

REVISTA DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA

ROMANIAN JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

EDITATĂ SUB EGIDA ACADEMIEI DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN ROMÂNIA
EDITATĂ SUB EGIDA SOCIETĂȚII DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A
COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA

EDITED UNDER THE AEGIS OF ROMANIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCE

EDITED UNDER THE AEGIS OF ROMANIAN SOCIETY OF CHILD AND
ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY



VOL. 28 NR. 3 / Septembrie 2022

VOL. 28 NO. 3 / September 2022

NEUROLOGIE NEUROLOGY
NEUROGENETICĂ NEUROGENETICS
EPILEPTOLOGIE EPILEPTOLOGY
NEURORADIOLOGIE NEURORADIOLOGY
NEUROIMAGISTICĂ NEUROIMAGING
RECUPERARE - REABILITARE
RECOVERY - REHABILITATION

PSIHIATRIE PSYCHIATRY
PSIHOLOGIE MEDICALĂ
MEDICAL PSYCHOLOGY
SĂNĂTATE MINTALĂ MENTAL HEALTH
PSIHOTERAPIE PSYCHOTHERAPY
PSIHOSOCIOLOGIE
PSYCHOSOCIOLOGY



www.snpcar.ro

2022
vol. 28, nr. 3

ISSN: 2068-8040

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România

Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry

sub egida Academiei de Științe Medicale din România și sub egida Societății de Neurologie și Psihiatrie a
Copilului și Adolescentului din România (SNPCAR)
under the aegis of Romanian Academy of Medical Sciences and under the aegis of Romanian Society of Child
and Adolescent Neurology and Psychiatry (RSCANP)

Indexată Index Copernicus și EBSCO / Index Copernicus Publish Panel and in the EBSCO Research Pub Med Database

Colegiul de redacție / Editorial Board

Redactor șef/ Editor in Chief:

Nussbaum Laura - Prof. Univ. Dr., UMF „Victor Babeș” Timișoara, Disciplina Pedopsihiatrie, Șef Secție Clinica Psihiatrie Copii și Adolescenți, Timișoara - Președinte SNPCAR/
Prof., PhD, UMF „Victor Babeș” Timișoara, Child and Adolescent Psychiatry Discipline, Head of Department Child and Adolescent Psychiatry Clinic, Timișoara - RSCANP President

Redactori șefi adjuncți / Deputy editors:

Corcheș Axinia - Dr., Șef Secție Clinica Neurologie Copii și Adolescenți, Timișoara - Vice-președinte SNPCAR
MD PhD, Head of department Child and Adolescent Neurology Clinic, Timișoara, RSCANP Vice-president

Ghiran Viorel - Prof. Univ. Dr., Cluj-Napoca / Prof. PhD. Pediatric Psychiatry, Cluj-Napoca

Lupu Constantin - Dr., Psihiatrie și Neurologie Pediatrică Timișoara - Doctor în Medicină / MD PhD Pediatric Psychiatry and Neurology Timișoara

Milea Ștefan - Acad. Prof. Univ. Dr., Prof. Consultant, Cl. de Psihiatrie Pediatrică București/ Acad. Prof. PhD, Consultant, Pediatric Psychiatry Cl. Bucharest

Redactori/ Editors:

Benga Ileana - Acad. Prof. Univ. Dr., UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca / Prof. PhD,
UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Burloiu Carmen - Dr. Cl. de Neurologie Pediatrică, Spitalul Cl. „Al. Obregia”, București /
MD Pediatric Neurology Cl. „Al. Obregia” Hospital

Ciurea Alexandru Vladimir - Acad. Prof. Univ. Dr., Cl. de Neurochirurgie, Spitalul
„Bagdasar-Arseni”, UMF „Carol Davila” București / Acad. Prof. PhD,
Neurosurgery Cl. „Bagdasar-Arseni” Hospital, UMF „Carol Davila” Bucharest

Craiu Dana - Prof. Univ. Dr., Cl. de Neurologie Pediatrică, Spitalul Cl. „Al. Obregia”, UMF
„Carol Davila” București / Prof., Pediatric Neurology Cl. „Al. Obregia” Hospital

Cristea Alexandru - Conf. Univ. Dr., Cl. de Neurologie Pediatrică, UMF „Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca / Conf. PhD, Pediatric Neurology, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Foișoreanu Voica - Prof. Univ. Dr., Cl. de Neurologie Pediatrică, UMF Târgu Mureș /
Prof. PhD, Pediatric Neurology, UMF Târgu Mureș

Lupu Viorel - Prof. Univ. Dr., Cl. de Psihiatrie Pediatrică UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-
Napoca / Prof. PhD, Pediatric Psychiatry Cl. UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Măgureanu Sanda - Acad. Prof. Univ. Dr., Spitalul Cl. „Al. Obregia”, UMF „Carol Davila”
București / Acad. Prof. PhD, „Al. Obregia” Hospital, UMF „Carol Davila” Bucharest

Roman Ioan - Dr., Psihiatrie și Neurologie Pediatrică, Spitalul Jud. de Urg. Baia Mare /
MD, Pediatric Psychiatry and Neurology, Baia Mare Emergency County Hospital

Stan Violeta - Ș. L. Dr., Cl. NPCA, UMF „Victor Babeș” Timișoara /
S. L., CANP Cl., UMF „Victor Babeș” Timișoara

Colegiul internațional de redacție / International Editorial Board:

Derevensky, Jeffrey L. - Prof. Univ. Dr., Univ. McGill, Depart. de Psihiatrie,
Montreal, Canada / PhD, Professor, Dept. of Psychiatry McGill University, Montreal, Canada

Hadjiu Svetlana - Prof. Univ. Dr., USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica
Moldova / Prof. PhD, USMF „Nicolae Testemițanu” Chisinau, Republic of Moldova

Mazet Philippe - Prof. Univ. Dr., Spitalul „Petie Salpetrie” Paris, Franța / Prof. PhD,
„Petie Salpetrie” Hospital, Paris, France

Mayer Hans - Psiholog, Centrul de Epilepsie Kork, Germania / Psychologist, Kork Epilepsy
Centre, Germany

Pogančev-Knėzević Marija - Prof. Univ. Dr., UMF Novi Sad, Cl. NPCA „Jovan Jovanović
Zmaj” Belgrad, Serbia / Prof. PhD, UMF Novi Sad, CANP Cl., „Jovan Jovanović Zmaj”
Belgrad, Serbia

Vetró Ágnes - Prof. Dr., Departamentul de Psihiatrie și Neurologie, Szeged, Ungaria / MD
PhD, Psychiatry and Neurology Dept., Szeged, Hungary

Wiemer-Kruel Adelheid - Dr., Centrul de Epilepsie Kork, Germania / MD, Kork
Epilepsy Centre, Germany

Secretari de redacție / Editorial Secretaries:

Adriana Cojocaru - Medic Primar Psihiatrie Pediatrică/ MD Pediatric Psychiatry, Timișoara

Alexandru Sulger - Medic Rezident Psihiatrie Pediatrică/ MD Pediatric Psychiatry, Timișoara

Traducător autorizat / Certified translator: Adriana Botea.

Coeditare Editura Artpress Timișoara, editură acreditată CNCIS cu nr. 154 din 2006 și Editura Academiei de Științe Medicale din România

Co-publishing by Artpress Publishing Timișoara, accredited by NCSRHE with N° imprint. 154 of 2006 and Publishing of Romanian Academy of Medical Science

REVISTA DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA

THE ROMANIAN JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România este o revistă cu acces liber, supusă unui proces de recenzie care evaluează articole din toate domeniile prevenției, diagnosticării, tratamentului, managementului tulburărilor neurologice și psihiatrice ale copiilor și adolescenților, precum și ale sănătății mentale, psihoterapiei, terapiei de familie, psihologiei medicale, psihosociologiei, geneticii moleculare corelate, neurogeneticii, neuroimagingisticii, epileptologiei, reabilitării, patofiziologiei și epidemiologiei.

Revista se focalizează asupra nevoilor comunității actuale științifice și de cercetare și se angajează să publice articole originale, studii, revizuirii, rapoarte de caz de înaltă valoare și impact științific, care contribuie relevant în domeniu. Revista încurajează cercetările care utilizează metode de investigație moderne.

Politica de Acces Deschis/Liber - Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România oferă acces liber imediat în ceea ce privește conținutul ei, pe principiul că libera circulație a cercetării, disponibilitatea către public, contribuie la schimbul global de cunoștințe. Fiecare tip de articol publicat de către **Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România** respectă un format specific, precum cel detaliat în cadrul **Instrucțiunilor pentru Autori**.

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România apare trimestrial: 4 numere pe an.

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România aplică un sistem de recenzie.

Manuscrisele considerate potrivite pentru evaluare vor fi alocate unui număr de trei referenți de specialitate. Referenții pot fi membri ai Colegiului de Redacție și experți externi în domeniu.

Toate manuscrisele trimise sunt citite de personalul editorial și evaluate de cel puțin 2-3 referenți, experți cu renume în domeniul articolului. Editorii vor lua apoi o decizie pe baza recomandărilor referenților.

Revista Română de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România se angajează să ofere un răspuns editorial și publicarea promptă; de aceea dorim un proces editorial eficient, respectând termenul alocat recenziei. Ne conformăm normelor anonimului în cadrul procesului de recenzie, astfel încât nu dezvăluim identitatea referenților, autorilor. Avantajele acestui proces, permit o evaluare imparțială, independentă de influența autorilor.

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România este editată sub egida **Academiei de Științe Medicale din România** și a **Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România (SNPCAR)**.

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România este indexată în Baza de Date Internaționale (BDI): **Index Copernicus** Publish Panel din 05.08.2010 și în baza de date **EBSCO Pub Med** din 04.03.2012.

Revista este acreditată de către Colegiul Medicilor din România, articolele publicate fiind creditate conform Programului Național de Educație Medicală Continuă (EMC) al Colegiului Medicilor din România (CMR)

ISSN (print): 2068-8040 / ISSN (on-line): 2068-8040-L

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry is an open access, peer-reviewed journal that considers articles on all aspects of the prevention, diagnosis, treatment, management of neurologic and psychiatric disorders in children and adolescents, as well as Mental Health, Psychotherapy, Family Therapy, Medical Psychology, Psychosociology, related Molecular Genetics, Neurogenetics, Neuroimagingistics, Epileptology, Rehabilitation, Pathophysiology and Epidemiology.

The journal is focused on the needs of the actual scientific and research community and is committed to publishing original articles, studies, reviews, case reports of high scientific value and impact, with relevant contribution in the domain. The journal encourages researches that utilize modern investigation methods.

Open Access Policy - Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public, supports a greater global exchange of knowledge.

Each article type published by the **Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry** follows a specific format, as detailed in the **Instructions for Authors**.

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry (RJCANP) appears quarterly: 4 issues a year.

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry operates a peer-review system.

Manuscripts that are deemed suitable for peer-review will be assigned to two-three expert reviewers. Reviewers may be members of the Editorial Board and external experts in the field.

All submitted manuscripts are read by the editorial staff and peer-reviewed by at least 3 reviewers, experts with reputation in the field of the article.

The editors then make a decision based on the reviewers' advice.

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry is committed to rapid editorial decisions and publication, this is why we ask for an efficient editorial process, respecting the timing of the review.

We comply with the anonymity rules of the peer review process and with the blind review, so that we don't release the reviewers' identities to the authors. The advantage of this blind review process is the fact that it allows for impartial decisions free from influence by the author.

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry is edited under the aegis of Romanian Academy of Medical Sciences and of the Romanian Society of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry (RSCANP).

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry is indexed in the International Data Base (BDI): **Index Copernicus** Publish Panel since 05.08.2010 and in the **EBSCO Research Pub Med Database** since 04.03.2012.

The journal is accredited by the Romanian Physicians College, the published articles being credited according to the National Program of Continuous Medical Education of the Romanian Physicians College

ISSN (print): 2068-8040 / ISSN (on-line): 2068-8040

INDEXARE



ABSTRACTING & INDEXING



Adresa de corespondență:

Clinica de Psihiatrie și Neurologie a Copilului și Adolescentului
Timișoara 300239 Str. Corbului nr. 7
Tel./fax: 0256/200333 site: www.snpcar.ro
e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com axiniacorches@yahoo.com

Cotizația anuală SNPCAR:

20 € la cursul BNR al zilei, pentru medici primari și medici specialiști
10 € la cursul BNR al zilei, pentru medici rezidenți și profesioniști asociați

Cotizația SNPCAR include și abonamentul la revista SNPCAR

Achitarea cotizației anuale se face în contul
RO39BACX0000003008620000 - Unicredit Bank, Sucursala Timișoara

Calitatea de membru SNPCAR este dovedită prin achitarea anuală a cotizației și trimiterea prin poștă sau fax a copieii chitanței de plată a cotizației cu numele și adresa de corespondență.

Correspondence Address:

Clinic of Child and Adolescent Psychiatry and Neurology,
Timisoara, 300239, no 7 Corbului street,
Tel./fax: 0256/200333 site: www.snpcar.ro
e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com axiniacorches@yahoo.com

Annual fee of RSCANP:

20 € at current exchange rates of the Romanian National Bank, for primary and specialist doctors
10 € at current exchange rates, for resident doctors and associated professions

The annual fee of RSCANP includes the subscription to the Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry.

The payment of the fee will be made to the bank account
RO39BACX0000003008620000 - Unicredit Bank, Timisoara branch.

The quality of a RSCANP member is proved by the paying the annual fee and sending (by post or fax) a copy of the receipt bearing the name and address of correspondence.

CUPRINS / CONTENTS

REFERATE GENERALE / GENERAL STUDIES

Sindroame psiho-patologice ale copiilor, adolescenților și adulților în condiții de război..... 5

Psycho-pathological syndromes of children, adolescents and adults in war conditions 7
Constantin Lupu

Factori de protecție în perioade de război – implicații pedopsihiatrice 9

Protective factors in times of war - child-psychiatric implications 12
Șerban Ionescu

STUDII CLINICE / CLINICAL STUDIES

Sindromul afectiv cognitiv și simptomele neurovegetative la pacienții cu tumori cerebeloase
în perioada postoperatorie la distanță 17

Cognitive affective syndrome and neurovegetative symptoms in patients with cerebellous tumors
in the late postoperative period..... 21
Corina Grîu, A. Litovcenco, Cornelia Călcii, Ludmila Feghiu, Nadejda Lupușor, Ludmila Cuzneț, Mariana Sprîncean,
Svetlana Hadjiu

Impactul metabolismului acidului folic asupra dezvoltării malformațiilor congenitale cerebrale la copii:
efectul genotipului matern 27

The impact of folic acid metabolism on the development of congenital brain malformations in children:
the effect of maternal genotype..... 30
Olga Tihai, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprîncean, Natalia Barbova, Vladimir Egorov, Ninel Revenco

Particularități în tratamentul copiilor cu sindromul West 35

Particularities in the treatment of West Syndrome 41
Svetlana Hadjiu, Cornelia Calcii, Ludmila Feghiu, Ludmila Cuzneț, Nadejda Lupușor, Corina Grîu, Olga Tihai,
Mariana Sprîncean, Ninel Revenco, Stanislav Groppa

NECROLOG / OBITUARY

In Memoriam Prof. Dr. Șerban Ionescu..... 49

In Memoriam of Prof. MD. PhD. Șerban Ionescu 49

In Memoriam Dr. Doru Jurchescu 51

In Memoriam of MD. PhD. Doru Jurchescu 51

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI **53**

Redacția

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS **55**

Editorial Board

FORMULAR DE ÎNSCRIERE ÎN SNPCAR
REGISTRATION FORM IN RSCANP **59**

Sindroame psiho-patologice ale copiilor, adolescenților și adulților în condiții de război

Psycho-pathological syndromes of children, adolescents and adults in war conditions

Constantin Lupu

REZUMAT

Autorii descriu o motivație istorică a stărilor de război din Europa și a regimurilor teroriste militare din lume, însoțită de prezentarea unor sindroame specifice inițiatorilor războaielor respective. Dintre acestea sunt: Sindromul Hubris, Complexul Dennins- Kruger, Sindromul Mesianismului, Sindromul Dumnezeu, ș.a. Este analizată situația și psihopatologia indusă de stările de război și teroare a copiilor și adolescenților, existențială în toată istoria omenirii, cu încercarea de sistematizare a acestor stări. Sindroamele psihopatologice secundare războaielor pot avea apariție imediată sau tardivă, se pot manifesta la nivel individual sau colectiv și evoluția acestora poate fi acută și cronică. Este cunoscut faptul că suferințele patologice din perioada copilăriei și adolescenței vor fi resimțite toată viața. Legătura strânsă dintre factorii biologici, psihologici și sociali, în mecanismele psihice ale pacienților care au suferit în timpul războiului determină caracterul complex al terapiei care trebuie urmată. Astfel, specialiștii în diagnostice și reabilitare vor avea în terapie acești pacienți o perioadă lungă de timp.

Cuvinte cheie: războaie de cucerire, dezrădăcinare, anxietate, depresie, crize de panică, refugiu.

SUMMARY

The authors describe a historical motivation for the states of war in Europe and the military terrorist regimes in the world, accompanied by the presentation of specific syndromes of the initiators of the respective wars. Among these are: Hubris Syndrome, Dennins-Kruger Complex, Messianism Syndrome, God Syndrome, etc. Psychopathological syndromes secondary to wars can have an immediate or late onset, they can manifest at an individual or collective level and their evolution can be acute or chronic. It is known that the pathological sufferings from childhood and adolescence will be felt throughout life. The close connection between biological, psychological, and social factors in the psychic mechanisms of patients who suffered during the war determines the complex nature of the therapy that must be followed. Thus, the specialists in diagnostics and rehabilitation will have these patients in therapy for a long period of time.

Keywords: wars of conquest, uprooting, anxiety, depression, panic attacks, refuge.

Omenirea trăiește periodic războaie distrugătoare și dezastruoase care au devenit din sec. XX Războaie Mondiale. Aceste conflicte ucigașe, apărute în Europa, s-au extins în celelalte continente. Stările beligerante au devenit „necesare oamenilor” după cum susțin fanaticii politici, conducătorii și militarii implicați în aceste dezastre antropice. În situația războiului ruso-ucrainean sunt descrise stări de suferință psihică la populația umană de toate vârstele, unele cunoscute din psiho-patologia dezastrelor, altele sunt specifice agresiunilor militare din război [1].

Declanșarea acestor catastrofe se datorează unor persoane și grupuri care au diferite inserții și dependențe totale generatoare de devianțe.

Un sindrom al devianței este Complexul lui Dumnezeu, al unor conducători cu ideate și

comportamente, ca și cum totul li se cuvine, ei se consideră mai deștepți și mai „îndreptățiți”, cu toate că au lacune severe despre relațiile cu oamenii, despre încrederea totală în sine, în capacitățile și puterile lor, încât se cultivă și sunt cultivați, ca supra-oameni precum zeii care dețin puteri supranaturale [2].

Ținuturile din estul Europei, au fost permanent declanșatoare de lupte și război în decursul istoriei cu năvăliri asiatice asupra populațiilor sciților și slavilor, urmate de instalarea dinastiei Rurik, apoi de luptele și cuceririle rușilor asupra teritoriilor și populațiilor asiatice din Siberia urmate de războiul Napoleonean și ulterior de cele două Războaie Mondiale, cu agresiunea armatelor fasciste asupra Ucrainei și a Rusiei Staliniste.

Se constată că teritoriile întinse de la Răsăritul Europei au incitat și au provocat armate de cuceritori,

Medic Primar neuropsihiatrie infantilă, fondator al SNPCAR, Timișoara

Adresa de corespondență:

Constantin Lupu, e-mail: lupu_plus@yahoo.com

MD, PhD Founder of RSCANP, Timișoara

Corresponding Author:

Constantin Lupu, e-mail: lupu_plus@yahoo.com

iar în sec. XXI agresiunii au preluat rolul de invadatori și agresori, ceea ce s-a petrecut în războiul ruso-caucazian și ruso-ucrainean.

O abordare mai actuală a acestui complex este efectul Dunning Kruger adică derapajul cognitiv al unor conducători, al unor oameni care nu pot distinge între acțiuni bune sau negative și se comportă în virtutea auto-sugestiei că sunt perfecți în ceea ce întreprind [3].

Alt sindrom care poate declanșa un război este Sindromul Mesianismului, care se referă la persoane cu convingeri de prezicători, care promit schimbare, dreptate și eliberare prin agresiuni revoluționare.

Sindromul Hubris, termen provenit din Grecia antică, înseamnă „pericolul puterii cu lipsa de măsură”, afectează în principal persoanele care dețin puterea, referindu-se la pierderea auto-controlului în executarea puterii, ceea ce poate duce la consecințe nefaste. După opiniile politicianului francez Jaques Tonchon și cel englez David Owen au stabilit diagnosticul unor lideri politici în ultimii 100 de ani, stabilind că este o „contaminare cu agentul patogen numit putere care fură mințile până la căderea într-un narcisism patologic”. Lavinia Maria Cojocaru, psiholog al Institutului de Neuroprogramare descrie sindromul Hubris astfel: subiectul vede lumea ca un loc de auto-glorificare; acționează pentru a spori imaginea personală; manifestă o preocupare disproporționată pentru propria imagine; prezintă zel Mesianic și vorbire autoritară; îmbină sinele cu națiunea; introduce reguli noi și directive în ordine și conversație.

În perioada actuală avem informații pe toate mijloacele mass-media despre situația copiilor și adolescenților supuși războaielor din Afganistan și Israel/Palestina, Siria, Ucraina, Sud-Estul Asiei, America Latină etc. Știrile din războiul ruso-ucrainean, sosite la noi în iulie 2022 anunță că aprox. 346 de copii au fost uciși și 991 au fost răniți în războiul declanșat la sfârșitul lunii februarie.

Colonelul șef al I.S.U. Arad participant la vama Sighet la primirea refugiaților din Ucraina în lunile mai, iunie, iulie 2022 a fost foarte impresionat și a descris starea și suferințele copiilor și adolescenților care se refugiau la noi: erau nedormiți, speriați, nu acceptau să vadă militari în uniformă, plângeau în surdină și refuzau lichide și mâncare din mâna necunoscuților. Erau bolnavi cu infecții respiratorii și digestive, cu blefaro-conjunctivite, nu acceptau să doarmă, nici să fie schimbați în haine uscate [1].

Ca psihiatri de copii și adolescenți știm că aceste stări de stres prelungit îi va urmări toată viața, ei beneficiază de tratamentele umanitare, medicale și de psihoterapie [4,5].

O situație existentă în țările cu regim dictatorial-terrorist din lumea musulmană și în multe țări africane este Sindromul Orfanilor, al copiilor flămânzi și bolnavi, părăsiți de aparținători care au murit sau au dispărut în război. Ei sunt copiii străzii, a piețelor unde cerșesc sau fură câte un aliment. Ei nu au identitate, nici părinți sau familie, fără domiciliu, fără școală, și nu au nici haine. Atât fetele cât și băieții orfani sunt exploatați sexual cu diferite metode dure și perverse, pot fi vânați, bătuți, batjocoriți, înjosiți, exploatați în munci foarte grele și murdare, toate aceste situații conduc la degradare, demențiere și exterminare. Acest sindrom este specific și în India și în Asia de Sud-Est, adică în țările foste sau actuale colonii ale imperiilor Europene, în care s-a instalat terorismul, războiul și foametea [6].

În Afghanistan, Iran, Irak, Yemen și Arabia Saudită, copiii pot fi vânduți și cumpărați. Soarta lor este să devină sclavi pentru cele mai grele munci fizice, pot fi exploatați pentru sacrificare, pentru recoltări de organe sau transfuzii de sânge.

Comerțul cu orfani pentru exploatare sexuală este oficializat în țările asiatice și din Africa islamică. Copii părăsiți, exploatați și agresați, crescuți în zone de război expuși la bolile contagioase și flămânzi au speranța de viață scăzută.

Pandemia Covid-19 a dus la cea mai abruptă scădere din ultimul secol a speranței de viață a nativilor din țările amintite conform MediaFax și Cotidianul Libertatea din Martie și Iulie 2022 [7].

CONCLUZII

În condițiile războaielor, stările psiho-patologice inerente, induse de agresiunile brutale existente în toate stările beligerante provoacă stări anxios-depresive, dereglări ale stărilor de sănătate mintală, destructurarea relațiilor minorilor cu mama și familia extinsă. Referatul conține câteva detalieri de sindroame care s-au descris în ultimul timp, incluzând stări psihice ale adulților inductori de război și ale minorilor care trăiesc în condițiile tragice ale războiului. Se întrezărește și rolul recuperator al medicilor specialiști și psihoterapeuților care se vor implica în reabilitarea victimelor.

*

**

Humanity periodically experiences destructive and disastrous wars that have become World Wars since the century XX. These murderous conflicts, originating in Europe, have spread to other continents. Deliberative states have become „necessary for the people” according to the political fanatics, leaders and soldiers involved in these anthropogenic disasters. In the situation of the Russian-Ukrainian war, states of mental suffering are described in the human population of all ages, some known from the psycho-pathology of disasters, others specific to military aggressions during the war [1].

The triggering of these catastrophes is due to individuals and groups that have different insertions and total deviance-generating dependencies.

A syndrome of deviance is the God Complex, of leaders with ideation and behaviors, as if everything belongs to them, they consider themselves smarter and more „entitled”, although they have severe gaps about relationships with people, about total trust in themselves, in their capacities and powers, that they cultivate and are cultivated, as supermen like gods possessing supernatural powers [2].

The lands of Eastern Europe have been constant triggers of fighting and war throughout history with Asian raids on the Scythian and Slavic populations, followed by the establishment of the Rurik dynasty, then by the Russians fighting and conquering the Asian territories and populations in Siberia followed by the Napoleonic war and later by the two World Wars, with the aggression of fascist armies on Ukraine and Stalinist Russia.

It is found that the vast territories of Eastern Europe incited and provoked armies of conquerors, and in the XXI aggressors took over the role of invaders and aggressors, which happened in the Russian-Caucasian and Russian-Ukrainian wars.

A more current approach to this complex is the Dunning Kruger effect, i.e. the cognitive slippage of some leaders, of some people who cannot distinguish between good and bad actions and behave by virtue of the self-suggestion that they are perfect in what they undertake [3].

Another syndrome that can trigger a war is the Messianism Syndrome, which refers to people with prophetic beliefs, who promise change, justice and liberation through revolutionary aggression.

Hubris syndrome, a term originating from ancient Greece, means „danger of power without measure”, mainly affects people who hold power, referring to the loss of self-control in the exercise of power, which can lead to dire consequences. According to the opinions of the French politician Jacques Tonchon and the English David Owen who have established the diagnosis of some political leaders in the last 100 years, stating that it is a „contamination with the pathogen called power that steals minds until they fall into a pathological narcissism”. Lavinia Maria Cojocaru, psychologist of the Neuroprogramming Institute describes the Hubris syndrome as follows: the subject sees the world as a place of self-glorification; acts to enhance personal image; shows a disproportionate concern for one’s own image; exhibits Messianic zeal and authoritative speech; merge the self with the nation; it introduces new rules and directives into order and conversation.

In the current period we have information all over the media about the situation of children and adolescents subjected to wars in Afghanistan and Israel/Palestine, Syria, Ukraine, Southeast Asia and Latin America, etc. The news from the Russian-Ukrainian war, reached us in July 2022, announces that approx. 346 children were killed and 991 were injured in the war that broke out in late February.

The chief colonel of the I.S.U. Arad participating in the Sighet customs office at the reception of refugees from Ukraine in May, June, July 2022 was very impressed and described the condition and sufferings of the children and teenagers who took refuge with us: they were sleepless, scared, they did not accept to see soldiers in uniform, they cried silently and refused liquids and food from the hands of strangers. They were suffering from respiratory and digestive infections, with blepharo-conjunctivitis, they did not accept to sleep, nor to be changed into dry clothes [1].

As child and adolescent psychiatrists we know that these states of prolonged distress will follow them all their lives, they benefit from humanitarian, medical and psychotherapy treatments [4,5].

A situation that exists in countries with dictatorial-terrorist regimes in the Muslim world and in many African countries is the Orphan Syndrome, of hungry and sick children, abandoned by relatives who

died or disappeared in the war. They are the children of the street, of the markets where they beg or steal food. They have no identity, no parents or family, no home, no school and no clothes. Both orphaned girls and boys are sexually exploited with various harsh and perverse methods, they can be hunted, beaten, mocked, humiliated, exploited in very hard and dirty work, all these situations lead to degradation, dementia and extermination. This syndrome is also specific in India and Southeast Asia, i.e. in the former or current colonies of European empires, where terrorism, war and famine have settled.

In Afghanistan, Iran, Iraq, Yemen and Saudi Arabia children can be sold and bought. Their fate is to become slaves for the worst physical labor, they can be exploited for slaughter, for organ harvesting or blood transfusions.

The trade in orphans for sexual exploitation is formalized in Asian and Islamic African countries. Abandoned, exploited and abused children, raised in war zones exposed to contagious diseases and starvation, they have the lowest life expectancy.

The Covid-19 pandemic has led to the steepest drop in the last century in the life expectancy of the natives of the mentioned countries according to MediFax and the Libertatea Daily from March and July 2022 [7].

CONCLUSIONS

In the conditions of wars, the inherent psychopathological states, induced by the brutal aggressions existing in all belligerent states, cause anxious-depressive states, disorders of mental health states, the destructuring of minors' relationships with their mother and extended family. The report contains several descriptions of syndromes that have been described recently, including mental states of war-inducing adults and minors living under the tragic conditions of war. The recuperative role of specialist doctors and psychotherapists who will be involved in the rehabilitation of the victims can also be seen.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

1. Covey Sean 2022: Există o epidemie de anxietate și depresie în rândul tinerilor. Interviu pentru Adevărul despre războiul din Ucraina
2. Giurgeanu Stela: "Complexul Lui Dumnezeu" Adevărul Nr. 936 - 17-23 martie 2022
3. Colonel Mircea Medişanu și Constantin Lupu 2000: Portretul teroriștilor profesioniști, ucigași, fanatici religioși, fanatici psihici, bolnavi psihic. Revista Poliția Ta nr 6 pagina 10-11 iunie 2000.
4. Covey Sean: 2006 "7 deprinderi ale adolescenților eficienți" Edit Covey NY 2006
5. Marinescu V. 1999 Depresia și comorbiditățile în psihiatrie Societate-Psihiatrica Nr. 5
6. Petcana Monica, Gheorghiu Lorică, Constantin Lupu 2001 "Factorii nefavorabili în evoluția spre pubertate și adolescență" Congres III SNPCAR București 27 -29 septembrie 2001
7. BBC și Mediafax: Sperața de viață generală la cel mai redus nivel. Presa M.M. 2022

Factori de protecție în perioade de război – implicații pedopsihiatrice

* articol publicat post-mortem

Protective factors in times of war - child-psychiatric implications

*article published posthumously

Șerban Ionescu

REZUMAT

Războiul constituie o situație de urgență umanitară provocată de oameni, având efecte nefaste asupra sănătății fizice și mintale. Aceste efecte sunt mai importante la copii datorită dependenței lor fizice și sociale. Pentru ei, războaiele reprezintă o alterare majoră a ecologiei sociale – cu deteriorarea, în special, a vieții familiale, a modului de funcționare a instituțiilor educative și sanitare – instituții esențiale pentru buna lor dezvoltare psihică și somatică. Cercetătorii și clinicienii din domeniul psihiatriei și al psihologiei clinice au abordat problemele de sănătate mintală a copiilor și adolescenților afectați de războaie, focalizându-se, majoritar, pe factorii de risc și pe tulburările psihice provocate de situațiile de război. Prezentul studiu este consacrat factorilor de protecție – individuali, familiali și de mediu care și-au manifestat eficacitatea.

Cuvinte cheie: Factori de protecție, război, psihiatrie infantilă, copii

SUMMARY

The war is a humanitarian emergency situation caused by humans, having harmful effects on physical and mental health. These effects are more important in children due to their physical and social dependence. For them, the wars represent a major alteration of the social ecology - with the deterioration, in particular, of family life, of the functioning of educational and health institutions - essential institutions for their good mental and somatic development. Researchers and clinicians in the field of psychiatry and clinical psychology addressed the mental health problems of children and adolescents affected by wars, focusing, for the most part, on risk factors and mental disorders caused by war situations. The present study is devoted to protective factors - individual, family and environmental - that have shown their effectiveness.

Key words: Protective factors, war, child psychiatry, children

Războiul constituie o situație de urgență umanitară provocată de oameni, având efecte nefaste asupra sănătății fizice și mintale. Aceste efecte sunt mai importante la copii datorită dependenței lor fizice și sociale. Pentru ei, războaiele reprezintă o alterare majoră a ecologiei sociale – cu deteriorarea, în special, a vieții familiale, a modului de funcționare a instituțiilor educative și sanitare – instituții esențiale pentru buna lor dezvoltare psihică și somatică.

Conștientă de aceste efecte, Organizația Națiunilor Unite a inițiat un studiu privind impactul conflictelor armate asupra copiilor. Acest document, rezultat al unui studiu internațional, redactat de Graça Machel [1], a fost prezentat celei de-a 51-a Adunări Generale, la 26 mai 1996. Recomandările făcute de Graça Machel priveau diferite aspecte, printre care întărirea măsurilor de prevenție și a acțiunilor necesare pentru recuperarea pe plan fizic și psihologic a copiilor afectați de conflictele armate.

Cercetătorii și clinicienii din domeniul psihiatriei și al psihologiei clinice au abordat problemele de sănătate mintală a copiilor și adolescenților afectați de

războaie, focalizându-se, majoritar, pe factorii de risc și pe psihopatologiile prezente [2]. A fost subliniată prevalența mai ridicată a stresului posttraumatic [3], a depresiei și a anxietății [4].

Existența unor probleme cognitive, emoționale și comportamentale a fost adesea observată, la fel ca și aceea a tulburărilor de exteriorizare și de interiorizare [5]. În același timp, bună-starea, așa cum este definită de UNICEF [6], este serios afectată de război [7]. Masten și Narayan [8] au arătat că experiențele traumatiche se pot propaga, în decursul timpului, de la un domeniu comportamental la altul, de la o persoană la alta și de la o generație la alta printr-o multitudine de procese de mediere. Aceste efecte sunt desemnate ca efecte progresive, efecte tranșionale, efectul «bulgăre de zăpadă», reacții în lanț, efecte de contaminare și «cascade» în decursul dezvoltării [9, 10]. Este, de asemenea, important să ținem seama de contextul în care copiii și adolescenții trăiesc războiul, de experiențele lor traumatiche anterioare și concomitente cu războiul. Catani et al. [11], de exemplu, au observat deteriorări

Universitatea Paris 8 Saint-Denis și Universitatea din Quebec din Trois-Rivières

Adresa de corespondență :

Șerban Ionescu, e-mail serban.ionescu@univ-paris8.fr

Université Paris 8 Saint-Denis & Université du Québec à Trois-Rivières

Corresponding Author:

Șerban Ionescu, e-mail serban.ionescu@univ-paris8.fr

mai importante la copiii din Sri Lanka care au trăit tsunamiul din 2004 într-un context de război și de violență familială.

O atenție particulară a fost acordată copiilor refugiați de război. O meta-analiză efectuată pe 7920 de copii a arătat că, în medie, 47% satisfăceau criteriile stresului posttraumatic, 43% satisfăceau criteriile pentru depresie și 27% cele ale unei tulburări anxioase nelegate de stresul posttraumatic [12].

Într-o publicație consacrată efectelor celui de al Doilea Război Mondial asupra funcționării psihice și sociale a supraviețuitorilor, la 60 de ani după război, Lis-Turlejska et al. [13] notează că cei mai vulnerabili, într-o situație de traumatism acut, sunt copiii destul de mari pentru a înțelege ce se întâmplă, dar nu suficient de mari pentru a avea strategii de adaptare stabile.

Cercetările privind efectele expunerii la stres arată că între intensitatea unui factor de stres și rezultatul acțiunii sale există o relație curbilinie. Aceasta înseamnă că expunerea la niveluri joase sau ridicate de risc are efecte negative. Niveluri moderate de risc au consecințe mai bune, întărind, în decursul timpului, competența, copilul dezvoltând strategii de adaptare eficiente și fiind astfel mai bine pregătit pentru a gestiona provocările ulterioare. Rutter [14] a denumit acest proces *întărire/oțelire* (steeling effect) sau *inoculare*.

Ce știm actualmente privitor la factorii de protecție în situație de război?

De mulți ani, relațiile de atașament sunt considerate ca esențiale pentru a înțelege cum fac față copiii stresului legat de război. Studiul clasic al lui Henshaw & Howarth [15], publicat în *Mental Health* asupra copiilor în cursul evacuărilor în Marea-Britanie, în timpul celui de al Doilea Război Mondial, ajunge la concluzia că, evacuarea și despărțirea de părinți au creat mai multă tensiune emoțională decât expunerea copiilor la bombardamente.

În volumul *War and children* publicat în 1943 [16], Anna Freud și Dorothy Burlingham subliniază, la rândul lor, importanța relațiilor de atașament. Observând copii care nu suferiseră traumatisme fizice dar care fuseseră expuși, de mai multe ori, bombardamentelor și care fuseseră chiar “ în parte îngropați sub dărămături”, Anna Freud și Dorothy Burlingham notează: “în măsura în care am putut să remarcăm, nu exista nici un semn de șoc traumatic [...] la acești copii.” Dacă atacurile cu bombe se produc când copii mici sunt îngrijiți fie de propria lor mamă, fie de un substitut maternal familiar, ei nu par afectați

de acest atac. Experiența lor rămâne un accident, în șirul celorlalte accidente ale copilăriei.”

După eliberarea lagărului de la Terezin, Anna Freud a îngrijit șase tineri orfani trimiși în Anglia. Anna Freud și Sophie Dann au descris, în 1951 [17], semne de “cicatrizare” psihologică la majoritatea acestor copii, dar și ameliorări spectaculoase în cursul timpului. Imaginea asociind o reziliență temperată cu o vulnerabilitate persistentă sau cu un prejudiciu provocat de un traumatism extrem și prelungit continuă să caracterizeze concluziile privind copii care au supraviețuit ororilor războiului, inclusiv în cazurile mult mai recente, de copii soldați care au beneficiat de asistență [18, 19, 20].

Îndeosebi la copilul mic, interpretarea și sensul situațiilor înfricoșătoare rezultă din interacțiunea cu cei ce-l îngrijesc, reacția acestora fiind determinantă pentru interpretarea amenințării și, în același timp, constituie o sursă de consolare [21, 22]. În final, așa cum indică Garbarino, Dubrow și Kostelny [23], efectele psihologice ale violenței ar depinde *mai mult* de disponibilitatea figurilor de atașament apropiate și fiabile pentru a oferi sprijin în timpul și după evenimente dificile *decât* de gradul de violență la care au fost martori. Efectul tampon al proximității părinților sau a altor figuri de atașament atunci când copiii trăiesc situații terifiante este una din concluziile majore, durabile, ale publicațiilor asupra războiului și al altor catastrofe potențial mortale.

Pionieră în domeniul studiului rezilienței, Emmy Werner [24] scria: «Interesul meu este destul de personal: între 10 și 15 ani, în timpul celui de al Doilea Război mondial, am trăit raidurile aeriene cotidiene și nocturne, bombardamente și iar bombardamente care mi-au perturbat școlarizarea, au făcut că am pierdut membri ai familiei mele și au cauzat absența tatălui meu care a făcut parte din aviație și a fost luat prizonier de război. Dar am fost și martora formidabilei reziliențe a celor de-o vârstă cu mine.» În 2000, Emmy Werner publică volumul *Through the Eyes of Innocents* [25] în care, bazându-se pe jurnale intime și pe scrisori scrise de tineri în cursul războiului, demonstrează universalitatea experienței trăite în cursul acestei perioade. Copii și adolescenți din 12 țări au contribuit la acest volum cu circa 200 de mărturii. Werner se focalizează pe reacțiile lor comune față de război, pe încercările pe care le-au îndurat, pe cum au făcut față și cum experiența războiului le-a modelat viețile. Mesajul

comun care se degajă este afirmarea extraordinară a vieții și a forței speranței, importanți factori de protecție.

În decursul anilor, diferite cercetări au pus în evidență potențialul protector al unei palete de caracteristici ale copilului, precum un nivel înalt de *intelligență* și de *rezolvare de probleme*, un *loc de control intern*, *bune capacități de coping* și un *temperament agreabil* [26, 27]. Studiul lui Qouta et al. [28] a pus în evidență, în condițiile unei Intifada, rolul moderator al *flexibilității mintale*, copiii care prezentau o asemenea flexibilitate fiind protejați de consecințele negative pe termen lung ale evenimentelor traumatice.

Cercetarea lui Klasen et al. [20] a fost efectuată în Uganda pe 330 de copii și adolescenți care fuseseră înrolați ca soldați. Trebuie avut în vedere că spiritualitatea și religia creștină sunt profund înrădăcinate în viața socială și culturală din Nordul Ugandei și pot fi considerate ca factori importanți în procesul de vindecare și de reconciliere posttraumatică [29]. Cu toate că fuseseră expuși unor evenimente traumatizante intense, 27,6% din participanți nu prezentau nici stres posttraumatic, nici depresie, nici probleme comportamentale și emoționale semnificative pe plan clinic. Acest constat era asociat cu o expunere mai redusă la violența domestică, cu cogniții de cuplabilitate mai reduse, cu o motivație de a se răzbuna mai puțin intensă, cu o situație socio-economică familială mai bună și cu percepția unui sprijin spiritual mai important. Acest sprijin a fost evaluat cerându-le participanților să coteze itemul: « În situațiile stresante, mă întreb dacă Dumnezeu m-a abandonat ». Copiii care nu se simțeau abandonați de Dumnezeu în momentele critice prezentau mult mai puține simptome.

Într-o cercetare, la care au participat copii afectați de război în Sri Lanka, Fernando [30] a constatat că orfanii care nu prezentau manifestări psihopatologice identificau practicile religioase budiste (complexe și foarte ritualizate) ca fiind importante pentru a face față dificultăților create de război și promovării bunei lor stări. Practicile respective sunt considerate de Fernando ca oferind un cadru, o structură care ajută copii foști soldați să găsească sensul evenimentelor trăite și în final, să accepte trecutul traumatic căruia i-au supraviețuit.

Pe un eșantion de 6 000 adolescenți (95% fiind musulmani) care au trăit Intifada în Palestina, impactul religiei asupra sănătății psihice a fost evaluat

cu cinci itemi care vizau religiozitatea percepută, comportamentul religios și importanța religiei în viața participanților. Rezultatele obținute de Barber [31] au arătat că un nivel *scăzut* de religiozitatea era asociat cu niveluri reduse de comportament antisocial și, la fete numai, de depresie. Contrar rezultatelor obținute în cazul religiei creștine sau budiste, în acest caz, un nivel ridicat de religiozitatea are efecte negative.

Punamaki et al. [32] au studiat strategiile utilizate de copiii kurzi care au trăit evenimente foarte dureroase. Rezultatele arată că eficacitatea mecanismelor de apărare era specifică simptomelor:

-astfel, *afilierea activă* intervine pentru a modera relația între expunerea la evenimentele posttraumatice și tulburările somnului;

-*refuzul*, care intervine în relația dintre expunerea la evenimente traumatizante și simptomele agresive, ia patru forme: refuzul de a percepe stresul și traumatismul, evaluarea stresului și a traumatismului ca fiind fără importanță, retragerea pasivă și absența sentimentului de panică.

Trei alți factori de protecție individuali au fost puși în evidență: (a) *agentivitatea* (capacitatea de a acționa) [33, 19]; (b) *eficacitatea personală percepută* [34]; (c) *optimismul* [35].

La sfârșitul prezentării factorilor individuali de protecție, este important de menționat *rolul viselor*. În condiții de război, unele vise pot îndeplini funcții adaptative care protejează sănătatea mintală a supraviețuitorilor, iar Hartmann [36] a prezentat visul ca un fel de proces homeostatic. Studiul viselor ca mecanism de procesare cognitiv-emoțională la copiii din teritoriile palestiniene ocupate, în perioadele de conflict activ, a relevat efecte protectoare atât asupra simptomelor generale [37], cât și asupra a patru tipuri specifice de simptome (reacții de stres posttraumatic, anxietate, agresivitate, simptome depresive) [38]. În mod similar, un studiu asupra copiilor kurzi - care crescuseră în ani de masacre, deportări în masă, strămutări forțate și curățare etnică - a arătat că relatările complete despre vise plăcute cu final fericit au moderat efectele relației dintre expunerea la evenimente traumatice și simptomele psihologice generale [39].

În categoria *factorilor de protecție familiali*, rezultatele cercetărilor ne permit să cităm:

- *sprijinul parental*, un factor protector în raport cu simptomele depresive [40, 35], comportamentele antisociale și agresivitatea în contexte post-conflict [40]

și față de dificultăți psihologice generale în timpul violenței continue [41];

- *monitorizarea parentală* (supravegherea), asociată cu niveluri mai scăzute de simptome depresive și de comportament antisocial, numai la fete [40, 31];

- o *percepție pozitivă asupra practicilor parentale și concordanța acestor practici între cei doi părinți* s-au dovedit a fi protectoare pentru simptomele stresului posttraumatic într-un studiu longitudinal [42] și agresivitatea într-un studiu transversal [43];

- o *calitate generală bună a mediului de acasă și a vieții de familie* s-a dovedit a fi protectoare într-un studiu longitudinal efectuat pe un eșantion de tineri cu vârsta cuprinsă între 11 și 16 ani din Afghanistan [44], asemenea unui studiu transversal cu copii preșcolari din Liban [45];

- o *bună sănătatea mintală, atât a mamei, cât și a tatălui*, a fost raportată ca protectoare pentru dificultățile psihologice generale într-un studiu transversal amplu realizat în Palestina [41]. Sănătatea mintală maternă intactă a fost documentată ca unul dintre principalele „secrete ale rezilienței” în numeroase războaie, inclusiv în fosta Iugoslavie [46] și în Orientul Mijlociu [47]. În cele din urmă, o relație mamă-copil care întărește atașamentul sigur poate proteja descendenții de-a lungul vieții [48, 49].

În fine, în categoria *factorilor de mediu* cu rol protector, pot fi citați:

- *sprijinul social din partea colegilor/a celor de aceeași vârstă*, care s-a dovedit a fi asociat cu niveluri mai

scăzute de depresie, dar nu și de stres post-traumatic, în rândul adolescenților din Bosnia și Herțegovina în perioada post-conflict [35];

- *acceptarea comunitară* a foștilor copii soldați, asociată într-un studiu din Sierra Leone [50] cu niveluri mai ridicate de comportament prosocial și de încredere;

- *furnizarea precoce a activităților educaționale* constituie o modalitate importantă de a restabili predictibilitatea și sprijinul social pentru copii [51]. Școala pare a fi esențială în atenuarea efectelor traumei [52]. Așa-numitele *programe educaționale de urgență* au scopul de a sprijini copiii încă de la începutul conflictului și pe tot parcursul perioadei de refugiu [51, 53]. Educația de urgență include o serie de intervenții, deseori începând cu activități de educație informală care pot fi implementate rapid cu resurse limitate. De-a lungul timpului, programarea evoluează pentru a include activități școlare mai formale care necesită o investiție extinsă în formare, implicarea comunității și coordonarea cu autoritățile locale.

Toți factorii de protecție citați - individuali, familiali și de mediu - pot fi utilizați în scopul reducerii efectelor războiului la copii și adolescenți. Li se pot adăuga cele cinci principii de intervenție propuse de Hobfoll și colab. [54] în cazurile de traumă de masă, precum războiul: promovarea unui sentiment de securitate, promovarea calmului, promovarea unui sentiment de eficacitate personală și colectivă, promovarea conectivității și promovarea speranței.

*

**

Aware of the effects of the war, the United Nations Organisation has initiated a study regarding the impact of armed conflicts on children. This document, as a result of a multi-national study, edited by Graca Michel, has been presented on the 51st General Summit, on May 26 1996. The recommendations made by Graca Michel were regarding different aspects, like strengthening the prevention measures and necessary actions for psychical and psychological recovery of the children affected by the armed conflicts.

Researchers and clinicians in psychiatry and clinical psychology have studied mental health issues of children and adolescents affected by war, focusing mainly on risk factors and present psychopathologies. The higher prevalence of posttraumatic stress, depression and anxiety were outlined.

The existence of cognitive, emotional and behavioral conditions was often observed, as well as the exteriorization/ interiorisation problems. At the same time, well-being, as defined by the UNICEF, has been seriously affected by war. Masten and Narayan have shown that traumatic experiences can propagate, in time, from one behavioral field to another, from a person to another, and from a generation to another through a multitude of mediation processes. These effects have been designated as: progressive effects, transactional effects, “snowball” effects, chain-reactions, contamination effects, and “cascades” during developmental process. It is important, as well, to take into account the context the children and adolescents actually experience war, their pre- and war-time traumatic experiences. Catani et al., for example, have noticed more important deteriorations

in Sri Lanka children that had lived the 2004 tsunami in a war and domestic violence context.

A special attention has been paid to war refugee children. A meta-analysis on 7920 children has showed that 47% of them met the criteria of post traumatic stress disorder, 43% met the criteria for depression, and 27% met the criteria of anxiety disorder unrelated to post-traumatic stress.

In a publication dedicated to WWII effects on mental and social functioning of survivors, 60 years after the war, Lis-Turlejska et al. note that the most vulnerable, in an acute trauma situation, are the children old enough to understand what is happening, but not old enough to have reliable adapting strategies.

The research regarding the effects of stress exposure have shown that between the intensity of a stress factor and the result of its action there is a curve-line relationship. It means that exposure to low or high risk levels has negative effects. Moderate risk levels have better consequences, strengthening, in time, the competences, the children developing effective adapting strategies and thus being better prepared for further challenges. Rutter has named this process *steeling-effect* or *inoculation*.

So, what do we know now about the protective factors in a war situation?

For many years, the attachment relationships were considered essentials for understanding how children cope with war-related stress. The classical study of Henshaw&Howarth, published in *Mental Health*, on the children during the evacuations in Great Britain, during WWII, concludes that evacuation and separation from parents created more tension than the exposure of children to bombs.

In the volume *War and children* (1943), Anna Freud and Dorothy Burlingham spotlight, as well, the importance of attachment bonds. Observing the children that didn't suffer psychical trauma but have been repeatedly exposed to bombing and were "partly buried under the walls", the authors mention: " -as we could notice, there was no sign of traumatic shock [...] in these children. If the bombing attacks occur when little children are taken care of by their own mother or a familiar maternal substitute, they do not seem affected by this attack. Their experience remains an accident, along with the other accidents of the childhood."

After being liberated from Teresin prison camp, Anna Freud took care of six young orphans sent to

England. She and Sophie Dann have described, in 1951, psychological "cicatrisation" signs in most of these children, but also spectacular improvements in time. The image associating a temperate resilience with a persistent vulnerability or a prejudice (due to an external, prolonged trauma) continues to characterize the conclusions regarding the surviving war-horrors children, including the much more recent cases, the soldier-children that have received assistance.

Especially in younger children, the interpretation and meaning of the frightening situations results from interacting with the carers, their reaction determinates the threat interpretation, and, in the mean time, is a source of comfort. In the end, as Garbarino, Dubrow and Kostelny indicate, the psychological effects of violence depend more on the availability of close and reliable attachment figures to offer support during and after difficult events than the violence degree that they have witnessed. The "cushioning" effect of the parents' proximity or another attachment figures for the children going through terrifying situations is one of the main, durable conclusions of the publications on war and another potentially lethal catastrophes.

As a pioneer in resilience study, Emmy Werner wrote: "My interest is quite personal: between 10 and 15 years of age, during the WWII, I lived amongst everyday and everynight raids and bombings that have perturbed my school years, losing family members and have caused the absence of my father, who was part of the aviation and became a war prisoner. But I also witnessed the formidable resilience of my peers." In 2000, Emmy Werner publishes *Through the eyes of innocents*, where, based on intimate diaries and young people's letters sent during the war, she demonstrates the universality of the experience during that period. Children and adolescents from 12 countries have contributed to this volume with about 200 testimonials. Werner focuses on common reactions towards war, the ordeals they've been through, how they coped and how this experience has shaped their lives. The common message that comes from this is the extraordinary striking of life, of the strength of hope, which are important protective factors.

Over time, several research studies have outlined the protective potential of some child's characteristics, like high intelligence level and problem solving, an internal controlling locus, good coping abilities and an agreeable temper. Qouta's and al. study has underlined the conditions of an *Intifada*, the role

of mental flexibility—the children that have such a flexibility are protected long-term from the negative consequences of traumatic events.

Klasen's et al. research has been run in Uganda on 330 children and adolescents that have been enrolled as soldiers. It must be mentioned that Christian spirituality and religion are deeply rooted in social and cultural life in North Uganda and can be considered as important factors in healing and post traumatic reconciliation process. Even being exposed to intense traumatic events, 27,6% of participants did not have any post traumatic stress, nor clinically significant depression or emotional/behavioral issues. This was associated with lower exposure to domestic violence, with lower culpability cognitions, a lower revenge motivation, a better familial and socio-economic situation and with more important perception of a spiritual support. This support was evaluated by asking the participants to rate the item: "In stressful situations, I wonder if God has abandoned me." The children who didn't feel abandoned by God in critical situations have had much milder symptoms.

In a research study that has enrolled children affected by war in Sri Lanka, Fernando noticed that the orphans that didn't manifest psychopathological issues considered Buddhist religious practices (very complex and ritualized) as important means of coping with difficulties created by war and promoting their well-being. These practices were considered by Fernando to build a frame-structure to help the children, former soldiers, to find a meaning to the war events, and eventually to accept the traumatic past that they have survived.

On a 6000 adolescents group, (95% muslims) that have lived the *Intifada* in Palestine, the impact of religion on mental health has been assessed with 5 items, regarding perceived religiosity, religious behavior and the importance of religion in participants' lives. The results of Barber et al. have shown that a lower level of religiosity was associated with lower levels of antisocial behavior and, only in girls, with depression. Contrary to the results on Christian and Buddhist religion, in this case, a higher religiosity level has negative effects.

Punamaki et al. have studied the strategies used on Kurd children that have been through very painful situations. The results show that defense mechanisms' efficiency was symptom specific.

-So, active affiliation intervenes to temper the

relationship between posttraumatic events' exposure and sleep disturbances.

- Refusal, intervening in the relationship between exposure to traumatic events and aggressive symptoms, in 4 forms: denying the perception of stress and trauma, evaluation of stress and trauma as unimportant, passive retreat and absence of panic.

Three other individual protective factors were underlined: (a) *agentivity* (the ability to act), (b) *perceived personal efficiency*, (c) *optimism*.

At the end of the presentation of individual protective factors, it is important to mention *the role of dreams*. In war-time conditions, some dreams can have an adaptive role in protection of survivors' mental health. Hartmann has presented the dream as a kind of homeostatic process. The study of dreams as cognitive-emotional processing mechanism in children from Palestine's occupied territories, during active conflicts, has shown protective effects on general symptoms and on 4 specific types of symptoms (posttraumatic stress reactions, anxiety, aggression, depressive symptoms). Similarly, a study on Kurd children – that have been brought up in massacre times, mass deportations, forced moving and ethnic purification, has shown that complete discussion on pleasant dreams, with happy-endings, have tampered the effects of the relationship between exposure to traumatic events and general psychological symptoms.

As familial protective factors, research quotes as follows:

- *parental support*, a protective factor on depressive symptoms, antisocial behavior and aggression in post-conflict situations, and towards general psychological difficulties during continuous violence.

- *parental monitoring (supervision)*, associated with lower levels of depressive symptoms and antisocial behavior, only in girls.

- *a positive perception on parental practices and the concordance of these practices between the two parents*, is proven to be protective for posttraumatic stress symptoms, in a longitudinal study, and on aggression, in a transverse study.

- *a good general home environment and family life* is proven to be protective in a longitudinal study on a young Afghan people group, aged between 11 and 16 years, as in a transverse study on pre-school children in Lebanon.

- *a good mental health of both mother and father*, has been reported as protective for general psychological

difficulties in an ample transverse study run in Palestine. Intact maternal mental health has been documented as one of the main “resilience secrets” in many wars, including the former Yugoslavia and Middle East. Eventually, a mother-child relationship that strengthens the secure attachment can protect the descendants during their lifetime.

Finally, as protective *environmental factors* we can quote:

- *social support from colleagues/peers*, was proven to be associated with lower depression levels, but not for posttraumatic stress, amongst adolescents from Bosnia and Hertzegovina post-conflict.

- *community acceptance* of former children-soldiers associates higher levels of pro-social and trusting behavior, a Sierra Leone study has shown.

- *early starting of educational activities* is an important way to re-establish predictability and social support for children. School seems to be essential in diminishing the trauma effects. The

so-called *emergency educational programs* were meant to support the children from the beginning of the conflict and during the whole refugee time. Emergency education includes several interventions, often starting with informal educational activities, that can be quickly implemented with low resources. In time, the programs include more formal school activities that need an extended investment in formation, community involving, and local authorities coordination.

All protective factors quoted above—individual, familial and environmental— can be used for reducing the effects of war in children and adolescents. The five interventional principles proposed by Hobfoll et al. can be added in case of mass trauma situations, like war: promotion of a sense of security, calmness promotion, personal and collective efficiency sense promotion, connectivity promotion and promotion of hope.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

- Machel G. Impact of armed conflict on children. Report of the expert of the Secretary-General of the United Nations. United Nations, New York, 1996.
- Betancourt TS, Khan KT. The mental health of children affected by armed conflict: Protective processes and pathways to resilience. *Int. Rev. Psychiatry*. 2008;20(3): 317-328.
- Fasfous AF, Peralta-Ramírez I, Pérez-García M. Symptoms of PTSD among children living in war zones in same cultural context and different situations. *J. Muslim Ment. Health*. 2013; 7(2).
- Pfeiffer A, Elbert T. PTSD, depression and anxiety among former abductees in Northern Uganda. *Confl. Health*. 2011; 5(1): 1-7.
- Peltonen K, Punamäki RL. Preventive interventions among children exposed to trauma of armed conflict: A literature review. *Aggress. Behav*. 2010; 36(2): 95-116.
- UNICEF. Child poverty in perspective: an overview of child well-being in rich countries. Unicef Innocenti Research Centre, Florence, Italy, 2007.
- Tol WA, Song S, Jordans MJ. Annual research review: Resilience and mental health in children and adolescents living in areas of armed conflict—a systematic review of findings in low- and middle-income countries. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013; 54(4): 445-460.
- Masten AS, Narayan AJ. Child development in the context of disaster, war and terrorism: Pathways of risk and resilience. *Annu. Rev. Psychol*. 2012; 63:227-257.
- Masten AS, Cicchetti D. Developmental cascades. *Dev. Psychopathol*. 2010; 22(3): 491-495.
- Pine DS, Costello J, Masten A. Trauma, proximity, and developmental psychopathology: The effects of war and terrorism on children. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(10): 1781-1792.
- Catani C, Gewirtz AH, Wieling E, Schauer E, Elbert T, Neuner F. Tsunami, war, and cumulative risk in the lives of Sri Lankan schoolchildren. *Child Dev*. 2010; 81(4):1176-1191.
- Attanayake V, McKay R, Joffres M, Singh S, Burkle Jr F, Mills E. Prevalence of mental disorders among children exposed to war: a systematic review of 7,920 children. *Med. Confl. Surviv*. 2009;25(1): 4-19.
- Lis-Turlejska M, Plichta A, Luszczynska A, Benight CC. Jewish and Non-Jewish World War II Child and Adolescent Survivors at 60 Years After War: Effects of Parental Loss and Age at Exposure on Weil-Being. *Am J Orthopsychiatry*. 2008; 78(3): 369-377.
- Rutter M. Psychosocial resilience and protective mechanisms. *Am J Orthopsychiatry*. 1987; 57:316-331.
- Henshaw EM, Howarth HE. Observed effects of wartime condition of children. *Ment. Health*. 1941; 2: 93- 101.
- Freud A, Burlingham D. War and Children. Medical war books, New York, 1943.
- Freud A, Dann S. (1951). An experiment in group upbringing. *Psychoanal Study. Child*. 1951; 6(1): 127-168.
- Betancourt TS, Brennan RT, Rubin-Smith J, Fitzmaurice GM, Gilman SE. Sierra Leone's former child soldiers: A longitudinal study of risk, protective factors, and mental health. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49: 606-615.
- Cortes L, Buchanan MJ. The experience of Colombian child soldiers from a resilience perspective. *Int J Adv Couns*. 2007; 29: 43-55.
- Klasen F, Oettingen G, Daniels J, Post M, Hoyer C, Adam H. Posttraumatic resilience in former Ugandan child soldiers. *Child Dev*. 2010; 81: 1096-1113.
- Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall S. Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, 1978.

22. Winnicott D. The maturational processes and the facilitating environment. International Universities Press, New York, 1965.
23. Garbarino J, Dubrow N, Kostelny K. What children can tell us about living in danger. *Am. Psychol.* 1991; 46: 376–383.
24. Werner EE. Children and war: Risk, resilience, and recovery. *Dev. Psychopathol.* 2012; 24(2): 553–558.
25. Werner EE. Through the eyes of innocents: Children witness World War II. Westview, Boulder. Co, 2000.
26. Fergusson DM, Horwood LJ. Resilience to childhood adversity: Results of a 21-year study. In: R.J. Haggerty, L.R. Sherrod, N. Garnezy & M. Rutter (editors), *Stress, risk and resilience in children and adolescents: Processes, mechanisms and intervention.* Cambridge University Press, New York, 2003.
27. Masten AS, Powell JL. A resilience framework for research, policy, and practice. In R.J. Haggerty, L.R. Sherrod, N. & M. Rutter (editors), *Stress, risk and resilience in children and adolescents: Processes, mechanisms and intervention.* Cambridge University Press, New York, 2003.
28. Qouta S, El Sarraj E, Punamaki RL. Mental flexibility as resiliency factor among children exposed to political violence. *Int. J. Psychol.* 2001; 36: 1–7.
29. Harlacher T, Okot FX, Obonyo CA, Balthazard M, Atkinson R. Traditional ways of coping in Acholi. Kampala, Uganda: Caritas, 2006.
30. Fernando C. Children of war in Sri Lanka: Promoting resilience through faith development. PhD dissertation. University of Toronto, 2006.
31. Barber BK. Political violence, social integration, and youth functioning: Palestinian youth from the Intifada. *J. Community Psychol.* 2001; 29(3): 259–280.
32. Punamaki RL, Muhammed AH, Abdulrahman HA. Impact of traumatic events on coping strategies and their effectiveness among Kurdish children. *Int. J. Behav. Dev.* 2004; 28: 59–70.
33. Kuterovac-Jagodic G. Posttraumatic stress symptoms in Croatian children exposed to war: A prospective study. *J. Clin. Psychol.* 2003; 59(1): 9–25.
34. Saigh PA, Mroueh M, Zimmerman BJ, Fairbank JA. (1995). Self-efficacy expectations among traumatized adolescents. *Behav. Res. Ther.* 1995; 33: 701–704.
35. Durakovic-Belko E, Kulenovic A, Dapic R. Determinants of posttraumatic adjustment in adolescents from Sarajevo who experienced war. *J. Clin. Psychol.* 2003; 59: 27–40.
36. Hartmann E. Making connections in a safe place: Is dreaming psychotherapy? *Dreaming.* 1995; 5(4): 213–228.
37. Punamaki RL. The role of dreams in protecting psychological well-being in traumatic conditions. *Int. J. Behav. Dev.* 1998; 22: 559–588.
38. Helminen E, Punamaki RL. Contextualized emotional images in children's dreams: Psychological adjustment in conditions of military trauma. *Int. J. Behav. Dev.* 2008; 32: 177–187.
39. Punamaki RL, Ali KJ, Ismahil KH, Nuutinen J. Trauma, dreaming, and psychological distress among Kurdish children. *Dreaming.* 2005; 15: 178–194.
40. Barber BK. Political violence, family relations, and Palestinian youth functioning. *J. Adolesc. Res.* 1999; 14: 206–230.
41. Punamaki RL, Qouta S, Miller T, El Sarraj E. Who are the resilient children in conditions of military violence? Family- and child-related factors in a Palestinian community sample. *Peace Confl.* 2011; 17: 389–416.
42. Punamaki RL, Qouta S, El-Sarraj E. Resiliency factors predicting psychological adjustment after political violence among Palestinian children. *Int. J. Behav. Dev.* 2001; 25(3): 256–267.
43. Kerestes G. Children's aggressive and prosocial behavior in relation to war exposure: Testing the role of perceived parenting and child's gender. *Int. J. Behav. Dev.* 2006; 30: 227–239.
44. Panter-Brick C, Goodman A, Tol WA, Eggerman M. Mental health and childhood adversities: A longitudinal study in Kabul, Afghanistan. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50: 349–363.
45. Zahr RK. (1996). Effect of war on the behavior of Lebanese preschool children. *Am J Orthopsychiatry.* 1996; 66: 401–408.
46. Smith P, Perrin S, Yule W, Hacam B, Stuvland R. War exposure among children from Bosnia-Herzegovina: psychological adjustment in a community sample. *J. Trauma. Stress.* 2002; 15(2): 147–156.
47. Qouta S, Punamäki RL, El Sarraj E. Mother-child expression of psychological distress in war trauma. *Clin. Child Psychol. Psychiatry.* 2005; 10(2): 135–156.
48. Kanninen K, Salo J, Punamäki RL. Attachment patterns working alliance in trauma therapy for victims of political violence. *Psychother Res.* 2000; 10(4): 435–449.
49. Mikulincer M, Horesh N, Eilati I, Kotler M. The association between adult-attachment style and mental health in extreme life-endangering conditions. *Pers. Individ. Differ.* 1999; 27: 831–842.
50. Betancourt TS, Borisova I, Williams TP, Meyers-Ohki SE, Rubin-Smith JE, Annan J, Kohrt BA. (2013). Research review: Psychosocial adjustment and mental health in former child soldiers – A systematic review of the literature and recommendations for future research. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013; 54: 17–36.
51. Aguilar P, Retamal G. Rapid educational response in complex emergencies: A discussion document. International Bureau of Education, Geneva, 1998.
52. Elbedour S, Benseel RT, Bastien DT. Ecological integrated model of children of war: Individual and social psychology. *Child Abuse Negl.* 1993; 17: 805–819.
53. Betancourt T. (2005). Stressors, supports and the social ecology of displacement: Psychosocial dimensions of an emergency education program for Chechen adolescents displaced in Ingushetia, Russia. *Cult Med Psychiatry.* 2005; 29(3): 309–340.
54. Hobfoll SE, Watson P, Bell CC, Bryant RA, Brymer MJ, et al. Five essential elements of immediate and mid-term mass trauma intervention: empirical evidence. *Psychiatry.* 2007; 70(4): 283–315.

Sindromul afectiv cognitiv și simptomele neurovegetative la pacienții cu tumori cerebeloase în perioada postoperatorie la distanță

Cognitive affective syndrome and neurovegetative symptoms in patients with cerebellous tumors in the late postoperative period

Corina Grîu¹, A. Litovcenco², Cornelia Călcîi^{1,2}, Ludmila Feghiu^{1,3}, Nadejda Lupușor^{1,2},
Ludmila Cuzneț^{1,2}, Mariana Sprîncean^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}

REZUMAT

Vermisul cerebelos și nucleul fastigial reprezintă sistemul limbic cerebelos, care se face responsabil de comportamentul afectiv. Simptomele neurovegetative cu modificări fizice, emoționale, cognitive duc la izolarea socială a pacienților cu tumori cerebeloase în perioada postoperatorie la distanță. Studiarea și determinarea substratului anatomic al sindromului afectiv cognitiv cerebelos (SACC) și simptomelor neurovegetative, la pacienții cu tumori cerebeloase în perioada postoperatorie la distanță, va oferi posibilitatea de a elabora noi strategii terapeutice, menite să amelioreze calitatea vieții la acești pacienți.

Cuvinte cheie: sindrom afectiv cognitiv, simptome neurovegetative, tumori.

SUMMARY

The cerebellar vermis and the fastigial nucleus represent the cerebellar limbic system, involved in affective behavior. Neurovegetative symptoms with physical, emotional, cognitive changes lead to social isolation. Studying and determining the anatomical substrate of cerebellar cognitive affective syndrome (CCAS) and neurovegetative symptoms, in patients with cerebellar tumors in the distant postoperative period, will provide the opportunity to develop new therapeutic strategies aimed at improving the quality of life in these patients.

Keywords: cognitive affective syndrome, neurovegetative symptoms, tumors.

INTRODUCERE

Astrocitomul pilocitic cerebelos (APC) este cel mai frecvent tip de tumoră benignă la copii, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de 90%. APC implică vermisul și emisferile cerebeloase (de obicei unilateral) cu o frecvență aproximativ egală [1]. Tumorile sunt localizate cel mai frecvent în lobul posterior al cerebelului. Conform OMS – 35-40% din tumorile cerebeloase sunt AP de gradul I și cca. 40% meduloblastoamele. Pentru studiul funcției cerebeloase la pacienții cu TC, este preferențială investigarea pacienților cu AP (au un prognostic mai bun în cazul efectuării ablației complete), pacienții cu meduloblastom necesită chimio- și radioterapie postoperator, iar ultimele influențează negativ funcțiile cerebrale la copii. Pentru a nu confunda simptomele cerebeloase, datorate leziunii tumorale, cu imaturitatea cerebelului copiii examinați

vor avea vârsta ≥ 7 ani (dezvoltarea postnatală maximă a cerebelului are loc în primul și al doilea an de viață, cerebelul atinge dimensiunea adultului la vârsta de 4-7 ani [2], mielinizarea continuă lent până la vârsta de 18-25 ani [3]).

Cerebelul a devenit centrul de interes al savanților preocupați de neuroștiințe de peste 50 de ani, în special din punct de vedere non-motor, odată cu progresele obținute în domeniul geneticii și dezvoltării vertiginose a neuro-imagisticii care au permis studiul substratului morfologic al cerebelului neurovegetativ non-motor. Există multiple dovezi că cerebelul este esențial pentru circuitele neuronale implicate în cogniție și emoție [4]. Cerebelul provine din placa alară a tubului neural, iar această regiune este cunoscută că dă naștere structurilor senzoriale ale sistemului nervos. Funcțional, cerebelul este esențial pentru coordonarea comunicațiilor dintre

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³ Centrul National de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

Adresa de corespondență:

Corina Grîu, e-mail: griud@mail.ru

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republic of Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chisinau, Republic of Moldova

³ Centrul National de Epileptologie, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding Author:

Corina Grîu, e-mail: griud@mail.ru

sistemele senzorial și motor [5]. Cortexul cerebelos are o organizare trilaminară, iar fiecare strat conține un set definit de tipuri de celule –stratul extern molecular conține celule gliale și interneuroni stelați și în coș; stratul molecular situat dedesubt, conține corpurile neuronilor Purkinje; stratul granular, situat imediat sub stratul Purkinje conține celule granulare, celule Golgi, celule perie unipolare, celule epiteliale Golgi și alte câteva tipuri de celule mici [5]. Sub cortexul cerebelos este substanța albă cerebeloasă, care conține majoritatea astrocitelor și oligodendrocitelor cerebeloase. Ultimul tip de celule cerebeloase sunt neuronii nucleari cerebeloși, care sunt localizați la nivelul a patru perechi de nuclei simetrici, bilaterali, aflați pe fiecare parte a liniei mediane. Actualmente, se consideră că celulele cerebeloase se diferenciază în GABAergice și glutamatergice. Există tot mai multe dovezi care indică faptul că buza rombică produce neuroni glutamatergici, iar neuronii GABAergici provin din neuroepiteliu [6]. Neuronii granulați, celulele perie unipolare și celulele nucleare glutamatergice cerebeloase se dezvoltă din buza rombică [7, 8, 9]. Neuronii Purkinje, neuronii nucleari cerebeloși GABAergici, interneuronii, inclusiv neuronii stelați, în coș, Golgi și Lugaro, toți își au originea în neuroepiteliul din ventriculul patru [5].

Conexiuni cerebeloase cu sistemul limbic. Există multiple dovezi care sugerează că cerebelul participă la funcții legate de sistemul limbic, incluzând emoțiile și afectul [10]. Aceasta are la bază legăturile dintre nucleii și cortexul cerebelos cu structurile sistemului limbic. Legăturile cu cortexul asociativ și paralimbic implică o influență largă a cerebelului asupra comportamentului, inclusiv trăirea și exprimarea emoțiilor, tristeții și disperării, funcții integrative hipotalamo- viscerale/senzoriale, percepția durerii, modularea și intensitatea răspunsului la stimuli nocivi, precum și a altor comportamente non-motorii.

Relația anatomică cheie este reprezentată de proiecțiile nucleului fastigial pe zona tegmentală ventrală, interconexiunile cerebeloase cu septum, hipocampul și amigdala, conexiunile cerebeloase directe cu circuitele hipotalamice care integrează activitatea somatică, viscerală, limbică și conexiunile indirecte cu nucleul accumbens, o structură dopaminergică mezolimbică care determină activitatea într-o paradigmă de recompensă, în structurile legate cu sistemul limbic. De asemenea, cerebelul este interconectat cu cortexul cingulat care joacă un rol în motivație, tonus emoțional

și cu regiunile asociative și paralimbice prefrontale, parietale posterioare, temporale superioare polimodale, precum și regiunile parahipocampice, puternic implicate în procesarea de ordin înalt care integrează cogniția și emoțiile. Aceste conexiuni dintre zonele corticale și subcorticale ale sistemului limbic cu cerebelul (vermisul și nucleul fastigial în special) sunt baza anatomică care explică influența cerebeloasă asupra comportamentelor legate de sistemul limbic, demonstrată clinic și în studiile comportamentale și fiziologice. În diverse tulburări de neurodezvoltare, cum este autismul, se constată dereglări neuropatologice și neurochimice în cortexul și nucleii cerebeloși, precum și implicarea conexiunilor cerebelului cu zonele limbice cerebrale. Vermisul și nucleii fastigiali sunt considerați „cerebelul limbic” și urmează a fi studiate la fel ca și interconexiunile și legăturile funcționale cerebro-cerebeloase. Acestea vor sta la baza strategiilor terapeutice de îmbunătățire a modului de funcționare a structurilor legate de sistemul limbic, pentru a trata tulburările neuropsihiatrice: tulburările de personalitate, emoționale și ale afectului, asigurate de cerebelul limbic, în special vermisul cerebelos și nucleul fastigial [11, 12]. Intellectul și emoțiile sunt strâns legate între ele [13, 14] și astfel zonele cerebelului implicate în fenomene neuropsihiatrice se pot extinde dincolo de zonele cerebeloase, legate doar de regiunile considerate în mod tradițional ca limbice. Paul Broca a introdus termenul de lob limbic, format din: girusul cingular, hipocamp și girusul parahipocampal, ale suprafeței mediale a creierului mamiferelor. James Papez a introdus noțiunea de sistem limbic, o serie de zone interconectate ale creierului, care asigură trăirea și exprimarea emoțiilor. Papez a presupus că hipotalamusul, nucleii anteriori ai talamusului, girusul cinguli, hipocampul și interconexiunile lor constituie un mecanism armonios care poate genera „emoția centrală și participarea la exprimarea emoțională” [15]. Actualmente regiunile considerate părți integrante ale sistemului limbic sunt: amigdala, cortexul cingulat, fornixul, hipocampul, hipotalamusul, cortexul olfactiv, talamusul, trunchiul cerebral, zona tegmentală ventrală și părți ale cortexului prefrontal [16]. Striatul ventral și amigdala extinsă, nu au fost incluse inițial în circuitul limbic, dar acum sunt recunoscute drept substrat cerebral esențial pentru trăirea și expresia emoțiilor [17]. La fel ca și striatul ventral, unele regiuni ale cerebelului conțin circuite neuronale destinate emoției. Și dacă cerebelul are un rol în experiența și expresia afectivă, el trebuie să fie legat anatomic de regiunile limbice, pentru a influența elementele constitutive ale afectului.

Anatomia tracturilor cerebeloase și studiile fiziologice demonstrează că cerebelul este interconectat cu sistemul limbic. Fornixul, tractul mamilotalamic, fasciculul median al creierului anterior și fasciculul cingulum sunt strâns legate de sistemul limbic clasic, inclusiv cu nucleul talamic anterior, hipotalamus, cortexul cingulat și hipocamp. Regiunile limbice sunt, de asemenea, legate de aria tegmentală ventrală, substanța cenușie perapeductală și nucleul interpeduncular. Tractul mamilotalamic face legătura între corpurile mamilare și nucleii talamici anteriori și sunt conectate cu cerebelul prin proiecții către nucleii din porțiunea bazală a punții [18]. Cortexul cingulat este important pentru sentimentul introspectiv al emoțiilor și acesta susține, de asemenea, alte comportamente, inclusiv inițierea, motivația și comportamentul orientat către un scop [19]. Cortexul cingulat anterior modulează activitatea autonomă și răspunsurile emoționale interne, precum și domeniul cognitiv care este implicat în activitatea scheletomotorie și răspunsul la stimuli nocivi. În cadrul experimentelor pe maimuțe, a fost demonstrat că cortexul cingular se proiectează în cerebel prin nucleii bazei pontine [20]. Zona cortexului cingular rostral se proiectează spre nucleii pontini mediali, iar cortexul cingulat caudal se proiectează spre regiunile mai laterale pontine.

Fibrele originare din diferite părți ale cortexului cingular ajung în nucleii pontini și parafloculus ventral [21].

Studiile de cartografiere psihologică, au arătat că stimularea cerebelului produce multiple efecte asupra sistemului limbic. Stimularea vermisului rostral, nucleului fastigial și foliei intermediare mediane a cerebelului la pisici și șobolani, are ca rezultat facilitarea unităților din regiunea septală, inhibarea unităților din hipocamp și un model mixt de răspunsuri fiziologice în amigdală [22]. Stimularea emisferelor cerebelului sau a nucleului dințat nu produce nici o modificare a activității în aceste zone, iar stimularea vermisul posterior induce facilitarea neesențială a nucleilor septali și nici o modificare în hipocamp. Aceste dovezi confirmă teoria că nucleul fastigial este o parte integrantă a rețelei pentru emoție și epilepsie [23].

SCOPUL STUDIULUI

Cercetarea sindromului afectiv cognitiv cerebelos (SACC), simptomelor neurovegetative la pacienții cu tumori cerebeloase în perioada postoperatorie la distanță.

MATERIAL ȘI METODE

În perioada anilor 2017-2022, în Clinica Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” au fost testați în perioada postoperatorie tardivă (≥ 2 ani după intervenție) 30 pacienți pediatrici, la care s-a intervenit neurochirurgical pentru astrocitom pilocitic cerebelos, în intervalul dintre anii 2001-2020. După localizarea tumorii pacienții au fost repartizați în grupe egale: $n=10$ pacienți cu tumoră în vermis, $n=10$ pacienți – cu tumoră localizată în emisfera cerebeloasă dreaptă și $n=10$ copii – în emisfera cerebeloasă stângă. Toți pacienții au fost examinați din punct de vedere paraclinic în perioada pre- și postoperator prin RMN cerebral, examen electroencefalografic (EEG) cu probe funcționale, examen neurologic- pentru aprecierea tulburărilor motorii și ataxiei cu ajutorul Scalei pentru evaluarea și cuantificarea ataxiei (SARA, Schmitz-Hübisch et al.). Tulburările nonmotorii: sindromului afectiv cognitiv cerebelos (SACC) și simptomelor neurovegetative au fost determinate prin scalele GAD-7, PHQ-9, PDS-10, COMPASS 31. Datele obținute în studiu au fost prelucrate statistic prin programul Quanto.

REZULTATE

În cazul pacienților cu APC, simptomele progresează insidios timp de câteva luni sau ani, înainte de diagnostic. Acesta permite să aibă loc compensarea clinică. Adesea, ataxia se manifestă numai după extirparea tumorii, pe fondalul leziunii chirurgicale acute. Dintre toate grupele de copii examinați, dereglările motorii - de coordonare, dereglările de vorbire, ataxia, memoria verbală, memorarea cifrelor, capacitatea de analiză, au fost cel mai exprimate la copiii cu localizarea tumorii în emisfera cerebeloasă dreaptă, fiind prezente la toți copiii examinați. Copiii la care tumora a fost localizată la nivelul emisferei cerebeloase stângi au manifestat cel mai ridicat grad de depresie, dereglări de orientare vizual-spațială, asteriognozie, adiadocochinezie, o alterare mai evidentă a percepției ritmurilor, deficiențe de memorare. Pacienții la care tumora a fost localizată în vermis au avut cele mai pronunțate sechele neurovegetative, la aceștia au fost mai accentuate dereglările oculomotorii și nistagmusul. Frecvența tulburărilor neurovegetative cu grad sever de manifestare: intoleranță ortostatică – în 50% cazuri; dereglări vasomotorii – la 93% dintre pacienți; dereglări secretomotorii – în 70% cazuri;

dereglări gastrointestinale – la 67%; tulburări de micțiune – la 37%; dereglări pupilo-motorii – în 53% cazuri (Figura 1).

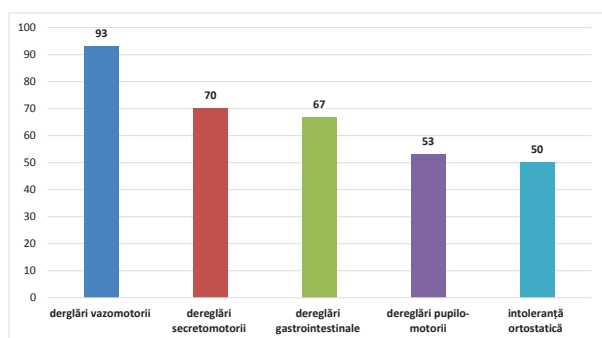


Figura 1. Frecvența tulburărilor neurovegetative cu grad sever de manifestare la pacienții operați pentru tumoră cerebeloasă în perioada postoperatorie la distanță, %.

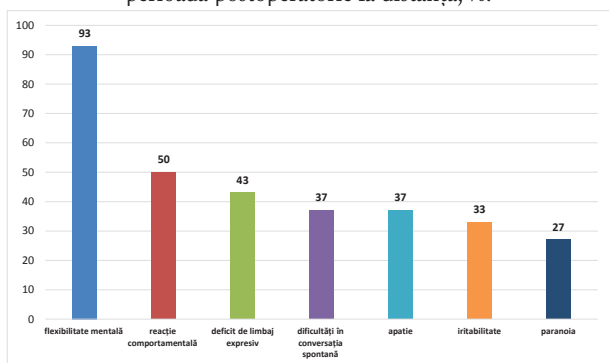


Figura 2. Alte tipuri de tulburări la pacienții operați pentru tumoră cerebeloasă în perioada postoperatorie la distanță, %.

Alte tipuri de tulburări: deficit de limbaj expresiv – 43% cazuri; dificultăți în conversația spontană – 37% cazuri; deficiențe de focusare a atenției, flexibilitate mentală – 93% cazuri; reacție comportamentală exagerată/diminuată – 50% cazuri; gânduri lipsite de logică, paranoia – 27% cazuri; lipsă de empatie, apatie, reacție pasivă – 37% cazuri; agresivitate, furie, iritabilitate, dificultăți în respectarea limitelor și granițelor sociale – 33% (figura 2).

DISCUȚII

Circuitele cerebelo-hipotalamice sunt căile bidirecționale care leagă toți cei patru nuclei cerebeloși cu hipotalamusul, care este antrenat în integrarea viscerosomatică [24]. Aceste conexiuni au influență în nutriție, sistemele: cardiovascular, osmotic, respirator, micțiune, imunitate, emoție și alte reglementări non-somatice. Se presupune că aceste căi cerebelo-hipotalamice sunt modulatori esențiali și coordonatori care integrează răspunsurile viscerale și comportamentale [24]. Acest rol poate explica, în parte,

de ce multe studii care investighează funcțiile viscerale implică și cerebelul. Circuitele directe cerebelo-hipotalamice au fost confirmate anatomic [25] și fiziologic [26]. Studiile experimentale asupra circuitelor cerebelar-hipotalamice arată că partea posterioară a nucleului dorsomedian hipotalamic primește proiecții directe din cerebel și puține proiecții către nucleul posterior al hipotalamusului [27].

Cartografierea leziunii-simptomelor cerebeloase la copiii cu TC, este indicată în perioada postoperatorie tardivă. Pentru că multiple simptome sunt provocate din cauza efectelor de masă (de exemplu, din cauza prezenței chisturilor în AP și hemangioblastom), locul exact al leziunii este dificil de determinat înainte de extirparea tumorii [28].

În studiul efectuat de noi am argumentat că simptomele neurovegetative și alte tipuri de dereglări sunt frecvente la pacienții cu tumori cerebeloase în perioada postoperatorie la distanță, precum relatează și datele din literatură, astfel că acești pacienți necesită să fie gestionați timp îndelungat după intervenție.

CONCLUZII

În cadrul studiului au fost examinați doar pacienții cu astrocitom pilocitic cerebelos, care reprezintă o tumoră de grad mic, cu prognostic favorabil și o rată de supraviețuire la 10 ani de peste 90%, care nu au fost supuși chimioterapiei și radioterapiei, la distanță de cel puțin 2 ani postoperator, iar rezultatele obținute arată că dereglările neurovegetative prezintă o problemă majoră în perioada tardivă postoperatorie la acești pacienți, independent de alți factori agravanți cum sunt gradul avansat al tumorii, radioterapia, chimioterapia. Adulții tineri care au fost operați de APC în copilărie sau adolescență sunt cea mai bună opțiune pentru a studia cartografierea leziunii-simptome în cerebel. Simptome severe neurovegetative au fost constatate în 53% cazuri. Sindromul afectiv cognitiv cerebelos (SACC) posibil a fost diagnosticat la 13%, SCAC probabil a fost identificat la 20% dintre cei examinați, SACC definit a fost stabilit la 67% din pacienții examinați. Dezregularea afectului a fost diagnosticată în cazul tuturor copiilor cu tumoră localizată în vermisul cerebelos. Tulburările cognitiv-afective și disfuncțiile vegetative suprasedimentare în perioada postoperatorie la distanță împiedică recuperarea, acești pacienți necesită monitorizare și asistență medicală permanentă.

*

**

INTRODUCTION

Cerebellar pilocytic astrocytoma (APC) is the most common type of benign tumor in children, with a 10-year survival rate of 90%. APC involves the vermis and cerebellar hemispheres (usually unilateral) with approximately equal frequency of the 2 hemispheres [1]. Tumors are most frequently located in the posterior lobe of the cerebellum. According to WHO – 35-40% of cerebellar tumors are AP gr I and approx. 40% medulloblastomas. For the study of cerebellar function in patients with TC, it is preferable to investigate patients with AP (they have a good prognosis in case of complete ablation), patients with medulloblastoma require postoperative chemotherapy and radiotherapy, and the latter negatively influence brain functions in children. In order not to confuse the cerebellar symptoms due to the tumor lesion with the immaturity of the cerebellum, the examined children must be aged ≥ 7 years (maximum postnatal development of the cerebellum occurs in the first and second years of life, the cerebellum reaches adult size at the age of 4-7 years [2], myelination continues slowly until the age of 18-25 years [3]).

The cerebellum has become the center of interest of scientists concerned with neuroscience for over 50 years, especially from a non-motor point of view, with the advances achieved in the field of genetics and the virtiginous development of neuroimaging, the morphological substrate of the non-motor neurovegetative cerebellum has been studied. There is ample evidence that the cerebellum is essential for neural circuits involved in cognition and emotion [4]. The cerebellum originates from the alar plate of the neural tube, and this region is known to give rise to the sensory structures of the nervous system. Functionally, the cerebellum is essential for coordinating communications between the sensory and motor systems [5]. The cerebellar cortex has a trilaminar organization, and each layer contains a defined set of cell types – the outer molecular layer contains glial cells, stellate and basket interneurons; the underlying molecular layer contains the bodies of the Purkinje neurons; the granular layer, located immediately below the Purkinje layer contains granule cells, Golgi cells, unipolar brush cells, Golgi epithelial cells and several other types of small cells [5]. Below the cerebellar cortex is the cerebellar white matter, which contains

most of the cerebellar astrocytes and oligodendrocytes. The last type of cerebellar cell is the cerebellar nuclear neurons, which are located at the level of four pairs of bilaterally symmetrical nuclei on each side of the midline. Currently, cerebellar cells are thought to differentiate into GABAergic and glutamatergic. There are increasing evidence indicating that the rhombic lip produces glutamatergic neurons and GABAergic neurons originate from the neuroepithelium [6]. Granule neurons, unipolar brush cells, and cerebellar glutamatergic nuclear cells develop from the rhombic lip [7, 8, 9]. Purkinje neurons, GABAergic cerebellar nuclear neurons, interneurons, including stellate, basket, Golgi and Lugaro neurons, all originate in the neuroepithelium of the fourth ventricle [5].

Cerebellar connections with the limbic system. There is ample evidence to suggest that the cerebellum participates in functions related to the limbic system, including emotions and affect [10]. This is based on the connections between the nuclei and the cerebellar cortex with the structures of the limbic system. Connections with the associative and paralimbic cortex implicate a broad influence of the cerebellum on behavior, including the experience and expression of emotions, sadness and despair, integrative hypothalamo-visceral/sensory functions, pain perception, modulation and intensity of response to noxious stimuli, and other non-motor behaviors.

The key anatomical relationships are projections of the fastigial nucleus to the ventral tegmental area, cerebellar interconnections with the septum, hippocampus, and amygdala, direct cerebellar connections with hypothalamic circuits that integrate somatic, visceral, and limbic activity, and indirect connections with the nucleus accumbens, a mesolimbic dopaminergic structure that determines activity in a reward paradigm in structures related to the limbic system. The cerebellum is also interconnected with the cingulate cortex which plays a role in motivation and emotional tone, and with prefrontal associative and paralimbic, posterior parietal, polymodal superior temporal, and parahippocampal regions strongly involved in higher-order processing that integrates cognition and emotion. These connections between cortical and subcortical areas of the limbic system with

the cerebellum (the vermis and the fastigial nucleus in particular) are the anatomical basis that explains the cerebellar influence on limbic-related behaviors, demonstrated clinically and in behavioral and physiological studies. In various neurodevelopmental disorders, such as autism, there are neuropathological and neurochemical disturbances in the cerebellar cortex and nuclei, as well as the involvement of cerebellar connections with cerebral limbic areas. The vermis and fastigial nuclei are considered the limbic cerebellum and are to be studied as cerebrocerebellar interconnections and functional connections. These will form the basis of therapeutic strategies to improve cerebellar modulation of structures related to the limbic system to treat neuropsychiatric disorders: personality, emotional and affective disorders, provided by the limbic cerebellum (especially the cerebellar vermis and the fastigial nucleus [11, 12]. Intellect and emotions are closely related to each other [13, 14] and thus cerebellar areas involved in neuropsychiatric phenomena may extend beyond cerebellar areas, intellect and emotions usually being related only to regions traditionally considered limbic. Paul Broca introduced the term limbic lobe consisting of the cingulate gyrus, hippocampus, parahippocampal gyrus of the medial surface of the mammalian brain. James Papez introduced the notion of the limbic system, a series of interconnected areas of the brain that ensure the experience and expression of emotions. Papez hypothesized that „the hypothalamus, anterior nuclei of the thalamus, gyrus cinguli, hippocampus, and their interconnections constitute a harmonious mechanism that can generate central emotion and participation in emotional expression” [15]. Currently, the regions considered integral parts of the limbic system are: the amygdala, the cingulate cortex, the fornix, the hippocampus, the hypothalamus, the olfactory cortex, the thalamus, the brainstem, the ventral tegmental area and parts of the prefrontal cortex [16]. The ventral striatum and the extended amygdala were not originally included in the limbic circuit, but are now recognized as an essential cerebral substrate for experiencing and expressing emotions [17]. Like the ventral striatum, some regions of the cerebellum contain neural circuits dedicated to emotion. And if the cerebellum has a role in affective experience and expression, it must be anatomically linked to the limbic regions for the cerebellum to influence the constitutive elements of affect.

Cerebellar tract anatomy and physiological studies demonstrate that the cerebellum is interconnected with the limbic system. The fornix, mammillothalamic tract, median forebrain fasciculus, and cingulum fasciculus are closely related to the classical limbic system, including the anterior thalamic nucleus, hypothalamus, cingulate cortex, and hippocampus. Limbic regions are also related to the ventral tegmental area, the periaqueductal gray matter, and the interpeduncular nucleus. The mammillothalamic tract connects the mammillary bodies and the anterior thalamic nuclei, and they are connected to the cerebellum by projections to the nuclei in the basal portion of the pons [18]. The cingulate cortex is important for introspective feeling of emotions and it also supports other behaviors including initiation, motivation, and goal-directed behavior [19]. The anterior cingulate cortex modulates autonomic activity and internal emotional responses, as well as the cognitive domain that is involved in musculoskeletal activity and response to noxious stimuli. In experiments done on monkey, it has been shown that the cingulate cortex projects to the cerebellum via the basal pontine nuclei [20]. The rostral cingulate cortex area projects to the medial pontine nuclei, and the caudal cingulate cortex projects to the more lateral pontine regions. Fibers originating from different parts of the cingulate cortex reach the pontine nuclei and ventral paraflocculus [21].

Psychological mapping studies have shown that stimulating the cerebellum produces multiple effects on the limbic system. Stimulation of the rostral vermis, fastigial nucleus, and intermediate cerebellum in cats and rats results in facilitation of units in the septal region, inhibition of units in the hippocampus, and a mixed pattern of physiological responses in the amygdala [22]. Stimulation of the cerebellar hemispheres or the dentate nucleus produces no change in activity in these areas, and stimulation of the posterior vermis induces nonessential facilitation of the septal nuclei and no change in the hippocampus. This evidence supports the theory that the fastigial nucleus is an integral part of the emotion and epilepsy network [23].

THE AIM OF THE STUDY

The research of cerebellar affective cognitive syndrome (SACC), neurovegetative symptoms in patients with cerebellar tumors in the distant postoperative period.

MATERIAL AND METHODS

During the years 2017-2022, in the Pediatric Neurology Clinic of the USMF „Nicolae Testemițanu” Department of Pediatrics, 30 pediatric patients, whom underwent neurosurgical intervention for cerebellar pilocytic astrocytoma, were tested in the late postoperative period (≥ 2 years after the intervention) between the years 2001-2020. After localization, the patients were divided into equal groups: $n=10$ patients with the tumor in the vermis, in $n=10$ children the tumor was located in the right cerebellar hemisphere and in $n=10$ children in the left cerebellar hemisphere. All patients were examined paraclinically pre- and postoperatively by brain MRI, EEG with functional tests, neurological examination to assess motor disorders and ataxia using the Scale for the evaluation and quantification of ataxia (SARA, Schmitz-Hübsch et al.). Non-motor disorders: cerebellar affective cognitive syndrome (SACC) and neurovegetative symptoms were determined by the GAD-7, PHQ-9, PDS-10, COMPASS 31 scales. The data obtained in the study were statistically processed by the Quanto program.

RESULTS

In APC, symptoms progress insidiously over several months or years before diagnosis. It allows clinical compensation to occur. Often, ataxia manifests itself only after extirpation of the tumor, on the background of acute surgical injury. Among all the groups of children examined, motor disorders, coordination disorders, speech disorders, ataxia, verbal memory, memorization of numbers, analytical ability, were most observed in children with the location of the tumor in the right cerebellar hemisphere, being present in all the children examined. Children in whom the tumor was located in the left cerebellar hemisphere showed the most pronounced degree of depression, visual-spatial orientation disorders, asteriognosia, adiadochokinesia, a more obvious alteration of the perception of rhythms, memory deficiencies. The patients in whom the tumor was located in the vermis had the most pronounced neurovegetative sequelae, they had more pronounced oculomotor disturbances, nystagmus. The frequency of neurovegetative disorders with a severe degree of manifestation: orthostatic intolerance – 50% cases; vasomotor disorders – 93%; secretomotor disorders – 70%; gastrointestinal disorders – 67%; micturition

disorders – 37%; pupillary-motor disorders – 53% of cases (figure 1).

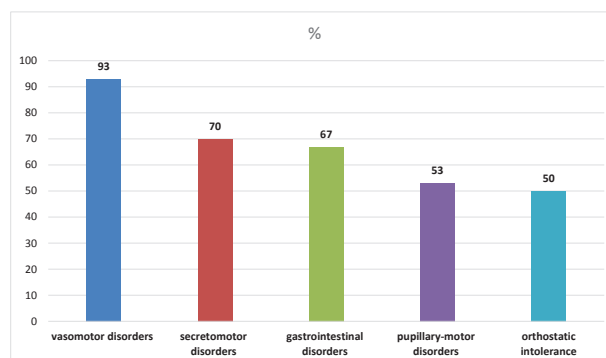


Figure 1. The frequency of neurovegetative disorders with a severe degree of manifestation in patients operated on for cerebellar tumor in the distant postoperative period, %.

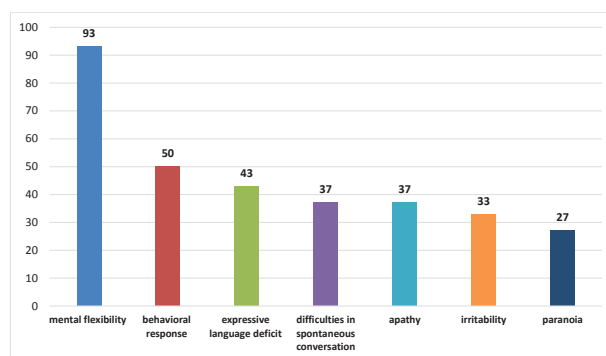


Figure 2. Other types of disorders in patients operated on for cerebellar tumor in the distant postoperative period, %.

Other types of disorders: Expressive language deficit – 43% cases; difficulties in spontaneous conversation – 37% cases; attention deficits, mental flexibility – 93% of cases; exaggerated/diminished behavioral response – 50% cases; irrational thoughts, paranoia – 27% of cases; lack of empathy, apathy, passive reaction – 37% of cases; aggressiveness, anger, irritability, difficulties in respecting social limits and boundaries – 33% (figure 2).

DISCUSSIONS

Cerebello-hypothalamic circuits are bidirectional pathways connecting four cerebellar nuclei with the hypothalamus, which is key in viscerosomatic integration [24]. These connections influence nutrition, cardiovascular, osmotic system, respiratory system, micturition system, immunity, emotion, and other non-somatic regulations. These cerebellar-hypothalamic pathways are hypothesized to be essential modulators and coordinators that integrate visceral and behavioral responses [24]. This role may explain, in part, why

many studies investigating visceral functions also involve the cerebellum. Direct cerebellar-hypothalamic circuits have been confirmed anatomically [25], and physiologically [26]. Experimental studies of cerebellar-hypothalamic circuits show that the posterior part of the dorsomedian hypothalamic nucleus receives direct projections from the cerebellum and few projections to the posterior nucleus of the hypothalamus [27].

Mapping of the cerebellar lesion-symptoms in children with CT is indicated in the late postoperative period. Because many symptoms are caused by mass effects (for example, due to the presence of cysts in AP and hemangioblastoma), the exact site of the lesion is difficult to determine before the tumor is removed [28].

In the study carried out by us, we argued that neurovegetative symptoms and other types of disturbances are common in patients with cerebellar tumors in the distant postoperative period, as reported by the data in the literature, so that these patients need to be managed for a long time after the intervention.

CONCLUSIONS

In our study, only patients with cerebellar pilocytic astrocytoma were examined, which is a low-grade

tumor with a favorable prognosis and a 10-year survival rate of over 90%, who did not undergo chemotherapy and radiotherapy, at a distance of at least 2 years postoperatively, and the obtained results show that neurovegetative disorders present a major problem in the late postoperative period in these patients, independently of other aggravating factors such as advanced stage, radiotherapy, chemotherapy. In conclusion, young adults who underwent APC surgery in childhood or adolescence are the best option to study lesion-symptom mapping in the cerebellum. Severe neurovegetative symptoms were determined in 53% of cases. Possibly cerebellar affective cognitive syndrome (CCAS) was diagnosed in 13%, probably CCAS was identified in 20% of those examined, defined CCAS was established in 67% of the examined patients. Affect dysregulation was diagnosed in all children with tumors located in the cerebellar vermis. Cognitive-affective disorders and suprasegmental autonomic dysfunctions in the remote postoperative period hinder recovery, these patients requiring constant monitoring and medical assistance.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

1. T J Zuzak, A Poretti, et al. Outcome of children with low-grade cerebellar astrocytoma: long-term complications and quality of life. *Child's Nervous System* volume 24, pages1447–1455 (2008)
2. JN Giedd, AC Vaituzis et al.; Structural brain development during childhood and adolescence. *Brain Development Cooperative Group* 2011. Volume366, Issue2, Pages 223-230, (1996).
3. A Pfefferbaum, H Daniel et al. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol.* 1994;51(9):874-887.
4. JD Schmähmann, CJ Stoodley et al. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex.* Volume 46, Issue 7, July–August 2010, Pages 831-844
5. J Altman, SA Bayer. *Development of the Cerebellar System: In Relation to Its Evolution, Structure, and Functions.* 1997
6. B Carletti, F Rossi. *Neurogenesis in the Cerebellum.* The Neuroscientist, 2008
7. R J Wingate. The rhombic lip and early cerebellar development. *Curr Opin Neurobiol* 2001 Feb;11(1):82-8.
8. VY Wang, MF Rose, HY Zoghbi. Math1 expression redefines the rhombic lip derivatives and reveals novel lineages within the brainstem and cerebellum. *Neuron*, 2005 *Neuron*, Volume 48, Issue 1, 6 October 2005, Pages 31-43 - Elsevier
9. C Englund, T Kowalczyk et al. Unipolar Brush Cells of the Cerebellum Are Produced in the Rhombic Lip and Migrate through Developing White Matter. *Journal of Neuroscience* 6 September 2006, 26 (36) 9184-9195;
10. GJ Blatt, AL Oblak, JD Schmähmann, *Cerebellar Connections with Limbic Circuits: Anatomy and Functional Implications.* Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders. Pages 479-497. 2013
11. RJ Heath, Modulation of emotion with a brain pacemaker: Treatment for intractable psychiatric illness. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1977. 165(5), 300–317
12. JD Schmähmann. The Role of the Cerebellum in Cognition and Emotion: Personal Reflections Since 1982 on the Dysmetria of Thought Hypothesis, and Its Historical Evolution from Theory to Therapy. *Neuropsychology Review* volume 20, pages 236–260 (2010)

13. Joseph LeDoux. Emotional networks and motor control: a fearful view. *Progress in Brain Research* Volume 107, 1996, Pages 437-446
14. H Barbas. Flow of information for emotions through temporal and orbitofrontal pathways. *Volume 211, Issue 2. Pages 237-249. 2007*
15. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995 Winter;7(1):103-12. PMID 7711480
16. L Heimer, GW Van Hoesen et al. The limbic system: a concept in perpetual search for a definition. *The New Anatomy of the Basal Forebrain and Its Implications for Neuropsychiatric Illness.* Pages 1-13. 2008.
17. Walle J. H. Nauta and Valerie B. Domesick. Neural Associations of the Limbic System. *The Neural Basis of Behavior* pp 175-206
18. D E Haines, E Dietrichs, T E Sowa. Hypothalamo-cerebellar and cerebello-hypothalamic pathways: a review and hypothesis concerning cerebellar circuits which may influence autonomic centers affective behavior. *Brain Behav Evol.* 1984;24(4):198-220.
19. O Devinsky, MJ Morrell, BA Vogt. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, Volume 118, Issue 1, February 1995, Pages 279-306.
20. J.A.Vilensky, G.W. VanHoesen, A.R.Damasio. The limbic system and human evolution. *Journal of Human Evolution.* Volume 11, Issue 6, September 1982, Pages 447-460
21. Per Brodal, Jan G. Bjaalie, Jan-Erik Aas. Organization of cingulo-ponto-cerebellar connections in the cat. *Anatomy and Embryology* volume 184, pages 245-254 (1991)
22. T.L.Babb, A.G.Mitchell Jr., P.H.Crandall. Fastigiobulbar and dentatothalamic influences on hippocampal cobalt epilepsy in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* Volume 36, 1974, Pages 141-154
23. Heath, R. G. et al. Cerebellar stimulation: Effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. *Biological Psychiatry*, 1978. 13(5), 501-529.
24. JN Zhu et al. The cerebellar-hypothalamic circuits: potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Brain research reviews*, 2006 Volume 52, Issue 1, 30 August 2006, Pages 93-106
25. Duane E.Haines et al. The Cerebellar-Hypothalamic Axis: Basic Circuits and Clinical Observations. *International Review of Neurobiology.* Volume 41, 1997, Pages 83-107
26. WF Supple Jr and BS Kapp The anterior cerebellar vermis: essential involvement in classically conditioned bradycardia in the rabbit. *Journal of Neuroscience* 1 September 1993, 13 (9) 3705-3711;
27. F Onat, S Cavdar. Cerebellar connections: hypothalamus. *Cerebellum.* 2003;2(4):263-9.
28. Karnath, H.O., Steinbach, J. P. (2011). Do brain tumours allow valid conclusions on the localisation of human brain functions? — objections. *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 47(8), 1004-1006.



**Societatea de Neurologie si Psihiatrie a
Copilului si Adolescentului din Romania**

**Al XXII-lea Congres SNPCAR
și a 44-a Conferință Națională
de Neurologie-Psihiatrie
a Copilului și Adolescentului
și Profesiuni Asociate din România
cu participare internațională - 2022**



Septembrie 2022

www.snpcar.ro

Impactul metabolismului acidului folic asupra dezvoltării malformațiilor congenitale cerebrale la copii: efectul genotipului matern

The impact of folic acid metabolism on the development of congenital brain malformations in children: the effect of maternal genotype

Olga Tihai¹, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Mariana Sprincean^{1,2}, Natalia Barbova^{1,2}, Vladimir Egorov^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}

REZUMAT

Introducere. Diagnosticul precoce al malformațiilor congenitale cerebrale (MCC) la copii reprezintă una din prioritățile medicinei contemporane, în special al geneticii medicale și neuropediatriei. Actualmente se studiază metabolismul folatilor și calea metabolică a carbonului la nivel molecular, ca potențiali factori de risc genetic alături de acumularea intracelulară a homocisteinei și implicarea în metilarea ADN-ului. Multiple studii randomizate au demonstrat existența unui rol vital în suplینirea cu acid folic la viitoare mame timp de trei luni înainte de concepere și 21 de zile în perioada intrauterină, reduce riscul aparițiilor MCC cu 70%. **Scopul** lucrării de față constă în studierea rolului polimorfismelor genelor ciclului folat (MTHFR677; MTR1298; MTR2756; MTRR66) la mamele copiilor cu MCC. **Materiale și metode.** În procesul investigației s-a recurs la consultul medico-genetic, care a avut drept scop identificarea grupului-țintă – 70 femei cu copii diagnosticați cu MCC, trimiși spre examinare în Institutului Mamei și Copilului, în perioada 2020-2022. Diagnosticul genetic a fost efectuat prin metoda de PCR. Prelucrarea statistică a datelor obținute în studiul s-a realizat prin program Quanto. **Rezultate:** A fost realizat studiul anumitor gene implicate în sintetizarea acidului folic (genele ciclului folatilor MTHFR677; MTR1298; MTR2756; MTRR66) la 70 de mame ale copiilor cu MCC folat-dependente. S-au constatat mutații în genele MTHFR677 și MTR2756 la 21 de mame ale copiilor cu MCC folat-dependente, iar mutațiile în genele MTR1298 și MTRR66 – la 44 de mame și 5 cazuri cu genotip normal. Printre cele mai frecvente MCC folat-dependente depistate la copiii din studiul nostru au fost: hidrocefalia – 17 cazuri (23.4%), urmată de anencefalia – 3 de cazuri (4.7%). **Concluzii:** Insuficiența de acid folic în asociere cu cauze genetice duce la apariția MCC la copii. În acest sens, este esențial identificarea factorilor predispozanți cu risc sporit pentru dezvoltarea MCC folat-dependente.

Cuvinte cheie: diagnostic, malformații congenitale cerebrale, copii, gene

SUMMARY

Introduction. Early diagnosis of congenital cerebral malformations (CCM) in children is one of the priorities of contemporary medicine, especially medical genetics and neuropediatrics. Folate metabolism and the metabolic pathway of a carbon at the molecular level are currently being studied as potential genetic risk factors with intracellular homocysteine accumulation and involvement in DNA methylation. Multiple randomized studies have shown the existence of a vital role in folic acid supplementation, in expectant mothers, from three months prior to conception and 21 days in the womb. This approach reduces the risk of MCC by 70%. **The aim** of this paper is to study the role of folate cycle gene polymorphisms (MTHFR677; MTHFR1298; MTR2756; MTRR66) in mothers of children with CCM. **Materials and methods.** The study was performed at the Medical Genetics Center of the IMSP Mother and Child Institute, during the years 2020-2022. In the investigation process, a medical-genetic consultation was used, which aimed to identify the target group, consisting of 70 women who gave birth to children with CCM. The genetic diagnosis was performed by PCR method. The statistical processing of the data obtained in the study was performed by Quanto program. **Results:** In the study, in the 70 mothers of children with folate-dependent MCC, certain genes involved in folic acid synthesis were investigated (folate cycle genes MTHFR677; MTHFR1298; MTR2756; MTRR66). Mutations were found in the MTHFR677 and MTR2756 genes in 21 mothers of children with folate-dependent CCM, in 44 mothers - mutations in the MTHFR1298 and MTRR66 genes, and in 5 cases a normal genotype was determined. Among the most common folate-dependent CCM detected in children in our study were: congenital hydrocephalus – 17 cases (23,4%), anencephalus – 3 cases (28.5%). **Conclusions:** Insufficiency of folic acid in association with genetic causes leads to the appearance of MCC in children. In this regard, it is essential to identify predisposing factors with increased risk for the development of folate-dependent CCM.

Keywords: diagnosis, congenital cerebral malformations, children, genes

INTRODUCERE

Defectele tubului neural (DTN) sunt una dintre cele mai frecvente malformații congenitale, cedând în frecvență numai defectelor cardiace, dintre care spina bifida și anencefalia fiind cele mai des întâlnite dintre ele [10]. În fiecare an, în lume se înregistrează

aproximativ 300.000 de sarcini, finalizate cu nașterea copiilor cu DTN sau cu avort, cauzat de prezența malformațiilor congenitale cerebrale la făt. Potrivit datelor Registrului Național al MC (CSRGM) la nou-născuți din Republica Moldova în perioada 2011-2018 incidența anomaliilor SNC este 1,92 la 1000 de

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

² Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Adresa de corespondență:

Olga Tihai, e-mail: olgatihai@mail.ru

¹ "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

² IMSP Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding Author:

Olga Tihai, e-mail: olgatihai@mail.ru

nou-născuți, dintre care anomaliile SNC ocupă 11% din toate anomaliile congenitale [2]. Potrivit datelor Registrului Central al Anomaliilor Congenitale (EUROCAT) incidența anomaliilor congenitale ale SNC în perioada 2011-2018 a fost de 1,03 la 1000 de nou-născuți. În lume incidența MC ale SNC este de la 0,17 până la 6,39 la 1.000 nou-născuți [1].

Impactul major al frecvenței acestor stări patologice la copii se explică prin faptul că influența anumitor factori teratogeni și mutageni pe parcursul perioadelor precoce ale ontogenezei generează apariția modificărilor genotipice și fenotipice la copii [4]. În majoritatea cazurilor este posibil de a stabili natura multifactorială a anomaliilor congenitale [5]. În acest sens, rămâne relevantă căutarea celor mai informativi factori de risc pentru dezvoltarea lor, care fac posibilă prezicerea probabilității acestei patologii și planificarea măsurilor preventive pentru a preîntâmpina nașterea copiilor cu MC cerebrale.

Diverse efecte combinate ale multor factori pot acționa ca și cauze principale [8].

S-a dovedit că o contribuție semnificativă în apariția malformațiilor congenitale cerebrale (MCC) la copii o are starea inițială de sănătate a părinților, efectele adverse ale mediului, infecțiile intrauterine și cauza ereditară [3, 6, 7].

SCOPUL LUCRĂRII

Scopul lucrării de față constă în studierea rolului polimorfismelor genelor ciclului folat (MTHFR677;

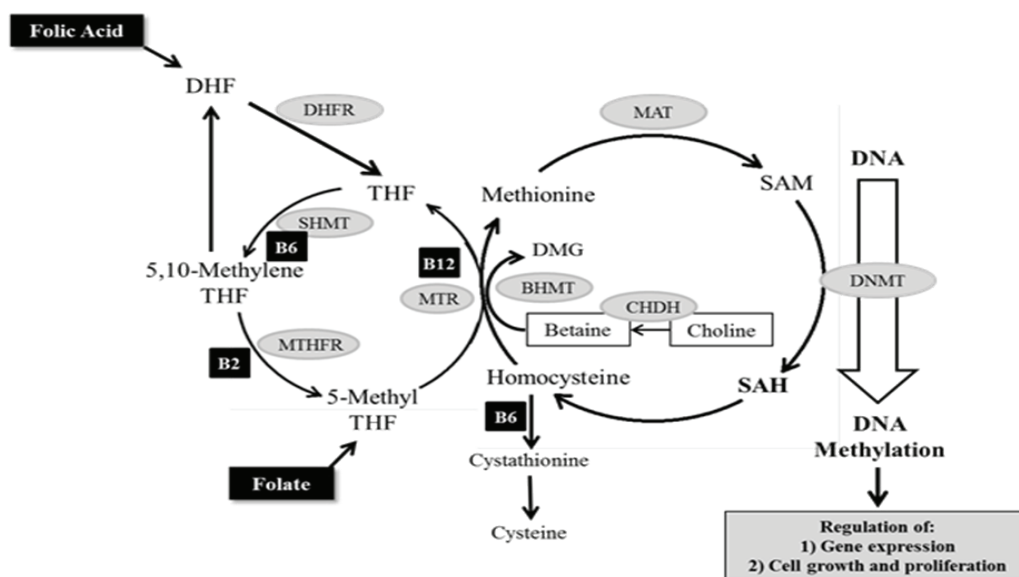
MTR1298; MTR2756; MTRR66) la mamele copiilor cu MCC.

MATERIALE ȘI METODE DE INVESTIGAȚIE

În procesul investigației s-a recurs la consultul medico-genetic, care a avut drept scop identificarea grupului-țintă – 70 femei cu copii dignosticați cu MCC, trimiși spre examinare în Institutului Mamei și Copilului, în perioada 2020-2022. Diagnosticul genetic a fost efectuat prin metoda PCR. Prelucrarea statistică a datelor obținute în cadrul studiului s-a realizat prin program Quanto.

REZULTATELE INVESTIGAȚIILOR

Actualmente se studiază metabolismul folaților și calea metabolică a carbonului la nivel molecular, ca potențiali factori de risc genetic ce se pot asocia cu MCC, cu acumularea homocisteinei intracelular, cu implicarea în metilarea ADN-ului și expresia genelor. Necesitatea administrării de acid folic pe timp de sarcină, datorită rolurilor sale importante în dezvoltarea placentară și embrionară, este bine stabilită. Nivelul de acid folic sub limită la mamă în timpul perioadelor perinatale și gestaționale s-a dovedit a fi asociat cu un risc crescut de malformații congenitale, cum ar fi defecte ale tubului neural (DTN), malformații cardiace congenitale și greutate scăzută a copiilor la naștere.



Abbreviations: Vitamin B6 (B6); Vitamin B12 (B12); Vitamin B2 (B2; riboflavin); dihydrofolate (DHF); tetrahydrofolate (THF); hydroxymethyltransferase (SHMT); methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (MTHFD); methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR); choline dehydrogenase (CHDH); betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT); dimethylglycine (DMG); methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase or methionine synthase (MTR); methionine adenosyltransferase (MAT); S-adenosylmethionine (SAM); S-adenosylhomocysteine (SAH); DNA methyltransferase (DNMT). Modified from [135].

Figura 1. Extras din Gestational Diet Folic Acid Content and Development and Function of Food Intake Regulation in Rats, Neil Victor Yang (2018).

O cauză a anomaliilor congenitale o constituie dereglarea genelor în ciclul de bază al metabolismului folatilor sau a metionin sintazei. Incidenței carenței heterozigote MTHFR la populație este mai mare, forma homozigotă 677 TT a fost descoperită a fi un factor de risc pentru HHcy ușoară și a fost prezentă la 10-15% din multe populații, cum ar fi albi nord-americani, multe populații europene și asiaticii de est. S-a observat că unele populații cu rădăcini spaniole/sudice ale Europei (cum ar fi hispanici americani) au o prevalență de până la 25%. În cazul defectului homozigot MTHFR se înregistrează diverse afecțiuni ale sistemului nervos central.

Gena 5-MTHF este cunoscută ca formă biologic activă de folat care intră în fluxul sanguin și este transportat către celulele periferice. 5-MTHF este singura formă de folat care poate traversa bariera hemoencefalică. În timpul gestației, 5-MTHF circulant la mamă se leagă de receptorii de folat placentari de pe suprafața corială, care este apoi transportat la făt. Ca rezultat, organele periferice și centrale preiau 5-MTHF prin intermediul acidului folic redus purtător (RFC) sau receptor de folat (FR). În celulele periferice, 5-MTHF este demetilată în THF prin 5-MTHF-homocistein metil-transferaza și metilcobalamină, derivată din vitamina B12 ca coenzimă (Fig. 1).

Conform obiectivelor studiului, inițial am analizat distribuția genotipurilor pentru genele MTHFR677T, MTHFR1298C, MTHFR2756G și MTRR66G la mamele copiilor cu MCC, în baza tabloului clinic și paraclinic la adresare.

Inițial, am realizat evaluarea distribuției genotipurilor genelor ciclului de folat MTHFR677 și MTR2756 (Fig. 2) la mamele copiilor cu diagnosticul stabilit în perioada postnatală.

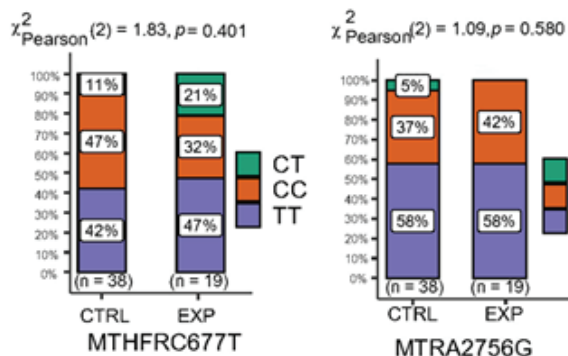


Figura 2. Distribuția variantelor de genotip a genelor MTHFR677 și MTR2756, la mamele copiilor cu MCC.

După cum se observă în fig. 2, între genele MTHFR677T și MTHFR2756G nu se atestă

diferențe statistice semnificative privind distribuția variantelor de nucleotide ($p > 0,05$). Este de menționat că se atestă lipsa genotipului GG pentru gena MTHFR677T cât și frecvențe mai mici a genotipului AC și CC pentru gena MTHFR2756G. În total au fost depistate 21 de mame al copiilor cu MCC, cu mutații în genele MTHFR677T, MTHFR2756G. Unele polimorfisme comune (MTHFR C677T și MTHFR2756G) pot influența nivelul seric de folat.

După cum se observă în fig. 3, între grupurile de gene ale ciclului folat, MTR1298 și MTRR66, nu se atestă diferențe statistice semnificative privind distribuția variantelor de genotip ($p > 0,05$), fiind atestate frecvențe aproximativ similare între gene. Studiul a demonstrat că mutația genelor MTR1298 și MTRR66 scade semnificativ nivelul seric de folat. În total au fost constatate 44 de mame a copiilor cu MCC cu mutații în genele MTR1298 și MTRR66.

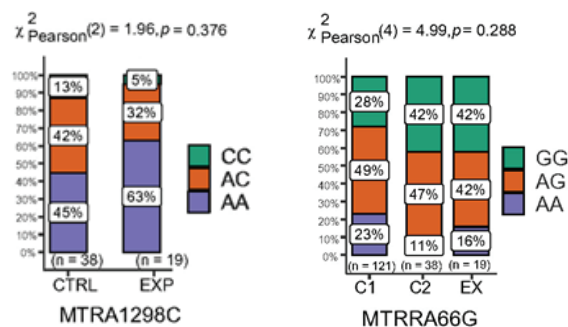


Figura 3. Distribuția variantelor de genotip a genelor MTR1298 și MTRR66, la mamele copiilor cu MCC.

Polimorfismul genetic dat este legat de calea folatilor și asociat cu implicații funcționale și condiții specifice, inclusiv diferite defecte ale tubului neural (Fig. 4).

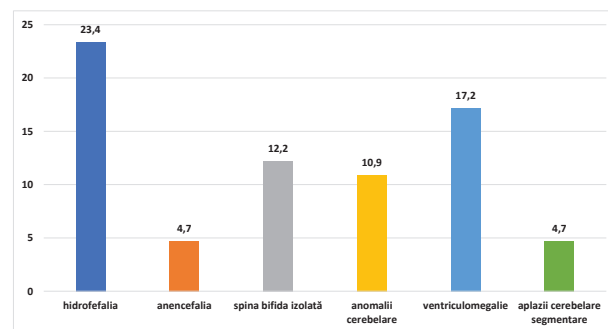


Figura 4. Datele cu privire la numărul de malformații congenitale cerebrale folat-dependente incluse în studiu, %.

După cum se observă în fig. 4, examinarea clinico-genetică și interpretarea rezultatelor paraclinice și imagistice au permis diagnosticarea MCC în 70 de cazuri. S-a constatat că cea mai frecventă MCC diagnosticată a fost hidrocefalia – 17 cazuri (23,4%),

urmată de anencefalie – 3 de cazuri (4.7%). Dintre alte MCC: spina bifida izolată – 9 cazuri (9.4%), microcefalia – 8 (10.9%), agenezia corpului calos izolat – 8 (12.2%), encefalocel – 4 cazuri, anomalii cerebelare – 7 (10.9%), ventriculomegalie – 11 (17.2%), aplazii cerebelare segmentare – 3 (4.7%) cazuri.

DISCUȚII

Ultimele studii au demonstrat că carența de foliați în organismul mamei poate conduce la dezvoltarea anomaliilor cerebrale, deși este posibilă nașterea copiilor cu anomalii cerebrale și de la mamele cu conținut de folat seric normal [9]. Deoarece deficitul acidului folic poate fi un factor de risc în dezvoltarea MCC, luând în considerare participarea la metilarea ADN-ului, acidul folic are un rol fundamental în procesele de diviziune celulară, în mod deosebit pentru țesuturile cu diviziune celulară activă. Este important de efectuat o analiză riguroasă a cazurilor nașterii copiilor cu malformații congenitale inclusiv și prin efectuarea analizei defectelor genice. Datele prezentate în literatura de specialitate atestă o problemă clinică considerabilă și, adesea, un prognostic nefavorabil la copiii născuți cu diverse anomalii sau afecțiuni cerebrale intrauterine. Analizând diferiți factori care conduc la dezvoltarea malformațiilor congenitale, constatăm necesitatea întreprinderii măsurilor de diminuare a riscului dezvoltării malformațiilor la făt [10].

Consultul medico-genetic prenatal este veriga principală în complexul metodelor indirecte de examinare

a femeii gravide cu scop de profilaxie a bolilor ereditare și congenitale, care soluționează două obiective de bază, una dintre acestea este profilaxia patologiilor ereditare, adică prevenirea apariției cazurilor noi de persoane bolnave în familie, și a doua, nu mai puțin importantă, de consiliere psihologică pacienților ce sau adresat pentru sfat genetic și pentru a obține bunăstarea psihologică [5]. Aceste scopuri, pe de o parte se completează reciproc, pe de altă parte, pot fi contradictorii în situațiile când familia după consultație sau diagnostic prenatal se hotărăște să conceapă și să nască un copil [3]. În cadrul consultului medical, medicul de profil obține informație despre pacient și/sau familie în vederea efectuării acestei analize. Transmiterea informației familiei are ca scop profilaxia patologiilor congenitale, în special să se facă maximalul posibil ca probandul și familia acestuia să poată aprecia situația reală a sănătății familiei sale, să poată face o analiză privitor la așteptări și să ia o decizie de reproducere asistată pe baza rezultatelor obținute [11, 12].

CONCLUZII

Insuficiența de acid folic în asociere cu cauzele genetice duce la apariția MCC la copii. În acest sens, este esențial identificarea factorilor predispozanți cu risc sporit pentru dezvoltarea MCC folat-dependente. Studiile medico-genetice desfășurate pe grupuri largi de pacienți (în special mame) va permite o analiză amplă a situației din domeniu, posibilitatea profilaxiei și micșorarea numărului de copii cu MCC.

*

**

INTRODUCTION

Neural tube defects (NTDs) are one of the most common congenital malformations, second only to heart defects in frequency, of which spina bifida and anencephaly are the most common [10]. Every year, around 300,000 pregnancies are registered in the world, ending with the birth of children with DTN or abortion, caused by the presence of congenital brain malformations in the fetus. According to the data of the National Registry of MC (CSRGM) in newborns from the Republic of Moldova in the period 2011-2018, the incidence of CNS anomalies is 1.92 per 1000 newborns, of which CNS anomalies occupy 11% of all congenital anomalies [2]. According to the data of the Central Registry of Congenital Anomalies (EUROCAT), the incidence of CNS congenital anomalies in the period 2011-2018 was 1.03 per 1000

newborns. In the world, the incidence of MC of the CNS is from 0.17 to 6.39 per 1,000 newborns [1].

The major impact of the frequency of these pathological conditions in children is explained by the fact that the influence of certain teratogenic and mutagenic factors during the early periods of ontogenesis generates the appearance of genotypic and phenotypic changes in children [4]. In most cases it is possible to establish the multifactorial nature of congenital anomalies [5]. In this sense, it remains relevant to search for the most informative risk factors for their development, which make it possible to predict the probability of this pathology and plan preventive measures to prevent the birth of children with cerebral MC.

Various combined effects of many factors can act as root causes [8]. It has been proven that a significant contribution to the occurrence of congenital cerebral

malformations (CCM) in children has the initial state of health of the parents, the adverse effects of the environment, intrauterine infections and the hereditary cause [3, 6, 7].

THE AIM OF THE STUDY

The aim of this work is to study the role of folate cycle gene polymorphisms (MTHFR677; MTR1298; MTR2756; MTRR66) in mothers of children with MCC.

MATERIALS AND METHODS OF INVESTIGATION

In the investigation process, the medical-genetic consultation was used, which aimed to identify the target group - 70 women with children diagnosed with CCM, sent for examination to the Mother and Child Institute, during 2020-2022. The genetic diagnosis was carried out by PCR method. The statistical processing of the data obtained in the study was carried out using the Quanto program.

THE RESULTS OF THE INVESTIGATIONS

Currently, folate metabolism and the one-carbon metabolic pathway are being studied at the molecular level, as potential genetic risk factors that can be associated with CCM, with intracellular homocysteine accumulation and involvement in DNA methylation and gene expression. The need for folic acid during pregnancy due to its important roles in placental and embryonic development is well-known. Low

maternal folic acid levels during the perinatal and gestational periods have been shown to be associated with an increased risk of birth defects such as neural tube defects (NTDs), congenital heart defects, and low birth weight infants.

A cause of congenital anomalies is the dysregulation of genes in the basic cycle of folate metabolism or methionine synthase. The incidence of heterozygous MTHFR deficiency in the population is higher, the homozygous 677 TT form was found to be a risk factor for mild HHcy and was present in 10-15% of many populations such as North American whites, many European populations and East Asians. Some populations with Spanish/Southern European roots (such as American Hispanics) have been noted to have a prevalence of up to 25%. In the case of the homozygous MTHFR defect, various conditions of the central nervous system are registered.

The 5-MTHF gene is known as the biologically active form of folate that enters the bloodstream and is transported to peripheral cells. 5-MTHF is the only form of folate that can cross the blood-brain barrier. During gestation, circulating maternal 5-MTHF binds to placental folate receptors on the chorionic surface, which is then transported to the fetus. As a result, peripheral and central organs take up 5-MTHF via the carrier reduced folic acid (RFC) or folate receptor (FR). In peripheral cells, 5-MTHF is demethylated to THF by 5-MTHF-homocysteine methyltransferase and methylcobalamin derived from vitamin B12 as a coenzyme (Fig. 1).

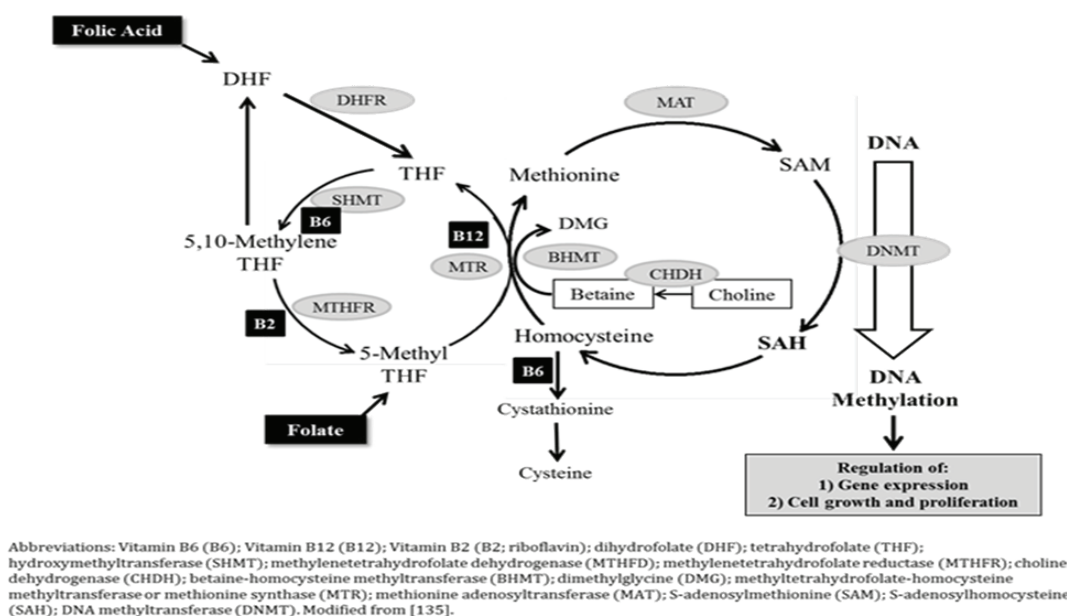


Figure 1. Excerpt from Gestational Diet Folic Acid Content and Development and Function of Food Intake Regulation in Rats, Neil Victor Yang (2018).

According to the objectives of the study, we initially analyzed the distribution of genotypes for the genes MTHFRC677T, MTHFRA1298C, MTHFRA2756G and MTRRA66G in mothers of children with MCC, based on the clinical and paraclinical picture at the time of referral.

Initially, we evaluated the genotype distribution of the folate cycle genes MTHFR677 and MTR2756 (Fig. 2) in the mothers of children with the diagnosis established in the postnatal period.

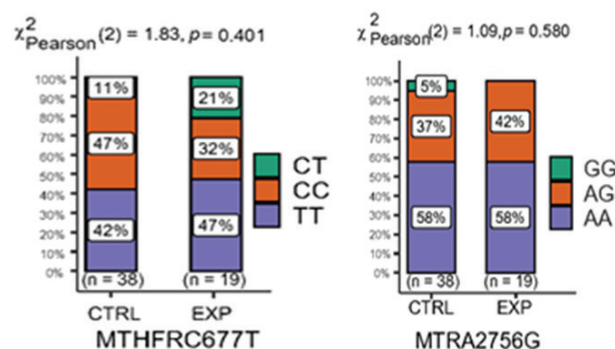


Figure 2. Distribution of genotype variants of MTHFR677 and MTR2756 genes, in mothers of children with MCC.

As seen in fig. 2, between the MTHFRC677T, MTRA2756G gene there are no statistically significant differences regarding the distribution of nucleotide variants ($p > 0.05$). It should be noted that the absence of the GG genotype for the MTHFRC677T gene and a lower frequency of the AC and CC genotypes for the MTRA2756G gene are attested. A total of 21 mothers of children with MCC with mutations in the MTHFRC677T, MTRA2756G gene were detected. Some common polymorphisms (MTHFR C677T and MTRA2756G) may influence serum folate levels.

As seen in fig. 3, between the groups of folate cycle genes MTR1298 and MTRR66 no statistically significant differences can be found regarding the distribution of genotype variants ($p > 0.05$), being

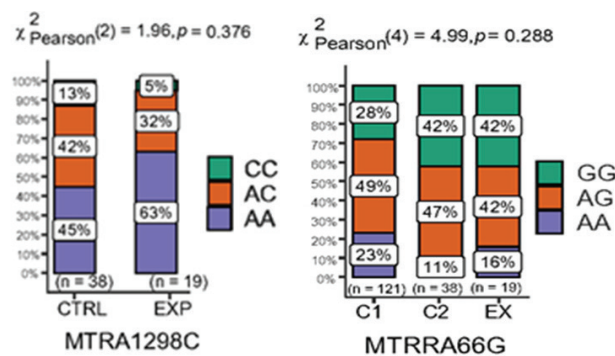


Figure 3. Distribution of genotype variants of MTR1298 and MTRR66 genes, in mothers of children with MCC.

approximately similar frequencies between the genes. The study demonstrated that mutation of MTR1298 and MTRR66 significantly decreases serum folate levels. A total of 44 mothers of children with MCC with mutations in the MTR1298 and MTRR66 gene were found.

The given genetic polymorphism is linked to the folate pathway and associated with functional implications and specific conditions, including certain neural tube defects (Fig. 4).

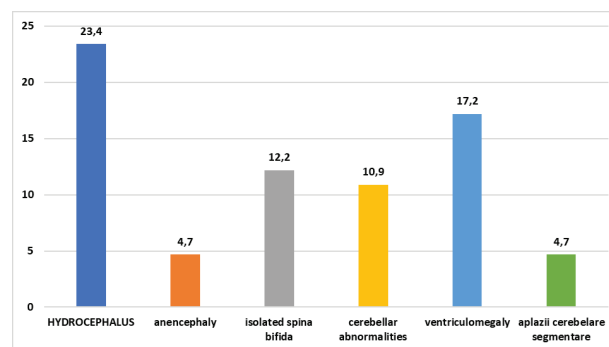


Figure 4. Data on the number of folate-dependent cerebral congenital malformations included in the study, %.

As seen in fig. 4, clinical-genetic examination and interpretation of paraclinical and imaging results allowed the diagnosis of MCC in 70 cases. It was found that the most frequent MCC diagnosed was hydrocephalus – 17 cases (23.4%), followed by anencephaly – 3 cases (4.7%). Among other MCC: isolated spina bifida – 9 cases (9.4%), microcephaly – 8 (10.9%), isolated corpus callosum agenesis – 8 (12.2%), encephalocele – 4 cases, cerebellar anomalies – 7 (10.9%), ventriculomegaly – 11 (17.2%), segmental cerebellar aplasia – 3 (4.7%) cases.

DISCUSSIONS

The latest studies have shown that folate deficiency in the mother can lead to the development of cerebral anomalies, although it is possible to give birth to children with cerebral anomalies from mothers with normal serum folate content [9]. Because folic acid deficiency may be a risk factor in the development of MCC, taking into account that participation in DNA methylation, folic acid has a fundamental role in the processes of cell division, especially for tissues with active cell division, it is important to carry out a rigorous analysis of cases of birth of children with congenital malformations, including through carrying out the analysis of genetic defects. Data presented

in the specialized literature attest to a considerable clinical problem and, often, an unfavorable prognosis in children born with various anomalies or intrauterine brain conditions. Analyzing different factors that lead to the development of congenital malformations, we find the need to take measures to reduce the risk of developing malformations in the fetus [10].

Prenatal medico-genetic consultation is the main link in the multitude of indirect methods of examining the pregnant woman with the aim of prophylaxis of hereditary and congenital diseases, which solves two basic objectives, one of them is the prophylaxis of hereditary pathologies, i.e. the prevention of new cases of sick people in the family, and the second, no less important, of psychological counseling to patients who are addressed for genetic advice and to obtain psychological well-being [5]. These goals, on the one hand, complement each other, on the other hand, they can be contradictory in situations when the family, after consultation or prenatal diagnosis, decides to conceive and give birth

to a child [3]. During the medical consultation, the specialist doctor obtains information about the patient and/or family in order to carry out this analysis. The transmission of information to the family is aimed at the prevention of congenital pathologies, in particular to make the maximum effort so that the proband and his family can appreciate the real health situation of his family, can make an analysis regarding expectations and make a decision on assisted reproduction based on the obtained results [11, 12].

CONCLUSIONS

Folic acid insufficiency in association with genetic causes leads to MCC in children. In this regard, it is essential to identify predisposing factors with increased risk for the development of folate-dependent MCC. The medico-genetic studies carried out on large groups of patients (especially mothers) will allow a broad analysis of the situation in the field, the possibility of prophylaxis and the reduction of the number of children with MCC.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY:

1. Sprincean, M., Revenco, N., Eţco, L., Călcîi, C., Lupuşor, N., Hadjiu, S. Improving of the neurodevelopment of children with neurogenetic pathologies. In: The Romanian journal of child and adolescent neurology and psychiatry. 2017, vol. 23, nr. 2, p. 61-79. ISSN: 2068-8040.
2. Barbova N., Egorov V., Sprincean M., Halabudenco E. Monitoring of congenital anomalies in the population of Republic of Moldova. In: European Journal of Human Genetics. Glasgow, Scotland, United Kingdom, 2015, p. 427. ISSN 2344-3405.
3. Бурлев В.А. Иммунохимическая диагностика пороков развития ЦНС у плода Текст. / В.А.Бурлев // Вопросы охраны материнства и детства. — 1983. Т.28, №2. - С. 41-43
4. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. Lancet. 1991; 338:131-137.
5. Wigglesworth JS. Brain development and the structural basis of perinatal brain damage. Perinat. Dev. Med. 2012. P.3-10.
6. Наследственные болезни нервной системы Текст.: руководство для врачей / Ю.Е.Вельтищев, П.А.Темин, Ю.М.Белозеров, Е.Д.Белуосова, И.А.Иванова-Смоленская и др.; под ред. Ю.Е.Вельтищева, П.А.Темина. М.: Медицина, 1998.- 496 с.
7. Недзьведь М.К. Врожденные пороки развития центральной нервной системы Текст. / М.К.Недзьведь. Минск, 1990. - С.78.
8. Crino PB et al. The Tuberous Sclerosis Complex. NEnglJMed 2006;355:1345-56.
9. Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных Текст. / Н.П.Бочков, Н.А.Жученко Е.А.Кириллова, И.К.Волкв, О.К.Никифорова, П.Л.Васильева, Л.Д.Попова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2000. №1. - С. 18-20.
10. Войцехович Б.А., Тесленко Л.Г. К вопросу о распространенности врожденных пороков развития. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. М., 2000. P.7-11
11. Devinsky O. Function-specific high-probability” nodes” inditified in posterior language cortex/O. Devinsky// Epilepsia - N40. P.575-583.
12. Наследственные болезни нервной системы Текст.: руководство для врачей / Ю.Е.Вельтищев, П.А.Темин, Ю.М.Белозеров, Е.Д.Белуосова, И.А.Иванова-Смоленская и др.; под ред. Ю.Е.Вельтищева, П.А.Темина. М.: Медицина, 1998. -496с.



CONGRES SNPCAR

22-24 SEPTEMBRIE 2022

Neurologie și Recuperare Copii și Adolescenți

Bolile demielinizante ale sistemului nervos

Bolile neuromusculare

Epilepsiile la copil și adolescent

Psihiatrie Copii și Adolescenți, Psihologie-Psihoterapie

Spectrul tulburărilor anxioase și depresive la copii și
adolescenți

Efectele pandemiei și războiului asupra sănătății mintale a
copilului și adolescentului

Relatia mamă-copil și stilurile de atașament



Particularități în tratamentul copiilor cu sindromul West

Particularities in the treatment of West Syndrome

Svetlana Hadjiu^{1,2}, Cornelia Calcîi^{1,2}, Ludmila Feghiu^{1,3}, Ludmila Cuzneț^{1,2}, Nadejda Lupușor¹, Corina Grîu¹, Olga Tihai¹, Mariana Sprincean^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}, Stanislav Groppa^{1,3}

REZUMAT

Introducere: Datele despre tratamentul sindromului West (SW) sunt controversate. **Scopul:** analiza clinico-electroencefalografică a copiilor cu SW supuși terapiei cu Prednisolone, pentru aprecierea eficienței acestuia. **Material și metode.** În anii 2019-2022, la Clinica Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” au fost evaluați 16 copii cu SW. La toți pacienții a fost administrat tratament cu Prednisolone în doze 5 – 8 mg/kg în 24 ore timp de 7 – 14 zile, în continuare cu scăderea dozei preparatului. Efectul tratamentului a fost apreciat prin ameliorarea crizelor epileptice și a traseelor EEG. Prelucrare statistică cu programul Quanto. **Rezultate.** Din cei 16 copii cu SW, 5 (31,25%) au prezentat consecințe ale leziunilor hipoxico-ischemice perinatale, 3 (18,75%) – consecințe ale infecțiilor SNC, 3 (18,75%) – anomalii de dezvoltare ale creierului, 2 (12,5%) – erori înnăscute de metabolism, în 3 (18,75%) cazuri cauza era necunoscută (urmasu examinări molecular-genetice). Înregistrările EEG au fost efectuate la începutul tratamentului, apoi la 7 și 14 zile de administrare a Prednisolonului. EEG la debut: hipsaritmie varianta tipică – 9 (56,3%) și modificată – 7 (43,7%). La 7 zile de terapie: ameliorare clinico-electrografică la 15 (94%) copii, la unul – îmbunătățire neesențială (prezenta anomalii majore ale SNC). La 14 zile: aspect clinic și EEG cu rezultat pozitiv în toate cazurile. Complicații: 2 (12,5%) copii – agitație psihomotorie și dureri de burtă. **Concluzii.** Corticoterapia este eficientă în tratamentul spasmelor epileptice și SW. Recunoașterea bolii la etape precoce permite un diagnostic pozitiv timpuriu și o atitudine terapeutică adecvată. **Cuvinte cheie:** Sindromul West (SW), encefalopatie, electroencefalografie (EEG), copil, Prednisolon

SUMMARY

Introduction: Data on the treatment of West syndrome (SW) are controversial. **Purpose:** clinical-electroencephalographic analysis of children with SW subjected to Prednisolone therapy, to assess its effectiveness. **Material and methods.** In aa. 2019-2022, at the Pediatric Neurology Clinic of the USMF Pediatrics Department “Nicolae Testemițanu” 16 children with SW were evaluated. All patients received treatment with Prednisolone at doses of 5 to 8 mg / kg in 24 hours for 7 to 14 days, further decreasing the dose of the drug. The effect of the treatment was appreciated by ameliorating the epileptic seizures and the EEG pathways. Statistical processing with the Quanto program. **Results.** Of the 16 children with SW, 5 (31.25%) had consequences of perinatal hypoxic-ischemic lesions, 3 (18.75%) - consequences of CNS infections, 3 (18.75%) - brain development abnormalities, 2 (12.5%) - innate errors of metabolism, in 3 (18.75%) cases the cause was unknown (molecular-genetic examinations followed). EEG recordings were performed at the beginning of treatment, then at 7 and 14 days of Prednisolone administration. EEG at onset: hypsarhythmia typical variant - 9 (56.3%) and modified - 7 (43.7%). At 7 days of therapy: clinical-electrographic improvement in 15 (94%) children, in one - non-essential improvement (the presence of major CNS abnormalities). At 14 days: clinical appearance and EEG with a positive result in all cases. Complications: 2 (12.5%) children - psychomotor agitation and abdominal pain. **Conclusions.** Corticosteroid therapy is effective in the treatment of epileptic spasms and SW. Recognition of the disease at an early stage allows an early positive diagnosis and an appropriate therapeutic attitude.

Keywords: West syndrome (WS), encephalopathy, electroencephalography (EEG), child, Prednisolone

INTRODUCERE

Spasmele infantile numite și sindromul West (SW) reprezintă o afecțiune gravă a sugarului și copilului de vârstă mică, o encefalopatie epileptică legată de vârstă, care poate afecta dezvoltarea copilului. Sindromul West (WS) se caracterizează prin diverse tipuri de spasme epileptice (în flexie, extensie sau

mixte), cu obligativitate hiposaritmie înregistrată pe traseul electroencefalografic și întârziere/regresie a neurodezvoltării (apare până la 95% din cazurile de boală) [1]. Datele din literatura de specialitate privitor la tratamentul SW sunt controversate, mai multe studii pledează pentru tratamentul hormonal. Cu regret, însă deseori tratamentul acestei boli rămâne să fie o

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³ Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

Adresa de corespondență:

Svetlana Hadjiu, e-mail: svetlana.hadjiu@usmf.md

¹ Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

² Public Medical Sanitary Institution Mother and Child Health Care, Chisinau, Republic of Moldova

³ National Centre of Epileptology, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding Author:

Svetlana Hadjiu, e-mail: svetlana.hadjiu@usmf.md

provocare pentru specialiștii din domeniul medicinei. În ultimii ani, mai multe lucrări argumentează eficacitatea tratamentului hormonal cu hormonul adrenocorticotropic (ACTH) sau Prednisolone oral. În studiul efectuat de noi am încercat să argumentăm eficiența terapiei cu Prednisolone oral, ca metodă benefică în remiterea acceselor și accesibilă pentru familie din punct de vedere material.

SCOPUL STUDIULUI

A constat în analiza clinico-electroencefalografică a copiilor cu SW supuși terapiei cu Prednisolone oral, pentru aprecierea eficienței acestuia.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul a fost realizat între anii 2019-2022 (studiul se derulează în continuare) la Clinica Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și a inclus două centre medicale, inclusiv IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP SCM nr. 1 (secțiile neurologice). Lotul de studiu a inclus 16 copii care au fost confirmați de novo cu SW. Au fost utilizate ghidurile internaționale și datele mai multor lucrări științifice care vizează tratamentul SW. Au fost evaluate două componente principale ale acestui sindrom: (1) remisia clinică a spasmelor epileptice și (2) gradul de ameliorare a electroencefalogrammei (EEG) pe fondal de corticoterapie cu Prednisolone oral. Toți pacienții au fost repartizați în 2 grupe în funcție de dozele preparatului administrat: lotul 1 – copii care au primit Prednisolone oral în doze de 5 – 6 mg/kg/24h și lotul 2 – cei care au primit doze de 7 – 8 mg/kg/24h timp de 7 – 14 zile. În continuare dozele preparatului au fost reduse treptat, la fiecare 3 zile, până la 1 mg/kg/24h. Pe această doză de preparat tratamentul continuă 1 lună, apoi 0,5 mg/kg/24h – 1-2 luni. Efectul tratamentului a fost apreciat prin ameliorarea crizelor epileptice și a traseelor EEG. La fel, a fost efectuat și examenul imagistic prin RMN cerebral pentru elucidarea etiologiei SW. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu programul Quanto. Sunt prezentate datele preventive ale studiului.

REZULTATE

Din cei 16 copii cu SW, 5 (31,25%) au prezentat consecințe ale leziunilor hipoxic-ischemice perinatale, 3 (18,75%) – consecințe ale infecțiilor SNC, 3 (18,75%) – anomalii de dezvoltare ale creierului, 2 (12,5%) – erori înnăscute de metabolism, în 3

(18,75%) cazuri cauza a rămas necunoscută (urmează examinări molecular-genetice), (tabelul I).

Tabelul I. Cauzele sindromului WEST

Cauze ale SW	abs, %
Leziuni hipoxic-ischemice perinatale	5 (31,3% [CÎ 95% 19.71-42.89])
Consecințe ale infecțiilor SNC	3 (18,8% [CÎ 95% 9.04-28.56])
Anomalii de dezvoltare ale creierului	3 (18,75% [CÎ 95% 9.04-28.56])
Erori înnăscute de metabolism	2 (12,5% [CÎ 95% 4.23-20.77])
Cauze necunoscute	3 (18,75% [CÎ 95% 9.04-28.56])

Respondenții au fost definiți în funcție de vârsta de debut a crizelor (figura 1), perioada de încetare a spasmelor după inițierea tratamentului: (1) timp de 1 săptămână, (2) în decurs de 2 săptămâni; perioada de ameliorare a traseului EEG, efectele adverse ale terapiei, recurența crizelor timp de 3 luni după tratament (tabelul II). Sugarilor diagnosticați cu SW de novo li s-a administrat pentru 14 zile Prednisolone oral (I lot (n=8 copii) – 5-6 mg/kg/24h și lotul 2 (n=8 copii) – 7-8 mg/kg/24h, conform protocolului de studiu al spasmelor epileptice. Pacienții au fost evaluați pentru remisiunea spasmelor epileptice până în ziua a 14-a, remisia electroclinică (încetarea spasmelor + rezoluția hipsaritmiei pe o înregistrare electroencefalografică de 30 de minute) până în ziua 14 și libertatea continuă de spasme epileptice timp de 90 de zile. Crizele au debutat predominant până la vârsta de 1 an, în special între 3 și 6 luni, urmată de perioada 6 – 9 luni, după vârsta de 1 an crizele s-au înregistrat doar la 2 copii (figura 1).

Tipul spasmelor epileptice a fost variat, uneori subtil, doar determinat de spasmul globilor oculari și a extremității cefalice, varietatea tipului spasmelor epileptic este prezentat mai jos (figura 2). În unele cazuri diagnosticul a fost întârziat (37,5%), deoarece spasmele epileptice au fost confundate cu alte evenimente, precum colicile abdominale sau refluxul gastroesofagian. Majoritatea pacienților (93,8%) nu aveau înregistrări video ale spasmelor, care ar putea ajuta la evaluarea clinică. Consultarea neurologului pediatru nu era efectuată la acești copii.

În ceea ce privește rata rezultatului pozitiv la tratamentul inițial în studiu s-a constatat că terapia cu doze de Prednisolone oral 7-8 mg/kg/24h a arătat un răspuns semnificativ mai bun în prima săptămână de corticoterapie decât cel cu doze mai mici (5-6 mg/kg/24h), (87,5% vs. 37,5%, p = 0,017), la fel s-a apreciat un rezultat marcat de dispariția crizelor în

decurs de 2 săptămâni în ambele loturi, însă acesta a fost mai rapid în același lot de pacienți (87,5% vs. 75%, $p = 0,028$). Un singur copil, care prezenta tablou imagistic de porencefalie difuză (din cei cu doza de Prednisolone 7-8 mg/kg/24h) a arătat un răspuns mai slab la terapia cu Prednisolone și 2 copii din cei cu doza de Prednisolone 7-8 mg/kg/24h, dar cu ameliorare semnificativă clinico-electroencefalografică la toți acești copii (tabelul 2).

Tabelul II. Efectele obținute de la tratamentul cu Prednisolone oral la copiii cu SW de novo.

SW efecte terapeutice / doze de Prednisolone	Prednisolone oral	
	5-6 mg/kg/24h I lot (n=8 copii), %	7-8 mg/kg/24h II lot (n=8 copii), %
Timp de 1 săptămână:		
- ameliorarea SE, din ei cu	3 (37,5%)	7 (87,5%)
- încetarea SE	2 (25,0%)	3 (37,5%)
- ameliorare EEG	5 (62,5%)	7 (87,5%)
- rezoluția hipsaritmiei	1 (12,5%)	3 (37,5%)
- efectele adverse	1 (12,5%)	1 (12,5%)
Peste 2 săptămâni:		
- ameliorarea SE, din ei cu	7 (87,5%)	8 (100,0%)
- încetarea SE	6 (75,0%)	7 (87,5%)
- ameliorare EEG	8 (100,0%)	8 (100,0%)
- rezoluția hipsaritmiei	6 (75,0%)	7 (87,5%)
- efectele adverse	1 (12,5%)	1 (12,5%)
- libertate de SE timp de 3 luni	5 (62,5%)	6 (75,0%)

Notă: SE – spasme epileptice, EEG – electroencefalogramă

Înregistrările electroencefalografice (EEG) au fost efectuate la începutul tratamentului, apoi la 7 și 14 zile de administrare a Prednisolonului. Caracteristicile EEG la debut: hipsaritmie varianta tipică – 9 (56,3%) și modificată – 7 (43,7%). La 7 zile de terapie: ameliorare clinico-electrografică la 15 (94%) copii, la unul – îmbunătățire neesențială (prezenta anomalii majore ale SNC – porencefalie difuză). La 14 zile: aspectul clinic și EEG cu rezultat pozitiv în toate cazurile. Complicații: 2 (12,5%) copii – agitație psihomotorie și dureri de burtă (tabelul II).

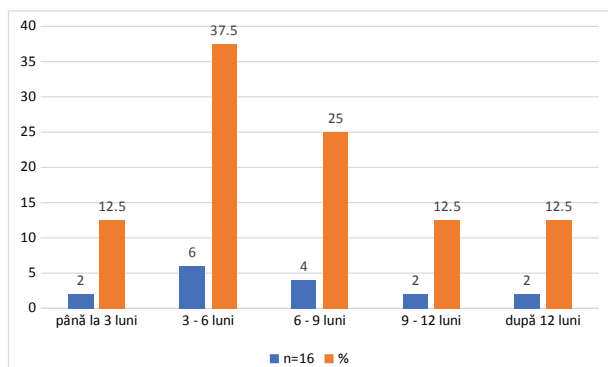


Figura 1. Perioada de debut a crizelor epileptice în cadrul SW (abs., %).

Astfel, rezultatele studiului efectuat de noi a demonstrat că administrarea tratamentului cu Prednisolone oral în doze de 7-8 mg/kg/24h la copiii diagnosticați cu SW de novo se caracterizează cu efecte clinico-electroencefalografice mai bune pe o perioadă scurtă de timp după tratament (14 zile) și pe un termen de 90 zile după tratament în comparație cu pacienții la care s-au administrat doze mai mici de preparat (5-6 mg/kg/24h). Însă și în cazul administrării unor doze mai mici de Prednisolone oral (5-6 mg/kg/24h) s-a urmărit un efect semnificativ de îmbunătățire a crizelor și traseului EEG. Considerăm că sunt necesare studii suplimentare pe un lot mai mare de pacienți cu SW și pe o perioadă mai lungă de urmărire pentru a analiza toate compartimentele implicate în astfel de tratament. Deși, și alte studii au raportat o rată superioară de remisiune clinică și electroencefalografică la pacienții care primesc Prednisolonul la doze de 40-60 mg/zi decât cu alte preparate, de exemplu cu hormon adrenocorticotrop.

Din tabelul de mai sus se observă că pacienții cu SW de novo la care a fost utilizat prednisolonul, răspunsul a fost bun, iar proporția respondenților a fost semnificativ mai mare în grupul cu doză de 7-8 mg/kg/24h decât în grupul cu doză mai mică (5-6 mg/kg/24h), (87,5% vs. 37,5%, $p = 0,017$).

DISCUȚII

Sindromul West (SW) este o encefalopatie epileptică legată de vârstă, care poate afecta dezvoltarea copilului, se caracterizează prin diverse tipuri de spasme epileptice, obligatoriu hipsaritmie pe traseul electroencefalografic și întârziere/regresie a neurodezvoltării [1, 2]. Liga Internațională a Epilepsiei clasifică etiologiile SW în genetice, structurale, metabolice și necunoscute. Diagnosticul

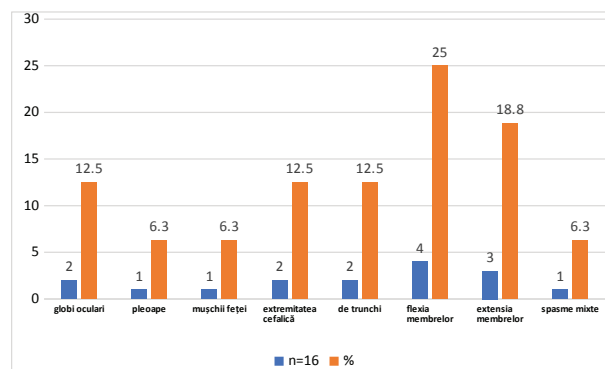


Figura 2. Tipul spasmelor epileptice la copiii diagnosticați cu SW de novo (abs., %).

cât mai precoce și un timp de întârziere mai scurt până la tratament sunt esențiale pentru rezultatul general al pacienților cu SW. Un diagnostic pozitiv de certitudine poate fi obținut cu examinări imagistice prin rezonanță magnetică cerebrală (IRM) și aplicarea testelor genetice și metabolice. Deși, cauzele bolii deseori rămân a fi incerte, etiologia fiind deseori asociată cu afecțiunile neonatale cum este leziunea cerebrală hipoglicemică neonatală și asfizia perinatală. Deja se cunoaște că leziunea cerebrală hipoglicemică neonatală este recunoscută ca fiind o cauză importantă de apariție a epilepsiei infantile rezistente la drogurile antiepileptice [3, 4]. În unul din studii s-a demonstrat că cauzele predominante în rândul copiilor cu epilepsie sunt asfizia perinatală (40,9%), hipoglicemia neonatală (14,8%) și meningita neonatală (9,8%). La cei 61 de copii incluși în studiu crizele au debutat la mai mult de 6 luni în 47,5%. La fel a fost observat regresul dezvoltării de grad moderat până la severă la 91,8% cazuri. Doar la 8% din pacienți neurodezvoltarea a fost favorabilă [5]. Cu toate acestea, etiologia SW este deosebit de eterogenă și include malformații corticale, sindroame neurocutanate, tulburări metabolice moștenite, leziuni cerebrale perinatale (asfixie, hipoglicemie, sepsis și meningită) și leziuni cerebrale dobândite postnatal, cum ar fi meningită și traumatismele craniene [6]. SW se clasifică în funcție de etiologie ca fiind simptomatic (60–80%) cu etiologie cunoscută și criptogen sau etiologie necunoscută [7, 8]. Ca și prezentare clinică caracteristicile crizelor epileptice la copiii cu SW sunt comune, exprimate prin diverse tipuri de spasme, inclusiv în flexie, extensie și mixte. La vârstele mici spasmele se pot localiza în globii oculari sau mușchii feței. În general boala se întâlnește la ambele sexe, însă are o ușoară preponderență masculină. Deseori spasmele nu sunt recunoscute, fiind mascate de ușoare spasme musculare. În astfel de cazuri tratamentul întârzie iar copilul degradează neuropsihic [1, 4]. Devine clar că întârzierea semnificativă dintre debutul clinic al spasmelor epileptice și inițierea tratamentului antiepileptic la copiii care au suportat afecțiuni perinatale ar putea fi atribuit urmării suboptimale a sugarilor cu risc ridicat și lipsei de conștientizare cu privire la recunoașterea precoce a SW, atât în rândul părinților, cât și în rândul medicilor primari [1, 7]. O revizuire retrospectivă a timpului (vârsta de debut) apariției crizelor la copiii diagnosticați cu SW a arătat că vârsta maximă de debut este de 4-7 luni [7].

SW a fost descris din punct de vedere clinic pentru prima dată de către William James West în 1841 (pe fiul său) și caracterizat prin triada clasică: (1) spasme infantile; (2) hipsaritmie și (3) regresia dezvoltării. În prezent există noi abordări asupra terminologiei spasmelor infantile vs spasme epileptice, la fel și diferite varietăți EEG (de exemplu, fenomene ictale tipice fără anomalii EEG), întârziere în dezvoltare, un mare spectru de anomalii genetice asociate, patogeneza incertă (un număr mare de gene, proteine și căi de semnalizare joacă un rol crucial în patogeneza SW), diverse opțiuni de tratament, dar și prognosticul rezervat [9]. În afară de manifestările clasice existente în SW, spsmele epileptice se pot prezenta cu fenotipuri electroclinice atipice (de exemplu, spasme subtile; hipsaritmie modificată) și pot avea un debut la o vârstă mai mica sau mai mare, în afara vârstei sugarului. În prezent SW se consideră a fi determinate de un spectru larg de tulburări: așa-numitul sindromul spasmului infantil, în asociere cu alți factori cauzali, inclusiv evenimente structurale, infecțioase, metabolice, sindromice și imunologice, toate acționând pe un fondal genetic predispozitiv.

SW este o tulburare destul de dificil de tratat, caracterizată prin răspuns slab la medicamentele antiepileptice și, în consecință, dizabilitate intelectuală [7]. Terapia hormonală și dieta ketogenă sunt utilizate pe scară largă și în combinație cu medicamentele farmacologice antiepileptice. Pentru tratament pot fi utilizate următoarele medicamente: piridoxina, Prednisolonul, Vigabatrina, Valproatul de sodiu, Nitrazepamul, Topiramatul și Levetiracetamul. Răspunsul poate fi diferit, de exemplu: încetarea spasmelor, ameliorare parțială sau nicio îmbunătățire. Rezultatul la tratament se va considera favorabil doar când spasmele vor înceta complet, nu se vor înregistra recidive în viitor și boala nu va progresa cu alte tipuri de convulsii timp de cel puțin 6 luni [10]. În prezent, terapiile țintite biologic și terapiile genice sunt din ce în ce mai studiate [9].

Un studiu recent a efectuat o revizuire narativă în câteva etape a șase baze de date bibliografice online: MEDLINE (din 1946), Embase (din 1946), PubMed (din 1966), Cochrane CENTRAL (din 1996), Web of Sciences (1997) și Scopus (din 2004) și a identificat o multitudine de studii clinice, de laborator și terapeutice ale intervențiilor digitale care au inclus SW și alte simptome și sindroame asociate sau care caracterizează acest sindrom [9].

Unul din obiectivele acestui studiu a fost revizuirea metodelor de tratament existente în SW. Astfel, unele studii recomandă de a face o încercare terapeutică prin începerea tratamentului cu piridoxină în doză de 150 mg introdus în 5-10 min, pentru a exclude epilepsia dependentă de piridoxină. Dacă vom obține un efect clinic rapid, se vor ameliora spasmele epileptice și EEG, în acest caz, vom discuta diagnosticul de epilepsie dependentă de piridoxină.

Într-un studiu francez a fost efectuată o caracteristică a prezentării electro-clinice a pacienților cu epilepsie dependentă de piridoxină și epilepsie dependentă de piridoxal fosfat pentru a determina dacă acestea ar fi putut diagnosticate ca SW de novo. Cazurile studiate au fost confirmate genetic cu epilepsie dependentă de piridoxină și piridoxal fosfat. Într-un număr de cazuri spasmele au fost asociate cu alte tipuri de convulsii (mioclonii, convulsii focale), într-un caz crizele au debutat la naștere, și niciunul din aceste cazuri nu corespundea SW de novo. Doar un singur caz s-a asociat cu deficitul de piridoxină, care se prezintă ca SW de novo. Acest studiu a demonstrat că SW de novo este foarte rar întâlnit, propunându-se luarea în considerare a unui studiu terapeutic cu piridoxină și piridoxal fosfat în cazul în care spasmele sunt asociate cu alte tipuri de convulsii sau debutează înainte de vârsta de 2 luni [13].

Există mai multe dovezi privitor la administrarea corticoizilor în această patologie. Se consideră că terapia standard al spasmelor epileptice constă în administrarea de hormon adrenocorticotrofic (ACTH), vigabatrină (VGB) și corticosteroizi [9,11,12]. Există mai multe opinii privitor la acest preparat, în special prin faptul că are unele efecte adverse. ACTH este utilizat cu o mare variație de dozare, în funcție de experiența fiecărei instituții, de exemplu: în doză de 2-3 UI/kg/zi s-a considerat a fi mai eficient în comparație cu doza de 1,1-1,9 UI/kg/zi (sau 1 UI/kg/zi), sau chiar 3,1-4 UI/kg/zi ($p < 0,01$) [14], deși majoritatea studiilor acumulate la nivel mondial sugerează că dozele mici sunt la fel de eficiente ca și dozele mari. Se recomandă ca tratamentul cu ACTH să fie sistat după 3-4 săptămâni de la inițierea terapiei [9].

Într-un alt studiu autorii au comparat progresia dezvoltării copiilor tratați cu ACTH sau Prednisolone, aceștea fiind urmăriți timp de doi ani, prin analiza rezultatelor convulsive și EEG. Toți pacienții au fost testați initial și peste 2 ani prin scala Bayley

III pentru evaluarea abilităților cognitive, mortice, sensoriale, receptive, expresive. A fost administrat ACTH ($n = 47$) sau Prednisolone ($n = 48$) timp de 14 zile. Scorurile medii comparate ale copiilor tratați cu ACTH au fost semnificativ mai mici în două domenii în grupul ACTH comparativ cu grupul Prednisolone, iar numărul de copii cu întârziere la 2 ani de urmărire a fost semnificativ mai mare în două domenii în grupul ACTH comparativ cu cel cu Prednisolon. Rezultatele generale n-au arătat un avantaj semnificativ al ACTH față de Prednisolon pentru rezultatele dezvoltării la doi ani [9, 15].

Totodată, un alt studiu randomizat a analizat rezultatele privitor la efectele ACTH în doză mare la pacienții cu SW nou diagnosticat în comparație cu Prednisolonul. Sugarilor nou diagnosticați cu SW li s-a administrat pentru 14 zile Prednisolon oral (40-60 mg/zi) sau ACTH preparat sintetic cu acțiune prelungită, intramuscular (40-60 UI/o dată la două zile [0,5-0,75 mg]), conform protocolului de studiu al spasmului infantil din Regatul Unit. S-a constatat că, ACTH sintetic n-a fost superior Prednisolonului la administrarea în dozele sus numite și nu s-a asociat cu o ameliorare electroencefalografică sau remisiune clinică în comparație cu Prednisolonul. Studiul a arătat că mai mulți pacienți au obținut remisie electroclinică atunci când au fost tratați cu Prednisolon decât cu ACTH sintetic [16].

Un alt studiu realizat în Iran a investigat spasmele infantile la 20 de sugari, acestea au fost tratate în puls terapie cu Metilprednisolon intravenos, administrat timp de 3 zile consecutiv, apoi cura a continuat 56 de zile cu Prednisolon oral. Rezultatele obținute în urmărirea acestor sugari au fost determinate prin controlul spasmelor și omiterea hipsaritmiei (apreciată în perioada de somn), timp de $4,41 \pm 1,50$ zile (aceasta a fost o remisiune medie rapidă). Din toți copiii examinați, la 60% din ei s-a observat remisie precoce, iar crizele au fost controlate complet la 15% pacienți după 24 de luni. Majoritatea pacienților (65%) au avut etiologie criptogenă a spasmelor infantile. Astfel, studiul a constatat că Metilprednisolonul este un medicament eficient bazat pe administrare ușoară, cost redus și accesibilitate [17].

Un grup de autori, într-un studiu retrospectiv realizat pe o perioadă ce 12 ani, menționează că terapiile hormonale și vigabatrina sunt agenți de primă linie în SW, însă mai mult de o treime dintre acești pacienți nu reușesc să răspundă la aceste tratamente.

A fost comparată rata de răspuns la tratamentul cu combinația din vigabatrin și Prednisolon și vigabatrina separat. Studiul a arătat un răspuns semnificativ mai bun a combinației de preparate (Vigabatrin și Prednisolon) decât cel cu vigabatrin în monoterapie (55,3% vs. 39,1%, $p = 0,037$). Cu toate acestea, au fost utilizate și alte medicamente ca agenți de linia a doua după eșecul vigabatrinei, printre acestea au fost menționate clobazam, topiramat și levetiracetam. Dintre agenții antiepileptici utilizați, niciun medicament antiepileptic n-a prezentat un răspuns la fel de bun ca Prednisolonul. Răspunsul a fost semnificativ mai bun în grupul cu doză mai mare (≥ 40 mg/zi) decât în grupul cu doză mai mică (66,7% vs. 12,5%, $p = 0,028$) [18].

Autorii altui studiu sugerează că tratamentul cu Prednisolon în doză de 40–60 mg/zi prelungit timp de 14 zile poate fi considerat eficient și bine tolerat [9, 19]. Aspectele fiziopatologice ale Prednisolonului sunt determinate de acțiunea sa prin reglarea și îmbunătățirea dereglării imune legate de spasmele epileptice [20]. Au fost menționate efectele secundare potențiale ale acestei terapii cum sunt imunosupresia și infecțiile, hipertensiunea arterială, reacțiile metabolice și insuficiența renală [20, 21]. În plus, mai multe studii argumentează eficiența mai mare în controlul crizelor a Prednisolonului în comparație cu copiii tratați cu ACTH i.m. [22] după 3 luni de tratament. Rezultatele altor studii nu relatează nicio diferență semnificativă între copiii tratați cu ACTH și Prednisolon [23]. La fel, au fost făcute încercări de a utiliza Piridoxina, ca terapie suplimentară la ACTH sau prednisolone, însă nu au fost înregistrate efecte benefice în grupul copiilor cu combinație de Prednisolon cu Piridoxină comparativ cu cei în monoterapie cu Prednisolone [24].

În prezent se discută pe larg despre dieta ketogenetică care a fost propusă ca un tratament alternativ și eficient în SW. Dieta constă într-un aport compus din grăsimi bogate, proteine adecvate și carbohidrați săraci. Eficacitatea acestei diete a fost raportată la pacienții cu SW atât în reducerea/oprirea spasmelor, cât și în normalizarea EEG [25]. S-au obținut rezultate bune și cu o dietă cetogenă modificată folosind ulei MCT - dieta ATKINS (MA), care constă dintr-o combinație de elemente foarte scăzute în carbohidrați (trigliceride cu lanț mediu, în doză de 10 g/zi) și alimente bogate în grăsimi. Se raportează că acest tratament produce o

reducere marcată a convulsiilor la aproximativ 45% dintre copiii afectați [26, 27].

Pe parcurs au fost propuse mai multe medicamente antiepileptice clasice și noi pentru tratarea spasmelor epileptice. Cele mai comune și eficiente medicamente utilizate pentru acest scop includ nitrazepamul, levetiracetamul, valproatul de sodiu, topiramatul, zonisamidă, rufinamidă, clobazam, perampanel și vigabatrim (VGB), utilizate ca monoterapie sau în combinații variabile [27]. Însă, la unele din ele nu s-au obținut încă rezultate benefice clare.

VGB utilizat pe scară largă în tratamentul spasmelor epileptice (la doza inițială de 50 mg/kg/zi până la 150 mg/kg/zi) arată rezultate mai bune la dozele crescute (100–148 mg/kg/zi) prin încetarea spasmelor în 15,9% și o rezoluție EEG bună (30,8%) [28]. Preparatul se asociază cu efecte adverse precum toxicitatea retiniană (21–34%) la peste 6 luni de tratament, modificări reversibile și asimptomatice ale semnalului în talamus, ganglionii bazali, tegmentul trunchiului cerebral și nucleii cerebeloși la imagistica cerebrală („anomalii ale creierului asociate cu VGB”) [29]. Astfel de modificări se întâlnesc în special la copiii tratați cu doze mari de VGB și tratamentul hormonal concomitent [30]. Frecvent crizele din SW asociază statusul epileptic care determină o problemă majoră de sănătate la copii [31], iar evaluarea aspectelor clinico-encefalografice este necesară în astfel de cazuri [32, 33, 34].

În articolul nostru am descris mai multe metode de tratament cu corticosteroizi, cu diverse preparate și în variate doze, la fel și combinații de preparate antiepileptice cu terapia hormonală. Rezultatele au fost diferite, însă s-a constatat cu certitudine că tratamentul hormonal este eficient și benefic și este superior altor terapii în SW. Astfel de rezultate sunt prezentate și în studiul nostru, unde am comparat prednisolonul în doze variate.

CONCLUZII

Corticoterapia este eficientă în tratamentul spasmelor epileptice și SW. Recunoașterea bolii la etape precoce permite un diagnostic pozitiv timpuriu și o atitudine terapeutică adecvată. Diagnosticul diferențial la debutul crizelor trebuie să fie făcut cu crizele epileptice provocate de carența de piridoxină și alte tipuri de crize. Prednisolonul oral în doze adecvate permite remiterea simptomelor clinice și ameliorarea hipsaritmiei în cazul unui diagnostic efectuat

precoce. Administrarea de Prednisolone oral în doze 7-8 mg/kg/24h la pacienții cu SW de novo arată un răspuns clinic și electroencefalografic superior în comparație cu dozele mai mici (5-6 mg/kg/24h). Timpul mai scurt până la inițierea tratamentului îndreptat împotriva spasmelor epileptice reprezintă standardul de aur pentru obținerea unui răspuns

clinico-electroencefalografic benefic, dar și pentru obținerea unor beneficii ale îmbunătățirii neurodezvoltării. Recomandăm efectuarea unor studii comparative a pacienților cu spasme epileptice din cadrul SW pe perioade mai lungi de timp și cu diverse doze de Prednisolone oral pentru a evalua protocoalele de dozare a preparatului și rezultatele pe termen lung.

*

**

INTRODUCTION

Infantile spasms also known as West syndrome (WS) are a serious condition of the infant and young child, an age-related epileptic encephalopathy that can affect the development of the child. WS is characterized by various types of epileptic spasms, i. e., flexion, extension or mixed, with obligatory hirsarrhythmia recorded on the electroencephalography (EEG) and delay or regression of neurologic development which occurs up to 95% of cases [1]. The data from the literature on the treatment of WS are controversial, several studies deal with hormonal treatment. Unfortunately, the treatment of this condition remains to be a challenge for specialists in the field. Recently several authors argues the effectiveness of treatment using Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) or oral Prednisolone. In the presented study we tried to argue the effectiveness of oral Prednisolone therapy as a method which has benefits for the control of seizures as well as financially eligible for the family.

AIM OF THE STUDY

Aim of the study was in the clinical and EEG analysis of children with WS which takes oral Prednisolone therapy to assess the effectiveness of the therapy.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out during the period from to 2022 and still in progress at the Pediatric Neurology Clinic of the Pediatric Department of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy with participation two medical centers, i. e., Public Medical Sanitary Institution Mother and Child Health Care as well as Public Medical Sanitary Institution Municipal Clinical Hospital no. 1, Department of Neurology. The study group comprises 16 children with WS confirmed de novo. Were used international guidelines and data

of several works which deal with the treatment of WS. Two main components of this syndrome were evaluated, i. e., (1) clinical remission of epileptic spasms and (2) the severity of EEG changes during the course of corticotherapy using oral Prednisolone. All patients were distributed into 2 groups according to the doses of the medicine administered, namely, group 1 of children who received 5 – 6 mg/kg/24h oral Prednisolone and group 2 of children received the same treatment in dose of 7 – 8 mg/kg/24h for 7 – 14 days. Further, the doses of the medicine were gradually reduced every 3 days up to 1 mg/kg/24h. On this dose the treatment continues for one month, following the dose of 0,5 mg/kg/24h for one or two months. The effect of the treatment was appreciated analyzing the improvement of epileptic seizures and EEG data. Similarly, brain MRI imaging examination was performed to elucidate the etiology of WS. Statistical processing was carried out using Quanto PC software. We are provide here the preliminary data of the study.

RESULTS

Of the 16 children with WS 5 (31,25%) showed consequences of hypoxic-ischemic perinatal lesions, 3 (18,75%) showed the consequences of CNS infections, 3 (18,75%) showed brain developmental abnormalities, 2 (12,5%) have inborn errors of metabolism, and in 3 cases (18,75%) the cause remained unknown using molecular genetic analysis (Table I).

Table I. The causes of West syndrome

Causes of WS	abs. %
Perinatal hypoxic-ischemic lesions	5 (31,3% [CÎ 95% 19.71-42.89])
Consequences of CNS infections	3 (18,8% [CÎ 95% 9.04-28.56])
Congenital anomalies of brain	3 (18,75% [CÎ 95% 9.04-28.56])
Inborn errors of metabolism	2 (12,5% [CÎ 95% 4.23-20.77])
Unknown causes	3 (18,75% [CÎ 95% 9.04-28.56])

Respondents were defined according to the age of onset of seizures (Figure 1), the period of cessation of spasms after initiation of treatment: (1) for 1 week, (2) within 2 weeks; the period of improvement of the EEG data, adverse effects of therapy, and recurrence of seizures for 3 months after treatment (Table 2). Infants diagnosed with WS de novo were administered oral Prednisolone for 14 days, in group 1 (n = 8 children) in the dose of 5 – 6 mg/kg/24h and in group 2 (n = 8 children) in the dose of 7 – 8 mg/kg/24h, according to the study protocol of epileptic spasms. Patients were evaluated for remission of epileptic spasms by day 14, EEG and clinical remission, i. e., cessation of spasms plus disappearance of hypersarrhythmia on a 30-minute EEG record until day 14, and continuous absence of epileptic spasms for 90 days. The seizures started predominantly until the age of 1 year, especially between 3 and 6 months, followed by the period of 6 – 9 months, and after the age of 1 year the seizures were only in 2 children (Figure 1).

The type of epileptic spasms was varied, sometimes the signs were only subtly and manifests only by the spasm of the ocular and cranial muscles. The variety of the type of epileptic spasms is presented below (Figure 2). In some cases the diagnosis was delayed (37.5%) since epileptic spasms were confused with other events, such as abdominal colic or gastroesophageal reflux. Most patients (93.8%) did not have videos of spasms, which could help with clinical evaluation. Counseling of the pediatric neurologist was not carried out in these children.

Regarding the rate of positive results in the initial treatment in the study, it was found that therapy with doses of oral Prednisolone 7 – 8 mg/kg/24h showed a significantly better response in the first week of hormonal therapy than that with lower doses, i. e., 5 – 6 mg/kg/24h, (87.5% vs. 37.5%, $p = 0.017$), a result

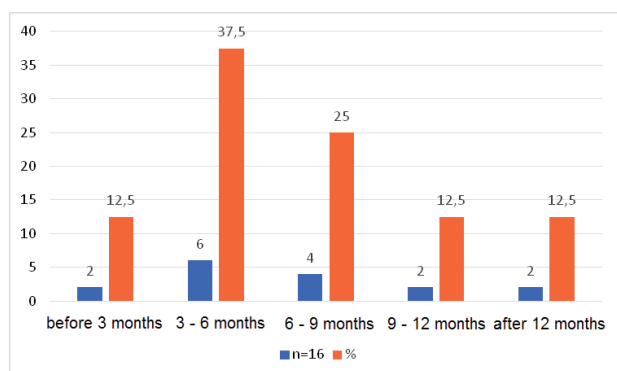


Figure 1. Period of onset of epileptic seizures in SW (abs., %).

seen by the disappearance of seizures within 2 weeks in both groups, but the result was earlier in the same sample of patients (87.5% vs. 75%, $p = 0.028$). One child with an imaging data of diffuse porencephaly which received a dose of Prednisolone 7 – 8 mg/kg/24h showed a weaker response to Prednisolone therapy compared to two children received the dose of Prednisolone 7 – 8 mg/kg/24h, but with significant clinical-electroencephalographic improvement in all these children (Table II).

EEG recording were performed at the beginning of treatment and then at the 7th and 14th days of prednisolone administration. EEG characteristics at onset were as follows: typical hypersarrhythmia in 9 cases (56,3%), and modified types in 7 cases (43,7%). At 7 days of therapy the clinical EEG improvement was revealed in 15 cases (94%) children, in one case was registered slight improvement, i. e., in the presence of major CNS abnormalities of diffuse porencephaly. At 14 days the clinical and EEG improvements were noted in all cases. Complications were registered in two cases (12,5%), i. e., psychomotor agitation and abdominal pain (Table II).

Thus, the results of our study demonstrated that oral Prednisolone treatment at doses of 7 – 8 mg/kg/24h in children diagnosed with WS de novo is characterized by better clinical and EEG effects over a short period of time after treatment, i. e., 14 days, and for a period of 90 days compared to patients receiving lower doses of the medicine, i. e., 5 – 6 mg/kg/24h. However, with the administration of lower doses of oral Prednisolone (5 – 6 mg/kg/24h) a significant effect of improving of seizures and the EEG can also be seen. Further studies using a larger sample of patients with WS for a longer follow-up period to analyze all the aspects of such treatment are needed. Other other studies have also showed a

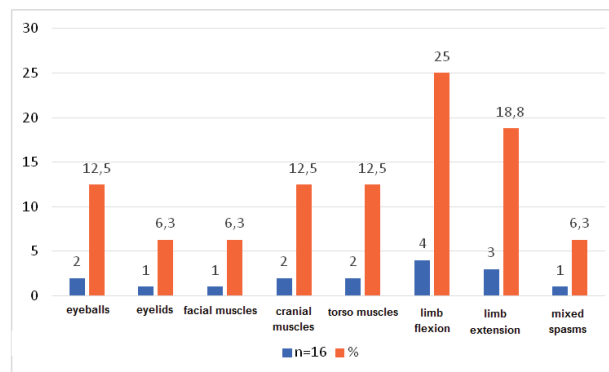


Figure 2. Types of epileptic spasms in children with WS diagnosed de novo (abs., %).

higher rate of clinical and EEG remission in patients receiving Prednisolone at doses of 40 – 60 mg/day compared to other medicines, e. g. ACTH.

Table II. Therapeutic effects of oral Prednisolone in children with WS diagnosed de novo.

Therapeutic effects / Dose of Prednisolone	Oral Prednisolone	
	5 - 6 mg/kg/24h Sample I (n = 8), %	7 - 8 mg/kg/24h Sample II (n = 8), %
Within one week:		
- improvement of ES, including	3 (37,5%)	7 (87,5%)
- stopping ES	2 (25,0%)	3 (37,5%)
- EEG improvement	5 (62,5%)	7 (87,5%)
- demise of hypsarrhythmia	1 (12,5%)	3 (37,5%)
- adverse events	1 (12,5%)	1 (12,5%)
Within two weeks:		
- improvement of ES, including	7 (87,5%)	8 (100,0%)
- stopping ES	6 (75,0%)	7 (87,5%)
- EEG improvement	8 (100,0%)	8 (100,0%)
- demise of hypsarrhythmia	6 (75,0%)	7 (87,5%)
- adverse events	1 (12,5%)	1 (12,5%)
- free from SE within 3 months	5 (62,5%)	6 (75,0%)

Note: SE – epileptic spasms, EEG – electroencephalography

The table above showing that in patients with de novo WS in which prednisolone was used the response was good, and the proportion of respondents was significantly higher in the dose group 7 – 8 mg/kg/24h than in the lower dose group, i. e., 5 – 6 mg/kg/24h (87,5% vs. 37,5%, $p = 0,017$).

DISCUSSIONS

West syndrome (WS) is an age-related epileptic encephalopathy, which can affect the development of the child and is characterized by various types of epileptic spasms, obligatory hypsarrhythmia on the EEG route and delay or regression of neurological development [1, 2]. The International League Against Epilepsy classifies the etiologies of WS into genetic, structural, metabolic and unknown. Early diagnosis and decreasing delay with treatment are essential for the improvement of overall outcome of patients with WS. A positive diagnosis of WS can be certainly obtained using cerebral magnetic resonance imaging (MRI) examinations and the application of genetic and metabolic tests. Despite the fact what the causes of the disease often remain uncertain, the etiology being often associated with neonatal conditions such as neonatal hypoglycemic brain injury and perinatal asphyxia. It is already known that hypoglycemic neonatal brain injury is recognised as an important cause of developing infantile epilepsy resistant to

antiepileptics [3, 4]. In one of the studies it was demonstrated that in the main causes of epilepsy in children are perinatal asphyxia (40.9%), neonatal hypoglycemia (14.8%) and neonatal meningitis (9.8%). In the 61 children included in the study, the seizures started at the age after 6 months in 47.5% of cases. Regression of development of moderate to severe grade was observed in 91,8 % cases. Only in 8% of patients the neurological development was normal [5]. However, the etiology of WS is very heterogeneous and includes cortical malformations, neurocutaneous syndromes, inherited metabolic disorders, perinatal brain damage i. e. asphyxia, hypoglycemia, sepsis and meningitis, and postnatal acquired brain injuries such as meningitis and head trauma [6]. WS is classified according to etiology as symptomatic (60–80%) which are known etiology, and cryptogenic etiology which are unknown etiology [7, 8]. As a clinical presentation the characteristics of epileptic seizures in children with WS are common, expressed by various types of spasms, including in flexion, extension and mixed. At an early age spasms can affect the eyeballs muscles or facial muscles. In general, the disease affects both sexes but is slight more frequent in males. Often spasms are not recognized, being weakly expressed. In such cases, the treatment is delayed and the degradation of neurological and psychical development is occurred [1, 4]. It becomes clear that the significant delay with the initiation of antiepileptic treatment in children after the clinical onset of epileptic spasms in children with perinatal conditions can be attributed to ineffective follow-up of high-risk infants and the lack of awareness about the early recognition of WS by parents as well as by primary care physicians [1, 7]. A retrospective analysis of timeline from the onset of seizures in children diagnosed with WS showed that the onset of the process usually is after the age of 4 – 7 months [7].

WS was initially clinically described by William James West in 1841 in his own son and characterized by the classical triad: (1) infantile spasms; (2) hypsarrhythmia and (3) regression of development. Currently there are new approaches to the terminology of infantile spasms vs. epileptic spasms, as well as different EEG variations, e. g., typical ictal phenomena without EEG abnormalities, developmental delay, a large spectrum of associated genetic abnormalities, uncertain pathogenesis since a large number of genes, proteins and signaling pathways play a crucial

role in the pathogenesis of SW, various treatment options; the prognosis reserved [9]. In addition to the classical manifestations of WS, epileptic spasms can be accompanied by atypical EEG phenotypes, e. g., subtle spasms and altered hippocampal rhythm, and can manifest at a younger or older age, except infancy. Currently SW is considered to be determined by a wide spectrum of disorders, i. e., the so-called infantile spasm syndrome, in association with other causative factors, including structural, infectious, metabolic, syndromic and immunological events, all of which act on a predisposing genetic background.

WS is quite difficult to treat, it is characterized by poor response to antiepileptic drugs and, consequently, it leads to intellectual disability [7]. Hormone therapy and ketogenic diet are widely used and in combination with antiepileptic medicines. The following drugs can be used for treatment, i. e., Pyridoxine, Prednisolone, Vigabatrin, Sodium Valproate, Nitrazepam, Topiramate and Levetiracetam. The response may be different, e. g., cessation of spasms, partial improvement or no improvement. The result of treatment will be considered favorable only when the spasms cease completely, there will be no relapses in the future and the disease will not progress to other types of seizures for at least 6 months [10]. Currently, biologically targeted therapies and gene therapies are increasingly being studied [9].

A recent study conducted a narrative review in several stages of six online bibliographic databases, i. e., MEDLINE (from 1946), Embase (from 1946), PubMed (from 1966), Cochrane CENTRAL (from 1996), Web of Sciences (1997) and Scopus (from 2004) and identified a multitude of clinical, laboratory and therapeutic studies of digital resources that included WS and other associated or characterizing symptoms and syndromes [9].

One of the objectives of this study was to review the existing treatment methods in WS. Thus, some studies recommend making a therapeutic attempt by starting treatment with Pyridoxine at a dose of 150 mg introduced in 5 – 10 min, to exclude pyridoxine-dependent epilepsy. In the case of a rapid clinical effect and epileptic spasms and EEG will improve, we can consider the diagnosis of Pyridoxine-dependent epilepsy.

In a French study, a feature of EEG manifestations of patients with Pyridoxine-dependent epilepsy and Pyridoxal phosphate-dependent epilepsy were

presented to determine whether they could have been diagnosed as de novo WS. The cases studied were genetically confirmed with Pyridoxine- and Pyridoxal phosphate dependent epilepsy. In a number of cases spasms were associated with other types of seizures, i. e., myoclonus and focal seizures, in one case the seizures started at birth, and none of these cases corresponded to the de novo WS. Only one case has been associated with Pyridoxine deficiency, which presents as de novo WS. This study demonstrated that de novo WS are very infrequent, proposing that a therapeutic study with Pyridoxine and Pyridoxal phosphate should be considered if the spasms are associated with other types of seizures or starts before the age of 2 months [13].

There are numerous works describing the administration of corticoids in this pathology. It is believed what standard therapy of epileptic spasms should include Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), Vigabatrin (VGB) and corticosteroids [9, 11, 12]. There are several opinions regarding this medicine, especially keeping in mind that it has some adverse effects. ACTH is used in a large range of dosing depending on the experience of the medical institution, for example, at a dose of 2 – 3 IU/kg/day which is considered to be more effective compared to the dose of 1.1 – 1.9 IU/kg/day or 1 IU/kg/day, or even in the dose of 3.1–4 IU/kg/day ($p < 0.01$) [14]. Despite the above fact, most of the studies worldwide suggest that low doses are as effective as high doses. It is recommended that treatment with ACTH should be stopped after 3 – 4 weeks after starting the therapy [9].

In another study, the authors compared the development of children received ACTH or Prednisolone, which were followed up for two years assessing the seizure severity and EEG results. All patients were tested initially and after 2 years using the Bayley III scale to assess cognitive, motor, sensorial, receptive and expressive abilities. ACTH ($n = 47$) or Prednisolone ($n = 48$) was administered for 14 days. The comparative average scores of children received ACTH were significantly lower in two areas in the ACTH group compared to the Prednisolone group, and the number of children with delay after 2 years of follow-up was significantly higher in two areas in the ACTH group compared to that with Prednisolone. The overall results did not show any significant advantage of ACTH over Prednisolone for two-year assessment of the development [9, 15].

At the same time, another randomized study analyzed the effects of high-dose ACTH in patients with newly diagnosed WS compared to Prednisolone. Infants newly diagnosed with WS were given oral prednisolone (40 – 60 mg/day) or synthetic ACTH formulation with prolonged action for 14 days intramuscularly, i. e., 40 – 60 IU/day every two days (0.5 – 0.75 mg), according to the study protocol of infantile spasm in the United Kingdom. It was found that synthetic ACTH was not better compared to Prednisolone when administered at the noted doses and was not associated with EEG improvement or clinical remission compared to Prednisolone. The study showed that more patients attained EEG remission when treated with Prednisolone compared to synthetic ACTH [16].

Another study conducted in Iran investigated infantile spasms in 20 infants received pulse therapy with Methylprednisolone intravenously, administered for 3 consecutive days, then the treatment carried out using oral Prednisolone in 56 days. The results obtained in the follow-up of these infants were determined by controlling spasms and ceasing hypsarrhythmia appreciated asleep, for 4.41 ± 1.50 days, i. e., an average rapid remission. In 60% of all the children studied early remission was observed, and the seizures were completely controlled in 15% of the patients after 24 months. Most patients (65%) had cryptogenic etiology of infantile spasms. Thus, the study found that Methylprednisolone is an effective medication using low doses, it is low cost and affordable [17].

A group of authors in a retrospective study conducted over a period of 12 years showed that hormone therapy and Vigabatrin are first-line medicines in WS, but more than a third of studied patients fail to respond to the treatments used. The response rate to treatment with the combination of Vigabatrin and Prednisolone and Vigabatrine separately was compared. The study showed a significantly better response to the composition of medicines, i. e., Vigabatrin and Prednisolone, than that with Vigabatrin alone (55.3% vs. 39.1%, $p = 0.037$). However, other medicines were also used as second-line agents after the failure of Vigabatrin, including Clobazam, Topiramate and Levetiracetam. Of the antiepileptic agents used, no antiepileptic drugs showed a response as good as Prednisolone. The response was significantly better in the higher

dose group (≥ 40 mg/day) than in the lower dose group (66.7% vs. 12.5%, $p = 0.028$) [18].

The authors of another study suggest that treatment with Prednisolone at a dose of 40 – 60 mg/day for 14 days may be considered effective and well tolerated [9, 19]. The pathophysiological aspects of Prednisolone are determined by its action by regulating and improving immune disorders related to epileptic spasms [20]. The potential side effects of this therapy such as immunosuppression and infections, hypertension, metabolic reactions and kidney failure have been mentioned [20, 21]. In addition, several studies argue the greater effectiveness in seizures control of Prednisolone compared to ACTH intramuscularly [22] after 3 months of treatment. The results of other studies do not report any significant differences between children received ACTH and Prednisolone [23]. Similarly, attempts have been made to use Pyridoxine as an additional therapy to ACTH or Prednisolone, but no beneficial effects have been reported in the group of children with a combination of Prednisolone with Pyridoxine compared to those alone with Prednisolone [24].

At the moment there is a wide discussion about the ketogenic diet that has been proposed as an alternative and effective treatment in WS. Diet consists of an increased intake of fats, adequate proteins and low intake of carbohydrates. The effectiveness of this diet has been reported in patients with WS both in reducing/stopping spasms and in normalizing the EEG [25]. Good results were also achieved with a modified ketogenic diet using MCT oil or Atkins diet, which combines the low-carbohydrate diet with medium chain triglycerides at a dose of 10 g/day) and foods rich in fat. This treatment is reported to produce a marked seizures reduction approximately in 45% of affected children [26, 27].

By the way, several classic and new antiepileptic drugs have been proposed to treat epileptic spasms. The most common and effective medicines used for this purpose include Nitrazepam, Levetiracetam, Sodium valproate, Topiramate, Zonisamide, Rufinamide, Clobazam, Perampanel and Vigabatrin (VGB), used as monotherapy or in variable combinations [27]. However, some of them have not yet obtained clear beneficial results.

VGB widely used in the treatment of epileptic spasms at the initial dose of 50 mg/kg/day up to 150 mg/kg/day and shows better results at increased doses,

i. e., 100 – 148 mg/kg/day, showing ceasing spasms in 15.9% of cases and a good EEG changes in 30.8% of cases [28]. The medicine have adverse effects such as retinal toxicity in 21 – 34% cases at over 6 months of treatment, reversible and asymptomatic changes of signaling in the thalamus, basal ganglia, brainstem tectum and cerebellar nuclei in cerebral imaging, i. e., “brain VGB-associated abnormalities” [29]. Such changes are especially common in children received with high doses of VGB simultaneously to hormonal treatment [30]. Frequently, seizures in WS lead to status epilepticus that causes a major health problem in children [31], and the evaluation of clinical-EEG aspects is necessary in such cases [32, 33, 34].

In the presented article we described several methods of treatment with corticosteroids, with various medicines and in various doses, as well as combinations of antiepileptics with hormone therapy. The results were different, but it was found with certainty that hormonal treatment is effective and beneficial and is superior to other therapies in WS. The presented results are also showed in this study, which compared Prednisolone using in different doses.

CONCLUSIONS

Therapy with corticosteroids is effective in the treatment of epileptic spasms and WS. Diagnosis of the disease at early stages allows an adequate therapeutic strategy. Differential diagnosis at the onset of seizures should be made with epileptic seizures provoked by the deficiency of Pyridoxine and other types of seizures. Oral Prednisolone in adequate doses allows remission of clinical symptoms and relief of hypsarrhythmia if the diagnosis made on early stage of the process. Administration of oral Prednisolone at doses 7 – 8 mg/kg/24h to patients with de novo WS shows a higher clinical and EEG response compared with lower doses, i. e., 5 – 6 mg/kg/24h. The shorter time until the initiation of the treatment of epileptic spasms is the gold standard for obtaining a beneficial clinical-EEG response, but also for obtaining some benefits of improving neurological development. We recommend conducting comparative studies of patients with epileptic spasms including WS for longer periods of time and with various doses of oral Prednisolone to evaluate the dosing protocols of the medicine and long-term results.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

1. Kapoor Dipti, Sharma Suvasini, Garg Divyani, et al. Intravenous Methylprednisolone Versus Oral Prednisolone for West Syndrome: A Randomized Open-Label Trial. *Indian J Pediatr.* 2021; 88(8): 778–784. doi: 10.1007/s12098-020-03630-3
2. Abdalazeem Abbas, Maha Elseed, Ahlam Hamed, Inaam N. Mohamed. The role of oral prednisolone in the management of infantile spasms in resource-limited countries: experience from Sudan Khartoum Medical Journal. 2014; 07, (03) 1012-1018.
3. Kapoor D. Sidharth, Sharma S, Patra B, et al. Electroclinical spectrum of childhood epilepsy secondary to neonatal hypoglycemic brain injury in a low resource setting: a 10-year experience. *Seizure.* 2020; 79:90–94. doi: 10.1016/j.seizure.2020.05.010.
4. Chellamuthu P, Sharma S, Jain P, et al. High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial. *Epilepsy Res.* 2014;108:1378–1384. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.06.019.
5. Gupta J, Sharma S, Mukherjee SB, et al. Neuro-developmental and epilepsy outcomes of children with west syndrome: a cross-sectional study from North India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020; 23:177. doi: 10.4103/aian.AIAN_503_18.
6. Sakakihara Y. Treatment of West syndrome. *J Brain and Development.* 2011. 33 (2011), 202-206.
7. Kaushik JS, Patra B, Sharma S, et al. Clinical spectrum and treatment outcome of west syndrome in children from northern India. *Seizure.* 2013; 22:617–621. doi: 10.1016/j.seizure.2013.04.014.
8. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain and Development.* 1998, 20 (1998), 1-8.
9. Pavone Piero, Polizzi Agata, Marino Simona, Domenica. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2020; 41(12): 3547–3562. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5
10. Sharma NL, Vishwanthan V. Outcome in West syndrome. *Indian Pediatrics.* 2008; 45 (2008), 559-563.
11. O’Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, et al. Participating investigators Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16:33–42.
12. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al. TACERN Study Group Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav.* 2017; 70:245–252.
13. Gibaud M., Barth M., Lefranc J., et al. Presentation of Pyridoxine- and Pyridoxal Phosphate-Dependent Epilepsy: Data From a French Cohort and Review of the Literature. *Front. Pediatr.*, 05 March 2021 Sec. Pediatric Neurology. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.621200>

14. Yin J, Lu Q, Yin F, Wang Y, He F, Wu L, Yang L, Deng X, Chen C, Peng J. Effectiveness and safety of different once-daily doses of adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms. *Paediatr Drugs*. 2017; 19:357–365.
15. Samanmali P, Sumanasena, Jithangi, Wanigasinghe, Carukshi, Arambepola, et al. Effect of intramuscular ACTH versus oral prednisolone on the developmental trajectories of children with West syndrome over 24 months: A randomised control study. *Eur J Paediatr Neurol* 2021 May; 32:98-105. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.04.003.
16. Wanigasinghe Jithangi, Arambepola Carukshi, Ranganathan Shalini Sri, et al. Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin on Immediate and Continued Spasm Control in West Syndrome. *Pediatric Neurology*. 2015; 53 (2015) 193e199.
17. Afagh Hassanzadeh Rad, Vahid Aminzadeh. Infantile Spasms Treated with Intravenous Methylprednisolone Pulse. *Iran J Child Neurol*. 2017 Spring;11(2):8-12.
18. Jongsung Hahn, Gyunam Park, Hoon-Chul Kang, et al. Optimized Treatment for Infantile Spasms: Vigabatrin versus Prednisolone versus Combination Therapy. *J Clin Med*. 2019; 8(10): 1591. doi: 10.3390/jcm8101591
19. Renato D'Alonzo, Donato Rigante, Elisabetta Mencaroni, Susanna Esposito. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clin Drug Investig*. 2018; 38(2):113-124. DOI: 10.1007/s40261-017-0595-z
20. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, et al. Participating investigators (2017) Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017, 16:33–42
21. Dulac O. What is West syndrome? *Brain and Development*. 2001; 23:447–452
22. Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan SS, Sumanasena S. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin: a 12-month assessment of spasm control in West syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017; 76:14–19
23. Gowda VK, Narayanaswamy V, Shivappa SK, Benakappa N, Benakappa A. Corticotrophin-ACTH in comparison to prednisolone in West syndrome - a randomized study. *Indian J Pediatr*. 2019; 86(2):165–170
24. Kunnanayaka V, Jain P, Sharma S, et al. Addition of pyridoxine to prednisolone in the treatment of infantile spasms: a pilot, randomized controlled trial. *Neurol India*. 2018; 66:385–390
25. Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist*. 2010; 16:69–75
26. Kossoff EH. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. 2008; 49:37–41
27. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. *Clin Neuropharmacol*. 2017; 40:63–84
28. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, et al. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol*. 2010; 25:1340–1347
29. Sun LR, Bosemani T, Smith-Hicks CL. Neuroimaging abnormalities in a child with infantile spasms on high-dose vigabatrin. *Pediatr Neurol*. 2017; 67:109–110
30. Hussain SA, Tsao J, Li M, et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. *Epilepsia*. 2017; 58:674–682
31. Calcii C., Hadjiu S., Sprincean M. et al. Refractory status epilepticus – a major problem for the practitioners. In: *Moldovan Medical Journal*. June 2021; 64(2):12-1510.52418/moldovan-med-j.64-2.21.02
32. Hadjiu S., Iliciuc I., Calcii C., et al. Sindromul west, aspecte clinico-electroencefalografice. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2011, nr. 5(12), pp. 310-318. ISSN 1857-1719.
33. Feghieu L., Hadjiu S., Calcii C., et al. Clinical-electroencephalographic aspects and treatment principles for children with epileptic spasms. *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2020, 26(3), 25-39. ISSN: 2068-8040.
34. Virender K. Gehlawat, Vandana Arya, Harish Bhardwaj, et al. Clinical profile of children with West syndrome: A retrospective chart review. *J Family Med Prim Care*. 2021; 10(1): 350–353. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1405_20

In Memoriam Prof. Dr. Șerban Ionescu In Memoriam of Prof. MD. PhD. Șerban Ionescu

Născut la București în anul 1938, a frecventat liceul la București, apoi a absolvit Facultatea de Pediatrie a I.M.F. Carol Davila în anul 1960. Am fost colegi la Facultatea de Specializare și Perfecționare a U.M.F. București între anii 1962-1965. A devenit specialist NPI – având repartizare la Spitalul NPI din Siret, unde a urmat ca medic șef după Prof. Ed. Pamfil. Aici a fost impresionat de numărul mare de copii cu retard mintal lipsiți de drepturi și îngrijiri elementare și a hotărât să se dedice acestei categorii care reprezintă 12% – 14% din populația umană.

A susținut doctoratul cu Prof. Ed. Pamfil la Timișoara cu tema “Asistența Deficientului Mintal.” În anii următori s-a stabilit la Paris unde a susținut următorul doctorat cu Prof. Zozzo, după care a devenit cunoscut pe plan internațional ca specialist în domeniul deficienței mintale. S-a prezentat totdeauna ca elev al Prof. Eduard Pamfil. S-a căsătorit cu colega Colette Jourdain, cu care au devenit părinții fiicei Adriana Șerban Ionescu, care s-a dedicat de asemeni psihiatriei.

Profesorul Șerban Ionescu este autorul unor publicații, conferințe, intervenții importante în Congrese și a peste 10 cărți referitoare la întârzierile și involuțiile mintale ale copiilor și adulților. Aceste cunoștințe și sistematizări le-a predat studenților, personalului asociat neuropsihiatriei copilului și medicilor de la cursuri universitare sau de perfecționare, fiind Profesor Emerit și Psiholog la Universitatea de Medicină nr.8 Saint Denis din Paris și la Universitatea Trois Frère din Quebec. A fost unul din creatorii și propovăduitorii noțiunilor incluse în

termenele Reziliență – Rezistență a organismelor expuse accidentelor, traumelor și suferințelor umane, A fost primul care a specificat că perioadele de supraprotecție din copilărie nu dezvoltă reziliența în viață.

În anul 1998 a participat împreună cu Prof. Brian Neville din Londra la Congresul Mondial de Reziliență, fiind invitații Universității de Vest din Timișoara. Cu această ocazie am vorbit despre multe aspecte ale specialităților noastre. Ambii oaspeți au pledat în favoarea utilizării a noii noțiuni de Reziliență – Rezistență a oamenilor supuși agresiunilor mediului și a perturbărilor endogene. Atunci am deschis subiectul despre soarta noțiunii de COPING cultivată și însușită de autorii deceniilor 6 – 9 din secolul XX. Întrebarea mea a trezit multe discuții și păreri, stabilindu-se că pot fi utilizate ambele noțiuni în funcție de direcțiile urmărite de autori. Colegul nostru a fost purtător de trombocitopenie toată viața, pentru care a urmat permanent corectări cu suplینitori și microtransfuzii, dar în anii 2021-2022 suferința trombocitară s-a complicat cu leucemie, care l-a epuizat și i-a adus sfârșitul.

Bunul nostru prieten și Profesor Șerban Ionescu a fost un model de savant activ permanent, a închis ochii luni 26 septembrie 2022, la vârsta de 83 ani, lăsându-ne îndoliați după un coleg blând și model profesional exemplar.

Transmitem condoleanțe familiei îndurerate din partea membrilor, conducerii SNPCAR și a prietenilor săi.

Dr. Constantin Lupu

*

**

Born in Bucharest in 1938, he attended high-school in Bucharest, and graduated the Pediatrics Faculty of “Carol Davila” Institute of Medicine and Pharmacy. In 1960. We were colleagues at Post Graduate Perfectioning courses at University of

Medicine from Bucharest between 1962-1965. He became a Children Neuropsychiatry specialist- having a position at Children’s Neuropsychiatry Hospital from Siret, where he became Head of Department, following Prof. dr. Eduard Pamfil. Working there, he

was impressed by the great number of children with learning disabilities, lacking of rights and basic caring, and decided to devote his abilities to this vulnerable category representing 12-14% of human population.

He got his doctorate degree with Prof. E. Pamfil, in Timisoara, with the main theme "The assistance of mental deficient patients". In following years, he established himself in Paris, where he sustained his second doctorate degree with Prof. Zozzo, becoming internationally known as learning disabilities specialist. He always presented himself as Prof. E. Pamfil 's student. He married his colleague, Colette Jourdain, becoming the parents of Adriana Serban-Ionescu, who devoted herself as well to psychiatry.

Professor Serban Ionescu is the author of several publications, conferences, important congress' speeches, and more than 10 books regarding mental retardation and mental involution of children and adults. He's passed this knowledge and studies to his students, professionals in child's neuropsychiatry associated fields, and doctors in perfecting courses, being an Emerite Professor and psychologist at University nr.8 St. Denis from Paris and University Trois Freres from Quebec. He was one of the creators and preachers of the notions included in terms of Resilience-Resistance used for the organisms exposed to accidents, trauma and human suffering. He was the first to spotlight that the periods of over-protection in childhood do not help later on in life the development of resilience.

In 1998, he has participated with prof. Brian Neville from London at World's Congress on Resilience, invited by the Western University from Timisoara. On this occasion, we talked about several aspects of our specialties. Both guests pleaded for using the new notion of Resilience-Resistance on people exposed to environmental aggressions, and endogenous disturbances. We have discussed then the situation of the notion of COPING, cultivated and adopted by the authors of the 1960-1990. My question has started a lot of discussions, opinions, and we have all established that both notions can be used, according to the direction desired by author.

Our colleague has had thrombocitopaenia his whole life, as a carrier of the disease, and he always had taken platelets supplements and micro-transfusions, but in 2021- 2022 his condition was complicated by leukemia, wich exhausted him and lead to the fatal ending.

Our good friend and professor S. Ionescu was a model of a permanently active scientist, who left this world forever on September 26, 2022, aged 83, leaving us mourning a kind colleague and an exemplary professional.

We sent our kind thoughts and condolences to his grieving family, from the SNPCAR members and executives, and his friends.

MD. PhD. Constantin Lupu

In Memoriam Dr. Doru Jurchescu

In Memoriam of MD. PhD. Doru Jurchescu

A plecat spre liniștea din totdeauna Doctorul DORU JURCHESCU coleg și membru activ al SNPCAR de la fondare. S-a născut în Timișoara la 21 martie 1965, a absolvit școlile timișorene și Facultatea de Pediatrie a IMF V. Babeș din Timișoara, apoi a devenit internist specialist în Medicina de Familie. A fost medicul Asociației pentru persoane cu dizabilități “Pentru Voi”, conducătorul Direcției Județene Timiș pentru Asistența Persoanelor cu Handicap și Directorul Casei “Adam Müller Guttenbrunn” din cadrul Forumului German din Banat, funcție în care a decedat la 4 iulie 2022.

Doctorul Doru Jurchescu a fost un familist model alături de mama, soția și cei doi fii. Ca membru SNPCAR a participat la toate Congresele noastre, a



scris articole importante ca prim autor și colaborator pentru Revista SNPCAR, fiind și traducătorul multor materiale publicate de noi. Era așteptat de prieteni și de bolnavi, fiind harnic, înțelegător, empatic, dedicat profesiei, totdeauna cu dorința de a alina și ajuta. A fost medic și sprijinitor spiritual, deoarece transmitea prin liniștea proprie stări de ușurare celor din jur.

Transmitem în numele colegilor și a conducerii Societății de Neurologie, Psihiatrie și Profesii Asociate din România condoleanțe familiei îndurerate din țară și din U.K. Dumnezeu să-l odihnească în pace!

Dr. Constantin Lupu

Foto: Constantin Duma – Agerpres

*

**

MD. PhD. DORU JURCHESCU, our dear colleague and active member of RSCANP has passed away. He was born in Timișoara on March 21, 1965 and graduated from Faculty of Pediatrics of IMF V. Babeș from Timișoara, then became a specialist Family Medicine.

He was the doctor of the Association for People with Disabilities „For You”, the head of the Timiș County Directorate for Assistance to People with Disabilities and the Director of the House „Adam Müller Guttenbrunn” at the German Forum in Banat, where he died on July 4, 2022.

MD. PhD. Doru Jurchescu was a family man, always there for his mother, wife and two sons. As a member of RSCANP he participated in all our Congresses, he wrote important articles as the first

author and collaborator for RSCANP Journal, being also the translator of many materials published by us. He was hardworking, empathetic, dedicated to the profession, always with the desire to soothe and help. He was a doctor and a spiritual supporter, because he transmitted through his own silence states of relief to those around him.

On behalf of colleagues and the management of the Society of Neurology, Psychiatry and Associated Professions in Romania, we send our condolences to the grieving family in the country and in the U.K. May God rest him in peace!

MD. PhD. Constantin Lupu

Foto: Constantin Duma – Agerpres

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. SCOP:

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România este o revistă care se bazează pe o politică de recenzie, prin intermediul căreia se evaluează articolele din domeniul prevenției, diagnosticului, tratamentului, managementului tulburărilor neurologice și psihiatrice ale copiilor și adolescenților, precum și psihoterapiei, terapiei de familie, geneticii moleculare corelate, a fiziopatologiei și epidemiologiei.

Revista se focalizează asupra nevoilor comunității actuale științifice și de cercetare și se angajează să publice articole originale, studii, revizuiți, rapoarte de caz de înaltă valoare și impact științific, care contribuie relevant în domeniu. Revista încurajează cercetările care utilizează metode de investigație moderne.

Revista publică următoarele tipuri de articole:

- **articole Originale / Lucrări (Pagina Titlu, Rezumat, Cuvinte cheie, Introducere/Fundal, Materiale și Metode, Rezultate, Discuții, Concluzii, Recunoaștere (Surse de finanțare)/Confirmare, Referințe, Figuri și Tabele)** – cercetări originale, studii cu valoare științifică crescută;
- **review-uri, Meta-Analize (Pagina Titlu, Rezumat, Cuvinte cheie, Introducere/Fundal, Discuții, Sumar, Recunoaștere (Surse finanțare) /Confirmare, Referințe, Figuri și Tabele)** – sinteza cercetării într-un domeniu dat, sinteza evidenței a diferitelor studii existente sau a rezultatelor unor studii existente.
- **prezentări/Rapoarte de caz (Pagina titlu, Rezumat, Cuvinte cheie, Introducere/Fundal, Prezentarea cazului, Discuții, Concluzii, Recunoaștere (Surse finanțare)/Confirmare, Referințe, Figuri și Tabele)** – studii mai scurte limitate la cazuri de pacienți;
- **anunțuri de Conferințe, Scrisoare către Editor, Recenzii Cărți** – secțiuni care apar în revistă din când în când.

2. GHID PENTRU AUTORI:

Autorii sunt rugați să citească cu atenție următoarele instrucțiuni și să le respecte când își pregătesc manuscrisul!

2.1. Reguli și cerințe generale

- Manuscrisele trebuie scrise în Română și Engleză. În Engleză un translator autorizat va edita profesional manuscrisul pentru a asigura o calitate înaltă a limbajului.
- Toate manuscrisele submise vor fi supuse unui proces de recenzie - originalitatea și calitatea fiind determinate de cel puțin 2-3 recenzori independenți și se intenționează ca decizia asupra publicării să fie efectuată în timp util după primirea unui manuscris submis.
- Manuscrisele trebuie trimise în două exemplare la Clinica de Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți, Str. Corbului, nr. 7, cod 300239, Timișoara, România, menționând pe plic "Pentru Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România" și în format electronic (CD, DVD) sau pe e-mail: office@snpcar.ro, nussbaumlaura@yahoo.com, axiniacorches@yahoo.com.

2.2. Cerințe pentru formatul electronic al manuscrisului

Manuscrisul trebuie scris cu spațiu unic, folosindu-se modelul Revistei de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România.

Formatul preferat este MS Word (97-2003, 2007), (DOC, DOCX)

Times New Roman character de 12 pct, paragraf 0.5 cm pentru text și Adobe Photoshop, PDF, Microsoft Word, PowerPoint (PPT) sau Corel pentru figuri/diagrame și MS Excel pentru tabele. Imaginile trebuie să aibă o rezoluție de cel puțin 600 dpi. Figurile care conțin doar date imagistice și imaginile

sunt cel mai bine submise în format bitmap precum TIFF, JPEG sau PNG și rezoluția finală trebuie să fie minim 600 dpi.

Textul trebuie să fie într-un format pe o singură coloană și aspectul textului trebuie să fie cât mai simplu, concis posibil.

Paginile trebuie numerotate consecutiv și organizate în următoarele secțiuni:

Titlu, Rezumat și Cuvinte cheie, Text principal, Recunoaștere surse finanțare, Referințe, Tabele și Figuri.

a. Pagina de titlu

Pagina de Titlu trebuie să includă: (1) titlul articolului, scurt și descriptiv, scris clar atât în Engleză cât și în Română și trebuie să conțină tema articolului; (2) Numele și prenumele fiecărui autor; (3) Titlul și gradul academic al fiecărui autor; (4) Numele departamentului și a instituțiilor unde sunt afiliați autorii; (5) Adresa Instituției, număr de telefon / fax, e-mail-ul autorilor;

b. Rezumat și Cuvinte cheie

Rezumatul trebuie să fie prezentat pe o pagină separată, atât în Română cât și în Engleză, și să nu fie mai lung de 250 cuvinte.

Rezumatul trebuie structurat în secțiuni separate: **Introducere** – contextul și fundalul studiului; **Metode** – cum a fost realizat studiul și testele statistice utilizate; **Rezultate** – descoperirile principale obținute; **Concluzii** – scurt sumar și implicații.

În abstract nu trebuie citate referințe. Abstractul trebuie să fie foarte clar și concis pentru că trebuie să aibă sens de sine stătător, adesea fiind prezentat separat.

Imediat după rezumat trebuie oferite cuvintele cheie – maxim 6.

c. Text Principal

Manuscrisul trebuie scris foarte clar și concis.

Textul trebuie structurat în următoarele secțiuni separate: **Introducere, Materiale și metode, Rezultate, Discuții și Concluzii**

d. Recunoaștere (Surse de finanțare) / Confirmare

Prin intermediul rubricii Recunoaștere/Confirmare includeți informații despre granturile primite, sursele de finanțare pentru pregătirea

manuscrisului, precedând referințele, într-o secțiune separată, pe o pagină separată.

Vă rugăm, confirmați de asemenea, pe cei care au contribuit la articol prin contribuții substanțiale la conceperea, proiectarea, achiziționarea, analiza de date, sau orice alta persoană care a fost implicată, pentru pregătirea manuscrisului, dar care nu întrunește criteriile de autor.

e. Referințe

Referințele trebuie să fie indicate prin numere consecutive, între paranteze drepte și trebuie să fie citate în ordinea consecutivă apariției lor în text.

Asigurați-vă că fiecare referință citată în text este prezentă în lista de referință (și invers).

Enumerați numele tuturor autorilor. Referințele vor cuprinde: numele și inițialele prenumelor autorilor, titlul, sursa (titlul revistei ar trebui să fie abreviat în conformitate cu "Index Medicus"), anul, numerele de volum și de pagină; articolul trebuie să conțină lucrări publicate recent.

Referințele cărților vor conține: numele și inițialele prenumelor autorilor, titlul cărții, editura, orașul în care a fost publicat, anul și pagina sau paginile referinței.

Referințele trebuie să fie introduse urmându-se modelul (Vancouver):

Exemple de modele de referințe pentru Revista Română de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România:

Articol din revistă

Nussbaum L, Gradinaru R, Andreescu N, Dumitrascu V, Tudor A, Suci L, Ștefănescu R, Puiu M – Răspunsul la Medicamentele Antipsihotice Atipice Corelat cu Genotipul CYP2D6: Implicații Clinice și Perspective. Farmacia, 2014, 62 (6):1191-1201

Articol din reviste cu DOI

Slifka MK, Whitton JL. Implicații clinice ale dereglării producției citokinelor. Dig J Mol Med. 2000; doi: 10.1007/s801090000086

Articol din supliment de revistă

Nussbaum L, Nussbaum LM. Studiu prospectiv pe 10 ani asupra psihozelor cu debut în copilărie și adolescență. *Early Intervention in Psychiatry*,

2014, 8 Suppl 1 : 71.

Capitol de Carte sau Articol din Carte

Nussbaum L. Tulburări Psihotice la Copil și Adolescent. În: *Tratat de Psihiatrie Developmentală a Copilului și Adolescentului*, Artpress,

Timișoara, 2008, p. 334 – 375.

Carte

Nussbaum L., Nussbaum LM. *Managementul Psihozelor la Copil și Adolescent*. Artpress, Timișoara, 2012.

f. Tabele și Figuri

Tabelele și figurile trebuie să fie afișate, pe pagini separate, una per foaie, la sfârșitul manuscrisului.

Figurile trebuie să fie numerotate și menționate în text, în ordinea în care apar, folosind cifre arabe, iar pentru tabele trebuie folosite numerele romane. Titlurile descriptive și legendele ilustrațiilor trebuie să permită o înțelegere deplină a semnificației lor. Marcați poziția corespunzătoare unei figuri / tabel în text.

3. ACORDUL PUBLICĂRII ȘI DREPTURILE DE AUTOR

Depunerea unui articol presupune că lucrarea descrisă nu a fost publicată anterior, exceptând

abstractul, că nu este luată în considerare pentru publicare în altă parte și că publicarea a fost aprobată de către toți autorii.

Autorii trebuie să prezinte numai datele care au fost obținute prin experimentele umane sau animale efectuate într-un mod corespunzător din punct de vedere etic, urmând indicațiile existente.

Politica noastră se bazează pe legislația română privind protecția datelor și drepturile pacientului și tradițiile eticii medicale: obținerea consimțământului informat, cu respectarea confidențialității.

Politica Accesului Deschis

Revista Română de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România oferă acces liber imediat la conținutul său pe principiul că oferindu-se cercetarea în mod liber, la dispoziția publicului, se susține un inter-schimb global mai amplu de cunoștințe.

4. VĂ RUGĂM SĂ COMPLETAȚI ÎN MODELUL FORMAT WORD AL REVISTEI DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA!

*

**

1. AIMS AND SCOPE

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry is a peer-reviewed journal that considers articles on all aspects of the prevention, diagnosis, treatment, management of neurologic and psychiatric disorders in children and adolescents, as well as psychotherapy, family therapy, related molecular genetics, pathophysiology and epidemiology.

The journal is focused on the needs of the actual scientific and research community and is committed to publishing original articles, studies, reviews, case reports of high scientific value and impact, with relevant contribution in the domain. The journal encourages researches that utilize modern investigation methods.

The journal publishes the following types of articles:

- **Original Articles/Papers (Title Page, Abstract, Key words, Introduction/ Background, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References, Figures and Tables)** – original research, studies of high scientific value;
- **Reviews, Meta-Analyses (Title Page, Abstract, Key words, Introduction/ Background, Discussion, Summary, Acknowledgements, References, Figures and Tables)** – research syntheses in a given area, evidence synthesis of different existing studies or of already existing study results;
- **Case Reports (Title Page, Abstract, Key words, Introduction/ Background, Case Presentation, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References, Figures and Tables)** – shorter, report-limited studies of patient cases;

- **Conference Announcements, Letters to the Editor, Book Reviews** – sections that appear in the journal from time to time.

2. GUIDELINES FOR AUTHORS

The authors are requested to read the following instructions carefully and to respect them when preparing their manuscript!

2.1. General Requirements and Rules

- Manuscripts should be written in Romanian and English. An English authorized translator will edit the manuscript professionally to make sure the language is of high quality
- All manuscripts submitted are subject to peer-review – originality and quality being determined by at least 2-3 independent reviewers and it is intended that decisions on publication will be made in a timely manner after the receipt of a submitted manuscript
- The manuscripts must be sent in two copies to the Clinic of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, 7 Corbului Street, 300239, Timișoara, Romania, mentioning on the envelope “For the Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry” and in electronic format (CD, DVD) or by e-mail: office@snpicar.ro and axiniacorches@yahoo.com

2.2. Electronic and Format Requirements of the Manuscript

The manuscript should be typed, single-spaced, using the template of **Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry**.

The preferred format software is MS Word (97-2003, 2007), (DOC, DOCX)

– Times New Roman 12 pts, paragraph indent 0.5 cm for the text and Adobe Photoshop, PDF, Microsoft Word, PowerPoint (PPT) or Corel for the figures /diagrams and MS Excel for the charts. Images should have a resolution of at least 600 dpi. Figures that contain only photographic data and the images are best submitted in a bitmap format such as TIFF, JPEG or PNG and their final resolution should be a minimum of 600 dpi.

The text should be in single-column format and the layout of the text should be kept as simple as possible.

The pages should be numbered consecutively and

organized into the following sections: **Title, Abstract and Key words, Main text, Acknowledgments, References, Tables and Figures.**

a. Title Page

The title page should include: (1) the title of the article, short and descriptive, written clearly both in English and Romanian and should contain the topic of the article; (2) First name and last name of each author; (3) Position title and academic degree of each author;

(4) Names of departments and institutions where the authors are affiliated; (5) Institutional postal address, phone / fax numbers, e-mail of the authors;

b. Abstract and Key words

The abstract should be presented on a separate sheet of paper, both in Romanian and English and should not be longer than 250 words.

The abstract must be structured into separate sections: **Introduction** – the context and background of the study; **Methods** – how the study was performed and statistical test used; **Results** – the main findings obtained; **Conclusions** – brief summary and implications.

No references should be cited in the abstract. The abstract must be very clear and concise because it must be able to stand-alone, often being presented separately.

Immediately after the abstract, key words – max. 6 should be provided.

c. Main Text

The manuscript should be written clearly and concisely.

The text should be structured into the following separate sections: **Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion and Conclusions.**

d. Acknowledgments

Place acknowledgments, including information on grants received, on the sources of funding for the manuscript preparation before the references, in a separate section, on a separate page.

Please, also acknowledge anyone who contributed towards the article by making substantial contributions to conception, design, acquisition, analysis of data, or anyone who was involved for the manuscript preparation, but who does not meet the criteria for authorship.

e. References

References should be indicated by consecutive numbers in square brackets and should be cited in consecutive order of their appearance in the text.

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa).

List the names of all the authors. The References will contain: the surname and the initials of the name of the authors, the title, source (Journal names should be abbreviated according to "Index Medicus"), year, volume and page numbers; the paper should contain recently published papers. The References of books will contain: the surname and initials of the name of the authors, the title of the book, the publishing house, the city where it was published, the year and the page or the pages of the reference

The references should be typed in the following (Vancouver) style:

Examples of the **Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry** reference style:

Article within a journal

Nussbaum L, Gradinaru R, Andreescu N, Dumitrascu V, Tudor A, Suci L, Stefanescu R, Puiu M - The Response to Atypical Antipsychotic Drugs in Correlation with the CYP2D6 Genotype: Clinical Implications and Perspectives. *Farmacia*, 2014, 62 (6):1191-1201

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical Implications of Dysregulated Cytokine Production. *Dig J Mol Med*. 2000; doi: 10.1007/s801090000086

Article within a journal supplement

Nussbaum L, Nussbaum LM. A 10 Year Prospective Study on Childhood Onset Psychoses. *Early Intervention in Psychiatry*, 2014, 8 Suppl 1 : 71.

Book Chapter or an article within a book

Nussbaum L. Child and Adolescent Psychotic Disorders. In: *Treatise Of Developmental Child and Adolescent Psychiatry*, Artpress, Timisoara, 2008, p. 334 – 375.

Complete book authored

Nussbaum L., Nussbaum LM. *The Management of Child and Adolescent Psychoses*. Artpress, Timisoara, 2012.

f. Tables and Figures

Tables and Figures must be typed, on separate pages, one per sheet, at the end of the manuscript.

The Figures must be numbered and mentioned in the text, in the order they appear, using Arabic numbers and Roman numbers must be used for the Tables. The descriptive titles and legends of the illustrations must allow a full understanding of their significance. Mark the appropriate position of a figure/ table in the text.

3. PUBLICATION AGREEMENT AND COPYRIGHT NOTICE

Submission of an article implies that the work described has not been published previously, except in the form of an abstract, that it is not under consideration for publication elsewhere and that its publication is approved by all authors. The authors should submit only data that have arisen from human or animal experimentation carried out in an ethically proper way by following the existing guidelines.

Our policy is based on Romanian Data Protection Law, patient's rights law and the traditions of medical ethics: obtaining the informed consent, respecting confidentiality.

Open Access Policy

Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public, supports a greater global exchange of knowledge.

4. PLEASE COMPLETE THE ROMANIAN JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY WORD TEMPLATE!



FORMULAR DE ÎNSCRIERE ÎN SNPCAR
REGISTRATION FORM IN RSCANP



**SOCIETATEA DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A
COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA**

FORMULAR DE ÎNSCRIERE

NUME (LITERE DE TIPAR) _____

PRENUME _____

DOMICILIU (ADRESĂ FIXĂ) _____

COD CU 6 CIFRE _____

LOCALITATE _____

REZIDENT SPECIALITATEA _____

PERIOADA DE REZIDENȚIAT _____

MEDIC SPECIALIST / PRIMAR _____

PROFESIUNI ASOCIATE _____

ACREDITARE PROFESIONALĂ _____

FUNCȚIE UNIVERSITARĂ _____

GRAD ȘTIINȚIFIC _____

TELEFON _____

FAX _____

E-MAIL _____

Doresc să devin membru al SNPCAR și mă angajez să respect prevederile statutului Societății.

Taxa de înscriere este 10 EURO la cursul BNR al zilei în care se face plata.

** Datele furnizate vor fi tratate confidențial în conformitate cu Prevederile Regulamentului nr. 679/2016 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Directivei 95/46/CE (Regulamentul general privind protecția datelor).*

Data

Semnătura.....

SE DEPUNE LA SECRETARIATUL SNPCAR:

STR. CORBULUI NR. 7, COD 300239 - TIMIȘOARA

Rugăm să anunțați orice schimbare de domiciliu pentru evidența corectă a membrilor SNPCAR.

Noi vă imprimăm Succesul !

Editură acreditată CNCSIS - nr. 154/2006

ARTPRESS
editură și tipografie

RO Timișoara 300110
Strada P. Cermena nr. 1, parter
Mobil: 004 (0) 722-268.204
Tel/Fax: 004 (0) 256-293.809, 004 (0) 256-293.975
E-mail: artpress@artpress.com.ro
WWW: www.artpress.com.ro



*Concepție grafică, design, tipar în 4 sau 5 culori,
finisare complexă a produselor personalizate:*

- cărți, ziare, reviste, broșuri
- agende, calendare, papetărie de lux
- tipărituri comerciale - fluturași, pliante, prospecte, cataloage, mape
- ambalaje - etichete, plicuri, cutii, pungi



www.snpcar.ro



ISSN: 2068 - 8040
ISSN: 2068 - 8040-L

ARTPRESS