological support could be used to cope with depression, stress, low self-esteem, and intrafamilial conflicts caused by tics.

The anti-stress relaxation methods decrease the excitability of the neural structures connected with the neuronal source of tics. These methods have a beneficial effect against the intensity and frequency of tics. Sport activities, especially swimming, have a positive effect on tics. Stress, anxiety, insufficient sleep, and stimulants consumption (e.g. strong coffee and tea) increase tics.

Management of patients needing treatment: pharmacotherapy

The etiopathogenic mechanism of tics is not known yet. Thence, GTS and tic disorders are treated with the drugs acting on different neuromediator systems (e.g. dopaminergic, serotonergic, noradrenergic, glutamatergic, GABA-ergic, cholinergic, and opioid systems). During the evaluation of the efficiency of the drug therapy, the natural fluctuant evolution of the tics should be considered. If the period of the spontaneous remission or, vice versa, the intensification of tics, occasionally coincides with the use of medication, it could lead to false conclusions about its efficiency.

The treatment should be started with low doses that will be gradually increased until the desired effect is obtained. A total elimination of tics is not always the ultimate goal, or it might not be possible. The necessary doses of medications are usually much lower than the doses of the same drugs for other diseases. After some months of the efficient treatment the doses could be progressively decreased even until the discontinuation of the drug. It is important to take into account the fact that the existent medications do not cure but only suppress tics while administered [22, 31-36].

In the tics' treatment, the *post-synaptic dopaminergic D2 receptors' blockers* have already been used that and are efficient in about 70% of cases [37]. This group of medications includes *neuroleptics* both typical (haloperidol, pimozide) and atypical (olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone, and aripiprazol). Although the neuroleptics are the

Tabelul 2. Medicamentele recomandate în ghidurile internaționale pentru tratamentul ticurilor cronice și SGT*.

Medicamentul	Indicația	Doza inițială (mg/zi)	Doze terapeutice (mg/zi)	Reacții adverse frecvente	Examinări paraclinice necesare la inițierea și menținerea tratamentului
Agoniști alfa-adrenergici					
<i>Clonidina</i>	TADH [†] /SGT [‡]	0,05 patch – 0,1	0,1-0,4 (în 1-4 prize) patch – 0,1-0,3	Hipotensiune ortostatică, sedare, somnolență, xerostomie, cefalee	TA , ECG [¶]
Guanfacina		0,5-1,0	1,0-4,0 (în 1-2 prize)		
Neuroleptici atipici					
Aripiprazol	SGT	2,5	2,5-3,0	Sedare, akatizie, SE ^{**} , cefalee, majorarea apetitului (mai puțin decât alte neuroleptice), hipotensiune ortostatică	Formula sangvină, TA, ECG, masa corporală, transaminazele, glicemia
<i>Olanzapina</i>	SGT/TOC [§]	2,5-5,0	2,5-20,0 (în 1 priză)	Sedare, creșterea apetitului, acatizie	
<i>Quetiapina</i>	SGT	25-50	100-600 (în 2 prize)	Sedare, majorarea apetitului, agitație, hipotensiune ortostatică, rareori – SE	Formula sangvină, TA, ECG, masa corporală, electroliții, transaminazele, prolactina, profilul lipidic, glicemia
<i>Risperidona</i>	SGT/TOC	0,25	0,25-6,0 (în 2 prize)	Sedare, majorarea apetitului, hipotensiune ortostatică, depresie și disforie, rareori – SE	
Benzamide					
<i>Sulpirid</i>	SGT/TOC	50-100 (2 mg/kg)	2-10 mg/kg (în 2-3 prize)	Sedare, disomnie, creștere ponderală, hiperprolactinemie cu amenoree și galactoree	Formula sangvină, ECG, masa corporală, transaminazele, prolactina, electroliții
Tiaprid	SGT	50-100 (2 mg/kg)	2-10 mg/kg (în 2-3 prize)		

Notă: * – adaptat după Ghidul European al sindromului Tourette și tulburării de ticuri, partea II [22]. Cu *italic* sunt marcate medicamentele aprobate în Republica Moldova. Neurolepticele tipice nu sunt incluse, din cauza existenței multiplelor medicamente cu efecte adverse mai slabe și/sau mai rare.

Abrevieri: [†] – tulburare de hiperactivitate și deficit de atenție; [‡] – sindromul Gilles de la Tourette; [§] – tulburare obsesiv-compulsivă; ^{||} – tensiune arterială; [¶] – electrocardiografie; ^{**} – simptomatică extrapiramidală.

Managementul pacienților cu ticuri ce necesită tratament: metode medicamentoase

La moment, nu se cunoaște mecanismul etiopatogenic precis al ticurilor, de aceea, în tratamentul SGT și a tulburării de ticuri se utilizează medicamentele ce acționează asupra diferitor sisteme de neuromediatorii (dopaminergic, serotoninergic, noradrenergic, glutamatergic, GABA-ergic, colinergic, opioid etc.). Evaluând eficiența terapiei medicamentoase, este important de a lua în considerație evoluția spontană fluctuantă a ticurilor. Dacă perioada de remisiuni spontană sau, invers, de intensificare a ticurilor întâmplător coincide cu administrarea medicamentului, aceasta poate induce concluzii false despre eficiența acestuia.

Inițierea tratamentului se face cu doze mici, care se măsoară treptat fiecare săptămână, până la obținerea efectului dorit. De obicei, nu se vizează eliminarea totală a ticurilor, care nici nu este întotdeauna posibilă, ci diminuarea lor. Dozele medicamentelor utilizate pentru tratamentul tulburării de ticuri și SGT deseori sunt cu mult mai slabe, decât în cazul altor maladii, tratate cu aceleași substanțe. După o anumită perioadă de tratament eficient (câteva luni) se încearcă de a diminua doza medicamentului utilizat sau de a-l stopa treptat. Este necesar să se țină cont de faptul, că medicamentele existente doar suprimă ticurile pe perioada administrării tratamentului [22, 31-36].

Timp de 40 de ani în terapia ticurilor se utilizează *blocanții receptorilor dopaminergici* post-sinaptici D2, ele fiind efi-

most widely used and very efficient anti-tics drugs, they can cause severe side-effects (extrapyramidal symptoms, hyperprolactinemia, and abnormality of the cardiac repolarization) [22, 31, 40-42]. At the same time, although the reasons have not been identified, the neuroleptic-induced tardive dyskinesia is rare in GTS patients [43]. Atypical neuroleptics are primarily recommended for the treatment of tic disorder and GTS because they have less side-effects than typical neuroleptics [22, 31-42].

In the Republic of Moldova the following neuroleptics are accessible of all atypical neuroleptics recommended for the treatment of tics: olanzapine, quetiapine, and risperidone [11]. Out of these, risperidone is the most efficient. The way of administration and the dosage of these drugs are presented in Table 2.

The atypical neuroleptic aripiprazol is largely used in the worldwide practice; it has a good effect on tics in patients older than 6 years and less side-effects than other neuroleptics. This drug is not available in the RM. Aripiprazol should be started in very small doses (1.25-2.5 mg/day) and increased by 1.25-2.5 mg every week or by 5 mg every 2 weeks until the desired effect (the lower intensity and frequency of tics) is observed. The usual maintenance doses are 3-5 mg/day, in case of severe tics they could be progressively increased until 10-15 mg/day. Aripiprazol has a good effect on tics, which could be seen in 70% of cases [31, 44-46].

Table 2. Medication recommended in international guidelines for the Gilles de la Tourette syndrome and tic disorder *.

Drug	Indication	Loading dose (mg/day)	Therapeutical dose (mg/day)	Frequent side effects	Paraclinical examinations at the start of the treatment and its maintenance
Alpha-adrenergic agonists					
<i>Clonidine</i>	ADHD [†] /GTS [‡]	0.05 or 0.1 patch	0.1-0.4 (divided in 1-4 doses) patch – 0.1-0.3	Orthostatic hypotension, sedation, somnolence, xerostomia, headache	BP , ECG [¶]
Guanfacine		0.5-1.0	1.0-4.0 (in 1-2 doses)		
Atypical neuroleptics					
Aripiprazole	GTS	2.5	2.5-3.0	Sedation, akathisia, ES ^{**} , headache, increased appetite (less than other neuroleptics), orthostatic hypotension	Blood count, BP, ECG, weight, transaminases, blood glucose
<i>Olanzapine</i>	GTS/OCD [§]	2.5-5.0	2.5-20.0 (once a day)	Sedation, increase in appetite, akathisia	
<i>Quetiapine</i>	GTS	25-50	100-600 (in 2 doses)	Sedation, increase in appetite, agitation, orthostatic hypotension, rarely – ES	Blood count, BP, ECG, weight, electrolytes, transaminases, prolactin, lipid profile, blood glucose
<i>Risperidone</i>	GTS/OCD	0.25	0.25-6.0 (in 2 doses)	Sedation, increase in appetite, orthostatic hypotension, depression and dysphoria, rarely – ES	
Benzamides					
<i>Sulpiride</i>	GTS/OCD		2-10 mg/kg (in 2-3 doses)	Sedation, dyssomnia, increased weight, hyperprolactinemia with amenorrhea and galactorrhoea	Blood count, ECG, weight, transaminases, prolactin, electrolytes
Tiapride	GTS		2-10 mg/kg (in 2-3 doses)		

Note: * – adapted from the Clinical European Guidelines for Tourette syndrome and tic disorders, part II [22]. The drugs approved in the Republic of Moldova are marked in *italic*. The typical neuroleptics are not included, because nowadays there are other medications with milder or lesser side-effects.

Abbreviations: [†] – attention deficit hyperactivity disorder; [‡] – Gilles de la Tourette syndrome; [§] – obsessive-compulsive disorder; ^{||} – blood pressure; [¶] – electrocardiography; ^{**} – extrapyramidal symptomatic.

ciente în aproximativ 70% de cazuri [37]. Din grupul acestor medicamente fac parte *neurolepticele*, atât tipice (haloperidol, pimozid), cât și atipice (olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprazidona, aripiprazol). Deși neurolepticele reprezintă cea mai pe larg utilizată și foarte eficientă clasă de medicamente pentru tratamentul ticurilor, ele posedă efecte adverse severe (simptomatică extrapiramidală, hiperprolactinemie, alterarea repolarizării cardiace) [22, 31, 40-42]. În același timp, din motive încă neclare, diskinezia tardivă indusă de neuroleptice este rar întâlnită la pacienții cu SGT [43]. Deoarece neurolepticele atipice au mai puține efecte secundare decât cele tipice, ele sunt prioritar recomandate pentru tratamentul tulburării cronice de ticuri și a SGT [22, 31-42].

În Republica Moldova, sunt disponibile următoarele neuroleptice atipice din cele recomandate pentru tratamentul ticurilor: olanzapina, quetiapina și risperidona [11]. Cea mai bine cunoscută este eficiența risperidonei în terapia ticurilor. Modul administrării și dozele acestor medicamente sunt prezentate în Tabelul 2.

Neurolepticul atipic aripiprazol este pe larg utilizat în practica mondială, având un efect bun asupra ticurilor la adulți și copii mai mari de 6 ani, cu mai puține efecte adverse comparativ cu alte neuroleptice. Acest medicament nu este disponibil în RM. Tratamentul cu aripiprazol se inițiază cu doze mici (1,25-2,5 mg/zi), ele fiind majorate cu 1,25-2,5 mg fiecare săptămână sau cu 5 mg fiecare 2 săptămâni, până la diminuarea ticurilor (de obicei, sunt necesare doze de 3-5 mg/zi, iar în cazul ticurilor

The *alpha-adrenergic agonist* such as clonidine and guanfacine have less side effects and yet less efficacy. Only clonidine is available in the RM [11]. There are no large-scale studies investigating the role of clonidine in the tics' treatment, but the small trials concluded that it has a better effect on tics in patients with a comorbid ADHD and has a positive influence on the ADHD symptomatic [39, 47-51]. This drug is used in doses of 0.0025-0.0055 mg/kg/day in tablets or as a patch 0.1-0.3 mg/day (the patch is not disponibile in the RM). Usually it is started with 0.05 mg/day, preferably taken before sleep. The dose is gradually increased. The maximal maintenance dose is of 0.3-0.4 mg/day divided in 2-3 doses [20, 22, 31, 51]. Side effects of clonidine are presented in table 2.

Benzamides (tiapride, sulpiride, and amisulpride) represent another group of drugs used for the tics' therapy, acting on the D2 dopaminergic receptors of the ventral striatum and limbic system, as well as on the 5HT3 and 5HT4 serotonin receptors [22, 31, 41, 52]. There are no large-scale studies on amisulpride. Sulpiride has proven effective against tics in 59% of studies [51]. This drug is accessible in the RM. The particularities of the sulpiride administration are presented in Table 2.

Benzodiazepines, GABA-ergic modulators, have a long history of usage in GTS. Although they are efficient in the tics' treatment (more efficient than clonidine since the positive result is present in about 71% of cases [53]), their use is limited by the development of dependency in some weeks and,

extrem de severe fiind admisibil doze de 10-15 mg/zi). Efectul aripiprazolului asupra ticurilor este destul de pronunțat și se remarcă în aproximativ 70% de cazuri [31, 44-46].

Din medicamentele cu mai puține efecte adverse, însă cu efectul mai slab, fac parte *agoniștii alfa-adrenergici*: clonidina și guanfacina. În RM este disponibilă numai clonidina [11]. La moment, lipsesc trialuri largi ce ar investiga efectul clonidinei asupra ticurilor, însă studiile mici au ajuns la concluzia că ea diminuează semnificativ ticurile, mai ales, la pacienții cu TADH [39, 47-51]. Acest medicament se administrează în doze de 0,0025-0,0055 mg/kg/zi în pastile, sau sub formă de patch 0,1-0,3 mg/zi (patch-ul nu este disponibil în RM). De obicei, se începe cu 0,05 mg/zi, de preferat înainte de culcare, iar ulterior, doza se majorează treptat și se trece la administrare de 2-3 ori/zi. Doza maximală este de 0,3-0,4 mg/zi [20, 22, 31, 51]. Efectele adverse ale clonidinei sunt descrise în Tabelul 2.

Benzamidele (tiaprid, sulpirid, amisulprid) reprezintă un alt grup de medicamente utilizate în terapia ticurilor, acționând asupra receptorilor dopaminergici D2 din striatumul ventral și sistemul limbic, și asupra receptorilor serotoninergici 5HT3 și 5HT4 [22, 31, 41, 52]. Efectul amisulpridului a fost descris doar în prezentări de cazuri unice, lipsind studiile de scară largă. Sulpiridul a fost demonstrat a fi eficient contra ticurilor în 59% de cazuri [51]. Acest medicament este disponibil în RM. Particularitățile administrării sulpiridului sunt prezentate în Tabelul 2.

Benzodiazepinele, modulatori GABA-ergici, au o lungă istorie de utilizare în SGT. Deși ele sunt efective în tratamentul ticurilor (mai efective decât clonidina, rezultatul pozitiv fiind observat în aproximativ 71% de cazuri [53]), administrarea lor este limitată de dezvoltarea rapidă (peste câteva săptămâni) a dependenței și, în special, a toleranței, devenind necesare doze tot mai mari și o administrare tot mai frecventă [54]. Efectele adverse, de asemenea, sunt destul de importante (sedarea, somnolența, tulburările de memorie de scurtă durată și de concentrare, confuzie, ataxie, reacții paradoxale de insomnie, anxietate). Reacțiile de sevraj sunt pronunțate: anxietate, insomnie, fobii, reacții psihotice, tremor, cefalee, diskinezii etc., de aceea este interzisă stoparea bruscă a medicamentului. Din benzodiazepine face parte clonazepamul (cu doze inițiale de 0,125-0,5 mg/zi și cele de susținere de până la 6 mg/zi). El este, uneori, administrat pentru un tratament de scurtă durată (zile-săptămâni) în timpul perioadelor de agravare a ticurilor [55].

Tetrabenazina, inhibitorul transportorului vezicular de tip 2 al monoaminelor, vizează stocurile presinaptice ale dopaminei și serotoninei și blochează receptorii dopaminergici postsinaptici. Tetrabenazina nu este disponibilă în RM. Ea este pe larg utilizată în lume pentru tratamentul ticurilor, fiind medicamentul de primă intenție în Statele Unite ale Americii [22, 31, 40, 56]. Eficiența tetrabenazinei asupra ticurilor a fost prezentată diferit în diverse studii, oscilând de la 33% la 94% [57].

Rareori se indică *injecții de toxină botulinică*, fiind o opțiune terapeutică locală contra ticurilor, mecanismul de acțiune fiind explicat prin chemodenervare focală, cu influență asupra componentului sensorial [61]. Eficiența toxinei botulinice este variabilă. De obicei, ea se utilizează pentru tratamentul ticurilor unice simple motorii, mai ales, la nivelul gâtului și a feții,

particularly, tolerance (progressively higher doses administered with an increasing frequency are needed) [54]. Benzodiazepines also have other major side effects, e.g. sedation, somnolence, short-memory disturbance, concentration disorder, confusion, ataxia, paradoxal insomnia, and anxiety). The withdrawal can lead to important reactions such as anxiety, insomnia, phobias, psychotic reactions, tremor, headaches, dyskinesias etc., therefore, the treatment discontinuation should be gradual. One of benzodiazepines used for the tics' therapy is clonazepam (the initial dose of 0.125-0.5 mg/day and maintenance dose until 6 mg/day). It could sometimes be used as short-term acute treatment (days-weeks) in case of violent tics [55].

Tetrabenazine, a vesicular monoamine transporter type 2 inhibitor, depletes the presynaptic stock of dopamine and serotonin and blocks the postsynaptic dopamine receptors. Tetrabenazine is not available in the RM. It is largely used worldwide for the tics' therapy, being the first intention drug in the United States of America [22, 31, 40, 56]. The beneficial action of tetrabenazine on tics was proved in many studies ranging between 33% and 94% [57].

The *injections of botulinum toxin* could be a local therapeutic option against tics. Their action is explained by a focal denervation that has an influence on the sensory component of the tics-related brain circuits [61]. The efficacy of the botulinum toxin is variable. It could be used for the treatment of simple motor tics, especially in the face and neck area, the dosage being of 2500-3000 U [31]. The side effects include hypophonia, ptosis, and temporary loss of muscular force.

For *other medications* (cannabinoids [59], ecopipam, topiramate, nicotine, fluphenazine, etc.) there are either no sufficient clinical studies to establish their effect on tics, or the severe adverse effects limit their use in GTS [60, 61]. There are no large scale studies confirming the efficacy of the valproic acid on tics, and the side effects after the long-term therapy with this drug (teratogenicity, endocrine hormonal side effects, and hepatotoxicity) limit its use, especially in women of childbearing age and in children. Thus, valproate is no longer recommended for the tics' treatment [62].

The coexistence of comorbidities implies an adjuvant treatment of ADHD (e.g., clonidine and methylphenidate) [63] or OCD (e.g., sertraline, fluoxetine, and fluvoxamine) [64] in regular doses.

The European guidelines for GTS and other tic disorders recommend initiating pharmacotherapy with risperidone as the first line medication, and clonidine – as the second line medication, followed by aripiprazol [22]. The data of the multiple studies conducted after the publication of these guidelines confirm the high efficacy and good tolerability of aripiprazol, and this drug is nowadays widely used for the treatment of tics [21, 44-46, 65].

Management of patients needing treatment: surgical methods

GTS is considered refractory to treatment if there is no response to 3 different drugs including neuroleptics of both

dozele utilizate fiind de 2500-3000 U [31]. Efectele adverse includ hipofonia, ptoza, slăbiciunea musculară temporară.

În cazul *altor medicamente* (cannabinoizi [59], ecopipam, topiramate, nicotina, flufenazina etc.) fie nu există studii clinice suficiente pentru a stabili efectul lor asupra ticurilor, fie efectele secundare grave limitează semnificativ administrarea lor în SGT [60, 61]. Nu există studii de scară largă ce ar confirma efectul acidului valproic asupra ticurilor, iar efectele adverse ce apar la administrarea de lungă durată a acestui medicament (efectul teratogen, efectele hormonale endocrine, hepatotoxicitate) îi limitează prescrierea, mai ales la femeile de vârstă aptă de reproducere și la copii. Astfel, la moment, valproatul nu este recomandat pentru tratamentul ticurilor [62].

Existența comorbidităților implică tratamentul adăugător indicat pentru TADH (de ex., clonidina, metilfenidat) [63], TOC (de ex., sertralina, fluoxetina, fluvoxamina) [64] în doze uzuale.

Ghidul european al sindromului Gilles de la Tourette și tulburării de ticuri recomandă în cazul inițierii terapiei medicamentoase risperidona ca tratament de primă alegere, clonidina – drept unul de a doua linie, urmând aripiprazolul [22]. Datele multiplelor studii, realizate după publicarea ghidului dat, sugerează o eficiență înaltă și tolerabilitate bună a aripiprazolului, acesta fiind prescris tot mai frecvent pentru tratamentul ticurilor [21, 44-46, 65].

Managementul pacienților cu ticuri care necesită tratament: metode neurochirurgicale

SGT este numit refractar la tratament, în cazul eșecului a trei medicamente diferite, inclusiv neuroleptice de ambele tipuri – tipice și atipice (însă nu „sau tipice, sau atipice”), cu doze adecvate, administrate pe o perioadă suficientă de timp, fără vre-o ameliorare semnificativă a ticurilor sau cu apariția efectelor adverse severe, care impun întreruperea tratamentului [66-69]. Dacă este posibil, în acest caz se încearcă tratamentul comportamental (cel puțin 12 sesiuni). Drept o opțiune terapeutică acestor pacienți li se poate propune stimularea cerebrală profundă (l. engl. *Deep Brain Stimulation*, DBS) [20, 23, 66-70]. Din cauza complicațiilor majore posibile [71-73], această metodă este limitată la ticuri severe. Selecția candidaților pentru DBS se efectuează după criteriile riguroase [67, 69, 70, 74]. DBS se efectuează la nivelul diferitor structuri ale striatumului (mai frecvent – *globus pallidus internus*) și talamusului. La momentul actual, în RM nu se efectuează tratamentul neurochirurgical al SGT.

Alte metode de tratament al ticurilor

Utilizarea acupuncturii, meditației, masajului, metodelor fizioterapeutice, fitoterapiei dau rezultate contradictorii și mecanismul acțiunii lor asupra ticurilor nu este clar la moment [22]. Ticurile diminuează în timpul relaxării (ascultarea muzicii, odihna) sau concentrării atenției asupra altor lucruri (de ex., în timpul jocurilor video), de aceea activitățile care relaxează pacientul sau îi consumă atenția, alese în mod individual, pot fi benefice. Din motive încă neclare, activitatea fizică și, mai ales, înotul, diminuează temporar ticurile.

Stimularea magnetică transcraniană [55, 75] este o metodă experimentală de tratament, rezultatele ei fiind variabile și deseori nereproductibile [23, 55, 74].

types – typical and atypical (but not “typical or atypical”), adequately dosed and administered for a sufficiently long period of time, without any significant amelioration of tics or with development of severe side effects imposing the discontinuation of the treatment [66-69]. If possible, at least 12 sessions of behavioural therapy should also be attempted. If nothing helps, deep brain stimulation could be offered as another therapeutic option (DBS) [20, 23, 66-70]. Because of the possibility of major complications [71-73], this method is limited to severe tics. The selection of the candidates for DBS is based on rigorous criteria [67, 69, 70, 74]. The DBS' targets are represented by different regions of striatum (e.g. *globus pallidus internus*) and thalamus. At the moment, the neurosurgical treatment of GTS is not available in the RM.

Other methods of the tics' treatment

Acupuncture, meditation, massage, phytotherapy, and physiotherapeutical methods give contradictory results, and the mechanism of their action on tics is not clear yet [22]. By relaxing (listening to the music and resting) or directing attention towards the other things (e.g. computer games), one could have less tics than usually, and this kind of activities could be beneficial if individually adjusted. The physical activity, especially swimming, decreases tics, but the etiopathology of this effect is not yet clear.

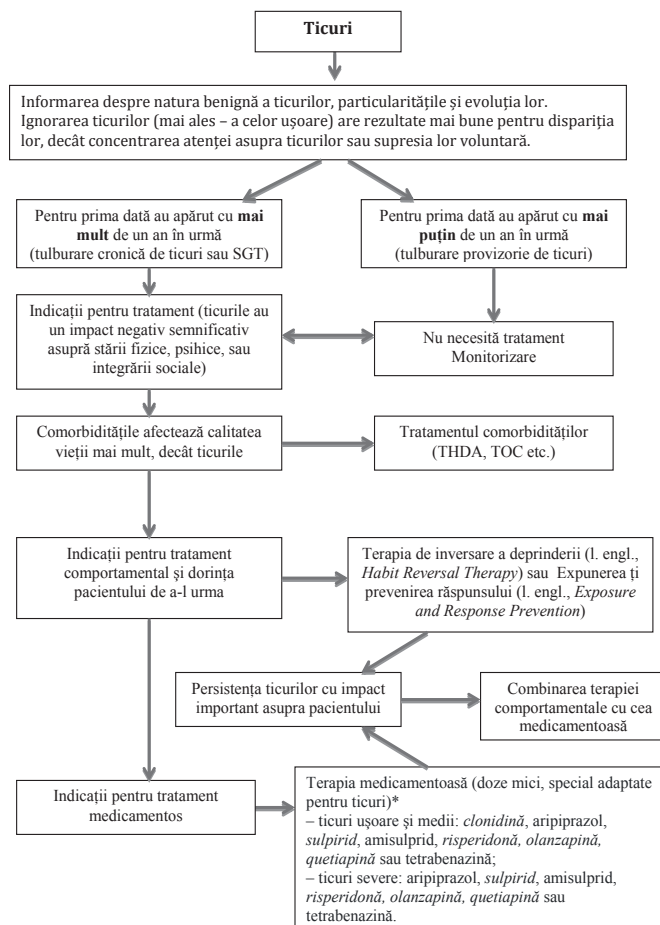
The transcranial magnetic stimulation [55, 75] represents an experimental treatment method the results of which are varied and not usually reproducible [23, 55, 74].

The algorithm of the therapeutical management of tics is presented in Figure 2.

Discussion

Tics represent the clinical manifestation of the neurodevelopmental disorder and belong to the spectrum of disorders including transient tics, chronic tics, GTS, ADHD, and OCD. The phenotype and intensity of tics may significantly vary from the barely observable and rare to the violent and frequent tics. The right diagnosis of tics is the key element of their successful therapeutic management. The diagnosis of tics usually requires nothing more than the detailed anamnesis and minuted physical examination of the patient. Only if there is an atypical presentation of tics and another disease is suspected, other investigations could be necessary for the purpose of differential diagnosis, e.g. laboratory analysis, brain imagery, electroencephalography etc. Secondary tics are accompanied by the clinical symptoms of the subjacent disease. Some tics can be confounded with the chorea, myoclonus, ballism, psychogenic movements etc., and vice-versa.

In childhood, tics frequently disappear spontaneously after several weeks or months, and do not need treatment. The chronic tics could persist for years and decrease at the age of 18-20. Only the tics negatively impacting the physical state of the child (cause pain or body lesions) or affecting the social life of the patients require treatment. Providing the psychological support and informing about the benign nature of tics and the probability of their spontaneous resolution could be



Psihoterapia: inutilă pentru tratamentul ticurilor, dar poate ameliora conflictele interpersonale (de ex., în familie) cauzate de ticuri. **Tehnicile de relaxare, masajul:** pot diminua intensitatea ticurilor; eficiență neclară, acțiune simptomatică. **Activitatea fizică, înotul:** efect benefic asupra ticurilor. **Ignorarea ticurilor:** favorizează diminuarea și dispariția lor. **Clonazepam:** risc înalt de dependență și toleranță, sevraj, efecte adverse importante; rareori, se utilizează pentru câteva zile pentru cuparea ticurilor violente. **Neurolepticele tipice** (ex., haloperidol): efecte adverse majore, pentru tratamentul ticurilor se preferă neuroleptice atipice. **Valproat:** efecte adverse importante, acțiune insuficientă asupra ticurilor. **Stimularea cerebrală profundă:** în cazul ticurilor refractare la tratament; criteriile de selecție stricte; nu este disponibilă, la moment, în Republica Moldova.

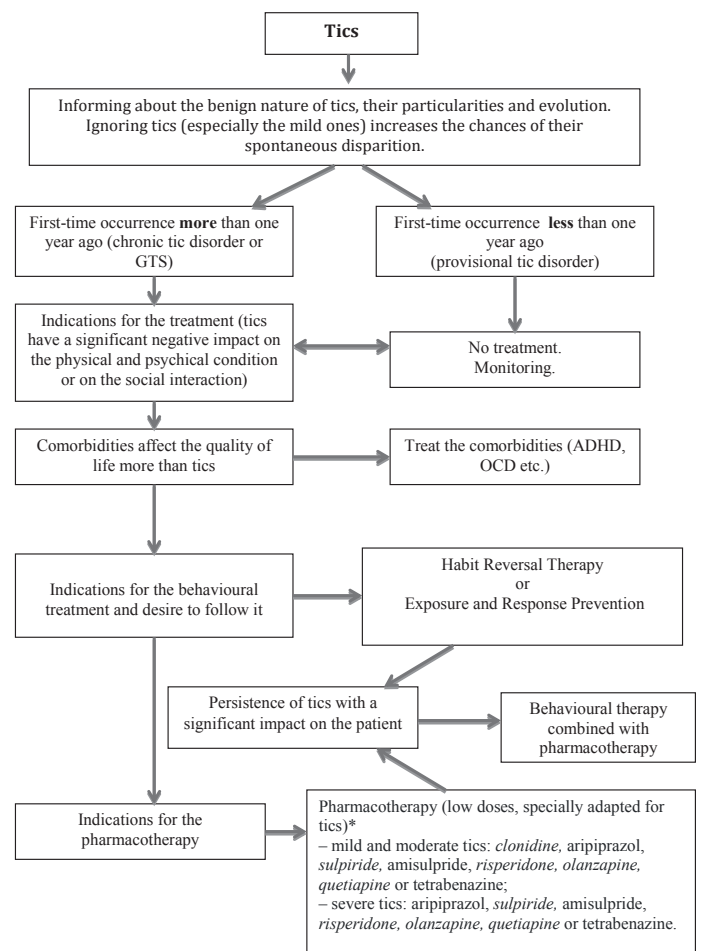
Fig. 2 Algoritm de alegere a tratamentului ticurilor (adaptat după Ghidul European al sindromului Tourette și tulburării de ticuri [22]).

* – cu italic sunt scrise medicamentele disponibile, la moment, în Republica Moldova. Abrevieri: SGT – sindromul Gilles de la Tourette; THDA – tulburare de hiperactivitate și deficit de atenție; TOC – tulburare obsesiv-compulsivă.

Algoritm de management terapeutic al ticurilor este prezentat în Figura 2.

Discuții

Ticurile nervoase primare reprezintă manifestarea clinică a tulburării de maturizare a creierului și fac parte dintr-un spectru larg de afecțiuni, care includ ticuri tranzitorii, ticuri cronice, SGT, TADH și TOC. Fenotipul și intensitatea ticurilor variază semnificativ – de la cele abia observabile și rare la unele persoane afectate, până la cele violente și frecvente la altele. Diagnosticul corect al ticurilor este elementul-cheie al abordării lor terapeutice de succes. Diagnosticarea ticurilor,



Psychotherapy: not useful for the causal treatment of tics, could decrease interpersonal conflict (e.g. in the family) caused by tics. **Relaxation techniques, massage:** of unclear efficiency symptomatic effects, could decrease the intensity of tics. **Physical activity, swimming:** beneficial action on tics. **Ignoring tics:** promotes the decrease and disappearance of tics. **Clonazepam:** high risk of dependence and tolerance, withdrawal, important side effects; could sometimes be useful to abort the violent tics. **Typical neuroleptics** (e. g., haloperidol): major side effects, the atypical neuroleptics are preferred for the tics' treatment. **Valproate:** important side effects, insufficient influence on tics. **Deep brain stimulation:** limited to the tics refractory to the treatment, rigorous

Fig. 2 Algorithm of selection of the tics' treatment (adapted from the Clinical European Guidelines for Tourette syndrome and tic disorders [22]).

*Therapeutical options available in the Republic of Moldova are marked in italic. Abbreviations: GTS – Gilles de la Tourette syndrome; ADHD – attention deficit hyperactivity disorder; OCD – obsessive-compulsive disorder.

much more important than pharmacotherapy. Social problems could be decreased by providing explicit information the patient's relatives, colleagues, and friends about the origin and particularities of tics. A recent theory affirms that chances of convalescence are higher if the affected person and other people would try to ignore tics, which, nevertheless, could be difficult in case of severe tics.

GTS and tic disorders do not have any psychogenic cause. Therefore, the psychotherapy is not useful for treating tics. At the same time, the psychologist's help is needed to treat the accompanying depression, low self-esteem, and psychosocial problems.

în majoritatea cazurilor, necesită doar culegerea detaliată a anamnezei și examinarea fizică atentă, inclusiv, cea neurologică a pacientului. Doar în cazul prezentării atipice a ticurilor, fiind suspectată altă maladie, pentru diagnosticul diferențial se utilizează testele de laborator, imagistica cerebrală, electroencefalografia etc. Ticurile secundare, de obicei, sunt asociate cu altă simptomatologie neurologică. Unele ticuri pot fi confundate cu coree, mioclonus, balism, mișcările psihogene ș.a., precum și viceversa.

Majoritatea ticurilor la copii dispar spontan timp de câteva săptămâni sau luni, și nu necesită tratament. Alte ticuri, cronice, pot să persiste timp de ani de zile, diminuând spre vârsta de 18-20 de ani. Numai o parte din aceste ticuri, cu un impact important asupra stării fizice a pacientului (provoacă durere sau leziuni corporale) sau asupra încadrării lui sociale, necesită tratament. Suportul psihologic și explicarea naturii benigne a ticurilor și a posibilității rezoluției totale spontane, deseori pot fi cu mult mai importante, decât tratamentul medicamentos. Problemele sociale pot fi semnificativ diminuate prin informarea persoanelor din ambianța pacientului despre natura ticurilor și particularitățile acestora. O teorie recentă afirmă, că șansele de dispariție a ticurilor se majorează, dacă persoana afectată și cei din jurul ei încearcă să le ignore (ceea ce este mai ușor în cazul ticurilor slabe sau medii).

SGT și tulburarea de ticuri nu au cauze psihogene. De aceea, psihoterapia nu este utilă în tratamentul ticurilor. În același timp, poate fi necesară consultația psihologului dacă ticurile cauzează stări depresive, autoapreciere joasă, probleme psihosociale cu rudele și colegii.

Metodele comportamentale de tratament au eficiență variată la diferiți pacienți. Utilitatea lor este controversată: facilitarea supresiunii voluntare a ticurilor diminuează observabilitatea lor, însă, în același timp, concentrarea atenției asupra ticurilor le stimulează. Aceste metode necesită perseverență din partea pacientului și pot fi complicate pentru viața cotidiană.

Tratamentul medicamentos recomandat al ticurilor include antagoniști dopaminergici (mai ales, neuroleptici atipici, precum aripiprazol, quetiapina, risperidona), agonisti alfa-adrenergici (clonidina), benzamide (sulpirid, amisulprid), tetrabenazină. Nu toate aceste medicamente sunt disponibile în Republica Moldova. Clonazepam nu este medicamentul de primă intenție în tratamentul ticurilor, din cauza dezvoltării rapide a dependenței și toleranței. Totuși, acest medicament poate fi utilizat pe un timp scurt pentru cuparea intensificărilor spontane ale ticurilor violente. Acidul valproic nu se recomandă pentru terapia ticurilor, din cauza eficienței mai slabe comparativ cu medicamentele sus-enumerate și a efectelor secundare importante, în cazul administrării de durată, mai ales, asupra unui creier în maturizare (la copii), precum și a efectelor teratogene posibile (limitarea administrării la femei de vârsta reproductivă).

Metodele neurochirurgicale constau din stimularea cerebrală profundă a structurilor striatale sau talamusului. Ele se indică doar pacienților cu ticuri rezistente la tratamentul medicamentos aplicat, selecția indicațiilor fiind efectuată conform criteriilor riguroase. Stimularea cerebrală profundă la pacienți cu SGT nu este practică în RM.

The behavioural therapies have varied effectiveness in different patients. Their utility remains controversial. The facilitated voluntary suppression of tics decreases their observability but focusing attention on tics increases them. Behavioral methods need perseverance and could be difficult to practice in everyday life.

The pharmacological treatment of tics includes dopaminergic antagonists (especially the atypical neuroleptics, e.g. aripiprazol, quetiapine, and risperidone), alfa-adrenergic agonists (clonidine), benzamides (sulpiride and amisulpride), and tetrabenazine. Not all of these drugs are available in the Republic of Moldova. Clonazepam is not the first-intention medication for tics because of the rapid development of dependence and tolerance. However, it could be used as an acute treatment to terminate the spontaneous increase of violent tics during the natural tics' fluctuations. Valproic acid is less efficient than the aforementioned drugs and could cause drastic side effects, especially on the brain in development (in children), as well a possible teratogenicity (when used in women of childbearing age), if administered for a long period of time. It is no longer recommended for the tics' treatment.

The neurosurgical methods consist of the deep brain stimulation of the striatal structures and thalamus. They are indicated for severe tics resistant to all other treatments. Candidates are selected according to the rigorous criteria. The deep brain stimulation is not available in the RM.

Tics fluctuate spontaneously and could even disappear for weeks or months. Therefore, the treatment should be adapted to these fluctuations, and sometimes the dosage should be progressively decreased or the drug administration should even be terminated.

The studies exploring other medication methods (acupuncture, phytotherapy, massage, meditation etc.) give contradictory results, although rest and relaxation decrease tics. The physical activity and swimming have a positive influence on tics as well as taking the focus of attention off tics.

Patients with tic disorders or GTS could frequently, but not always, have specific psychiatric comorbidities, such as ADHD and OCD. Similarly to tics, these disorders are caused by the dysfunction of the cortico-striato-thalamo-cortical circuits. The treatment of these comorbidities could significantly ameliorate the quality of life of a patient.

Conclusions

1) The recommendations referring to the diagnosis and treatment of tics were considerably modified to correspond to the results of the recent scientific studies. The diagnosis of tics should be based on the clinical observation and minacious anamnesis. Not all patients with primary provisional or chronic tics or GTS need to be treated, and only some of them need pharmacological treatment. The most used drugs against tics are clonidine, risperidone, sulpiride, and aripiprazol (the last is not available in the RM).

2) The adequate management of tics and their comorbidities

Ticurile fluctuează în timp de sine stătător și uneori dispar pe săptămâni sau luni. De aceea, tratamentul lor trebuie să fie adaptat la aceste fluctuații, cu diminuarea progresivă lentă a dozelor, iar uneori – cu stoparea totală a medicamentului.

Rezultatele studiilor efectuate asupra altor metode de tratament (acupunctura, fitoterapia, masajul, meditația etc.) au dat rezultate contradictorii, deși în timpul oricărei relaxări și calmări, ticurile diminuează. Activitatea fizică și înotul au un efect bun asupra ticurilor, precum și activitățile ce concentrează atenția asupra altor lucruri.

Deseori, însă nu întotdeauna, pacienții cu tulburare de ticuri sau SGT, prezintă niște comorbidități psihiatrice specifice – THAD și OCD. Afecțiunile date, precum și ticurile, sunt cauzate de disfuncția circuitelor cortico-striato-talamo-corticale. Tratamentul acestor comorbidități poate ameliora semnificativ calitatea vieții pacienților cu ticuri.

Concluzii

1) Ținând cont de rezultatele studiilor științifice recente, recomandările de diagnostic și tratament ale ticurilor au suferit modificări considerabile. Diagnosticul ticurilor se bazează pe observare clinică și anamneză minuțioasă. Nu toți pacienții cu ticuri primare (tulburare tranzitorie sau cronică de ticuri, SGT) au nevoie să fie tratați; doar unii necesită tratament medicamentos. Medicamentele cele mai frecvent utilizate și recomandate sunt: clonidina, risperidona, sulpiridul și aripiprazolul (ultimul nu este disponibil în RM).

2) Managementul adecvat al ticurilor și comorbidităților asociate reprezintă elementul-cheie în asigurarea pentru pacienți a unei calități mai bune a vieții și unei integrări maxime în societate.

Declarația de conflict de interese

Valeria Sajin a beneficiat în anul 2013 de burse pentru cercetare în domeniul sindromului Gilles de la Tourette de la Societatea Europeană pentru Studiul Sindromului Tourette (l. engl. *European Society for the Study of Tourette Syndrome*) (COST Action BM0905) și de la Federația Europeană a Societăților de Neurologie (l. engl. *European Federation of Neurological Societies*).

Ion Moldovanu: nimic de declarat.

Stela Odobescu: nimic de declarat.

Contribuția autorilor

VS a propus conceptul și designul manuscrisului, a efectuat selecția literaturii, a contribuit la elaborarea și redactarea textului manuscrisului. SO și IM au contribuit la elaborarea manuscrisului și redactarea lui. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii.

ties assures a good quality of life of the patients and their optimal social integration.

Declaration of conflicting interests

In 2013, Valeria Sajin received the scholarships for the research in Gilles de la Tourette syndrome's domain from the European Society for the Study of Tourette Syndrome (COST Action BM0905) and from the European Federation of Neurological Societies.

Ion Moldovanu: nothing to declare.

Stela Odobescu: nothing to declare.

Authors' contribution

VS proposed the concept and design of the present manuscript, performed the selection of the literature and contributed to the drafting of the text. SO and IM contributed to the drafting and editing of the manuscript. The final manuscript was read and approved by all the authors.

Referințe / references

- Cath, D., Hedderly T, Ludolph A., Stern J, Murphy T, Hartmann A., Czernecki V, Robertson M., Martino D., Munchau A., Rizzo R., and ESSTS Guidelines Group. 2011. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011; 20 (4): 155-71 <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445723>
- Centers for Disease, Control, and Prevention. Prevalence of Diagnosed Tourette Syndrome in Persons Aged 6-17 Years, United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009; 58 (21): 581-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19498335>
- Robertson M. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res*, 2008; 65 (5): 461-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940377>
- Scharf J, Miller L., Gauvin C., Alabiso J., Mathews C., Ben-Shlomo Y. Population prevalence of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2015; 30 (2): 221-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487709>
- Jankovic, J., Kurlan R. Tourette syndrome: evolving concepts. *Mov Disord*, 2011; 26 (6): 1149-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484868>
- Scahill L., Specht M., Page C. The prevalence of tic disorders and clinical characteristics in children. *J Obsessive Compuls Relat Disord*, 2014; 3 (4): 394-400.
- Coțofan N., Sajin V., Odobescu S., Moldovanu I. Prevalence estimates of tics in pre-school children in the Republic of Moldova. Poster session presented at the 1st World Congress on Tourette Syndrome & Tic Disorders, June 24-25, 2015. London, UK.
- Worbe Y, Marrakchi-Kacem L., Lecomte S., Valabregue R., Poupon F., Guevara P. *et al.* Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 2015; 138 (Pt2): 472-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392196>
- Caurín B., Serrano M., Fernández-Alvarez E., Campistol J., Pérez-Dueñas B. Environmental circumstances influencing tic expression in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014; 18 (2): 157-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210363>
- PubMed [Internet]. Bethesda (MD): USNational Library of Medicine. "PubMed.gov". Disponibil la adresa: [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]. Accesat pe: 31.03.2015
- Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale. Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor. Disponibil la adresa: [<http://infomed.amed.md>]. Accesat pe: 31.03.2015
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. <http://www.cdc.gov/ncbddd/tourette/diagnosis.htm>
- Martino D., Mink J. Tic disorders. *Continuum (Minneap Minn)*, 2013; 19 (5): 1287-311. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092291>
- Robertson M., Banerjee S., Kurlan R., Cohen D., Leckman J., McMahon W., Pauls D., Sandor P., van de Wetering B. The Tourette syndrome diagnostic confidence index: development and clinical associations. *Neurology*, 1999; 53 (9): 2108-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599790>
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Tics. 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-012.html>
- Mejia N., Jankovic J. Secondary tics and tourettism. *Rev Bras Psiquiatr*, 2005; 27 (1): 11-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867978>
- Jankovic, J., Kurlan R. Tourette syndrome: evolving concepts. *Mov Disord*, 2011; 26 (6): 1149-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484868>
- Stillman A., Ercan-Sencicek A., State M. Tourette Disorder Overview. In: Pagon R., Adam M., Ardinger H., Bird T., Dolan C., Fong C., Smith R., Stephens K. (eds.) *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301778>
- Cohen S., Leckman J., Bloch M. Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37 (6): 997-1007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206664>
- Malaty I., Akbar U. Updates in medical and surgical therapies for Tourette syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014; 14 (7): 458. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24871966>
- Fourneret P., Desombre H., Broussolle E. From tic disorders to Tourette syndrome: current data, comorbidities, and therapeutic approach in children. *Arch Pediatr*, 2014; 21 (6): 646-51. [Article in French]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815597>
- Roessner V., Plessen K., Rothenberger A., Ludolph A., Rizzo R., Skov L., Strand G., Stern J., Termine C., Hoekstra P. ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011; 20 (4): 173-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445724>
- Steeves T., McKinlay B., Gorman D., Billingham L., Day L., Carroll A., Dion Y., Doja A., Luscombe S., Sandor P., Pringsheim T. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: behavioural therapy, deep brain stimulation, and transcranial magnetic stimulation. *Can J Psychiatry*, 2012; 57 (3): 144-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398000>
- Nussey C., Pistrang N., Murphy T. How does psychoeducation help? A review of the effects of providing information about Tourette syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Care Health Dev*, 2013; 39 (5): 617-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23461278>
- Misirlisoy E., Brandt V., Ganos C., Tübing J., Münchau A., Haggard P. The Relation Between Attention and Tic Generation in Tourette Syndrome. *Neuropsychology*, 2014; Dec 8. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25486384>
- Verdellen C., van de Griendt J., Hartmann A., Murphy T.; ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011; 20 (4): 197-207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445725>
- Frank M., Cavanna A. Behavioural treatments for Tourette syndrome: an evidence-based review. *Behav Neurol*, 2013; 27 (1): 105-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25810162>
- Scahill L., Woods D., Himle M., Peterson A., Wilhelm S., Piacentini J., McNaught K., Walkup J., Mink J. Current controversies on the role of behaviour therapy in Tourette syndrome. *Mov Disord*, 2013; 28 (9): 1179-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23681719>
- Dutta N., Cavanna A. The effectiveness of habit reversal therapy in the treatment of Tourette syndrome and other chronic tic disorders: a systematic review. *Funct Neurol*, 2013; 28 (1): 7-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23731910>
- McGuire J., Piacentini J., Brennan E., Lewin A., Murphy T., Small B.,

- Storch E. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette Syndrome. *J Psychiatr Res*, 2014; 50: 106-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24398255>
31. Pringsheim T, Doja A, Gorman D, McKinlay D, Day L, Billingham L., Carroll A., Dion Y., Luscombe S., Steeves T., Sandor P. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry*, 2012; 57 (3): 133-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397999>
 32. Kurlan R. Treatment of Tourette syndrome. *Neurotherapeutics*, 2014; 11 (1): 161-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043501>
 33. Rickards H., Cavanna A., Worrall R. Treatment practices in Tourette syndrome: the European perspective. *Eur J Paediatr Neurol*; 2012; 16: 361-364. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178398>
 34. Thomas R., Cavanna A. The pharmacology of Tourette syndrome. *J Neural Transm*, 2013; 120 (4): 689-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361655>
 35. Hartmann A., Worbe Y. Pharmacological treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37 (6): 1157-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137552>
 36. Bachmann C., Roessner V., Glaeske G., Hoffmann F. Trends in psychopharmacologic treatment of tic disorders in children and adolescents in Germany. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2015; 24 (2): 199-207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888751>
 37. Shapiro E., Shapiro A., Fulop G., Hubbard M., Mandeli J., Nordlie J., Phillips R. Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1989; 46 (8): 722-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2665687>
 38. Hartmann A. Clinical pharmacology of nondopaminergic drugs in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112:351-72.
 39. Waldon K, Hill J., Termine C., Balottin U., Cavanna A. Trials of pharmacological interventions for Tourette syndrome: a systematic review. *Behav Neurol*, 2013; 26 (4): 265-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22713420>
 40. Weisman H, Qureshi I., Leckman J., Scahill L., Bloch M. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorder – efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37 (6): 1162-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099282>
 41. Mogwitz S., Buse J., Ehrlich S., Roessner V. Clinical pharmacology of dopamine-modulating agents in Tourette's syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 281-349.
 42. Egolf A., Coffey B. Current pharmacotherapeutic approaches for the treatment of Tourette syndrome. *Drugs Today (Barc)*. 2014; 50 (2): 159-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619591>
 43. Müller-Vahl K., Krueger D. Does Tourette syndrome prevent tardive dyskinesia? *Mov Disord*, 2011; 26 (13): 2442-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956454>
 44. Masi G., Gagliano A., Siracusano R., Berloffia S., Calarese T., Ilardo G et al. Aripiprazole in children with Tourette's disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder: a 12-week, open-label, preliminary study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2012; 22 (2): 120-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375853>
 45. Wenzel C., Kleimann A., Bokemeyer S., Muller-Vahl K. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome: a case series of 100 patients. *J Clin Psychopharmacol*, 2012; 32 (4): 548-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722499>
 46. Yoo H., Joung Y., Lee J., Song D., Lee Y., Kim J. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry*, 2013; 74 (8): e772-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021518>
 47. Leckman F., Hardin M., Riddle M., Stevenson J., Ort S., Cohen D. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48(4): 324-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2009034>
 48. Kurlan R. Tourette's syndrome: are stimulants safe? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2003; 3 (4): 285-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930697>
 49. Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2002; 58 (4): 527-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865128>
 50. Eapen V., Ward P., Clarke R. Clonidine in Tourette syndrome and sensorimotor gating. *Psychiatry Res*, 2014; 215 (2): 494-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210663>
 51. Roessner V., Schoenefeld K., Buse J., Wanderer S., Rothenberger A. Therapy of tic disorders. [Article in German] *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2012; 40 (4): 217-36; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22707120>
 52. Robertson M., Schnieden V., Lees A. Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulphiride. *Clin Neuropharmacol*, 1990; 13(3): 229-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2357704>
 53. Goetz C. Clonidine and clonazepam in Tourette syndrome. *Adv Neurol*, 1992; 58: 245-251. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1414629>
 54. Janhsen K., Roser P., Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Dtsch Arztebl Int*, 2015; 112 (1-2): 1-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25613443>
 55. Eddy C., Rickards H., Cavanna A. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011; 4 (1): 25-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339906>
 56. Porta M., Sassi M., Cavallazzi M., Fornari M., Brambilla A., Servello D. Tourette's syndrome and role of tetrabenazine: review and personal experience. *Clin Drug Investig*, 2008; 28 (7): 443-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18544005>
 57. Chen J., Ondo W., Dashtipour K., Swope D. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther*, 2012; 34 (7): 1487-504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749259>
 58. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol*, 2009; 8(9):844-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679276>
 59. Müller-Vahl K. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol*, 2013; 27(1): 119-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679276>
 60. Cavanna A., Nani A. Antiepileptic drugs and Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 373-89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295627>
 61. Termine C., Selvini C., Rossi G., Balottin U. Emerging treatment strategies in Tourette syndrome: what's in the pipeline? *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 445-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295630>
 62. Yang C., Zhang L., Lin Y, Guo Q. Sodium valproate for the treatment of Tourette's syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*, 2015; 226 (2-3): 411-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724485>

63. Rizzo R., Gulisano M., Cali P., Curatolo P. Tourette Syndrome and comorbid ADHD: current pharmacological treatment options. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013; 17 (5): 421-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473832>
64. Neri V., Cardona F. Clinical pharmacology of comorbid obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 391-414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295628>
65. Shprecher D., Schrock L., Himle M. Neurobehavioral aspects, pathophysiology, and management of Tourette syndrome. *Curr Opin Neurol*, 2014; 27 (4): 484-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978639>
66. Porta M., Sassi M., Menghetti C., Servello D. The need for a proper definition of a "treatment refractoriness" in Tourette syndrome. *Front Integr Neurosci*, 2011; 5: 22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3112313>
67. Porta M., Cavanna A., Zekaj E., D'Adda F., Servello D. Selection of patients with Tourette syndrome for deep brain stimulation surgery. *Behav Neurol*, 2013; 27 (1): 125-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187143>
68. Schrock L., Mink J., Woods D., Porta M., Servello D, Visser-Vandewalle V. et al., Tourette Syndrome Association International Deep Brain Stimulation Database and Registry Study Group. Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations. *Mov Disord*, 2014 Dec 5. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25476818>
69. Müller-Vahl K., Cath D., Cavanna A., Dehning S., Porta M., Robertson M., Visser-Vandewalle V., ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011; 20 (4): 209-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445726>
70. Dehning S., Leitner B., Schennach R., Müller N., Bötzel K., Obermeier M., Mehrkens J. Functional outcome and quality of life in Tourette's syndrome after deep brain stimulation of the posteroventrolateral globus pallidus internus: long-term follow-up. *World J Biol Psychiatry*, 2014; 15 (1): 66-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24304122>
71. Zhang J., Ge Y., Stead M., Zhang K., Yan S., Hu W., Meng F. Long-term outcome of globus pallidus internus deep brain stimulation in patients with Tourette syndrome. *Mayo Clin Proc*; 2014; 89 (11): 1506-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444487>
72. Müller-Vahl K. Surgical treatment of Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37 (6): 1178-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041074>
73. Piedad J., Rickards H., Cavanna A. What patients with gilles de la tourette syndrome should be treated with deep brain stimulation and what is the best target? *Neurosurgery*, 2012; 71 (1): 173-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22407075>
74. Le K., Liu L., Sun M., Hu L., Xiao N. Transcranial magnetic stimulation at 1 Hz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *J Clin Neurosci*, 2013; 20(2):257-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238046>

Librăria de cazuri clinice ale absolvenților Seminarelor Medicale de la Salzburg. Secțiune sub egida Fundației Americano-Austriece (AAF) și a Institutului Medical Deschis (OMI).



OPEN MEDICAL INSTITUTE
Medical Education Beyond Borders

PREZENTARE DE CAZ

Aspergiloză probabil invazivă la un pacient adult după transplantare de celule stem hematopoietice: prezentare de caz

Igor Stoma^{1*}, Elena Dzyuba^{1,2}, Natalia Milanovich^{1,2}, Anatoly Uss^{1,2}, Svetlana Vlasenkova^{1,2}

¹Universitatea de Stat de Medicină din Belarus, Minsk, Belarus;

²Spitalul Clinic Municipal nr. 9, Minsk, Belarus.

Autor corespondent:

Dr. Igor Stoma

Universitatea de Stat de Medicină din Belarus

str. Prititskogo, 2-2-105, Minsk, Republica Belarus, 220073

e-mail: igor.stoma@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Problema infecțiilor fungice la pacienții care au beneficiat de transplant de celule stem hematopoietice rămâne actuală. Un diagnostic de aspergiloză invazivă nu este ușor de confirmat.

Ipoteza de cercetare

Prezentare de caz clinic de aspergiloză probabil invazivă la un pacient adult după transplantare de celule stem hematopoietice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Datele prezentate în acest caz clinic ar putea fi utile pentru diferiți specialiști ai sistemului de sănătate, care lucrează în domeniul hematologiei, transplantologiei, oncologiei, bolilor infecțioase și terapiei intensive. Sunt prezentate și posibilitățile de tratament ale aspergilozei.

Rezumat

Introducere. Infecțiile sunt, deocamdată, cauza principală de deces a pacienților adulți, beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH). Morbiditatea și mortalitatea de aspergiloză pulmonară invazivă rămâne importantă în rândul recipienților TCHS. Un diagnostic de aspergiloză invazivă nu este ușor de confirmat, iar comunicările de caz clinic referitoare la acest tip de infecție la pacienții adulți, beneficiari de TCSH, sunt rareori publicate.

Prezentare de caz. Este descris cazul clinic al unui pacient cu limfom Hodgkin, care, probabil, a dezvoltat o formă de as-

Library of clinical cases of Salzburg Medical Seminars Alumni. Section under the auspices of the American-Austrian Foundation (AAF) and Open Medical Institute (OMI).



OPEN MEDICAL INSTITUTE
Medical Education Beyond Borders

CASE REPORT

Probable invasive aspergillosis in adult patient after haematopoietic stem cell transplantation: a case report

Igor Stoma^{1*}, Elena Dzyuba^{1,2}, Natalia Milanovich^{1,2}, Anatoly Uss^{1,2}, Svetlana Vlasenkova^{1,2}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;

²City Clinical Hospital no. 9, Minsk, Belarus.

Corresponding author:

Igor Stoma, MD

Belarusian State Medical University

2-2-105 Prititskogo str., Minsk, Republic of Belarus, 220073

e-mail: igor.stoma@gmail.com

What is not known yet, about the topic

The problem of fungal infections in patients what underwent haematopoietic stem cell transplantation is still up-to-date. Invasive aspergillosis is not easy to confirm.

Research hypothesis

A case report of probable invasive aspergillosis in adult patient after haematopoietic stem cell transplantation.

Article's added novelty on this scientific topic

Data presented in this clinical case could be useful for different specialists of the medical system, that work in the field of haematology, transplantology, oncology, infectious diseases and intensive therapy. Treatment possibilities of aspergillosis are presented as well.

Abstract

Introduction. Infections still stay one the leading causes of death in adult patients undergoing HSCT. Invasive pulmonary aspergillosis remains an important cause of morbidity and mortality in HSCT recipients. Diagnosis of invasive aspergillosis is not easy to be proven, and clinical data regarding this infection in adult HSCT recipients are rarely published.

Case presentation. In the present case report, we describe a patient with a Hodgkin's lymphoma, who developed proba-

pergiloză pulmonară invazivă după un transplant autolog de celule stem hematopoietice. Infecția fungică a fost tratată sistemic cu antifungice, dar aceasta s-a dovedit a fi rezistentă la voriconazol, totodată a cedat la administrarea caspofunginei.

Discuții. Acest caz prezintă date clinice interesante și imagini referitoare la diagnosticul aspergilozei pulmonare și indică posibilitățile existente de tratament antifungic.

Concluzii. Incidența înaltă a aspergilozei invazive la pacienții beneficiari de TCSH trebuie luată în considerație de către medicii care se ocupă de pacienții transplantați. Chiar dacă izolarea prin cultură nu este întotdeauna posibilă, alte semne clinice și teste de laborator (galactomannanul, tomografia computerizată, microscopia sputei) pot fi utile pentru stabilirea diagnosticului de aspergiloză. Voriconazolul rămâne tratamentul de primă linie la pacienții cu aspergiloză invazivă, cu posibilitatea utilizării echinocandinelor, în cazuri refractare.

Cuvinte cheie: transplantare de celule stem hematopoietice, aspergiloză, tratament antifungic.

Introducere

Aspergiloza invazivă (AI) rămâne a fi o complicație infecțioasă obișnuită la pacienții imunocompromiși, iar la beneficiarii de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) aceasta reprezintă cauza cea mai frecventă de mortalitate de pneumonie. Între 5,7% și 10,5% dintre pacienții adulți cu TCSH fac o aspergiloză invazivă [1-3]. Neutropenia severă, tratamentul cu corticoizi, conflictual dintre greaf și recipient sunt considerate a fi factori de risc pentru AI în cazul TCSH [4, 5]. Mai jos, prezentăm cazul unui pacient cu limfom Hodgkin, beneficiar de un TCST autolog, care s-a îmbolnăvit de aspergiloză probabil invazivă, rezistentă la voriconazol.

Prezentarea de caz

Un pacient de 37 de ani, cunoscut cu limfom Hodgkin, s-a adresat la spital cu febră (38,0-38,5°C), fatigabilitate, dispnee și tuse uscată, cu eliminări neînsemnate de spută transparentă dimineața. Vechimea simptomelor de până la spitalizare – 3 zile. În timpul examenului clinic, s-a constatat murmur vezicular diminuat la auscultare, preponderent pe stânga, fără raluri sau crepitații. Presiunea arterială a fost de 110/70 mmHg, frecvența cardiacă – 82 bpm. Zgomotele cardiace ritmice, fără sufluri.

În antecedente, pacientul prezintă, de 2 ani, un limfom Hodgkin și a beneficiat de două TCSH autologe, la un interval de 4 luni, acompaniat de regimul BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine și melphalan) de chimioterapie de condiționare. De asemenea, dânsul a primit 8 cure de chimioterapie cu doze mari, protocolul ABVD (adriamicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină), 2 cure de dexta-BEAM, o cură de DHAP (dexametazonă, cytarabine, cisplatină), cu colectarea celulelor stem hematopoietice. Pe durata spitalizării precedente, pacientul a urmat un tratament profilactic peroral cu fluconazol.

Dintre parametrii relevanți de laborator, a fost notată o leucocitoză (11.800 celule/mm³) cu ușoară deviere spre stânga, eritrocitele – 3,8 mln/mm³ și hemoglobina – 100 g/L. Trombocitele, ureea, proteina totală, glucoza, ALT, AST, K⁺, Na⁺, Cl⁻, amilaza, GGTP, fosfataza alcalină au fost în limite normale.

ble invasive pulmonary aspergillosis after tandem autologous HSCT. The fungal infection was treated by systemic antifungal therapy, but the patient was refractory to voriconazole, showing clinical efficacy on caspofungin.

Discussion. This case presents interesting clinical data and images concerning aspergillosis diagnosis and shows the possibilities of antifungal treatment in patients with invasive pulmonary aspergillosis.

Conclusion. High incidence of invasive aspergillosis in HSCT patients should be kept in mind of practical doctors dealing with transplant patients. Even though the culture isolation is not always possible, other clinical and laboratory tests (galactomannan, CT-scan, sputum microscopy) may be useful for diagnosis of aspergillosis. Voriconazole remains a treatment of choice for patients with invasive aspergillosis, with a possibility of using echinocandins in refractory cases.

Key words: haematopoietic stem cell transplantation, aspergillosis, antifungal treatment.

Introduction

Invasive aspergillosis (IA) remains common cause of infectious complications in immunocompromised patients. In patients receiving haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) invasive aspergillosis is one of the most frequent causes of pneumonia-related mortality. Incidence of invasive aspergillosis in adult patients after HSCT varies in range from 5.7% to 10.5% [1-3]. Profound neutropenia, corticosteroid therapy, graft versus host disease have been listed as risk factors associated with invasive aspergillosis in HSCT patients [4, 5]. We hereby present a patient with a history of probable invasive aspergillosis resistant to voriconazole after tandem autologous HSCT for the treatment of Hodgkin's lymphoma.

Case presentation

A 37-year-old man with Hodgkin's lymphoma presented to the hospital with fever (38.0-38.5°C), fatigue, increasing shortness of breath and dry cough with small amount of clear sputum in the morning. This condition maintained for 3 days until his admission to the hospital. During clinical investigation it was found that he had weakened breathing on auscultation, more from the left, no rhonchi or crepitation were present. Blood pressure was 110/70 mmHg, heart rate was 82 beats per minute. Heart sounds were regular without extra sounds.

The patient had a two-year medical history of Hodgkin's lymphoma, and he had undergone a tandem autologous HSCT (two HSCT with a 4 months interval) with BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan) conditioning regimen. He also had received 8 courses of high-dose chemotherapy, ABVD regimen (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine), 2 dexta-BEAM courses, 1 DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) course with collection of haematopoietic stem cells. On the time of hospital admission he was receiving oral fluconazole prophylaxis.

Significant laboratory parameters included leukocytosis of 11800 cells/mm³ with slight neutrophilic left shift, erythrocytes were 3.8 mln/mm³; hemoglobin was 100 g/L. Platelets

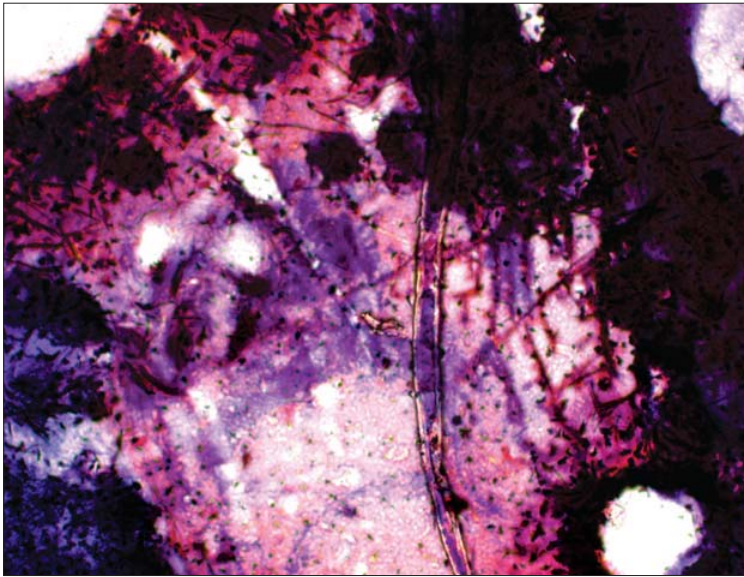


Fig. 1 Microscopia sputei unui pacient cu aspergiloză probabil invazivă.

Fig. 1 Sputum microscopy photograph from a patient with a probable invasive aspergillosis.



Fig. 2 Secțiune computer-tomografică a plămânilor unui pacient cu aspergiloză probabil invazivă.

Fig. 2 Thoracic CT-scan image of a patient with probable invasive aspergillosis

Analiza urinei a fost normală. Proteina C reactivă a fost înaltă la internare (95 mg/L). Multiple hemoculturi au fost negative. Procalcitonina serică, de asemenea, a fost negativă. În schimb, dozarea de galactomannan în sânge a fost pozitivă (I=8,93). Multiple culturi de spută nu au prezentat creștere. Microscopia sputei cu colorația gram a identificat hife de *Aspergillus spp.* (Figura 1).

O radiografie toracică de ansamblu a prezentat o opacitate aerată pe stânga. Examinarea computer-tomografică a toracelui, efectuată ulterior, a prezentat o opacitate de tip arie în geam mat (semn de halo) pe stânga, cu semnul semilunii aerie (Figura 2). Semnul de halo (SH) este o trăsătură distinctivă în imagineria toracică (fereastra pulmonară), atunci când o opacitate în semilună aerică înconjoară un nodul sau o masă pulmonară și care trădează o hemoragie. În mod tipic, este descrisă pentru aspergiloza invazivă. În aspect histopatologic, reprezintă un focar de infarct pulmonar, circumscris de o hemoragie alveolară. Semnul semilunii aerie, de asemenea, poate fi văzut în aspergiloza invazivă și, de obicei, reflectă o activitate granulocitară crescută [6-8].

Bazându-ne pe rezultatele microscopiei sputei, tomografiilor computerizate, examinării clinice, testului pozitiv la galactomannan, am presupus, că pacientul are o aspergiloză invazivă. Pentru stabilirea unui diagnostic cert de aspergiloză, este necesară corespunderea completă a tuturor criteriilor din trei categorii: factorii asociați gazdei, manifestările clinice (simptome, semne, caracteristici imagistice), evidențele microbiologice. Cu două excepții importante, o infecție probabilă sau certă, necesită un organism în recuperare.

Prima excepție include, destul de frecvent, o demonstrare histopatologică a prezenței hifelor de *Aspergillus spp.* la pacienții cu culturi negative. Cealaltă excepție constă în completarea tuturor criteriilor de diagnostic pentru o aspergiloză invazivă sau probabil invazivă cu un rezultat de laborator, bazat

level, urea, total protein, glucose, ALT, AST, K⁺, Na⁺, Cl⁻, amylase, GGTP, alkaline phosphatase, LDH were in normal range. Urine analyses were normal. Patient had elevated C-reactive protein on admission – 95 mg/L. Multiple blood cultures remained negative. Serum procalcitonin was also negative. Galactomannan in blood showed a positive result (I=8.93). Multiple sputum culture showed no growth. Sputum microscopy with a gram staining was performed and the microscopic features (hyphae) of *Aspergillus spp.* were found (Figure 1).

A chest X-ray was performed and showed airspace opacity on the left. A follow-up CT scan of the chest showed ground-glass opacity (halo sign) on the left with air crescent sign (Figure 2). The halo sign (HS) in chest imaging is a feature seen on lung window settings, ground glass opacity surrounding a pulmonary nodule or mass and represents haemorrhage. It is typically seen in invasive aspergillosis. Histopathologically, it represents a focus of pulmonary infarction surrounded by alveolar hemorrhage. An air crescent sign describes the crescent of air that can be seen in invasive aspergillosis and is usually the result of increased granulocyte activity [6-8].

Based on sputum microscopy, CT-scan, clinical examination and positive serum galactomannan we decided to treat probable invasive aspergillosis. The definition of probable aspergillosis requires the fulfillment of criteria within 3 categories: host factors, clinical manifestations (symptoms, signs, and radiological features), and microbiological evidence. With 2 important exceptions, proven or probable infection requires the recovery of an organism. The first exception includes the fairly frequent occurrence of histopathological demonstration of hyphae consistent with *Aspergillus* species in patients with negative culture results. The other exception consists of fulfilling the diagnostic criteria for probable invasive aspergillosis with a surrogate non-culture based method (i.e., a positive ga-

pe identificarea bacteriilor fără cultură (de ex., testul la galactomannan sau n-glucan pozitive, cu semne compatibile radiologice sau computer tomografice), la un pacient imunocompromis, cu semne clinice de infecție, care corespund definiției unei aspergiloze probabil invazive [9].

Pentru tratarea aspergilozei, pacientului i s-a administrat voriconazol (6 mg/kg i.v. la fiecare 12 ore în prima zi, urmat, apoi, de 4 mg/kg i.v. la fiecare 12 ore). După 2 săptămâni de tratament, condiția clinică a pacientului nu a suferit vre-o modificare, el a rămas febril până la 38°C, cu tusea uscată și fatigabilitatea păstrată, iar nivelele serice de galactomannan nu au scăzut. A fost luată decizia de a înlocui voriconazolul cu caspofungină, care a manifestat un efect clinic vizibil la a treia zi de tratament. Nivelele serice de galactomannan au devenit indetectabile după a zecea zi de tratament cu caspofungină. Culturile de spută și sânge au fost negative, tomografia computerizată a toracelui a arătat o ameliorare ușoară. A fost luată în considerație și opțiunea chirurgicală de înlăturare a defectului pulmonar. Pacientul a continuat tratamentul cu caspofungină următoarele 12 săptămâni, urmat, apoi, cu fluconazol, în scop profilactic.

Discuții

Infecțiile fungice invazive sunt cauze frecvente de mortalitate și morbiditate la pacienții adulți, beneficiari de TCSH. Fără o terapie adecvată, aspergiloza pulmonară invazivă va progresa, aproape întotdeauna, spre o pneumonie fatală pacienților beneficiari de TCSH. Această pneumonie poate fi caracterizată printr-o infarctizare pulmonară hemoragică sau pneumonie necrotizantă progresivă. Voriconazolul este recomandat pentru tratamentul aspergilozei în majoritatea cazurilor. Pentru pacienții care nu tolerează sau sunt refractari față de voriconazol, alternativa terapeutică include amfotericina B (AMB) în formulare lipidică sau o echinocandină [9]. Un studiu ce a vizat utilizarea caspofunginei la pacienții refractari la tratamentul antifungic convențional a indicat o rată de răspuns de 45%, cu un succes mai mare (50%) în cazul pacienților cu aspergiloză pulmonară invazivă, comparativ cu aspergiloza diseminată (23%) [10].

Concluzii

Incidența înaltă a aspergilozei invazive la pacienții beneficiari de TCSH trebuie luată în considerație de către medicii care se ocupă de pacienții transplantați. Chiar dacă izolarea prin cultură nu este întotdeauna posibilă, alte semne clinice și teste de laborator (galactomannanul, tomografia computerizată, microscopia sputei) pot fi utile pentru stabilirea diagnosticului de aspergiloză. Voriconazolul rămâne tratamentul de primă linie la pacienții cu aspergiloză invazivă, cu posibilitatea utilizării echinocandinelor, în cazuri refractare.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

Contribuția autorilor

Autori au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea articolului.

lactomannan assay or b-glucan assay result and radiologically compatible CT findings) in an immunocompromised host with clinical findings of infection that constitute the definition of probable invasive aspergillosis [9].

The patient was started with voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h). After 2 weeks of treatment the clinical condition of patient remained stable, he was febrile up to 38°C, dry cough and fatigue remained, the galactomannan did not fall down. The decision was to change the treatment to caspofungin, which gave a significant clinical effect on the 3rd day. Serum galactomannan became negative on 10th day of caspofungin treatment. No sputum or blood culture have shown microbiological growth, thoracic CT-scan showed slight improvement, surgical treatment of possible remaining lung defect was scheduled. Patient stayed on caspofungin for 12 weeks with change to fluconazole prophylaxis.

Discussion

Invasive fungal infections are frequent causes of morbidity and mortality in adult patients receiving HSCT. Without adequate therapy, invasive pulmonary aspergillosis will almost always progress to a fatal pneumonia in patients received HSCT. This pneumonia may be characterized by pulmonary hemorrhagic infarction or progressive necrotizing pneumonia. Voriconazole is recommended for most of the patients with aspergillosis. For patients who are intolerant of or refractory to voriconazole, therapeutic options include a change of class using an amphotericin B (AMB) lipid formulation or an echinocandin [9]. A study of caspofungin for patients who are intolerant of, or refractory to conventional therapy demonstrated a favorable response rate of 45%, with higher responses (50%) in patients with invasive pulmonary aspergillosis comparing to patients with disseminated aspergillosis (23%) [10].

Conclusions

High incidence of invasive aspergillosis in HSCT patients should be kept in mind of practical doctors dealing with transplant patients. Even though the culture isolation is not always possible, other clinical and laboratory tests (galactomannan, CT-scan, sputum microscopy) may be useful for diagnosis of aspergillosis. Voriconazole remains a treatment of choice for patients with invasive aspergillosis, with a possibility of using echinocandins in refractory cases.

Declaration of conflict of interest

Authors declare no financial or non-financial conflict of interest.

Authors' contribution

Authors have equally contributed in the writing of the article.

Referințe / references

1. Wald A. *et al.* Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *The Journal of Infectious Diseases*, 1997; 175 (6): 1459-66.
2. Marr K. *et al.* Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*, 2002; 100 (13): 4358-66.
3. Grow W. B. *et al.* Late onset of invasive aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplantation*, 2002; 29 (1): 15-19.
4. Kousha M. Tadi R., Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 2011; 20 (121): 156-174.
5. Wirk B., Wingard J. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Mycopathologia*, 2009; 168 (6): 299-311.
6. Kuhlman J., Fishman E., Siegelman S. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology*, 1985; 157 (3): 611-614.
7. Sharma S. *et al.* "Monod" and "air crescent" sign in aspergilloma. *BMJ case reports*, 2013.
8. Shroff S. *et al.* The CT halo sign in invasive aspergillosis. *Clinical Case Reports*, 2014; 2 (3): 113-114.
9. Walsh T. J. *et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2008; 46 (3): 327-360.
10. Maertens J. *et al.* Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2004; 39 (11): 1563-1571.



centrul stomatologic

vivodent

TRĂIEȘTE ZÎMBIND!

- Igiena bucală
- Terapie
- Restaurare estetică
- Protezare
- Ortodonție
- Viziografie/OPG(digital)
(Rentghen diagnostic)
- Chirurgie/Implantologie
- Parodontologie



str. București, 13/1
www.vivodent.md

e-mail: receptie@vivodent.md

<https://www.facebook.com/CentrulStomatologicVivodent>

Centrul Stomatologic Vivodent

tel.: 022 54 64 00

mob.: 079 523 377

Cauză rară de infecții respiratorii recurente

Victor Botnaru¹, Oxana Munteanu*¹, Leonid Onea²

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul de medicină internă, Disciplina pneumologie și alergologie, Chișinău, Republica Moldova;

²Centrul de Diagnostic German, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Dr. Oxana Munteanu

Disciplina pneumologie și alergologie

Departamentul de medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: obarbieru@yahoo.com

Pacient de 47 de ani, ex-fumător 10 pachete/an (de 5 ani nu mai fumează) prezintă wheezing, tuse chinuitoare, cu expectorații muco-purulente (până la 30 mL/zi), dispnee la efort fizic (MRC 2), febră 38°C, astenie. Cunoscut cu bronșită cronică de la vârsta de 25 de ani, ultimii 5 ani diagnosticat cu BPCO (tratament bronhodilatator nu urmează). De un an menționează exacerbări infecțioase frecvente, pentru care administrează antibioticoterapie (cefalosporine, fluorochinolone). Obiectiv: nutriție sporită (IMC 34), respirație aspră cu raluri sibilante și ronflante pe toată aria pulmonară, subscapular bilateral crepitații; FR 24 /min, SaO₂ 95%, FCC 90/min, TA 115/60 mm Hg. Probele funcționale relevă un sindrom obstructiv (CVF 65%, VEMS 51%, VEMS/CVF 63%, Rtot 130%), ireversibil la testul bronhodilatator și un sindrom de hiperinflație (CPT 119%, VR 255%) cu reducerea difuziunii alveolare (DLCO 53%).

Întrebări:

1. Ce leziuni imagistice prezente pe radiogramă sunt sugestive pentru afectarea căilor aeriene?
2. Descrieți leziunile imagistice vizualizate la HRCT toracică.
3. În ce sindrom se încadrează toate modificările imagistice identificate?
4. Ce complicație este marcată prin săgeată?

A rare cause of recurrent respiratory infections

Victor Botnaru¹, Oxana Munteanu*¹, Leonid Onea²

¹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Department of Internal Medicine, Division of Pneumology and Allergology, Chisinau, Republic of Moldova;

²German Diagnostic Center, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author:

Dr. Oxana Munteanu

Division of Pneumology and Allergology

Department of Internal Medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: obarbieru@yahoo.com

A 47 years old patient, ex-smoker 10 packs/year (quitted 5 years ago) presents wheezing, exhausting cough, muco-purulent sputum with (up to 30 mL/day), exercise dyspnea (MRC 2), fever 38°C, fatigue. Known with chronic bronchitis at the age of 25 years, the last 5 years diagnosed with COPD (no bronchodilator treatment). In the last year he had frequent infectious exacerbations treated with antibiotics (cephalosporins, fluoroquinolones). On physical examination: enhanced body weight (BMI 34), prolonged expiration with widespread rhonchi and wheezing, subcapsular bilateral crepitation in both hemithoraces; RR 24 rpm, SaO₂ 95%, heart beats 90 bpm, BP 115/60 mm Hg. Pulmonary functional tests reveal airflow limitation (FVC 65%, FEV1 51%, FEV1/FVC 63%, Rtot 130%), a negative bronchodilator test and a hyperinflation syndrome (TLC 119%, RV 255%) with a reduction of alveolar diffusion (DLCO 53%).

Questions:

1. Which signs on chest X-ray are suggestive for airways disease?
2. Describe the signs present on HRCT images.
3. Which syndrome comprises all identified radiological signs?
4. What complication is marked by the arrow?

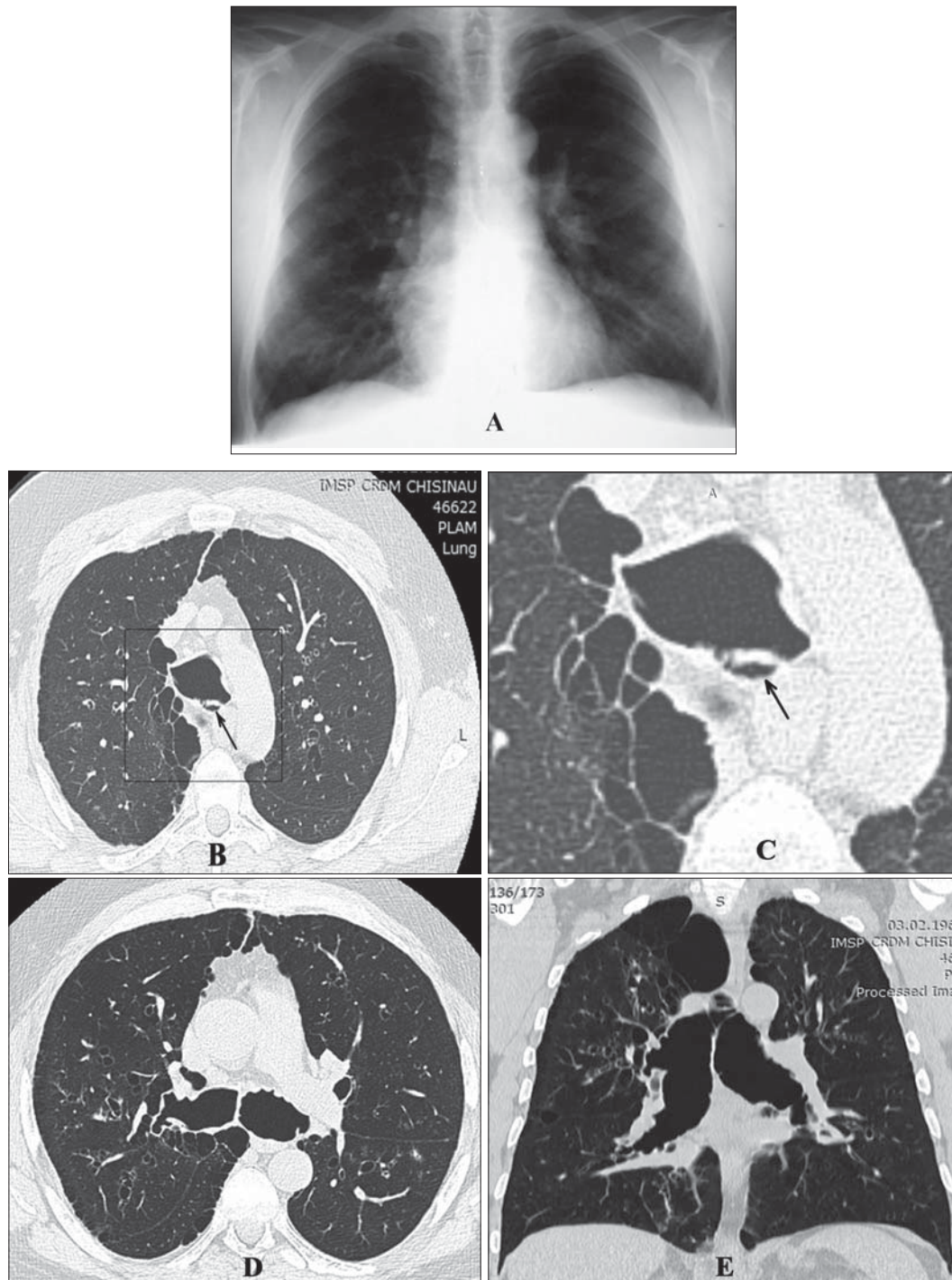


Fig. 1 Radiografie de ansamblu și imagini ale tomografiei computerizate de înaltă rezoluție ale toracelui a cazului prezentat.

Fig. 1 Chest X-ray and high resolution computerized tomography images of reported case.

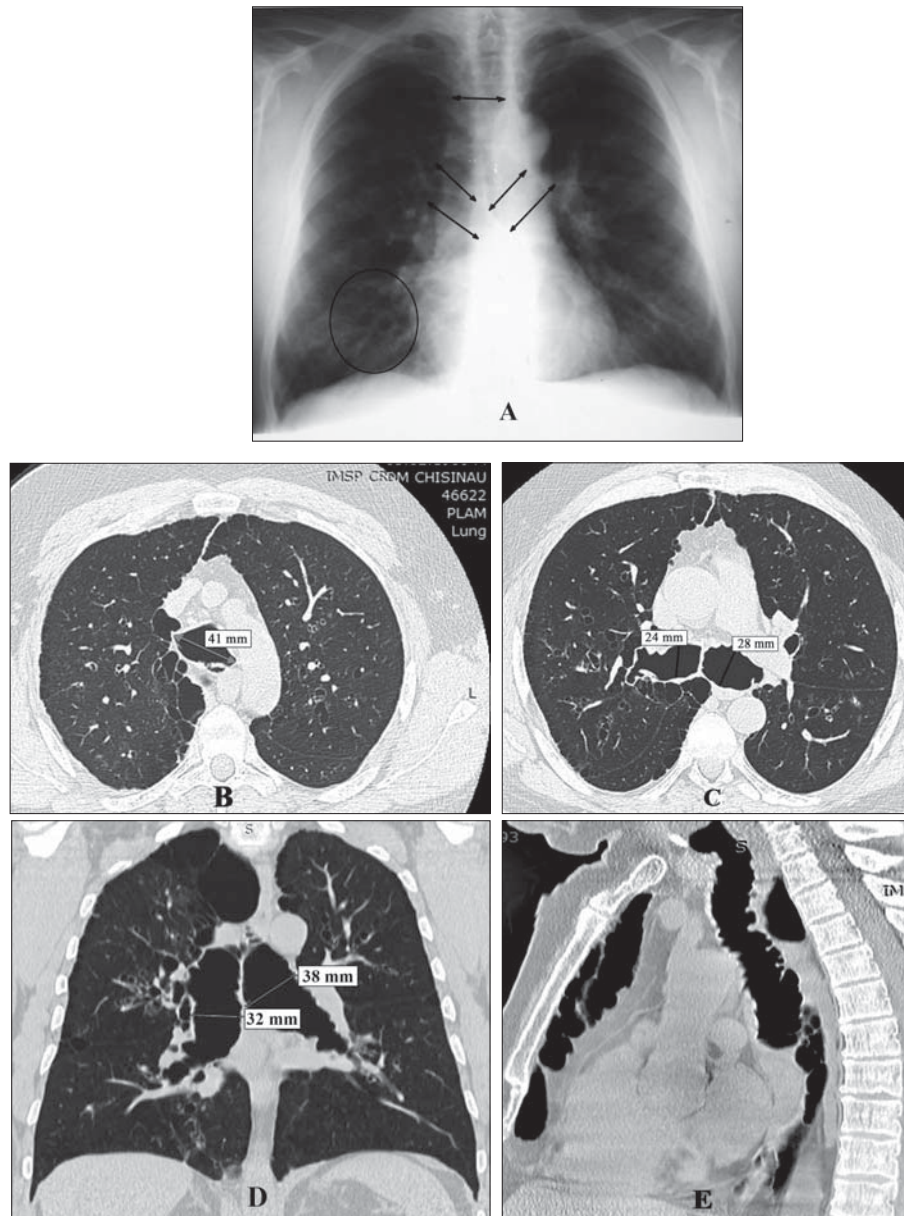


Fig. 2 Radiografie de ansamblu și imagini ale tomografiei computerizate de înaltă rezoluție ale toracelui a cazului prezentat (cu răspunsuri).

Fig. 2 Chest X-ray and high resolution computerized tomography images of reported case (with answers).

Răspunsuri:

1. Dilatarea importantă a traheii și a bronhiilor mari. Opacități inelare dispuse în rozete, care ar semnala prezența bronșiectaziilor. Manifestările sindromului de hiperinflație.

2. Se vizualizează clar dilatarea traheii (atinge 41 mm) și a bronhiilor principale (stângă 38 mm, dreaptă 32 mm), multiple bronșiectazii cilindrice, varicoase, saculare difuz răspândite în ambele câmpuri pulmonare. Semne ale sindromului de hiperinflație (emfizem paraseptal, bule emfizematoase și sărăcirea desenului vascular pulmonar).

3. Sindromul Mounier-Kuhn - maladie congenitală rară, definită prin dilatare importantă a lumenului traheal și a bronhiilor principale.

4. Diverticul traheal.

Answers:

1. The dilation of the trachea and main bronchi. Ring shadows arranged in rosettes, which would signal the presence of bronchiectasis. Signs of hyperventilation syndrome.

2. Enlarged trachea (up to 41 mm) and enlarged main bronchi (left 38 mm, right 32 mm), multiple cylindrical, varicose, and saccular bronchiectasis wide-spread in both lung fields. Signs of hyperinflation syndrome (paraseptal emphysema, emphysematous bullae and sparced lung vascular markings).

3. Mounier-Kuhn syndrome - a rare congenital disease defined by significant expansion of the lumen of the trachea and main bronchi.

4. Tracheal diverticulum.

Discuții

Sindromul Mounier-Kuhn (sinonim: traheobronhomegalie idiopatică) se caracterizează printr-un calibru traheal și bronșic mult mărit, având la bază atrofia primară a țesutului musculo-elastic. Este o boală rară, descrisă pentru prima dată de medicul francez Mounier-Kuhn în 1932 [1] și trebuie deosebită de traheobronhomegalia dobândită, care poate fi întâlnită în colagenoze, ataxie-teleangiectazie, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan, sindromul Kenny-Caffey. Cu o incidență mai mare la bărbați, traheobronhomegalia idiopatică este, de regulă, diagnosticată în decadele a 3-a a 4-a ale vieții [2, 4].

Manifestările clinice variază de la ușoare, cu o funcție pulmonară păstrată, până la severe, cu apariția bronșiectaziilor, emfizemului (prezente și în cazul nostru) și ale fibrozei pulmonare, condiționând dezvoltarea insuficienței respiratorii și decesului. Simptomele sunt greu diferențiate de cele prezente în bronșiectazii și în bronșita cronică, fiind dominate de tusea productivă cu spută purulentă abundentă (ocasional, hemoptizie) și dispneea progresivă [2, 3]. Drenarea dificilă a secrețiilor bronșice la acești pacienți favorizează dezvoltarea bronșiectaziilor, care determină periclitarea funcției pulmonare și, deseori, sunt prima manifestare pentru care este indicată CT pulmonară. Complicații posibile mai pot fi traheomalacia, pneumoniile, pneumotoracele spontan și hemoptizia masivă [2, 6].

Modificarea complianței globale a pereților traheali, atrofia fibrelor elastice longitudinale și a fibrelor musculare, contribuie la apariția diverticulilor traheali dobândiți. Pereții diverticulilor congenitali au o structură similară cu peretele traheii, fiind constituiți din epiteliu ciliar al mucoasei, strat muscular și strat cartilagos, pe când peretele diverticului dobândit îl formează doar stratul mucoasei [4, 6].

Diametrul lărgit al traheii poate fi identificat și la radiografia toracelui, deși deseori este omis dacă nu se analizează ținut. Diagnosticul se stabilește în baza HRCT, ca și criteriile fiind diametrul traheii peste 30 mm, diametrul bronhiei drepte peste 24 mm și al bronhiei stângi peste 23 mm [5].

La pacienții simptomatici tratamentul este unul de susținere (limitat la fizioterapie respiratorie pentru ameliorarea drenajului bronșic) și antibacterian (în exacerbări infecțioase). Renunțarea la fumat și evitarea mediului poluat contribuie la prezervarea funcției pulmonare. Tratamentul chirurgical este rareori utilizat din cauza caracterului răspândit al bolii. Aplicarea stenturilor endotraheale, în cazurile severe, este benefică, dar cu o experiență modestă datorită rarității patologiei [7].

Referințe / references

1. Mounier-Kuhn P. Dilatation de la trachée: constatations radiographiques et bronchoscopiques. *Lyon Med*, 1932; 150: 106-109.
2. Ghanei M., Peyman M., Aslani J., Zamel N. Mounier-Kuhn syndrome: a rare cause of severe bronchial dilatation with normal pulmonary function test: a case report. *Respir Med*, 2007; 101 (8): 1836-9.
3. Khasawneh F, Jou-Tindo A. A 30-year-old woman with recurrent lower respiratory tract infections. *Chest*, 2013; 143 (5): 1500-1503.
4. Van Schoor J, Joos G, Pauwels R. Tracheobronchomegaly – the

Discussion

Mounier-Kuhn syndrome (sinonimus: idiopathic tracheobronchomegaly) is characterized by marked dilatation of the trachea and main bronchi due to primary atrophy of the musculo-elastic tissue. It is a rare disease, first described by a french physician Pierre Mounier-Kuhn in 1932 [1] and should be differentiated from acquired tracheobronchomegaly which occurs in ataxia-telangiectasia, Ehlers-Danlos syndrome, Marfan syndrome, Kenny-Caffey syndrome. With a higher incidence in males, idiopathic tracheobronchomegaly is usually diagnosed in the 3rd or 4th decades of life [2, 4].

The clinical presentation varies widely, from minimal disease with good preservation of pulmonary function to progressive disease in the form of bronchiectasis, emphysema (as seen in our case) and pulmonary fibrosis leading to respiratory failure and death. The clinical symptoms are largely indistinguishable from bronchiectasis and chronic bronchitis: productive cough with copious purulent sputum (occasional haemoptysis) and progressive dyspnoea [2, 3]. Impaired mucociliary clearance predisposes to the appearance of bronchiectasis that alter the pulmonary function and are often the first manifestation for which chest CT is indicated for. Other possible complications include tracheomalacia, pneumonias, spontaneous pneumothorax and massive haemoptysis [2, 6].

The changing compliance of the tracheal wall and atrophy of the longitudinal elastic fibers and smooth muscle within the wall of trachea predispose to mucosal herniation between tracheal rings, leading to acquired tracheal diverticula. Congenital diverticula are histologically similar to the tracheal wall, comprising respiratory epithelia, smooth muscle, and cartilage, whereas acquired tracheal diverticula are composed exclusively of respiratory epithelia [4, 6].

The increased diameter of the trachea can usually be detected on chest X-ray, although it can be missed if not looked for. Diagnosis is often made by using CT, in adults, the diagnostic criteria are diameters of the trachea >30 mm, of the right main bronchus >24 mm and of the left main bronchus >23 mm [5].

In symptomatic patients, therapy is supportive (limited to respiratory physiotherapy for clearing secretions) with an appropriate antibiotic therapy during infectious exacerbations. Smoking cessation and avoiding polluted environment influence the preservation of lung function. Surgery is rarely performed because of the diffuse nature of the disease. Tracheal stenting has been helpful in severe cases, but with a low experience because of the rarity of the pathology [7].

Mounier-Kuhn syndrome: report of two cases and review of the literature. *Eur Respir J*, 1991; 4 (10): 1303-1306 .

5. Webb R., Higgins Ch. Thoracic Imaging: Pulmonary and Cardiovascular Radiology. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; ISBN-10: 078174119X, ISBN-13: 978- 0781741194.
6. Ulmeanu R., Mihaltan F., Cordos I., Ulmeanu D. Actualități în endoscopia toracică diagnostică și terapeutică. Ed. Universitară Carol Davila, 2009.
7. Odell D., Shah A., Gangadharan S. *et al.* Airway stenting and tracheobronchoplasty improve respiratory symptoms in Mounier-Kuhn syndrome. *Chest*, 2011; 140 (4): 867-873.

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ghidul autorului

Criteria pentru publicare

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

Manuscrisele prezentate trebuie să corespundă standardelor STROBE (<http://www.strobe-statement.org>).

Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză. Dacă manuscrisul a fost depus doar în limba română, odată ce a trecut procedura de recenzare internă, acesta va fi tradus integral de către autori în limba engleză, pentru a putea trece procedura de recenzare externă. În același manuscris se permite utilizarea *US English* sau *British English*, dar nu mixt. Varianta tipărită (hârtie) nu va fi acceptată. Doar autorul corespondent va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare.

Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului corespondent. Odată manuscrisul depus, autorul corespondent va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.

În scopul menținerii integrității editoriale și a standardelor internaționale de calitate, Redacția *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* utilizează un sistem de detectare a plagiatului și va supune manuscrisul unei verificări antiplagiat. Depunerea manuscrisului pentru publicare înseamnă, implicit, acordul tuturor autorilor cu verificarea lui antiplagiat. În cazul suspectării că manuscrisul depus a încălcat politicile de publicare, acesta poate fi suspendat sau respins, indiferent de etapa procesului de publicare.

Scrisoarea de însoțire

La depunere, autorul corespondent va anexa la manuscris o scrisoare de însoțire. Formularul tipizat al Scrisorii de însoțire este oferit de către Redacție. Scrisoarea de însoțire include: (1) titlul manuscrisului; (2) o scurtă descriere despre relevanța manuscrisului pentru scopul promovată de Revistă; (3) contribuțiile aduse de manuscris pentru domeniul său; (4) modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate; (5) numele și semnăturile tuturor coautorilor; (5) datele complete de contact ale Autorului corespondent, cu menționarea instituției și adresei instituționale, nr. de telefon, nr. de fax și adresa e-mail.

În scrisoarea de intenție, Autorul corespondent trebuie să indice

Instructions for Authors

Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

Manuscripts submitted must meet STROBE standards (<http://www.strobe-statement.org>).

Manuscript submission

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. Once past the internal reviewing procedure, the manuscript was submitted only in Romanian will be fully translated by the authors in English to pass the external reviewing procedure. In the manuscript are allowed to use U.S. English or British English, but not mixed. Printed version (paper) will not be accepted. Only the corresponding author may submit the manuscript. The corresponding author holds full responsibility of the submission and correspondence with the editor during reviewing and publication process.

The publication of the manuscript may be postponed, stopped or canceled at the request of the corresponding author. Once the manuscript is submitted, the corresponding author will receive an electronic identification code of the manuscript, which should be used for subsequent correspondence with the editor.

In order to maintain editorial integrity and international quality standards, editor of the *Moldovan Journal of Health Sciences* reserves the right to use a plagiarism detection system. Thus the submitted manuscript will be checked for plagiarism. Manuscript submission involves agreement of all coauthors for checking for plagiarism. If the submitted manuscript violates copyright policies; it can be suspended or dismissed, regardless of the stage of the publishing process.

Cover letter

A submitted manuscript should be accompanied by a Cover letter. A template of Cover letter is provided by editor. Cover letter should include: (1) the title of the manuscript; (2) a short statement regarding the relevance of the manuscript for the journal proposes; (3) contributions of the manuscript for to field; (4) what is the added value of the manuscript to the already published scientific literature; (5) the names and signatures of all coauthors; (5) the full contact details of corresponding author, indicating the institution and institutional address, no. telephone, no. fax and e-mail.

In the Cover letter, the corresponding author should clearly indicate that: (1) the paper contain original data; (2) the paper has not been published before; (3) the manuscript is not submitted for publication to another journal; (4) all authors have contributed to the manuscript; (5) the informed consent were obtained from all study

în mod clar că: (1) lucrarea menționată este originală; (2) lucrarea menționată nu a fost publicată anterior; (3) lucrarea menționată nu este depusă pentru publicație în altă revistă; (4) toți autorii subsemenați au contribuit la elaborarea manuscrisului; (5) de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat; (6) toți autorii subsemenați au aprobat versiunea finală a manuscrisului; (7) acordul implicit de verificare antiplagiat al manuscrisului; (8) au fost declarate orice potențiale conflicte de interes. De asemenea, Autorul corespondent poate include orice informație suplimentară în Scrisoarea de intenție, dacă consideră că aceasta poate fi utilă pentru Redacție.

Consimțământul informat

Orice manuscris care comunică rezultate experimentale, obținute de la subiecți umani, trebuie să fie bazat pe studii, în care a fost obținut consimțământul informat de la subiect (ți) și/sau tutore (i). În scrisoarea de intenție, autorul corespondent trebuie să indice în mod clar obținerea consimțământului informat. În caz de necesitate, Redacția este în drept să solicite probe suplimentare, care atestă obținerea consimțământului informat.

Comitetul de Etică

Pentru orice studiu experimental, efectuat pe oameni sau animale, este necesar de a menționa evaluarea etică a proiectului de cercetare. În acest sens, în articol vor fi menționate numărul procesului verbal și data ședinței Comitetului de Etică, când a fost aprobat proiectul de cercetare.

Permisuni

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reprodusă o informație publicată anterior, sau un material cu drepturi de autor, este de responsabilitatea Autorului corespondent să obțină permisiunea în scris a deținătorului de drepturi (*Copyright*) și să citeze corect sursa originală. Cu scopul de a menține transparența, se recomandă ca această permisiune, sub formă de copie, să fie depusă împreună cu manuscrisul.

Fotografiile cu pacienți identificabili

În conformitate cu ghidurile internaționale ale Comitetului de Etică a Publicațiilor (*COPE Guidelines*), în cazul când în imaginile prezente în manuscris (fotografii, radiograme, rezultate de laborator, rezultatele investigațiilor paraclinice, înregistrări video sau sonore ș. a.) o persoană este identificabilă fizic, de la aceasta trebuie obținută o permisiune în scris de utilizare a imaginii date. Se recomandă ca permisiunea dată să fie depusă împreună cu manuscrisul, iar în manuscris să fie stipulat în mod clar, că această permisiune a fost obținută.

Specificarea medicamentelor și dispozitivelor

În manuscris se vor utiliza nume generice de medicamente, urmate, dacă este cazul, de denumirea lor comercială între paranteze. Pentru medicamente și dispozitive, includeți numele producătorului și localizarea acestuia (țara de origine).

Formatul fișierelor

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Se acceptă următoarele formate pentru imagini: „.jpeg”, „.tiff”, „.eps”, „.ppt”, „.pptx”. Este posibil ca imaginile articolului să fie transmise în format „.ppt” sau „.pptx” (o imagine – un slide). Calitatea imaginilor, indiferent de format, trebuie să fie, minim: pentru desene – 800 dpi, pentru imagini cu detalii fine – 1000 dpi, pentru imagini alb-negru – de 300 dpi.

subjects (6) all coauthors approved the final version of the manuscript; (7) agreement for checking of the manuscript for plagiarism; (8) any potential conflicts of interest were disclosed. Corresponding author may include in the Cover letter any other additional information which could be useful for the editor.

Informed consent

Manuscripts that report experimental results obtained on human subjects must be based on studies in which informed consent was obtained from study subjects and/or their legal representative. The corresponding author should clearly indicate in his letter of intention about the obtaining of the informed. Editor reserved the right to request additional evidence attesting the obtaining of the informed consent.

Ethic Committee

For any experimental study conducted on humans or animals, it is necessary to mention in the article the ethical evaluation of the research project (such as date of evaluation and reference number of approval).

Permissions

In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journals Editors (*ICMJE Guidelines*) if the submitted manuscript used or reproduced information/material previously published or copyrighted is the responsibility of the corresponding author to obtain a written permission from the owner of the copyright and properly cite the original source. In order to maintain transparency, it is recommended to submit the permission, as a copy, along with the manuscript.

Pictures

In accordance with international guidelines of the Publications Committee of Ethics (*COPE Guidelines*), if the manuscript contains pictures (photographs, radiograms, laboratory results, results of laboratory investigations, videos or sound etc.) which allows physical identification of the person, it must be obtained a written permission for the use of the image data. It is recommended to submit the permission along with the manuscript. Also in the manuscript text should be clearly stated that permission was obtained.

Drugs and devices specifications

In manuscript generic names of drugs, followed by their trade name in parentheses (if appropriate) should be used. For drugs and devices, manufacturer's name and location (country of origin) should be mentioned.

Files format

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) “.rtf”, “.doc”, “.docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “.jpeg”, “.tiff”, “.eps”, “.ppt”, “.pptx”. The images could be transmitted also, in a format item “.ppt” or “.pptx” (one image - one slide). Scanning resolution should be as follows: drawings – at least 800 dpi, fine line images – 1000 dpi and greyscale images – at least 300 dpi.

Structure of the manuscript

Moldovan Journal of Health Sciences follows STROBE recommendations for reporting observational biomedical research studies. To facilitate the development of the manuscript, please consult this information available online at www.strobe-statement.org.

The volume of the manuscript text should not exceed 6000 words.

Structura manuscrisului

Publicația Periodică *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* respectă recomandările STROBE de raportare a cercetărilor observaționale biomedicale. Pentru a vă ușura procesul de elaborare și structurare a manuscrisului, vă recomandăm să consultați informația respectivă, disponibilă online, pe site-ul www.strobe-statement.org.

Volumul textului unui manuscris nu trebuie să depășească 6000 de cuvinte. Cu toate că numărul figurilor și tabelelor în manuscris rămâne la discreția autorilor, se recomandă ca numărul lor să fie limitat la 5, pentru a nu reduce din lizibilitatea articolului pe paginile Revistei.

Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- Titlul lung (formulat în conformitate cu ghidurile STROBE)
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)
- Datele de contact ale autorului corespondent
- Titlul scurt (va fi utilizat în calitate de colontitlu pe paginile Revistei)
- Elementele scoase în evidență din articol:
 - Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
 - Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
 - Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).
- Rezumatul articolului (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 350 de cuvinte.
- Cuvinte cheie
- Introducere
- Materiale și metode
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii
- Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul)
- Declarația de conflict de interese
- Contribuțiile autorilor
- Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul)
- Referințe bibliografice
- Tabele și legende la tabele (dacă este cazul)
- Ilustrații și figuri (dacă este cazul)
- Legendele figurilor (dacă este cazul)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (dacă este cazul)

Pe pagina de titlu a manuscrisului trebuie să fie prezente următoarele elemente:

- **Titlul manuscrisului:** formulat în conformitate cu ghidurile STROBE, trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (*design*-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.
- **Titlul scurt** (ce va fi utilizat drept colontitlu pe paginile Revistei) reprezintă o versiune scurtă, de esență, a titlului complet. Va fi limitat la 40 de caractere, inclusiv spațiile.
- **Numele autorului (autorilor).** Autori sunt numiți doar acele persoane, care au avut o contribuție substanțială la lucrare. Exemple de contribuție esențială la lucrare sunt: elaborarea *design*-ului studiului, recrutarea pacienților, participarea în colectarea datelor, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, scrierea propriu-zisă a articolului, realizarea tehnică a testelor, investigațiilor, realizarea imaginilor, formularea concluziilor. Pot fi citați până la 10 autori indivi-

Although, the number of figures and tables in the manuscript is at the discretion of the authors, in order to not reduce article legibility it is recommended to limit their number to five.

Structure of original article must comply with the following sequence:

- Full title (according to the STROBE guidelines)
- Full authors' name
- Authors' affiliations
- Contact details of corresponding author
- Short title (to be used as a running head on the journal)
- Article highlights:
 - What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
 - The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
 - The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).
- Abstract (consisting of background, materials and methods, results and conclusions), to not exceed 350 words.
- Keywords
- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussions
- Conclusions
- List of abbreviations used (if applicable)
- Declaration of conflict of interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements and funding (if applicable)
- References
- Tables and tables' captions (if applicable)
- Pictures and figures (if applicable)
- Figures' legends (if applicable)
- Description of additional data, appendices (if applicable)

The cover page of the manuscript should include:

- **Title of the manuscript:** written according to the STROBE guidelines, should be concise, relevant to the content of the manuscript, and reflect the study design. The title length should not exceed 25 words. It is not allowed the presence of abbreviations in the title.

- **Short title:** (to be used as a running title) is a short version of the essential of the full title. Short title will be limited to 40 characters, including spaces.

- **Author(s) name:** Authors list must include only those persons who had a substantial contribution to the work. Examples of essential contribution to the work are: developing of the study design, patients recruitment, participation in data collection, data analysis, interpretation of results, writing of the manuscript, performing of the tests, pictures taking, drawing conclusions. The authors list should not exceed 10 persons. If the research group exceed 10 individual authors, in the "Authors name" section first two will be cited, all others should be mentioned at the end of the article, in the "Acknowledgements and funding" section.

Members of the research group who do not meet the formal criteria of the authorship, but have had some contribution to the paper, may be mentioned in the "Acknowledgements and funding" section.

Note: To differentiate the corresponding author, as well as authors who have an equal contribution to the work, using special characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

duali. În cazul când grupul de lucru depășește 10 autori individuali, vor fi citați în secțiunea „Numele și prenumele autorilor” doar primii doi, iar restul vor fi menționați la sfârșitul articolului, la secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Membrii grupului de lucru, care nu îndeplinesc criteriile formale de autor enumerate, dar au avut o oarecare contribuție la lucrare, pot fi menționați în secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Notă: Pentru a diferenția autorul corespondent și autorii care au contribuit în aceeași măsură la lucrare, folosiți caractere speciale, ca exponenți, la sfârșitul numelor lor:

(*) – pentru Autorul corespondent;

(†) – pentru Autorii care au avut o contribuție egală.

(De exemplu: Adrian Belii*, Adrian Belii†)

Nu se vor menționa gradele și titlurile științifice și cele științifico-didactice.

▪ **Afilieri.** Afilieră autorilor se va scrie după secțiunea „Numele autorului (autorilor)”. În acest sens, se va menționa numele complet al instituției de afiliere a autorului (autorilor), localitatea și țara.

Afilieră se marchează cu cifre arabe, în superscript (de exemplu: Adrian Belii¹)

▪ **Elementele scoase în evidență din articol:**

- Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
- Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
- Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).

Din pagină nouă:

Rezumatul

Rezumatul trebuie să fie scris la timpul trecut, persoana a treia. Acesta trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte, organizate în următoarele secțiuni:

- **Introducere** – unde se va reflecta, pe scurt, contextul și scopul principal al studiului;
- **Material și metode** – cum a fost realizat studiul și ce teste statistice au fost aplicate;
- **Rezultate** – prezintă rezultatele principale ale studiului;
- **Concluzii** – o scurtă trecere în revistă a constatărilor făcute, cu posibile implicări pentru studii ulterioare.

Nu utilizați abrevieri și citații în rezumatul articolului.

Cuvintele cheie

Enumerați 4-10 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <http://nlm.nih.gov/mesh>.

Înregistrarea trialului clinic

În caz dacă articolul Dvs. comunică rezultatele unui trial clinic, vă rugăm să indicați Registrul trialului și numărul unic de înregistrare a trialului.

Exemplu: „*Current Controlled Trials ISRCTN61362816*”. Atenție! Nu trebuie să existe niciun spațiu între literele și cifrele numărului unic de înregistrare a trialului. Pentru mai multe informații, va rugăm să accesați <http://www.isrctn.org> (*International Standard Randomized Controlled Trial Number*) și <http://www.icmje.org> (*International Committee of Medical Journal Editors*).

(*) – Corresponding author;

(†) – Authors with equal contribution.

(e.g. Adrian Belii*, Adrian Belii†)

▪ **Affiliation:** Please state the full name of institution, city and country to which the author(s) is affiliated. Affiliation should be marked with Arabic numerals in superscript after the author(s) name (e.g. Adrian Belii¹)

▪ **Article highlights:**

- What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
- The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
- The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).

From new page:

Abstract

The abstract should be written using the past tense, third person. It should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words organized into the following sections:

- **Introduction** – reflect in short the context and purpose of the study;
- **Material and methods** – describe how the study was conducted and specify the applied statistics;
- **Results** – present the key results of the study;
- **Conclusions** – a brief overview of the findings, with possible implications for further studies.

Do not use abbreviations or citations in the abstract of the article.

Key words

List 4-10 keywords that are representative for the contents of the article. To facilitate finding of your article by search engines of electronic databases, use MESH keywords list (available on <http://nlm.nih.gov/mesh>).

Registered clinical trial

In case if your article reported the results of a clinical trial, please indicate Trial Register and the unique registration number of the trial.

E.g.: “Current Controlled Trials ISRCTN61362816”

Attention! There should be no space between letters and numbers of the unique record number of the trial. For more information, please visit <http://www.isrctn.org> (International Standard Randomized Controlled Trial Number) and <http://www.icmje.org> (International Committee of Medical Journal Editors).

From new page:

Introduction

The Introduction section should be written using past tense, third person, and should:

- provide information that would allow readers outside of the field to enter the context of the study, to understand its meaning;
- define the problem addressed and explain why it is important;
- include a brief review of recent literature in the field;
- mention any controversy or disagreement existing in the field;
- formulate research hypothesis and present the main and secondary assessed outcomes;
- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

Din pagină nouă:**Introducerea**

Introducerea, scrisă la timpul trecut, persoana a treia, trebuie:

- să ofere informații care ar permite cititorilor din afara domeniului să intre în contextul studiului, să-i înțeleagă semnificația;
- să definească problema abordată și să explice de ce aceasta este importantă;
- să includă o scurtă trecere în revistă a literaturii recente din domeniu;
- să menționeze orice controverse sau dezacorduri relevante în domeniu;
- să formuleze ipoteza de cercetare și să prezinte parametrul principal și cei secundari de rezultat;
- să concludă cu scopul lucrării și cu un comentariu care să ateste dacă scopul propus a fost atins.

Material și metode

În secțiunea „Materiale și metode” trebuie să fie descrise cu detalii suficiente procedurile efectuate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: *design*-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente. Atunci când în cercetare sunt folosite branduri, se indică în paranteze denumirea lor comercială. În cazul studiilor pe subiecți umani sau pe animale, trebuie să fie menționată aprobarea etică (data și nr. procesului verbal al ședinței Comitetului de Etică, președintele CE și denumirea instituției, în cadrul căreia activează CE), precum și consimțământul informat al persoanelor.

Rezultate

Rezultate și discuțiile vor fi prezentate în secțiuni separate.

Autorii trebuie să prezinte rezultate clare și exacte. Rezultatele prezentate trebuie explicate (nu justificate sau comparate, în această secțiune) cu constatări fundamentale, evident, referitoare la ipoteza care a stat la baza studiului. Rezultatele trebuie redactate concis și logic, cu accentuarea celor noi.

Discuții

Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute în domeniul respectiv. Rezultatele obținute se vor compara cu cele provenite din studiile anterioare din domeniu și se vor trasa potențiale direcții viitoare de cercetare. Discuțiile trebuie să conțină interpretări importante ale constatărilor și rezultatelor, în comparație cu studiile anterioare. De asemenea, se vor menționa limitele studiului și factorii potențiali de *bias*.

Concluzii

Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu și să specifice care este plus-valoarea adusă la informațiile disponibile despre subiectul abordat. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor dubla (repetă) cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

Abrevieri

Folosii numai abrevieri standard. De asemenea, pot fi formulate și alte abrevieri, cu condiția că acestea vor fi descifrate în text atunci când sunt utilizate pentru prima dată. Abrevierile din figuri și tabele vor fi descifrate în legendă. Abrevierile trebuie folosite cât mai rar posibil.

Material and methods

“Materials and methods” section should present in sufficient details all carried out procedures. Here should be described protocols and supporting information on the used methods. It will include study design, subjects’ recruitment procedure, clear description of all interventions and comparisons and applied statistics. In the manuscript text the generic names of drugs should be used. When drug brands are used their trade name will be shown in parentheses. For studies on humans or animals a statement about ethical approval and informed consent of study subjects should be included. Please specify date and number of Ethics Committee (EC) decision, chair of the EC as well as institution within EC is organized.

Results

Results and discussion should be presented in separate sections. Authors must present results in a clear and accurate manner. Results should be explained (not justified or compared in this section) and include fundamental statements related to hypothesis behind the study. The results should be presented concisely and logically, emphasizing on new original data.

Discussion

Describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. The results are compared with those from previous publications and draw potential future research directions. Discussions should include important interpretations of the findings and results compared with previous studies. Also, study limitations and potential bias should be mentioned.

Conclusions

This section should conclude laconically entire study, and highlight the added-value brought on the studied issue. The conclusions should not provide new information or double (repeat) those presented in the “Results” section.

Abbreviations

Use only standard abbreviations. Other abbreviations may be defined and provided when are used for the first time in the manuscript. Abbreviations in the figures and tables will be explained in legend. Abbreviations should be used as rare as possible.

Declaration of conflict of interests

Following publication, persons or organizations involved in the study become public and thus their reputation may be influenced. Therefore, authors must disclose financial and non-financial relationship with people or organizations and to declare conflicts of interest related to the data presented in the manuscript. In accordance with the ICMJE guidelines, authors must fulfill a statement of conflicts of interest, which will be published at the end of the article.

Complementing the declaration of conflicts of interest the following will be taken into consideration

For financial conflicts of interest

- specify whether any organization has financial relationship with research presented in the manuscript, including funding, salary, reimbursements;
- mentioned, if the article has any impact on the eventually involved organization and could generate losses or profits after publication, now or in the future;
- authors must indicate if they have shares ownership in any organization that may incur losses or take profits after publication, now or in the future. Also, you should specify whether the

Declarația de conflict de interese

După publicare, persoanele sau organizațiile implicate în studiu vor deveni publice și astfel poate fi influențată reputația lor. Prin urmare, autorii trebuie să dezvăluie relația financiară sau non-financiară cu persoane sau organizații și să declare conflictele de interese pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind conflictele de interese, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la conflictele de interes, se vor lua în considerație:

Pentru Conflicte de interese financiare

- specificați dacă vreă organizație are relație financiară cu lucrarea științifică reflectată în manuscris, inclusiv de finanțare, salariu, rambursări;
- menționați, dacă articolul are un impact asupra organizației date, ce ar genera pierderi sau profituri după publicare, în prezent sau în viitor;
- autorul (autorii) trebuie să precizeze dacă dețin cote de proprietate în orice organizație care ar putea să suporte pierderi sau să aibă profituri după publicare, în prezent sau în viitor. De asemenea, se recomandă să se specifice dacă autorul (autorii) dețin(e) sau aplică pentru orice drepturi de proprietate (brevet) în legătură cu conținutul utilizat în manuscris;
- precizați dacă există oricare alte conflicte de interese.

Pentru Conflicte de interese non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interese non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și design-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, (www.icmje.org), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială conceperii, elaborării design-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la acu-

autor (s) own (s) or apply to any property rights (patent) on the content used in the manuscript;

- indicate if there are any other conflicts of interest.

For non-financial conflicts of interest

- Please specify any non-financial conflicts of interest: political individual, religious, ideological, educational, rational, commercial etc. related to manuscript.

Authors' contributions

This section of the manuscript is to specify the input and involvement of each author. In this regard, please follow the suggested format: “*HW conceived the study and participated in study design and helped drafting the manuscript. MG performed the processing of specimens and tissue culture methods and drafted the manuscript. TK performed immunofluorescence tests. PN participated in staining and flow-cytometry. AR participated in the study design and performed the statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors*”.

Each author must have an individual contribution to the research, manuscript preparation and work publication. An author should contribute substantially to one of the following: the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, data collection, compilation, analysis, interpretation and validation of results.

According to the International Committee of Medical Journals Editors, ICMJE (www.icmje.org), as author may be a person who fit all four of following criteria:

1. has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, or collected, analyzed and interpreted data;
2. developed or reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution;
3. approved the final version of the manuscript ready for publication;
4. agrees to be responsible for all aspects of the conducted research and submitted manuscript and to assure that all questions relating to accuracy or completeness of the work was adequately assessed and resolved.

Note: Persons who have contributed to the work, but not fit the four criteria mentioned above cannot be considered as authors. Their contribution will be mentioned in the “Acknowledgment and funding section” of the manuscript. Also, people who have only been involved in data collection, monitoring, technical assistance and funding, are not eligible as coauthors, but they may be mentioned in the “Acknowledgements and funding” section. Mere position of head of unit, department or institution, on which the research was conducted, without fulfilling all four ICMJE criteria, doesn't provide the right to be a coauthor of the work.

Acknowledgements and funding

People who contributed to the study design, data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation and editing, offered general or technical support, contributed with essential materials to the study, but do not meet ICMJE authorship criteria will not be considered as authors, but their contribution will be mentioned in section “Acknowledgements and funding”. Also in this section must be specified the sources of work funding. Mention of persons or institutions who have contributed to the work and manuscript can be made only after obtaining permission from each of them.

rateța sau integritatea lucrării vor investigate și rezolvate în mod corespunzător.

Notă: Persoanele, care au contribuit la realizarea lucrării, însă nu se încadrează în toate cele 4 criterii enunțate mai sus, nu pot fi considerate drept autori; contribuția acestora va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare” a manuscrisului. De asemenea, persoanele care au fost implicate doar în colectarea datelor, supraveghere, asistență tehnică și finanțare, nu dețin drept de Autor, dar ei pot fi menționați în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Simpla deținere a funcției de șef de unitate, departament sau instituție, în cadrul căreia s-a efectuat cercetarea, fără îndeplinirea tuturor celor 4 recomandări ale ICMJE, nu oferă dreptul de a fi (co)autor al lucrării.

Mulțumiri și finanțare

Persoanele care au contribuit la elaborarea *design*-ul studiului, colectarea datelor, analiza și interpretarea acestora, la pregătirea manuscrisului și la redactarea lui critică, au oferit suport general sau tehnic, au contribuit cu materiale esențiale pentru studiu, dar care nu îndeplinesc criteriile ICMJE de Autor, nu vor fi considerate drept Autori, dar contribuția lor va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Tot în această secțiune se vor menționa sursele de finanțare ale lucrării. Menționarea persoanelor fizice sau juridice, care au contribuit la realizarea lucrării și manuscrisului, poate fi făcută doar după obținerea unei permisiuni de la fiecare dintre ele.

Tabelele

Fiecare tabel va fi creat cu dublu-spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului. Nu utilizați caractere bold în interiorul tabelului. Urmați exemplul prezentat:

Tabelul 1. Evenimente adverse intra-anestezice și imediat post-extubare

	Lot experimen- tal (n=100)	Lot control (n=100)	p
Disritmii	6,0%	3,0%	0,49
Instabilitate hemodinamică	7,0%	1,0%	0,034
Trezire prelungită*	11,0%	4,0%	0,19
GVPO† post-extubare	8,0%	27,0%	0,007
Durere intensă la trezire	17,0%	19,0%	1,0

Notă: * – trezire neobișnuit de lentă, după ce concentrația cerebrală a reziduurilor de anestezice a trecut sub pragul de inducere a hipnozei; † – greață și vomă postoperatorie. Analiza statistică utilizată: testul Fisher.

Legende și notele explicative vor fi făcute sub tabel. Toate abrevierile non-standard se vor explica în notele de subsol, folosind următoarele simboluri, în următoarea ordine: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Menționați, de asemenea, testele statistice aplicate și tipul de date prezentate. Asigurați-vă că fiecare tabel este citat în text. Dacă utilizați date din altă sursă publicată sau nepublicată, trebuie să obțineți permisiunea și să declarați pe deplin sursa sub tabel.

Tables

Content of each table should be double-spaced and placed on a separate page after the text of the manuscript. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table. Each table should have a concise title that will be written in bold (regular) under table number. Do not use bold within the table. Please follow the example:

Table 1. Intra-anesthetic and immediately post-extubation adverse events

	Experimental Cohort (n=100)	Control Cohort (n=100)	p
<i>Dysrhythmia</i>	6.0%	30%	0.49
Hemodynamic instability	7.0%	1.0%	0.034
Prolonged awakening*	11.0%	4.0%	0.19
PONV† post-intubation	8.0%	27.0%	0.007
Strong pain on awakening	17.0%	19.0%	1.0

Note: * – Unusually slow awaking, after that cerebral concentration of the anesthetic reach the under hypnotic level; † – postoperative nausea and vomiting. Used statistical analysis: Fisher’s exact test.

Legends and notes will be placed under the table. All non-standard abbreviations should be explained in footnotes, using the following symbols, in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Applied statistical tests and the type of presented data should be also mentioned. Make sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, you must obtain permission and cite the source below the table.

Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and placed in the right of the figure’s number.

Figures’ quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)
- PowerPoint (figures should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

Figurile

Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și pe fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi prezentate după textul lucrării, fiecare pe pagină separată și vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (**Fig. 1**), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) în dreptul numerotării.

Figurile trebuie să fie calitative, vizibile în detaliu. Fotografiiile cu persoane potențial identificabile trebuie să fie însoțite de permisiunea scrisă de a utiliza fotografia. În caz contrar, fața persoanelor trebuie acoperită cu o bandă neagră. În cazul în care o figură a fost publicată anterior, faceți referință la sursa originală și prezentați permisiunea scrisă de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figura. Permisiunea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

Figures' legends

Figure's legend should be written immediately after the figure's title. Figure's description should not repeat the description in the text of the manuscript. When used symbols, arrows, numbers or letters to describe parts of the figure, explain clearly each one of them in the legend. Explain the internal scale and identify the staining method of the photomicrographs.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have been published previously elsewhere. Color images will be printed at the expense of the manuscript authors.

References

All references must be numbered consecutively, in square brackets [], in the order they are cited in the text. Reference citations should not appear in titles or subtitles. Each reference should have an individual number. Multiple citations within a single set of brackets must be separated by commas and spaces. If there is a sequence of three or more citations, they have to be given as a range (e.g. [1, 5-7, 28]).

Please avoid excessive use of references. If an automatic system of citation is used, reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission. Reference list should include all authors. Journals' abbreviation must be in accordance with Index Medicus/MEDLINE. It may be cited only articles or abstracts that have been published and are available through public servers. Any abstracts or unpublished data or personal items should not be included in the reference list, but may be included in the text and cited accordingly, indicating the involved researchers. It is of manuscript authors' responsibility to obtain the permission to refer to unpublished data.

References format

Authors are asked to provide at least one link for each citation (preferably PubMed).

○ Journal article reference

Surname and initials of the author(s), separated by commas (regular). Title of article (regular). Abbreviated name of the journal (in italics), followed by the year, volume number: pages number (regular). Articles in press should be specified as "***In press***" (italic, bold), after the pages number. All the authors should be listed.

e.g.: "1. Belfi A., Cobăletchi S., Casian V., Belfi N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur periopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66."

○ Book reference

Surname and initials of the author (s), separated by commas (regular). Title of chapter (regular) (cited page(s) number). In: Title of book. Details of the editor, publisher, place, year of publication.

e.g. "Belii A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

○ Web reference

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

E.g.: "Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production Pressures. WebM & M. Available at: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID = 150]. Accessed on: 18.06.2010".

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (italice), urmat de anul, numărul volumului: numărul paginilor (regular). Articolele în curs de publicare citate vor fi menționate cu „***In press***” (italic, bold), după numărul paginilor. Se vor menționa toți autorii articolului.

Ex: „1. Belî A., Cobălețchi S., Casian V., Belî N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur periopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66.”

○ *Referință la carte*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul capitolului (regular) (numărul paginii sau paginilor citate). În: Titlul cărții. Detalii privind Editorul. Editura, locul, anul editării.

Ex: „1. Belî A. Gestiunea riscului și siguranța pacientului în anestezie și terapie intensivă (p. 115-134). În: Recomandări și protocoale în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Editori: Săndesc D., Bedreag O., Păpurică M. Ed. Mirton, Timișoara, România, 2010.”

○ *Referința la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

Pentru precizări și informații suplimentare:

Adrian Belî, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Redactor-șef
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

For more details, please contact:

Adrian Belî, PhD, university professor
Editor-in-chief
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

SCRISOARE DE ÎNSOȚIRE

Titlul manuscrisului: _____

Relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă: _____

Ce aduce nou manuscrisul domeniului (specialității) în care este publicat: _____

Modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate: _____

Noi, autorii subsemnați ai manuscrisului, declarăm că (bifați):

- lucrarea menționată este originală;
- lucrarea menționată nu a fost publicată anterior;
- lucrarea menționată nu este depusă pentru publicare în altă revistă;
- toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului;
- de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat;
- toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului;
- suntem de acord cu verificarea antiplagiat a manuscrisului;
- au fost declarate orice potențiale conflicte de interes.

Prin prezenta, autorii sunt de acord să transfere drepturile de proprietate (copyright) *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova – Moldovan Journal of Health Sciences*, în caz că manuscrisul va fi publicat.

Autorii (nume, prenume complet, semnătură):

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

Locul și data: _____

Datele de contact ale autorului corespondent:

Instituția: _____

Adresa: _____

e-mail: _____

tel./fax: _____

COVER LETTER

Manuscript title: _____

Relevance of the manuscript for the Journal purposes: _____

Contributions of the manuscript for to the research field: _____

What is the added value of the manuscript to the already published scientific literature: _____

We, the undersigned authors of the manuscript, declare that (please, tick):

- the paper contain original data;
- the paper has not been published before;
- the manuscript is not submitted for publication to another journal;
- all authors have contributed to the manuscript;
- the informed consent were obtained from all study subjects;
- all coauthors approved the final version of the manuscript;
- we agree for checking of the manuscript for plagiarism;
- any potential conflicts of interest were disclosed.

With this, the authors agree to transfer property rights (copyright) to the *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Stiinte ale Sanatatii din Moldova*, in the event that the manuscript will be published.

Authors (name, surname, signature):

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

Place and date: _____

Corresponding author data:

Institution: _____

Address: _____

e-mail: _____

tel./fax: _____

DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: _____

Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de autor sunt menționate drept autori. Toți autorii certifică faptul că au participat suficient la elaborarea lucrării, încât să își asume responsabilitatea publică pentru conținutul remis, inclusiv pentru concept, design, analiză, scris sau revizuire a manuscrisului. Mai mult decât atât, fiecare autor certifică faptul că acest material sau un material similar nu a fost și nu va fi propus spre publicare sau publicat în orice altă ediție periodică, înainte de apariția lui în Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.

Contribuția autorilor:

Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscrieți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: A. Belîi, Gh. Rojnoveanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

Categoria 1

Conceptia și design-ul studiului: _____;

Achiziția de date: _____;

Analiza și/sau interpretarea datelor: _____.

Categoria 2

Elaborarea (drafting-ul) manuscrisului: _____;

Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: _____.

Categoria 3

Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului (trebuie menționate numele tuturor autorilor):

_____;

_____.

Mulțumiri:

Toate persoanele care au adus contribuții importante la lucrul raportat în scris (de exemplu, ajutor tehnic, scris și asistență la editare, suport general), dar care nu îndeplinesc criteriile de autor, sunt menționate în secțiunea „Mulțumiri”, iar acestea și-au dat acordul în scris ca să fie menționate. Dacă secțiunea „Mulțumiri” lipsește din manuscris, atunci acest fapt semnifică că nu au existat contribuții substanțiale din partea non-autorilor.

_____.

Prezenta declarație este semnată de către toți autorii:*(puteți utiliza o fotocopie a formularului dat în cazul existenței mai mult de 6 autori)*

Numele autorului (tipărit)

Semnătura autorului

Data

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md

AUTHORSHIP STATEMENT

Manuscript title: _____

All persons who meet authorship criteria are listed as authors, and all authors certify that they have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, including participation in the concept, design, analysis, writing, or revision of the manuscript. Furthermore, each author certifies that this material or similar material has not been and will not be submitted to or published in any other publication before its appearance in the *Moldovan Journal of Health Sciences*.

Authorship contributions:

Please indicate the specific contributions made by each author (list the authors' initials followed by their surname(s), e.g., A. Belii, Gh. Rojnoveanu). The name of each author must appear at least once in each of the three categories below.

Category 1

Conception and design of study: _____, _____, _____, _____;

Acquisition of data: _____, _____, _____, _____;

Analysis and/or interpretation of data: _____, _____, _____, _____.

Category 2

Drafting the manuscript: _____, _____, _____, _____;

Revising the manuscript critically for important intellectual content: _____, _____.

Category 3

Approval of the version of the manuscript to be published (the names of all authors must be listed):

_____, _____, _____, _____, _____,
_____, _____, _____, _____, _____.

Acknowledgements:

All persons who have made substantial contributions to the work reported in the manuscript (e.g., technical help, writing and editing assistance, general support), but who do not meet the criteria for authorship, are named in the „*Acknowledgements*” and have given us their written permission to be named. If we have not included an „*Acknowledgements*”, then that indicates that we have not received substantial contributions from non-authors:

_____, _____, _____, _____, _____, _____.

This statement is signed by all the authors:

(a photocopy of this form may be used if there are more than 6 authors):

Author's name (typed)	Author's signature	Date
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Please, send this filled and scanned form to: editor.mjhs@usmf.md