

2018
vol. 24, nr. 2

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 - Conf. Univ. Dr., UMF „Victor Babeș” Timișoara, Disciplina Pedopsihiatrie, Șef Secție Clinica Psihiatrie Copii și Adolescenți, Timișoara - Președinte SNPCAR/
Prof.As., 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 - Conf. Univ. Dr., Cl. de Psihiatrie Pediatrică UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-
Napoca / Prof. As. 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

Hadjii Svetlana - Prof. Univ. Dr., USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica
Moldova / Prof. As. 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

Neville Brian - Prof. Univ. Dr., Centrul Național pentru Tinerii cu Epilepsie Londra, Marea
Britanie / Prof. PhD, London National Centre for Young People with Epilepsy, Great Britain

Pogančev-Knězević 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 Specialist Psihiatrie Pediatrică/ MD Pediatric Psychiatry, Timișoara

Traducător autorizat / Certified translator: Adriana Botea.

Coeditare Editura Artpress Timișoara, editură acreditată CNCSIS 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, neuroimagingului, 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 Access 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 recenzii.

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 anonimatului în cadrul procesului de recenzii, 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

Foto coperta 1 - Copyright: https://www.123rf.com/profile_pressmaster

Foto coperta 4 - Copyright: https://www.123rf.com/profile_subbotina

INDEXARE



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.

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, Neuroimaging, 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

ABSTRACTING & INDEXING



Correspondence Address:

Clinic of Child and Adolescent Psychiatry and Neurology,
Timișoara, 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, Timișoara 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

Prodromul - direcții în cercetarea prodromului psihozei	5
Prodrome - directions in reaserch on the Psychosis prodrome	12
Liliana Nussbaum, Andreea Siclovan, Laura Nussbaum	
Accidentul vascular cerebral la copii în unele patologii genetice	21
Stroke in children with some genetic pathologies	25
Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Ludmila Ețco, Cornelia Călcîi, Nadejda Bejan, Vladimir Egorov, Nadejda Lupușor, Olga Tihai, Ninel Revenco	
Calitatea vieții la copiii cu accident vascular cerebral	31
Quality of life in children with stroke	35
Nadejda Lupușor, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Cornelia Calcîi, Corina Grîu, Ludmila Feghiu, Nadejda Bejan, Olga Tihai, Ninel Revenco	

STUDII CLINICE / CLINICAL STUDIES

Convulsiile simptomatice acute post-accident vascular cerebral la copii și riscul de dezvoltare a epilepsiei tardive	39
Acute symptomatic post stroke seizures in children and the risk of developing remote epilepsy	43
Cornelia Călcîi, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Ludmila Feghiu, Corina Grîu, Nastea Andreev, Nadejda Bejan, Olga Tihai, Ninel Revenco	

PREZENTĂRI DE CAZ / CASE REPORTS

Stimularea vagală în tratamentul epilepsiei	49
Vagal stimulation in the treatment of epilepsy	53
Mihaela Lungu, Marilena Marin, Violeta Șapira, Eva Maria Elkan	

RUBRICA MEDICULUI REZIDENT / RESIDENT SECTION

Eficacitatea terapiei non-psihostimulante în tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție 57

The efficacy of non-psychostimulant therapy in the Attention Deficit Hyperactivity Disorder 62
Siminia Hințiu, Laura Nussbaum, Liliana Nussbaum

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI **67**

Redacția

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS **69**

Editorial Board

FORMULAR DE ÎNSCRIERE ÎN SNPCAR

REGISTRATION FORM IN RSCANP **73**

FORMULAR DE ÎNSCRIERE CONGRES SNPCAR 19-22 SEPTEMBRIE 2018, PREDEAL

REGISTRATION FORM IN RSCANP CONGRESS 19-22 SEPTEMBER 2018, PREDEAL **75**

Prodromul - direcții în cercetarea prodromului psihozei

Prodrome - directions in research on the Psychosis prodrome

Laura Nussbaum¹, Andreea Siclovan², Liliana Nussbaum³

REZUMAT

Prodromul sau perioada de declin clinic și funcțional, reprezintă etapa dintre faza premorbidă și începutul psihozei propriu-zise și oferă o oportunitate unică pentru a implementa strategii de intervenție precoce. Perioada prodromală poate fi dificil de identificat, în acest sens fiind de real ajutor Interviu Structurat pentru Sindroame prodromale (SIPS) și Scala Simptomelor Prodromale (COPS). Rezultatele acestor instrumente pot fi încadrate, pe baza criteriilor de diagnostic, în trei sindroame distincte: Sindromul simptomelor pozitive atenuate, Sindromul de risc genetic și deteriorare funcțională și Sindrom psihotic scurt, limitat și intermitent. Această perioadă poate avea o durată de la câteva luni la câțiva ani însă, constituie un diagnostic de tranziție, fiind ulterior conturat un tablou clinic încadrabil într-un diagnostic conform DSM.

Cuvinte cheie: prodrom, psihoză, simptome bazice

SUMMARY

The prodrome, or a period of clinical and functional decline, represents the period between the premorbid phase and the beginning of frank psychosis and offers an unique opportunity to implement early intervention strategies. It can be difficult to identify this prodromal period, but the Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) and The scale of Prodromal Symptoms (COPS) can be useful.

The results of these instruments can be framed, using criteria, in three distinct syndromes: Attenuated Positive Symptom Syndrome, Brief Intermittent Psychotic Syndrome, Genetic Risk and Deterioration Syndrome.

This period can last from a few months to years but, it is only a transitional diagnostic, being, eventually, framed into a DSM diagnostic.

Key words: Prodrome, psychosis, basic symptoms.

În acest articol, revizuim datele din literatura de specialitate, de la prodrom până la psihoză, pe baza studiilor internaționale referitoare la prodrom [1].

Studiile retrospective și prospective au arătat că prodromul poate avea o durată de la câteva luni până la ani înaintea debutului clinic al simptomelor psihozei [2].

Prin definiție, simptomele prodromale sunt manifestări subclinice perceptuale, ideationale și comportamentale ale psihozei.

În literatura de specialitate, aceste sindroame sunt împărțite în: CHR - risc clinic înalt (clinical high risk), UHR- risc ultra înalt (ultra high risk), ARMS - stare mentală la risc (at risk mental state) sau prodrom [1,3].

Sindromul psihotic atenuat (APS) este inclus în secțiunea a 3-a a DSM V, pentru a încuraja studiile viitoare și a lua în considerare diagnosticul de prodrom. Criteriul UHR a fost definit pentru a diagnostica prospectiv pacienții în această fază prodromală.

Prodromul psihozei sau perioada de declin clinic și funcțional, oferă o oportunitate unică pentru a identifica mecanismele psihozei și de a implementa strategii de intervenție precoce [1].

În practică, prodromul se referă la simptomele precoce și semnele de boală care precedă manifestările clinice caracteristice ale psihozei.

¹ Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "V. Babeș", Timișoara, Disciplina Pedopsihiatrie, Medic primar, Șef Clinica de Psihiatrie Pediatrică, Timișoara

² MD Rezident Psihiatrie pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Turcanu", Timișoara

³ Medic primar, Șef Centrul de Sănătate Mintală pentru Copii și Adolescenți, Timișoara

¹ Associate Professor, MD, PhD, Head of Pediatric Psychiatry Clinic, "V. Babeș" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Pedopsychiatry Discipline, Timisoara

² MD Resident Pediatric Psychiatry, Emergency Clinical Hospital for Children Louis Turcanu Timisoara

³ MD, PhD, Head of Mental Health Department for Children and Adolescents, Timisoara

Adresa de corespondență:

Laura Nussbaum, e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com

Corresponding Author:

Laura Nussbaum, e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com

Definiția unanim acceptată a prodromului a fost dată de Keith și Mathews în 1991 ca fiind o grupare heterogenă de simptome în corelație temporară cu debutul psihozei [4].

Faza prodromală ar putea fi comparată cu conceptul de Tulburare psihotică, din DSM-IV, dar care nu a întrunit criteriul de timp pentru a putea fi încadrată în Schizofrenie sau în Tulburările schizoafective. Aceste diagnostice din DSM-IV sunt: Tulburări psihotice nespecificate, Tulburarea psihotică scurtă și Tulburarea schizofreniformă.

S-au conturat două concepte de detecție precoce a pacienților aflați la risc pentru psihoză: criteriul UHR și abordarea conceptului de simptome bazice (BS) [5].

Cele mai multe studii indică faptul că criteriul UHR (ce cuprinde simptome pozitive atenuate-APS, simptome psihotice limitate și intermitente - BLIPS, sau o combinație între risc genetic și deteriorare funcțională recentă- GRD), au raportat o rată de tranziție la psihoză între 35%- 54% în 12 luni și 46,3 % la 24 de luni [5].

Abordarea UHR constă în 3 criterii alternative:

- Simptomul pozitiv atenuat-APS, a fost definit ca unul dintre următoarele simptome cu un scor moderat sau sever (scor SIPS între 3-5) dar nu psihotic, ce apare de câteva ori pe săptămână pentru cel puțin 3 luni: gânduri neobișnuite, idei delirante, suspiciozitate, idei de persecuție, grandoare, anomalii perceptuale, halucinații, limbaj dezorganizat, comportament bizar.
- Simptomele scurte, intermitente și limitate (BLIPS) au fost definite: halucinații, iluzii, gânduri bizare ce au apărut în ultimele 3 luni și au dispărut spontan într-o săptămână, cu scor sever și de intensitate psihotică (un scor SIPS de 6) și scor cel puțin moderat la Scala pentru Schizofrenie cu Simptome Pozitive și Negative (PANSS).
- Riscul genetic și deteriorarea funcțională (GRD) a fost definit ca: o reducere cu mai mult sau egal cu 30% a scorului pe Scala modificată a funcționalității și aprecierea globală (GAF-M) pentru cel puțin o lună în anul precedent comparat cu cel mai mare nivel de funcționare precedent și o rudă de gradul I sau de gradul II cu istoric de tulburare psihotică la DSM-IV, sau cu Tulburare schizotipală de personalitate [5].

Studiind prodromul, MC Gorry și Yung, în Melbourne, Australia, au fost primii cercetători care au definit un criteriu de risc putativ pentru psihoză.

Mc Glashan și Miller, din Statele Unite, au dezvoltat Interviu Structurat pentru Simptomele Prodromale (SIPS). Cercetătorii din Germania au propus o abordare alternativă pentru a identifica pacienții cu risc clinic de psihoză, bazată pe conceptul de simptome bazice evaluate cu Scala Bonn pentru evaluarea simptomelor bazice (BSABS) [6,7,8].

Mai multe studii tip cohortă și trialuri clinice au raportat date demografice, clinice și alți factori de conversie (EPOS - Studiul European de predicție a psihozei; PACE - Evaluarea în criză și evaluarea personală; EDIE - Studiul de detectare și Intervenție precoce a psihozei; NAPLS - Studiul Longitudinal Prodromal Nord American).

Cea mai importantă descoperire este relația între severitatea simptomelor pozitive atenuate și debutul psihozei, apreciate fie prin PANSS, fie CAARMS sau SIPS [9].

NAPLS și EPOS au raportat că gândurile bizare, suspiciunea, paranoia, sindromul dezorganizat au prezis conversia.

PACE și NAPLES au raportat că simptomele negative și funcționalitatea scăzută măsurate prin scăderea GAF au prezis conversia.

În studiul olandez de predicție a psihozei, a fost stabilit un indicator individualizat utilizând instrumente de neurofiziologie, de evaluare a simptomelor, de evaluare a factorilor ambientali, de adaptare premorbidă și instrumente neuropsihologice.

EPOS, a introdus un indice prognostic bazat pe un model predictiv din 6 variabile, ce include funcționalitatea generală din anul precedent.

În NAPLS, o combinație de 3 variabile de bază (riscul genetic cu declin funcțional recent, nivel crescut al gândurilor inuzuale, suspiciozitate și o mare dificultate în relaționarea socială) au dus la o mai mare valoare predictivă pozitivă [10].

Studiul PACE, sugerează că conversia la boală psihotică pe o perioadă de 6 luni este mai probabilă atunci când diagnosticul inițial este BLIPS decât APS și GRD.

Din punct de vedere evolutiv, există diferite urmări pentru pacienții la risc pentru psihoză: conversia la psihoză, recuperare simptomatică și stabilitate clinică a simptomelor prodromale.

Schlasser et al. 2011, a raportat că deși 30% din lotul UHR a dezvoltat psihoză în 2 ani, 30% au intrat în remisie, 30% au evidențiat recuperare funcțională limitată.

Non-convertorii continuă să afișeze o mare variabilitate de probleme psihiatrice și dificultăți funcționale în timp.

O mare parte experimentează tulburări non-psihotice DSM IV, pe axa I, cum ar fi tulburări anxioase și de dispoziție, care impun intervenția. Pacienții care întrunesc criteriile pentru prodrom se prezintă des cu comorbidități, mai ales anxietate, depresie, abuz de substanțe, simptome negative, dificultăți semnificative în performanța școlară, dificultăți de relaționare, retragere și izolare socială, disfuncții cognitive (QI, memoria verbală, fluența vorbiri, atenția, dificultăți în identificarea și expresia emoțiilor proprii, independent de scorul de inteligență, inadecvare socială și trăsături schizotipale [9]. Aceste afectări neuropsihologice au preexistat dar s-au agravat recent.

Un scor GAF de 50 sau mai puțin a fost asociat cu psihoză la follow-up la 12 luni [11,12].

EVALUAREA PRODROMULUI CU AJUTORUL INTERVIULUI STRUCTURAT PENTRU SINDROAMELE PRODROMALE (SIPS) ȘI SCALA SIMPTOMELOR PRODROMALE (COPS)

SIPS este un interviu structurat folosit pentru diagnosticul celor trei sindroame și poate fi considerat analogul Interviului Clinic Structurat pentru DSM IV (SCID).

Acest instrument a fost dezvoltat de Prevenția prin Managementul de Identificare a Riscului și Evaluare (PRIME), o echipă de cercetare a prodromului de la Universitatea Yale.

SIPS include SOPS, un Check-list pentru tulburarea Schizotipală de personalitate (APA 1994), un chestionar pentru istoricul familial și o versiune a Scalei de Evaluare Globală a Funcționării [13].

SIPS include, de asemenea, Criteriile sindroamelor prodromale (COPS) și o definiție operațională a debutului psihozei (POPS-Prezența sindromului psihotic). Ca parte a SIPS, COPS și POPS, sunt aplicate la informația despre simptomele pozitive a SOPS, Checklistului de tulburare de personalitate schizotipală și un chestionar de familie pentru a diagnostica un sindrom prodromal sau prezența psihozei. SOPS

cuprinde o scală de 19 itemi folosită pentru a măsura severitatea simptomelor prodromale [13].

BLIPS (Sindromul simptomelor scurte, intermitente și limitate) este definit de prezența simptomelor psihotice france, care au atins o intensitate psihotică în ultimele 3 luni și apar minim câteva minute pe zi, cu o frecvență de cel puțin o dată pe lună. Astfel, clinic, pacienții care întrunesc criteriile BLIPS par să experimenteze simptomatologia unei psihoze definite, cu debut recent, care sunt prezente inconstant și pentru perioade scurte de timp.

GRD (Riscul genetic și Sindromul de deteriorare) este definit prin risc genetic sub forma existenței unei rude de gradul I cu orice tulburare psihotică sau să întrunească personal criteriile pentru Tulburarea de personalitate schizotipală din DSM IV, împreună cu o scădere semnificativă în funcționare cu scăderea GAF cu minim 30% în ultimul an. Acest sindrom a fost introdus pentru a identifica indivizii care pot experimenta o fază prodromală care este caracterizată predominant de simptome negative, ceea ce poate duce la o scădere semnificativă în funcționalitate, măsurată prin scăderea scorului GAF.

Ultimul sindrom, și, în grupurile PRIME, cel mai frecvent întâlnit, este Sindromul simptomelor pozitive atenuate (APS). Acest sindrom este caracterizat prin evoluția sau înrăutățirea, în ultimul an, a simptomelor psihotice ușoare, sau atenuate, dar care nu au atins o intensitate psihotică și care au fost prezente cel puțin o dată pe săptămână în ultima lună. Caracteristicile simptomelor ușoare sau atenuate sunt cunoscute majorității clinicienilor, dar, în general, nu au fost centrul atenției, până în ultimii ani. Acești pacienți raportează că au experimentat precursori ai halucinațiilor, iluziilor, și tulburări în gândire, sub forma unui conținut bizar al gândirii, anomalii perceptuale, limbaj dezorganizat. Conținutul gândirii bizar în episodul atenuat, poate fi de tip grandios, paranoid, sau de alta natură și poate varia de la moderat la sever, dar nu de intensitate psihotică. Pacientul descrie faptul că alții ar putea să îi citească gândurile sau să îi prezică viitorul din visuri, fără a fi convins de acest lucru, insightul fiind prezent. Anomaliile perceptuale din sindromul APS, sunt experimentate cu o intensitate moderată până la severă, dar nu de o intensitate psihotică. Pacienții care experimentează asemenea simptome, pot raporta faptul că aud sunete sau voci care par a fi departe sau șoptite. De asemenea, experimentează schimbări perceptuale vagi cum ar fi faptul că văd culorile diferit, vad flash-uri de lumină, sau forme geometrice [13].

În final, datorită faptului că tulburările în gândire sunt experiențe subiective care sunt greu decelabile pentru a fi evaluate, SIPS măsoară această experiență prin limbajul dezorganizat. Clinic, aceste persoane, în timp, devin circumstanțiali sau tangențiali în discurs și folosesc fraze ciudate sau cuvinte bizare [13].

Prodromul are câteva similarități la nivel conceptual cu spectrul și alte tulburări schizofrenia-like, dar este categoric delimitată de acestea.

Structura prodromului este asemenea schizotipiei și schizotaxiei în care simptomele sunt mai moderate față de schizofrenia francă, dar diferă de acestea prin faptul că simptomele au un debut recent și sunt instabile și limitate.

Structura prodromului ar putea fi comparată cu conceptele din DSM IV de tulburări psihotice, care nu au fost prezente suficient de mult timp pentru a îndeplini criteriile pentru Schizofrenie sau Tulburare schizoafectivă. Aceste diagnostice DSM IV sunt Tulburarea psihotică nespecificată NOS, Tulburarea psihotică scurtă și Tulburarea schizofreniformă. Aceste concepte DSM IV nu se suprapun cu sindroamele prodromale APS sau GRD.

Unii pacienți care au o evoluție lentă a BLIPS definită de SIPS, pot să întrunească simultan criteriile pentru Tulburare schizofreniformă conform DSM IV. Pentru ca aceste două să se suprapună, simptomele intermitente scurte trebuie să fie prezente între 1 și 3 luni și să îndeplinească criteriile DSM V pentru Tulburarea schizofreniformă și de a fi prezente o perioadă semnificativă de timp [13].

Criteriile pentru instalarea episodului psihotic sunt cuprinse în POPS, parte a interviului SIPS.

POPS necesită ca unul sau mai multe simptome pozitive din SIPS să fie de intensitate psihotică și de asemenea, descrie criteriul de frecvență și durată a simptomelor psihotice [13].

CRITERIILE SINDROAMELOR PRODROMALE [10]

1. Sindromul simptomelor pozitive atenuate

- 1.1. Rata de severitate moderată (3), moderat severă (4) sau severă dar nu psihotică (5) la oricare din cele 5 simptomele pozitive SIPS.
- 1.2. Simptomele apar peste nivelul de severitate la o frecvență moderată pentru cel puțin o dată pe săptămână în ultima lună.
- 1.3. Simptomele trebuie să fi început în ultimul an, sau în prezent trebuie să întrunească cel

puțin cu un punct mai mult decât cu 12 luni înainte.

2. Sindromul de risc genetic și de deteriorare

- 2.1. Rudă de gradul I cu psihoză sau pacientul să întrunească criteriile DSM pentru Tulburare de personalitate de tip schizotipal.
- 2.2. 30% scădere a scorului GAF comparativ cu ultimul an și prezentă în ultima lună.

3. Sindrom psihotic scurt intermitent

- 3.1. Scor de 6 pe scala intensității psihozei la oricare dintre cele 5 simptome pozitive din SIPS
- 3.2. Simptomele sunt prezente cel puțin câteva minute pe zi cu o frecvență de cel puțin o dată pe lună
- 3.3. Simptomul trebuie să fi atins intensitate psihotică în ultimele 3 luni.
- 3.4. Simptomele nu sunt serios dezorganizate sau periculoase
- 3.5. Simptomele nu durează mai mult de o oră pe zi cu o frecvență medie de 4 zile pe săptămână, pe parcursul unei luni.

ÎMBUNĂȚĂȚIREA PROGNOSTICULUI PSIHOZEI PRIN COMBINAREA CRITERIILOR ULTRA-HIGH RISK CU SIMPTOMELE BAZICE

Deteriorarea cognitivă este considerată o componentă majoră a Schizofreniei. Schultze-Lutter, Joachim Klosterkötter, Stephan Ruhrmann au studiat dacă combinația între criteriile UHR și simptomele bazice și deteriorarea cognitivă (COGDIS) este superioară în predicția primului episod psihotic [14].

Deteriorarea cognitivă, definită prin testul de performanță neurocognitivă este o parte integrantă a evoluției psihozei, iar deficitul cognitiv este unul din cele 8 dimensiuni ale severității simptomului psihotic propus în DSM V (APA, 2013). Însă, dimensiunea cognitivă nu este considerat un criteriu UHR al psihozei [13].

Conceptul de simptome bazice se referă la faptul că subiecții pot avea modificări subtile ce rezultă din perturbările processing-ului informațional neuronal, care stau la baza dezvoltării psihozei din stadii foarte timpurii [15].

APS și/sau simptomele psihotice au fost considerate expresii psihopatologice finale sau „end phenomena”, ce se dezvoltă pe baza disfuncționalității sau a copingului insuficient [15].

Simptomele bazice sunt bazate predominant pe disfuncționalitatea cognitivă (COGDIS), și pot prezenta psihoza independent de criteriile UHR [7,8].

COGDIS apare frecvent împreună cu criteriile UHR (ASP și BLIPS) în grupurile cu risc [5]. O abordare prin combinația criteriilor UHR cu simptomele bazice (BS) poate îmbunătăți predicția psihozei [14].

Combinația dintre simptomele de UHR (mai ales APS) și disfuncționalitatea cognitivă (COGDIS) indică un risc mai crescut de conversie la psihoză decât prezența unui singur criteriu.

KlosterKötter și Schultze-Lutter, 2009, au propus un model în două etape, a unei stări de risc timpurii și a unei stări tardive, bazată pe conceptul de simptome bazice (BS) [7,12,15].

Faza inițială este definită de prezența criteriilor UHR de stare și BS și absența ABS sau BLIPS. Faza tardivă este definită prin APS și/sau BLIPS respectiv posibile BS ori criterii de stării tardive [14].

Cea de-a 3-a etapă, este reprezentată de psihoza francă [14].

În practica clinică, combinația dintre APS și perturbările autoexperimentate în modul normal de a gândi (BS cognitive) poate ameliora dificultățile raportate în identificarea APS și BLIPS la copii și adolescenți: rolul fanteziei și al prietenilor imaginari, influența din partea grupului de prieteni și/sau interpretarea neclară în privința modificărilor comportamentale. BS sunt subtile, experiențe subiective ce țin de impuls, afect, gândire, limbaj, percepție (corporală), acțiune motorie, funcții vegetative centrale și toleranță la stres. Pot apărea în oricare din etapele bolii, de la prodrom până la primul episod psihotic, de la prodrom la recădere, în faza reziduală și chiar în timpul episodului psihotic în sine.

Prin definiție, BS sunt diferite de ceea ce este considerat starea mentală normală. Fiind subiective, acestea rămân predominant private și aparente doar persoanei afectate. Sunt rar observate de alții, deși self-ul pacientului inițiază mecanisme de coping (inclusiv strategii de evitare și retragere socială) ca răspuns la faptul că BS ar putea fi observabile de către alții. Fiind experiențe proprii, BS diferă de simptomele negative, fiind înțelese ca deficite funcționale observabile de către alții. BS sunt de asemenea diferite de simptomele psihotice clare care sunt experimentate de către pacient ca fiind normale, reale. În contrast, BS sunt imediat recunoscute de către persoana afectată ca tulburări ale propriului proces mental. Insight-ul este păstrat și

faptul că ceva este în neregulă cu propria gândire, însa unele experiențe pot fi atât de noi și de ciudate încât rămân aproape inexplicabile. Persoana cu grad înalt de introspecție, mai rar întâlnită, poate fi în stare să înțeleagă ce se întâmplă, dar orice descriere detaliată a acestor experiențe necesită ajutor sub forma unor întrebări ghidate. Abilitatea de a experimenta BS cu insight și de a le face față se atenuează progresiv pe măsură ce boala avansează și apar simptomele psihotice, dar apar din nou în remisiune. Astfel, o evaluare a BS este adesea împiedicată de simptomele acute și/sau proeminente ale simptomelor psihotice [14].

Simptomele bazice asociate cu psihoza și alte observații proprii ale pacienților [15]:

- Interferența gândirii, gânduri ne semnificative care intervin, ce afectează capacitatea de a se concentra (“Nu mă pot abține să nu mă gândesc la alte lucruri, ceea ce mă distrage foarte tare”)
- Idei prevalente, idei obsesive, repetarea unor gânduri ne semnificative sau imagini mentale (“Trebuie întotdeauna să mă gândesc la ce tocmai am spus; nu pot să mă opresc din a mă gândi dacă am spus ceva greșit sau ce aș fi putut spune în plus, deși, nu cred că a fost ceva în neregulă cu ce am spus”)
- Tensiunea intrapsihică, caracterizată printr-un haos de gânduri fără legătură (“daca sunt stresat, mintea mea devine haotică și nu mai pot gândi limpede, prea multe gânduri apar în același timp”)
- Blocaje ale gândirii, cu sau fără intruziune a unui gând nou, include de asemenea, o pierdere bruscă a șirului gândirii (“câteodată, gândurile mele se opresc, dispar brusc, ca și cum ar fi înlăturate de ceva”)
- Tulburare a limbajului receptiv, paralizia imediată a înțelegerii unor cuvinte/propoziții simple, citite sau auzite, ce poate duce la abandonul cititului sau evitarea unor conversații (“Se întâmplă des să nu înțeleg sensul cuvintelor comune pe care le citesc”)
- Tulburare a limbajului expresiv, ce constă în exprimarea unor cuvinte, câteodată resimțită ca o reducere a vocabularului activ (“câteodată cred că limba mea maternă este defapt a doua limbă cunoscută, ca și cum nu știu românește foarte bine, pentru că am dificultăți în a mă exprima; uit cuvintele”)
- Tulburări în gândirea abstractă, un exemplu de simptom bazal poate fi observat atunci când cerem pacientului să explice unele “zicale” sau proverbe: (“Câteodată, sunt în dificultate dacă un anumit obiect sau lucru, este folosit ca o metaforă pentru ceva mai general și abstract”)

- Inabilitatea de a diviza atenția între sarcini simple, simultane, care în mod normal nu ar necesita divizarea atenției (“a face două lucruri deodată, a devenit imposibil chiar și pentru cele mai simple lucruri. Trebuie să mă concentrez mereu pe câte un lucru, de exemplu când prepar un sandwich, nu pot să mă uit și la un film în același timp”)
- Captarea atenției de către detalii din câmpul vizual ce menține atenția (“câteodată, un obiect pare că iese în evidență fața de alte obiecte. Îl privesc fix. Parcă sunt vrăjtit, chiar dacă eu nu vreau să mă uit la el”)
- Scăderea abilității de a face diferența între percepție și idei, amintiri adevărate sau fantezii (M-am gândit la bunicii mei. Apoi, un lucru straniu s-a întâmplat: nu îmi mai puteam aminti dacă i-am cunoscut pe bunicii mei, au fost reali, sau dacă sunt doar în imaginația mea. I-am inventat?)
- Idei instabile de referință cu insight („Când ascultam radioul, ideea că versurile au un înțeles anume pentru mine a apărut dintr-o dată în mintea mea. Bineînțeles că am știut imediat că este doar imaginația mea. A fost ciudat. Nu a trebuit să mă gândesc de două ori ca să îmi dau seama de asta.”)
- Derealizare, scăderea conexiunii emoționale cu mediul (“Câteodata, mă simt deconectat de lumea din jurul meu, ca și cum aș fi sub un perete de sticlă”)
- Tulburări ale percepției vizuale sau acustice, cu insight. Spre deosebire de halucinațiile sau percepția de tip schizotipal, simptomele bazice ce țin de percepție nu sunt văzute ca fiind reale dar sunt imediat recunoscute ca o problemă senzorială sau subiectivă. Recunoașterea faptului că este o percepție greșită, de exemplu, culoarea greșită, forma distorsionată sau schimbarea calității/intensității sunetului, că aceste lucruri nu fac parte din lumea reală, este imediată și categorică. (“Oamenii s-au schimbat dintr-o dată și au avut culori diferite la păr”).

CORELAȚII CLINICE ÎNTRE APS ȘI COGDIS

MC Glashan și Hoffman au propus două tipuri de corelații: debut precoce al bolii, care a fost asociat cu durată scurtă a prodromului, risc crescut de cronicizare și nivel înalt de dezorganizare, în timp ce un debut mai tardiv al bolii a fost corelat cu un prodrom de lungă durată, risc scăzut de cronicizare, iluzii paranoide sistematice, organizate.

Studiile au arătat trei categorii distincte de durată a prodromului. Mc Glashan și Hoffman au descoperit,

la unii pacienți, o durată a prodromului de peste 10 ani. Captivarea atenției prin detalii a avut cea mai mare pondere în durata lungă a grupurilor. Frecvent, a fost raportată o hipersensibilitate la lumină sau la diverși stimuli optici, în grupul de prodrom cu durată lungă, ceea ce poate fi interpretată ca o atenție neadekvată în anumite aspecte ale unor stimuli vizuali cum ar fi luminozitatea.

Simptomele bazice au un caracter tranzitor și sunt percepute conștient. Capacitatea de a compensa conștient aceste tulburări experimentate de către pacient, poate explica durata lungă a prodromului din acest grup.

Atenția selectivă este deficitară și este experimentată de sine ca fiind o hiperdistractibilitate. O scădere a percepției asupra amintirilor stocate în memorie, poate fi cauza schimbării percepției față de alții [16].

Tensiunea intrapsihică a fost o caracteristică principală în grupul prodromului cu durată lungă. Această tensiune formată din diferite gânduri este controlată conștient.

Grupul cu prodrom de durată scurtă, a fost caracterizat prin tulburări ale limbajului receptiv și ale percepției, a intensității stimulilor acustici și derealizare.

În derealizare, acest lucru poate include, de asemenea, și dimensiunea afectivă a experiențelor din trecut, necesare pentru a simți percepțiile noi ca fiind familiare și reale [16].

Tulburările limbajului receptiv sunt definite de către pacient ca fiind deseori tranzitorii și caracterizate prin dificultatea de a înțelege sau a recunoaște înțelesul cuvintelor uzuale, grupurilor de cuvinte sau propozițiilor, atunci când citesc sau îi ascultă pe ceilalți. Această tulburare a fost caracteristică grupului cu durată scurtă și medie [16].

GHIDURILE EPA DE DETECȚIE PRECOCE A STĂRILOR DE RISC CRESCUT PENTRU PSIHOZĂ [17]

Aproximativ 10-15% dintre psihoze sunt cu debut precoce (EOP), manifestându-se înaintea vârstei de 18 ani și aproximativ 1-3% sunt cu debut foarte precoce (VEOP) cu debut înaintea vârstei de 13 ani. Ca urmare a episodului psihotic, simptomele negative tind să persiste și sunt asociate cu declin cognitiv și dizabilități psihice [17].

Starea de risc clinic crescut pentru psihoză (CHR)

În prezent, sunt două abordări complementare a caracterizării statusului de CHR: Ultra high risk și criteriul simptomelor bazice [17].

Detecția precoce a psihozei la copii și adolescenți (EOP)

Având în vedere faptul că a fost raportat un debut ușor diferit a EOP și a tabloului clinic, comparativ cu psihoza la adulți, detecția precoce la copii și adolescenți se poate confrunta cu provocări adiționale. Acest lucru este bazat pe primele raporturi referitoare la conversie la adolescenții cu vârste între 12 și 18 ani, ce indică faptul că timpul până la apariție a conversiei poate fi mai lung și, în consecință, rata de conversie la primii ani de follow-up de la prima evaluare a riscului poate fi mai mică. Mai mult decât atât, studii recente au raportat o prevalență crescută de simptome psihotice atenuate, mai ales a halucinațiilor în rândul copiilor și adolescenților tineri, ce pare că scade o dată cu vârsta, și se remite spontan în aproximativ ¾ din cazuri [17].

Studii recente, au pus în discuție faptul că o evaluare combinată a UHR și a criteriului de BS, mai ales COGDIS, a fost mai avantajos în evaluarea și identificarea CHR [17,18,19].

RECOMANDĂRI PROPUSE DE GHIDURILE EUROPENE [17]

Recomandarea 1:

- Cel puțin un simptom psihotic atenuat:
 1. Conținut al gândirii straniu sau idei delirante cu insight parțial prezent, inclusiv idei senzitiv-relaționale, care nu sunt imediat recunoscute,
 2. Tulburări de percepție, halucinații, cu insight parțial prezent,
 3. Dezorganizare în comunicare sau în limbaj, dar care poate fi încă înțeles și răspunde la interviu structurat, ce întrunește criteriile adiționale ale SIPS sau CAARMS.
- Cel puțin oricare două experiențe proprii și simptome de bază realizate de către self:
 1. Gânduri intruzive complet ne semnificative ce interferează cu conținutul gândirii,
 2. Baraj mental ce nu se explică prin lipsa de concentrare sau atenție,
 3. Tensiune intrapsihică dată de idei și gânduri ce nu au legătură cu subiectul de discuție,
 - 4, 5. Tulburări ale limbajului receptiv sau expresiv în folosirea limbii materne,
 6. Incapacitatea de a-și diviza atenția între sarcini ca de exemplu, pregătirea unui sandwich și vorbitul cu o persoană în același timp,
 7. Tulburare în recunoașterea imediată și înțelegerea oricarei noțiuni abstracte, fraze/ conținuturi

figurative sau simbolice,

8. Experiențe subiective senzitiv-relaționale care sunt imediat corectate de către cogniție,
9. Captarea atenției pentru diferite detalii ne semnificative din câmpul vizual, ce blochează distribuția atenției pe stimuli mai importanți, fapt ce nu a fost prezent în ceea ce pacientul consideră ca fiind starea lui/ei premorbidă, au apărut cel puțin săptămânal, de o perioadă de timp în ultimele 3 luni și nu sunt un efect al consumului de droguri,
- Cel puțin unul dintre următoarele simptome psihotice tranzitorii: iluzii, halucinații, tulburare de gândire formal ce întrunesc criteriile adiționale SIPS sau CAARMS.

Recomandarea 2

EPA consideră că un risc genetic înalt de psihoză prin antecedente herecolaterale de psihoză la cel puțin o rudă de sânge de gradul I nu ar trebui să fie folosit ca singur indicator clinic de CHR, chiar și cu deficite funcționale și probleme mentale. Ar trebui privit ca un factor de risc general ce indică un risc crescut de UHR pentru psihoză ce trebuie să fie luat în considerare la pacienții ce întrunesc criteriile CHR de mai sus. Pacienții care nu prezintă criteriile CHR de mai sus, dar cu un risc genetic și alte probleme mentale ar trebui să fie încurajați să se prezinte la o evaluare pentru a exclude CHR.

Recomandarea 3

EPA consideră că un declin ocupațional semnificativ și/sau funcțional nu ar trebui să fie un criteriu obligatoriu. Totuși, ar trebui considerat un indicator de risc imediat al conversiei și pacienții CHR cu declin funcțional semnificativ ar trebui considerați ca având o nevoie crescută de tratament.

Recomandarea 4

EPA consideră că, criteriile CHR de mai sus, ar trebui aplicate la persoane care sunt în evidență cu tulburări mentale și cer ajutorul, sau persoanelor care doresc clarificări în legătură cu riscul prezent datorită vulnerabilității genetice pentru psihoză.

Orice screening din practică, a altor persoane, nu este susținut de dovezi științifice.

Recomandarea 5

EPA consideră că criteriile CHR de mai sus ar trebui folosite și comunicate cu foarte mare grijă la copii și adolescenții tineri care ar trebui, fără excepție, să fie monitorizați și evaluați (Schmidt SJ et al). În adolescența tardivă totuși, criteriile CHR pot fi aplicate în același mod ca la adulți.

Recomandarea 6

EPA consideră că un specialist instruit (psihiatru, psiholog clinician sau alt profesionist în domeniul sănătății) cu experiența suficientă în CHR, ar trebui să facă evaluarea. Dacă acest lucru nu este posibil, clinicianul responsabil ar trebui să consulte un specialist pregătit corespunzător, și serviciile de detecție precoce ar trebui să fie pregătite pentru a da un astfel de sfat, în timpul orelor de consultații. Prezentările de caz, alături de experți în domeniu în detectarea precoce a psihozei sunt recomandate pentru specialiștii din domeniul de sănătate.

*

**

In this article we review the research literature on the prodrome to psychosis based on studies of individuals who meet clinical high risk criteria [1].

Retrospective and prospective studies have shown that the prodrome can last from months to years prior to the clinical onset of psychotic symptoms [2].

By definition, prodromal symptoms are subclinical manifestations of the perceptual, ideational and behavioral symptoms of psychosis.

In this research literature, these syndromes are referred to as CHR (Clinical High Risk), UHR (Ultra high Risk), ARMS (At risk mental state) or Prodrome [1,3]. An "Attenuated Psychosis Syndrome" is included in section 3 of DSM V to encourage further study and diagnostic consideration. A UHR criteria have been defined to prospectively identify people in this prodromal phase.

The psychosis prodrome, or a period of clinical and functional decline leading up to acute psychosis, offers a unique opportunity for identifying mechanism of psychosis onset and testing early intervention strategies [1].

Prodrome in clinical medicine refers to the early symptoms and signs of illness preceding the characteristic manifestations. The widely accepted definition of prodrome was given by Keith and Mathews in 1991 as a "heterogenous group of behaviors temporally related to the onset of psychosis" [4].

This prodromal phase should also be compared to the DSM-IV concept of fully psychotic disorders that have not been present for long enough to meet the criteria for schizophrenia or schizoaffective disorder. These DSM-IV concepts are psychotic disorders not

Sindromul riscului prodromal în psihoză, este un diagnostic de tranziție ce este utilizat pentru o perioadă limitată de timp, ce va fi înlocuit ulterior cu un alt diagnostic DSM.

Conceptul de diagnostic de tranziție are multe în comun cu stadializarea tulburărilor psihotice pentru a aborda o perspectivă developmentală în clasificarea tulburărilor.

Diagnosticul din DSM V pentru sindromul de risc prodromal este susținut de dovezile de validare prezentate în acest material.

otherwise specified, brief psychotic disorders and schizophreniform disorders.

Two concepts of early detection of patients at risk of psychosis are the focus of this current research: the UHR criteria and the basic symptom approach [5].

Most studies indicate that the URH criteria (attenuated positive symptoms-APS, brief intermittent limited psychotic symptoms-BLIPS), or a combination of genetic risk indicators and recent functional deterioration-GRDS) reported a transition rate to psychosis of 35% to 54% within 12 months [3]. Further analyses resulted in a second basic symptom criterion based on 9 cognitive disturbances (COGDIS) that was associated with a transition rate to psychosis of 23,9% at 12 months and 46,3% at 24 months [5].

The UHR approach consists of 3 alternative criteria:

- Attenuated positive symptom-APSS were defined by at least one of the following symptoms with a moderate to severe but not psychotic (3-5) SIPS score appearing several times per week for at least 3 months: unusual thought content, delusional ideas, suspiciousness, persecutory ideas, grandiosity, perceptual abnormalities, hallucinations, disorganized communication and odd behavior or appearance.
- Brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) were defined by hallucinations, delusions or formal thought disorders that occurred within the last 3 months resolved spontaneously within 1 week scored as severe and psychotic (score of 6) on the SIPS, and scored as at least moderate on the Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS)

- Genetic risk and functional deterioration (GRD) were defined by: a 30%, or greater, reduction in score on the modified version of the Global Assessment of Functioning Scale (GAF-M) for at least 1 month within the previous year compared with the highest level of previous functioning and having a first or second degree relative with a history of any DSM-IV psychotic disorder or having a DSM-IV schizotypal personality disorder [5].

Assesing the prodrome, MC Gorry and Yung in Mellbourne, Australia, were the first reaserchers to define putative risk criteria for psychosis.

MC Glashan and Miller in the United States developed the Stuctured Interview of Prodrome Symptoms (SIPS). Reserches in Germany have proposed an alternative approach for identifying individuals at clinical risk for psychosis based on the concept of basic symptoms with the Bonn Scale for the Assesment of Basic Symptoms (BSABS) [6,7,8].

Several cohort studies and clinical trials have reported on demographic, clinical and other predictors of conversion (EPOS - European Prediction of Psychosis Study; PACE - Personal Assesment and Crisis Evaluation); EDIE - Early Detection and Intervantion of Psychosis Study; NAPLS - North American Prodromal Longitudinal Study).

The most well replicated finding is the relationship of baseline-attenuated positive symptom severity with psychosis onset, whether this is measured by PANSS, CAARMS or SIPS [9].

NAPLS and EPOS reported that unusual thought content, suspicion/paranoia and bizarre thinking/ a disorganization syndrome feature predicted conversion.

PACE and NAPLS reported negative symptoms, low functioning as measured by changes in GAF scores predicted conversion.

In the Dutch Prediction of Psychosis Study, it has been established an individualized estimator using instruments yielding data of neuropsychology, simptomatology, environmental factors, premorbid adjustment and neurophysiology.

The EPOS introduced a prognostic index based on a 6-variable prediction model including global functioning within the previous year.

In the NAPLS, a combination of 3 baseline variables (genetic risk with recent functional decline, higher levels of unusual thoughts or suspiciousness

and more severe social impairment) resulted in a marked increase of the positive predictive power [10].

PACE study suggest that conversion to psychotic illness over six monthts is most likely when initial diagnosis is BLIPS followed by APSS and GRD.

Several different outcomes are possible in patients at risk for psychosis: conversion to psychosis, asymptomatic recovery and slable presentation of prodromal symptoms. Schlasser et al 2011, reported that although 30% of their UHR sample developed psychosis within two years (30% experienced remission, 30% evidenced limited functional recovery).

The nonconverters continue to display a range of psychiatric problems and functional difficulties over time. Many experience nonpsychotic DSM IV Axis I conditions such as mood and anxiety disorders that warrant intervention.

The pacients who meet the criteria for prodrome often present with comorbide diagnoses, in particular anxiety, depression, substance abuse disorders, negative symptoms, significant impairments in academic performance and difficulties with interpersonal relationships, social withdrawal and isolation, cognitive impairment (verbal IQ, verbal memory and fluency and attention, difficulties in identifying and verbalizing their own emotions, independent of intelligence scores, social inadequancy and schizotypal traits [9].

These problems have been present for some time but recently worsened. A GAF score of 50 or below at baseline was associated with psychosis at 12 months follow-up [11,12].

PRODROMAL ASSESSMENT WITH THE STRUCTURED INTERVIEW FOR PRODROMAL SYNDROMES(SIPS) AND THE SCALE OF PRODROMAL SYMPTOMS (COPS)

The SIPS is a structured diagnostic interview used to diagnose the three prodromal syndromes and may be thought of as analogous to the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID).

This instrument was developed by the Prevention Through Risk Identification Management, an Evaluation (PRIME) prodromal research team in Yale University.

The SIPS includes the SOPS, the Schizotypal Personality Disorder Checklist (APA 1994), a family

history questionnaire and a well anchored version of the Global Assessment of Functioning scale [13].

The SIPS also includes operational definitions of the three prodromal syndromes (the Criteria of Prodromal Syndromes [COPS]) and an operational definition of psychosis onset (Presence of Psychotic Syndrome [POPS]). As part of the SIPS, the COPS and the POPS are applied to the information from the positive symptoms of the SOPS, the Schizotypal Personality Disorder Checklist, and the family history questionnaire to diagnose a prodromal syndrome or the presence of psychosis. The SOPS is a 19-item scale designed to measure the severity of prodromal symptoms [13].

The Brief Intermittent Psychotic Symptom syndrome (BIPS) is defined by the experience of frankly psychotic symptoms that do not meet POPS criteria, have reached a psychotic level of intensity only within the past 3 months, and occur at least several minutes per day at a frequency of at least once per month. Thus, clinically, people meeting the BIPS criteria would appear to be experiencing frankly psychotic symptoms of recent onset that are present infrequently and for short periods of time. The Genetic Risk and Deterioration syndrome (GRD) is defined by having a genetic risk, in the form of a first degree relative with any psychotic disorder, or personally meeting the DSM-IV criteria for schizotypal personality disorder, as well as having a significant drop in functioning as defined by a GAF drop of 30 percent or more over the past year. This syndrome was included in part to capture individuals who may be experiencing a prodromal phase that is predominantly characterized by negative symptoms, which we expect will be reflected in the significant drop in functioning as measured by the GAF. The final syndrome, and in the PRIME samples by far the most frequent of the three, is the Attenuated Positive Symptom syndrome (APS). This syndrome is characterized by the development or worsening within the past year of mild or attenuated psychotic symptoms that have not yet reached a psychotic level of intensity and have been present at least once per week in the past month. The characteristics of mild or attenuated positive symptoms are familiar to most clinicians but have generally not been the focus of sustained investigative attention until recent years. These patients report experiencing the precursors to delusions, hallucinations, and thought disorder

in the form of unusual thought content, perceptual abnormalities, and disorganized speech. Unusual thought content in the attenuated realm can be of a paranoid, grandiose, or other nature and may range from mild to severe but not to psychotic. Clinical examples of this type of symptom include patient reports of considering the possibility, but clearly not believing, that others might be able to read their minds, that they might be able to read others' minds, or that they might be able to predict or determine the future from dreams. One of the key determinants of a symptom being considered attenuated and not at a fully psychotic level of intensity is the lack of conviction regarding the externally generated, "real" nature of the symptom as well as the maintenance of insight regarding the sense that the experience is, in fact, a symptom [13].

Perceptual abnormalities in the attenuated realm can equally be experienced at a mild to a severe but not at a psychotic level of intensity. Patients experiencing such symptoms can report hearing odd noises, such as banging or clicking or ringing; dogs barking when there is no animal present; or their name being called when no one has called them. More severe but still attenuated symptoms have been described as hearing sounds or voices that seem far away or mumbled. People also report experiencing vague perceptual changes such as seeing colors differently, seeing flashes of light, or seeing geometric shapes [13].

Finally, because thought disorder is a subjective experience that is difficult for the observer to assess, the SIPS measures this experience through disorganized speech. Clinically, we look for people who over time have become circumstantial or tangential in their speech, who are using odd words or unusual phrases, or who otherwise are beginning to have difficulty getting the point across [13].

The prodrome has some similarity on a conceptual basis to "spectrum" and other schizophrenia-related constructs but is sharply distinguished from them.

The prodrome construct is like schizotypy and schizotaxia in that symptoms are milder than in frank schizophrenia but differs from them in that symptoms are of relatively recent origin and escalating in severity rather than being stable and enduring. The prodrome construct is similar to the concept of "children at risk" in sharing heightened risk for future progression to schizophrenia but differs in requiring that the state be symptomatic, in not requiring that

family history of schizophrenia be present, and in connoting greater imminence of risk. The prodrome construct should also be compared and contrasted with DSM-IV conceptualizations of fully psychotic disorders that have not been present long enough to meet criteria for schizophrenia or schizoaffective disorder. These DSM-IV concepts are psychotic disorder not otherwise specified (NOS), brief psychotic disorder, and schizophreniform disorder. These DSM-IV concepts do not overlap with the APS or GRD prodromal syndromes. However, some patients who are late in the course of the BIPS prodromal syndrome as defined by the SIPS could simultaneously meet criteria for early DSM-IV schizophreniform disorder. For this overlap to occur, the brief intermittent psychotic symptoms would have to have been present between 1 and 3 months and also meet DSM-FV schizophreniform disorder criteria of being present "a significant portion of the time [13].

The criteria for onset of frank psychosis used are the POPS criteria, part of the SIPS interview.

The POPS requires that one or more of the positive items from the SOPS be scored at a psychotic level of intensity and also describes psychotic symptom frequency and duration criteria [13].

CRITERIA OF PRODROMAL SYNDROMES [10]

1. Attenuated Positive Symptom Syndrome

- 1.1. Severity rating of moderate (3), moderately severe (4), or severe but not psychotic (5) on any one of the 5 SIPS positive symptoms
- 1.2. Symptom occurs at above severity level at an average frequency of at least once per week in the past month
- 1.3. Symptom must have begun in the past year or currently rates at least one scale point higher than rated 12 months previously

2. Genetic Risk and Deterioration Syndrome

- 2.1. First-degree relative with psychosis or patient with schizotypal personality disorder
- 2.2. 30% drop in Global Assessment of Functioning score compared with that 1 year ago, sustained over the past month

3. Brief Intermittent Psychotic Syndrome

- 3.1. Severity rating of psychotic intensity (6) on any one of the 5 SIPS positive symptoms
- 3.2. Symptom is present at least several minutes

per day at a frequency of at least once per month

- 3.3. Symptom must have reached a psychotic intensity in the past 3 months
- 3.4. Symptom is not seriously disorganizing or dangerous
- 3.5. Symptom does not last for more than 1 hour per day at an average frequency of 4 days per week, over 1 month

IMPROVING THE CLINICAL PREDICTION OF PSYCHOSIS BY COMBINING ULTRA HIGH RISK CRITERIA AND COGNITIVE BASIC SYMPTOMS

Cognitive impairments are regarded as a core component of Schizophrenia. Franke Schultze-Lutter, Joachim Klosterkötter, Stephan Ruhrmann studied whether the combination of symptomatic UHR criteria and the basic symptom criterion "cognitive disturbances" (COGDIS) is superior in predicting first episode psychosis [14].

Cognitive impairment as defined by deficient neurocognitive test performance is integral to the development of psychosis and "impaired cognition" is one of the eight dimensions of psychotic symptom severity" proposed in DMS-V (APA, 2013). Yet, the cognitive dimension is not considered in ultra-high risk (UHR) criteria of psychosis [13].

BS concept refers to the idea that subjects may notice subtle changes which result from the disturbances in neural information processing that underlie the development of psychosis at very early stages, have been regarded as closely related to neurobiology [15].

Subsequently occurring APS and/or psychotic symptoms have been considered final psychopathological expressions or "end phenomena", which develop on the basis of dysfunctional or insufficient coping [15].

BS criteria are based predominantly on cognitive disturbances (COGDIS), predicts future psychosis well, independent of UHR [7,8].

COGDIS frequently co-occurs with symptomatic UHR criteria (APS and BLIPS) in at risk samples [5]. A combined UHR and BS approach may improve the prediction of psychosis [14].

The combination of symptomatic UHR criteria (mainly APS) and self-reported cognitive

disturbance (COGDIS) indicate a higher risk for conversion to psychosis than the singular presence of either criterion.

Klosterkötter and Schultze-Lutter, 2009, proposed two-stage model of an “early” and “late” at risk state, based on the BS concept [7,12,15].

Early stage is defined by the presence of the UHR trait-state criterion and or BS criteria and the absence of APS and BLIPS. The late stage is defined by APS and/or BLIPS irrespective of possible BS or trait-state criteria. In the third stage is frank psychosis [14].

In the clinical practice, the combination of APS with self-experienced changes in one’s normal mode of thinking (cognitive BS) might ameliorate difficulties reported in the identification of APS and BLIPS in children and adolescents: the role of fantasy and imaginary friends, peer group influences and/or the unclear interpretation of observable behavioral changes.

BS are subtle, subjectively experienced subclinical disturbances in drive, affect, thinking, speech, body perception, motor action, central vegetative functions and stress tolerance. They can occur and have been reported in every stage of the illness, ie, in the prodrome to the first psychotic episode, in prodroms to relapse, in residual states and even during psychotic episodes per se.

By definition, BS are different from what is considered to be one’s normal “mental” self. Being subjective, they remain predominantly private and apparent only to the affected person. They are rarely observable to others although a patient’s self-initiated coping strategies (including avoidance strategies and social withdrawal) in response to his/her BS may be recognizable to others. Being self-experiences, BS differ from negative symptoms as they are currently understood, ie, as functional deficits observable to others. BS are also distinct from frank psychotic symptoms that are experienced by the patient as real, normal thinking, and feeling. In contrast, BS are spontaneously and immediately recognized by the affected person as disturbances of his/her own (mental) processes. Insight that something is wrong with one’s thinking is present, yet some experiences might be so new and strange that they remain nearly inexplicable. The rare, highly introspective person may be able to articulate what is happening, but any detailed description of these experiences usually

requires help in the form of guided questioning. The ability to experience BS with insight and to cope with them often attenuates with progressive illness and emerging psychotic symptoms but is restored upon remission. Thus, an evaluation of BS is often hindered by acute and/or prominent psychotic symptoms [14].

Cognitive and Perceptual Basic Symptoms Associated With Psychosis and Prototypic Self-observations by Patients [15]

- Thought interference, ie, an intrusion of completely insignificant thoughts hindering concentration/ thinking (“I can’t help thinking about other things, which is very distracting.”)
- Thought perseveration, ie, an obsessive like repetition of insignificant thoughts or mental images (“I always have to mull over what I just said. I can’t stop thinking about what I might have said wrong or what I could have added although I really don’t think that anything was wrong with what I said.”)
- Thought pressure, ie, a self-reported “chaos” of unrelated thoughts (“If I am stressed out my mind gets chaotic and I have great problems thinking straight. Too many thoughts come up at once.”)
- Thought blockages either with or without intrusion of a new thought also includes a sudden loss of the thread or train of thoughts (“Sometimes my thoughts just stop, are suddenly gone, like being cut off.”)
- Disturbance of receptive language, ie, paralysis in the immediate comprehension of simple words/ sentences, either read or heard, that can result in giving up reading or avoiding conversations (“I often can’t get the meaning of common words when I am reading.”)
- Disturbance of expressive speech, ie, problems in producing appropriate words, sometimes also experienced as a reduction in active vocabulary (“Sometimes I think it must appear as if English were really my second language, like I don’t know English very well because I have difficulties expressing myself. I forget the words.”)
- Disturbances of abstract thinking, ie, an unusual basic symptom seen when asking the patient to explain sayings or idioms (“Sometimes I get puzzled if a certain object or event only stands as a metaphor for some more general, abstract or philosophical meaning.”)

- Inability to divide attention between simultaneous nondemanding tasks that each draw primarily upon a different sense that would not usually require a switching of attention (“Doing two things at once has become impossible even with the simplest things. I always have to concentrate on one thing at a time, like if I prepare a sandwich, I cannot do anything else, like watch a film.”)
- Captivation of attention by details of the visual field that catches and holds the look (“Sometimes an object really seems to stand out from the rest of what I see. My eyes then fix on it. It's like being spellbound, even though I don't want to look at it at all.”)
- Decreased ability to discriminate between perception and ideas, true memories and fantasies (“I thought about my grandparents. Then a weird thing happened: I couldn't remember if knew my grandparents properly, if they were real or if they were just in my imagination. Did I know them, or had I made them up?”)
- Unstable ideas of reference with insight (“When I was listening to the radio the idea that the lyrics had some special meaning for me suddenly popped up into my head. Of course I knew straight away that it was just my imagination, a kind of weird thing. I did not have to think twice about it to know that.”)
- Derealization, ie, a decreased emotional and gestalt connection with the environment (“Sometimes, I feel disconnected from the world around me, like I'm under a glass cover.”)
- Visual or acoustic perceptual disturbances with insight. Unlike hallucinations or schizotypal perceptual distortions, basic symptom perceptual observations are not regarded as real but are immediately recognized as a sensory or subjective problem. The knowledge that the misperception, eg, a wrong coloring, distorted shape or changed sound quality/intensity, has no counterpart in the real world is immediate and unquestioned (“People suddenly seemed changed and had different hair colors.”).

CLINICAL CORELATIONS BETWEEN APS AND COGDIS

Mc Glashan and Hoffman proposed 2 kinds of correlation: earlier onset of the illness was associated with short duration of the prodrome, high risk of

chronicity and prominent disorganization symptoms whereas later onset of the illness was linked to long prodrome duration, low risk of chronicity and predominantly organized systematic and paranoid delusions. Studies have showed three distinct categories of prodromes duration. Mc Glashan and Hoffman have discovered at some patients a prodrome duration of over ten years.

The captivation of attention by details had the highest weight in the long duration of groups. Such experiences were observed by Matussek and Conrad and were interpreted as a breakdown in the Gestalt perception. The frequently reported “hypersensitivity to light or certain optic stimuli” in the long prodrome groups could be interpreted as an inappropriate focusing on certain general aspects of visual stimuli such as brightness.

Basic symptoms have mainly transient character and are perceived consciously. This capability to consciously compensate for the self-experienced disturbances could explain the long duration of the prodrome in this group.

Selective attention is deficient, which is self-experienced as hyperdistractibility. A decreased guidance of perception by stored memories could also account for the “changes in the perception of others” [16].

Thought pressure “was a main psychopathological characteristic in the long duration group”. This pressure of unrelated thoughts is controlled consciously. The short duration group was described by disturbances of receptive language and of the perception of the intensity quality of acoustic stimuli and derealization. In derealization, this may also include the affective dimension of past experiences necessary to make new perceptions feel familiar and real.

The disturbance of receptive language is defined as a self-reported often transient of partial difficulty to comprehend and recognize the meaning of common words, word sequences or sentences when reading or listening to others. This disturbance was a main characteristic of the short and medium duration group [16].

EPA GUIDANCE ON THE EARLY DETECTION OF CLINICAL HIGH RISK STATES OF PSYCHOSIS

Approximately 10-15% of all psychoses are early-onset psychoses (EOP) manifesting before

the age of 18 and approximately 1-3% are very early onset psychoses. (VEOP) with an onset before the age of 13. Following psychotic episodes, negative symptoms commonly persist, and are associated with cognitive impairments and psychological disabilities [17].

The clinical high risk state (CHR) of psychosis

Currently, there are two complementary approaches to the characterization of the CHR state on psychoses: the ultra high risk (UHR) and the basic symptoms criteria [17].

Early detection of psychoses in children and adolescents

Since EOP were reported to present a slightly different onset and clinical picture compared to adult-onset psychoses, early detection in children and adolescents might be confronted with additional challenges. This is supported by first reports on conversion rates in adolescents risk samples between age 12 and 18, indicating that lag time to conversion might be longer and, consequently, conversion rates to the first years following initial risk assessment might be lower. Furthermore, recent studies reported high prevalence rates of attenuated psychotic symptoms, in particular of hallucinations, in children and young adolescents, which seem to decrease with age and to remit spontaneously in about three quarters of cases [17].

Recent studies have suggested that the combined assessment of UHR and BS criteria, especially COGDIS was advantageous to their exclusive assessment in identifying an CHR [17,18,19].

PROPOSED RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN GUIDANCE PROJECT [17]

Recommendation 1

- At least any one attenuated psychotic symptom:
 1. unusual thought contents or delusional ideas not held with full conviction, including ideas of reference not immediately rectified by cognition,
 2. perceptual aberrations or hallucination with remaining insight, or
 3. disorganized communication or speech that is still comprehensible and responds to structuring in the interview that meets the additional requirements of either SIPS or early CAARMS

- At least any two self-experienced and self-reported cognitive basic symptoms rated irrespective of their appearance in the interview:
 1. interference of completely insignificant thought contents,
 2. blockage of thoughts not explained by lack of concentration or attention,
 3. thought pressure by thoughts unrelated to a common topic,
 - 4,5. disturbances of receptive or expressive speech in everyday use of native language,
 6. inability to divide attention between tasks relating to different senses and generally not requiring full attention each such as making a sandwich and talking to someone,
 7. disturbance in the immediate recognition and understanding of any kind of abstract, figurative or symbolic phrases or contents,
 8. subjective experience of self-reference that are almost immediately rectified by cognition, and
 9. captivation of attention by insignificant details of the visual field that impairs paying attention to more relevant stimuli) that have not been present in what the patient considers his/her premorbid stage, have occurred at least on a weekly basis for some time in the past 3 months and are not an effect of drug use;
- At least any one transient psychotic symptom: delusion, hallucination, formal thought disorder) that meets the additional requirements of either SIPS or early CAARMS.

Recommendation 2

The EPA considers that a genetically increased risk of psychosis by a positive family history of psychosis in at least one first-degree biological relative should not be used as a clinical indicator of a CHR on its own, even if accompanied by functional deficits and mental problems. Rather, it should be regarded as a general risk factor indicating an already increased pre-CHR assessment risk for psychosis that should be taken into account in patients meeting the above CHR criteria. Patients not presenting the above CHR criteria but a genetic risk and other mental problems should however be encouraged to present again for a CHR assessment should they note the onset of mental problems resembling CHR symptoms.

Recommendation 3

The EPA considers that a significant decline in occupational and/or social functioning (and,

relatedly, in productivity) should not be an obligate requirement in the above CHR criteria for the lack of evidence for an improvement of prediction by this addition. However, it should be considered as an indication of an imminence of risk of conversion and CHR patients with a significant functional decline should be considered at high need for treatment.

Recommendation 4

The EPA considers that the above CHR criteria should only be applied in persons already distressed by mental problems and seeking help for them or persons seeking clarification of their current risk for a vulnerability for psychosis, e.g., by genetic risk. Any clinical screening of other persons seems not warranted by current scientific evidence.

Recommendation 5

The EPA considers that the above CHR criteria should only be used and communicated with outmost care in children and young adolescents in whom they should nevertheless be assessed and monitored (Schmidt SJ et al). In late adolescence, however, the CHR criteria seem to be as applicable as in adults.

Recommendation 6

The EPA considers that a trained specialist (psychiatrist, clinical psychologist or equivalent

mental health professional) with sufficient experience in CHR should carry out the assessment; if referral to a specialist is not possible, the responsible clinician should consult a trained specialist on the case, e.g. by phone; and specialized early detection services should be prepared to give such advice, e.g., within the framework of telephone consultation hours. Case conferences with experts in early detection of psychoses are even advised for mental health specialists.

Prodromal risk syndrome in psychoses is a transitional diagnosis that is utilized for a limited period of time, that will be replaced later on with another DSM-V diagnosis and has a similar evolution with Schizophreniform disorder and Non affective Psychoses.

The concept of transitional diagnoses has much in common with proposal for “ staging” psychotic illness” and proposal for considering a developmental perspective.

DSM-V diagnosis of Prodromal risk syndrome is supported by the evidence of validity presented here and by the patients’ current need for treatment in addition to the high probability of illness progression.

BIBLIOGRAPHY

1. Woodberry, Kristen A et al. “Progress and Future Directions in Research on the Psychosis Prodrome: A Review for Clinicians.” *Harvard review of psychiatry* 24.2 (2016): 87–103.
2. Addington J, Cadenhead KS, Cornblatt BA, Mathalon DH, McGlashan TH, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Addington JA, Cannon TD. North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): overview and recruitment. *Schizophr Res.* 2012 Dec;142(1-3):77-82. doi: 10.1016/j.schres.2012.09.012. Epub 2012 Oct 6.
3. Walker EF, Trotman HD, Goulding SM, et al. Developmental mechanisms in the prodrome to psychosis. *Development and psychopathology.* 2013;25(4 0 2):1585-1600. doi:10.1017/S0954579413000783
4. Keith SJ, Mathews SM . 1991 . The diagnosis of schizophrenia: A review of onset and duration issues. *Schizophr. Bull* 17:51-67
5. Stephan Ruhrmann, MD; Frauke Schultze-Lutter, PhD; Raimo K. R. Salokangas et al. Prediction of Psychosis in Adolescents and Young Adults at High Risk. Results From the Prospective European Prediction of Psychosis Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):241-251
6. Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recent Prog Med.* 1989;80:646–652.
7. Klosterkötter J. Indicated prevention of schizophrenia. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Jul;105(30):532-9. doi: 10.3238/arztebl.2008.0532. Epub 2008 Jul 25.
8. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull.* 2010 Jan;36(1):182-91. doi: 10.1093/schbul/sbn072. Epub 2008 Jun 25
9. Jean Addington¹ and Robert Heinssen et al., Prediction and Prevention of Psychosis in Youth at Clinical High Risk, *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2012.8:269-289
10. Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, et al. North American Prodrome Longitudinal Study: A Collaborative Multisite Approach to Prodromal Schizophrenia Research. *Schizophrenia Bulletin.* 2007;33(3):665-672. doi:10.1093/schbul/sbl075.
11. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr Res.* 2003 Mar 1;60(1):21-32.

12. Fusar-Poli P, Meneghelli A, Valmaggia L, Allen P, Galvan F, McGuire P, Cocchi A. Duration of untreated prodromal symptoms and 12-month functional outcome of individuals at risk of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009 Feb;194(2):181-2. doi: 10.1192/bjp.bp.107.047951.
13. Miller, T.J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Ventura, J., McFarlane, W., Woods, S. W. (2003). Prodromal Assessment With the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: Predictive Validity, Interrater Reliability, and Training to Reliability. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 703-715.
14. Schultze-Lutter, Frauke et al., Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptom, *Schizophrenia Research*, Volume 154, Issue 1, 2014, 100 – 106
15. Schultze-Lutter F. Subjective Symptoms of Schizophrenia in Research and the Clinic: The Basic Symptom Concept. *Schizophrenia Bulletin*. 2009;35(1):5-8. doi:10.1093/schbul/sbn139.
16. Frauke Schultze-Lutter, Stephan Ruhrmann, Carolin Hoyer, Joachim Klosterkötter, F. Markus Leweke, The initial prodrome of schizophrenia: different duration, different underlying deficits, *Comprehensive Psychiatry*, Volume 48, Issue 5, 2007, Pages 479-488, ISSN 0010-440X, <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.04.001>.
17. Schultze-Lutter, F. et al., EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses, *European Psychiatry*, Volume 30, 2015, Issue 3, 405 - 416
18. Fusar-Poli P, De Micheli A, Cappucciati M, Rutigliano G, Davies C, Ramella-Cravaro V, Oliver D, Bonoldi I, Rocchetti M, Gavaughan L, Patel R, McGuire P. Diagnostic and Prognostic Significance of DSM-5 Attenuated Psychosis Syndrome in Services for Individuals at Ultra High Risk for Psychosis. *Schizophr Bull*. 2018 Feb 15;44(2):264-275. doi: 10.1093/schbul/sbx055.
19. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S, Schimmelmann BG. Prevalence and clinical significance of DSM-5-attenuated psychosis syndrome in adolescents and young adults in the general population: the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) study. *Schizophr Bull*. 2014 Nov;40(6):1499-508. doi: 10.1093/schbul/sbt171. Epub 2013 Dec 18.
20. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr. Bull*. 2010;36:182-191.
21. Fusar-Poli P, Bechdolf A, Taylor MJ, Bonoldi I, Carpenter WT, Yung AR, McGuire P. At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at High Clinical Risk. *Schizophr Bull* in press.

Accidentul vascular cerebral la copii în unele patologii genetice

Stroke in children with some genetic pathologies

Mariana Sprincean^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Ludmila Ețco^{1,2}, Cornelia Călcii^{1,2},
Nadejda Bejan¹, Vladimir Egorov², Nadejda Lupușor¹, Olga Tihai^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}

REZUMAT

În această lucrare sunt abordate unele patologii genetice și relația lor cu accidentul vascular cerebral (AVC) la copii, subliniind principalele caracteristici clinice care pot duce la diagnosticarea lor. Sinteza datelor literaturii sugerează că etiologia AVC la copii este multifactorială, iar bolile genetice sunt considerate a fi factori de risc semnificativ în peste jumătate din cazuri. Dintre bolile genetice cu risc de AVC la copii menționăm: scleroza tuberoasă, displazia fibromusculară, boala Moyamoya, sindromul MELAS, displaziile ereditare a țesutului conjunctiv, siclemia, teleangiectazia hemoragică ereditară (sindromul Osler-Weber-Rendu), hiperhomocisteinemia, homocisteinuria, boala Fabry, xantomatoza cerebrotendinoasă etc. Recunoașterea precoce a AVC pediatric presupune o consultare neurologică și imagistică cât mai rapidă, tratament inițiat precoce. Acestea țin de examinarea epidemiologică, prezentarea clinică, diagnosticul diferențial, aprecierea factorilor de risc și cauzali, precum și gestionarea corectă a AVC pediatric. Copiii cu scleroză tuberoasă au un risc mare de evenimente embolice, și pot avea, de asemenea, AVCH secundar hipertensiunii, hemoragie într-o tumoră, sau ruptura unui vas anormal. Homocisteinuria poate cauza AVCI și ar trebui să fie suspectată în prezența retardului mental asociat cu dislocarea cristalinului și, ocazional, pectus excavatum. Deficiențele nutriționale de acid folic sau vitamina B12 pot provoca, de asemenea, hiperhomocisteinemie, ceea ce duce la AVC. Displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv sunt factori de risc în circa 10% cazuri. **Concluzii:** AVC-ul la copii prezintă multiple etologii, printre care și bolile genetice. Recunoașterea manifestărilor cerebrovasculare, neurologice, sistemice și radiografice ale acestor boli genetice poate conduce la teste diagnostice specifice bolii la pacienții selectați cu AVC. Abordarea comprehensivă a pacientului va asigura stabilirea diagnosticului de certitudine, ceea ce este primordial pentru decizia tacticii de tratament și evoluția ulterioară a bolii. În familiile cu risc sporit este necesară efectuarea consilierii genetice, pentru a reduce rata morbidității, mortalității și a ameliora calitatea vieții pacienților și rudelor acestora.

Cuvinte-cheie: boli genetice, accident vascular cerebral, manifestări neurologice, factori de risc

SUMMARY

In this article we approach some genetic pathologies and their relationship to stroke in children, highlighting the main clinical features that can lead to their diagnosis. The synthesis of literature data suggests that the etiology of stroke in children is multifactorial and genetic diseases are considered to be significant risk factors in over half of the cases. Among the genetic diseases at risk for stroke in children should be noted the following pathologies, as tuberous sclerosis, fibromuscular dysplasia, Moyamoya disease, MELAS syndrome, hereditary dysplasia of connective tissue, sickle cell disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome), hyperhomocysteinemia, homocystinuria, Fabry disease, cerebrotendinous xanthomatosis, etc. Early recognition of pediatric stroke requires neurological and imaging investigations as early as possible and the initiation of treatment. These include epidemiological examination, clinical presentation, differential diagnosis, assessment of risk and causal factors, and the correct management of pediatric stroke. Children with tuberous sclerosis have a high risk of embolic events, and may also have secondary hemorrhagic stroke in hypertensive crisis, hemorrhage in a tumor, or rupture of an abnormal vessel. Homocystinuria may cause ischemic stroke and should be suspected in the presence of mental retardation associated with lens dislocation and, occasionally, pectus excavatum. Nutritional deficiencies of folic acid or vitamin B12 deficiency can also cause hyperhomocysteinemia, leading to stroke. Hereditary dysplasia of connective tissue is a risk factor in about 10% of cases. **Conclusions:** Stroke in children appears as a result of multiple etiologies including genetic conditions. Recognition of cerebrovascular, neurological, systemic and radiographic manifestations of these genetic diseases can lead to disease-specific diagnostic tests in selected patients with stroke. The comprehensive approach of the patient will ensure the establishment of the right diagnosis, which is fundamental for the decision of the treatment tactics and the subsequent evolution of the disease. In high-risk families it is necessary to perform genetic counseling to reduce the rate of morbidity and mortality and to improve the quality of life of patients and their relatives.

Keywords: genetic diseases, stroke, neurological manifestations, risk factors

¹ USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

¹ State University of Medicine and Pharmaceutics „Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova

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

Adresa de corespondență:

Mariana Sprincean, e-mail: mariana.sprincean@umf.md

Corresponding author:

Mariana Sprincean, e-mail: mariana.sprincean@umf.md

Accidentul vascular cerebral (AVC) este o boală rară la copii, cu o incidență estimată între 2-13/100000 și un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității [1]. Factorii de risc și manifestările clinice ale AVC la copil și adolescent sunt diferite față de adult. Printre factorii etiologici ai AVC la copii menționăm: encefalopatiile neonatale, unele sindroame genetice, malformațiile congenitale de cord, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv, patologii vasculare, anomaliile de dezvoltare ale vaselor cerebrale (cel mai frecvent anomaliile arterio-venoase), stările protrombotice ereditare și dobândite, septicemia, siclemia etc. Recunoașterea precoce a AVC pediatric presupune o consultare neurologică și imagistică cât mai rapidă, tratament inițiat precoce. Acestea țin de examinarea epidemiologică, prezentarea clinică, diagnosticul diferențial, aprecierea factorilor de risc și cauzali, precum și gestionarea corectă a AVC pediatric [1]. La copilul mic, AVC este însoțit de probleme motorii, de vorbire și de sensibilitate [2]. La fel, AVC-ul poate avea loc în timpul sarcinii sau imediat după naștere, fără simptome marcante [3]. Uneori la nou-născutul care suferă un AVC simptomele clinice sunt subtile, sau AVC-urile sunt asimptomatice până la vârsta de 4-8 luni, în unele cazuri se constată convulsii sau paralizie. Ca rezultat, mulți copii riscă să nu primească tratamentul adecvat [3]. AVC este o patologie cu un grad înalt de invalidizare, care în 12% cazuri duce la letalitate, iar în 70% cazuri dezvoltă un deficit neurologic ireversibil [4].

AVC pediatric include trei subtipuri: AVC ischemic (AVCI), AVC hemoragic (AVCH) și mixt. AVCI este definit prin pierderea funcției cerebrale cauzate de diminuarea fluxului sanguin cerebral în aria afectată [5]. Unii clinicieni relatează că AVCH la copii se întâlnește în circa 50%, alții descriu o frecvență mai înaltă a AVCI în 67-85% din cazuri [6]. Diagnosticul rapid și exact este vital, iar abordarea terapeutică diferă în funcție de tipul AVC la copii.

La copii, manifestările clinice sunt diferite față de cele la adult, sunt obscure și cu polimorfism clinic variabil în funcție de vârsta copilului. Aceasta face dificilă diagnosticarea unui AVC, în special în primele 6 ore de la debutul bolii. Doar 30% dintre copiii cu AVC vor prezenta manifestări clinice confirmate prin investigații imagistice în fereastra terapeutică [7]. Copiii de vârstă fragedă vor prezenta

manifestări atipice, în timp ce copiii de vârstă mai mare vor prezenta manifestări neurologice descrise la adulți [8]. La copiii mai mari pe lângă manifestările neurologice precum: hemipareza, afazia, hemianopsia, în 30% cazuri va fi prezentă cefaleea, crizele convulsive la 20-48% dintre pacienți [9]. Prezența simptomelor neurologice nespecifice și variabile impune precăutarea tuturor cazurilor de boală cu debut acut la copilul mic, pentru un risc de AVC, cu efectuarea investigațiilor prin imagistică cerebrală [10].

Sinteza datelor literaturii sugerează că etiologia AVC la copii este multifactorială, iar bolile genetice sunt considerate a fi factori de risc semnificativ în peste jumătate din cazuri. Dintre bolile genetice cu risc de AVC la copii menționăm: scleroza tuberoasă, displazia fibromusculară, boala Moyamoya, sindromul MELAS, displaziile ereditare a țesutului conjunctiv, siclemia, teleangiectazia hemoragică ereditară (sindromul Osler-Weber-Rendu), hiperhomocisteinemia, homocisteinuria, boala Fabry, xantomatoza cerebrotendinoasă etc.

Scleroza tuberoasă (maladia Bourneville, complexul sclerozei tuberoase, epiloia, hamartomatoza sistemică multiplă ereditară) este o maladie genetică cu transmitere autozomal dominantă, care face parte din grupul facomatozelor și presupune leziuni benigne, non-invazive în diferite organe. În 67% cazuri din pacienții cu scleroză tuberoasă (ST), această maladie a rezultat din mutații genetice *de novo* [6]. Într-o serie de pacienți raportați de la Mayo Clinic (Rochester, MN, USA), mai mult de 90% au prezentat leziuni ale pielii, circa 90% au manifestat semne de patologie cerebrală, 70-90% au avut anomalii renale, iar circa 50% au avut hamartoame retiniene. Copiii cu scleroză tuberoasă au un risc mare de evenimente embolice, și pot avea, de asemenea, AVCH secundar hipertensiunii, hemoragie într-o tumoră, sau ruptura unui vas anormal.

Scleroza tuberoasă este o patologie proteică: distribuția aleatorie, numărul, mărimea și localizarea leziunilor provoacă variate manifestări clinice [3]. Anumite leziuni, cum ar fi angiomiolipomatoza renală, nu apar până la o anumită vârstă; prin contrast, rabiomiomatoza cardiacă apare la făt, și regresează aproape întotdeauna în mod spontan în copilărie. De cele mai multe ori, semnele clinice la copii mici sunt puține, astfel fiind necesare examene imagistice pentru a stabili un diagnostic precoce. Pacienții cu ST pot avea o întârziere în diagnostic, deoarece unele

semne clinice cu debut în perioada copilăriei pot să nu fie manifeste până la vârsta adultă [7]. În studiul Seibert et al. 56% din pacienți au fost diagnosticați la vârstă adultă și 2/3 din acești pacienți au avut simptome din copilărie.

Homocisteinuria poate cauza AVCI și ar trebui să fie suspectată în prezența fenotipului marfanoid, retardului mental asociat cu dislocarea cristalinelor și, ocazional, pectus excavatum. Homocisteinuria reprezintă o afecțiune ereditară rară care afectează metabolismul aminoacizilor, și anume, metioninei. Această tulburare autosomal-recesivă duce la acumularea anormală a homocisteinei și metaboliților săi, a metioninei, homocisteinei și derivaților S-adenozilici în sânge și urină. Deși homocisteinuria este asociată de obicei cu AVC ischemic, apariția bruscă a AVC ca urmare a homocisteinuriei este foarte rară în copilăria timpurie. Creșterea grosimii plăcii carotide a fost asociată cu niveluri ridicate de homocisteină și scăzută cu vitamina B12 și cu risc ulterior de AVC mai mare. Această asociere între homocisteinurie și complicațiile vasculare a fost raportată pentru prima oară în 1976 și de atunci, mai multe studii au confirmat această asociere [6,8]. Deficiențele nutriționale de acid folic sau vitamina B12 pot provoca, de asemenea, hiperhomocisteinemie, ceea ce duce la AVC.

Displazia fibromusculară (FMD) este o afecțiune cu predispunere ereditară care determină creșterea celulelor în interiorul pereților arterelor. Creșterea extracelulară duce la îngustarea arterelor, cauzând reducerea fluxului sanguin. De asemenea, poate provoca anevrisme și disecții în arterele carotide cu apariția unui AVC hemoragic.

Boala Moyamoya este o boală rară, progresivă, ocluzivă a circulației cerebrale, cu o implicare deosebită a cerului lui Willis și a arterelor care îl vascularizează [1]. Afecțiunea poate provoca un atac tranzitoriu ischemic sau AVC, de asemenea, poate afecta buna funcționare a creierului și provoca întârzieri cognitive și de dezvoltare. Boala Moyamoya afectează cel mai frecvent copiii, fiind asociată cu următoarele semne clinice: cefalee, slăbiciune, amorțeală sau paralizie la nivelul feței, brațului sau piciorului, de obicei pe o parte a corpului, tulburări vizuale, afazie, întârzieri de dezvoltare, mișcări involuntare, declin cognitiv. Aceste simptome pot fi declanșate de exerciții fizice, plâns, tuse, tensiune sau febră.

Sindromul MELAS sau mitopatia mitocondrială, encefalopatia, acidoza lactică și accidentul vascular

cerebral reprezintă o tulburare neurodegenerativă multisistemică și progresivă. Cazurile de sindrom MELAS pot să apară sporadic sau în cadrul transmiterii ereditare pe linie maternă cu o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice. Pacienții cu sindrom MELAS pot avea următoarele tulburări, cum ar fi: encefalomiopatie mitocondrială, acidoză lactică și episoade de AVC, dar și alte manifestări, de exemplu: cefalee, crize convulsive, tulburări cognitiv-verbale, hipoacuzie neurosenzorială, slăbiciune musculară și retard mental.

Displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv sunt considerate a fi factori de risc semnificativ în circa 10% cazuri [11].

Substratul genetic al accidentului ischemic și hemoragic este adesea poligenic sau multifactorial. Acesta poate fi determinat în unele cazuri de o anumită boală monogenă, în special la copii și adulții tineri. În afară de factorii de risc menționați, mai multe displazii ale țesutului conjunctiv pot determina AVC.

Displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv (DEȚC) reprezintă un grup de patologii ereditare, monogenice, determinate de mutații în genele responsabile de sinteza și metabolismul colagenului. DEȚC pot avea manifestări severe, sunt relativ frecvente și suficient înțelese la nivel molecular pentru a asigura paradigme utile pentru un număr de boli asociate [13].

Dintre cele mai frecvente DEȚC menționăm: sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan, osteogeneza imperfectă, displazia spondiloepifizală, acondrogeneza, sindrom Stickler, angiopatia ereditară, sindrom Alport, hematuria familială benignă etc. Acestea sunt cauzate de mutații în genele colagenului și a matricei extracelulare. Spre exemplu, mutațiile în gena COL4A1 sunt considerate a fi cauza anomaliilor vaselor mici la adulții care prezintă AVC ischemic sau hemoragie intracerebrală [14].

Sindromul Ehlers-Danlos (SED) reprezintă un grup heterogen de boli ereditare ale țesutului conjunctiv cauzate de mutații ale genelor care specifică diferite tipuri de colagen (I, III, V, etc), caracterizat prin hiperextensibilitatea pielii, hipermobilitate articulară și fragilitate tisulară [12]. Incidența patologiei - 1: 5000 și 1: 50000. Sunt descrise trei tipuri de transmitere ereditară a SED: autozomal-dominantă, autozomal-recesivă și X-lincată recesivă.

În unele cazuri, anamneza familială este negativă,

astfel poate fi vorba de o mutație izolată, “de novo”, produsă spontan și care va putea fi ulterior transmisă descendenților.

SED este cauzat de o serie de mutații la nivelul genelor ce controlează sinteza și metabolismul colagenului. Ca urmare a defectelor ereditare, pacienții cu SED prezintă anomalii ale țesutului conjunctiv cu modificarea unor calități precum: rezistența, elasticitatea, proprietățile de regenerare.

Tipul hiper mobil (III) este determinat de mutații ale colagenului tip III (COL3A1). Aceeași genă este implicată și în producerea formei vasculare (IV) de boală, dar mutațiile implicate sunt diferite, iar unele dintre acestea produc fenotipuri mai severe decât altele. Tipul vascular al sindromului Ehlers-Danlos (IV) se caracterizează printr-o fragilitate tisulară crescută: fragilitatea vaselor, AVC, rupturi vasculare sau un anevrism disecant de aortă; perforații intestinale. S-a constatat că 15% dintre pacienții cu SED pot suferi un AVC ca o complicație gravă până la vârsta de 20 de ani, iar 60% până la 40 de ani [12].

În SED manifestările clinice sunt: cutis laxa (hiperextensibilitatea pielii); textură moale și catifelată; escare atrofice; echimoze; hemoragii frecvente; cicatrizarea complicată și îndelungată a plăgilor.

Osteogeneza imperfectă (OI) reunește un grup de afecțiuni monogenice, cauzate de mutații în genele COL1A1 și COL1A2 (responsabile de sinteza procolagenului tip I), care se manifestă prin: fragilitatea oaselor, sclere albastre, hipoacuzie progresivă, dentiție defectivă și retard al creșterii [4].

Osteogeneza imperfectă sau boala oaselor fragile este una dintre cele mai frecvente displazii scheletice. Frecvența bolii este de 1:10 000 – 1:20 000. Modul de transmitere: autozomal-dominant (85-90% din cazuri), autozomal-recesiv. OI este determinată de mutații în genele COL1A1, COL1A2, responsabile de sinteza procolagenului tip I. Moleculele de procolagen tip I sunt alcătuite din două lanțuri alfa1(I), codificat de gena COL1A1 de pe cromozomul 17, și un lanț alfa2 (II), codificat de gena COL1A2 de pe cromozomul 7 [14]. Alte mutații: LEPRE1 (leprecan), CRTAP (proteina cartilaj asociată).

Heterogenitatea clinică este explicată cel puțin în parte prin heterogenitatea alelică și de locus: fenotipul variază în funcție de tipul de lanț al procolagenului I, care este afectat și de localizarea mutației la nivelul fiecărui locus. Au fost descrise peste 200 de mutații diferite ce afectează genele pentru colagenul

I. Tabloul clinic se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice de la decesul intrauterin al fătului până la simptome minime.

Detalii cu privire la implicarea neurovasculară în OI sunt totuși rare. Complicațiile care au fost raportate, deși rare, includ anevrismul cerebral rupt asociat cu arterele vertebrale fenestrate, boala de tip Moyamoya, fistula carotidă-cavernoasă, disecția arterei cervicale și vertebrale [14].

Sindromul Marfan reprezintă o afecțiune genetică cu mod de transmitere autozomal-dominant, cu afectare preponderentă a țesutului conjunctiv, având o mare variabilitate clinică și manifestări pleiotrope. Sindromul Marfan este cauzat de mutații în gena FBN1 localizată pe cromozomul 15 banda 15q 21.1, care codifică glicoproteina numită fibrilina 1, esențială pentru formarea corespunzătoare a matriței extracelulare, incluzând biogeneza și menținerea fibrelor elastice din structura normală a țesutului conjunctiv [13]. În matrice, moleculele fibrilinei 1 și ale altor proteine formează microfibrilii, aceștia din urmă devenind o parte a fibrelor elastice, care penetrează în piele, ligamente și vasele sangvine.

Pacienții cu sindromul Marfan prezintă următoarele manifestări clinice: arahnodactilia, membrele extrem de lungi, laxitate ligamentară, hipermobilitate articulară, facies alungit, deformări ale coloanei vertebrale, pectus excavatum sau carinatum, dilatația aortică, prolapsul de valvă mitrală, anevrism de aortă, luxație de cristalini, cornee aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă, glaucom.

Cea mai frecventă complicație neurovasculară în SM este disecția de aortă [14]. Au fost, de asemenea, raportate disecții spontane limitate la artera carotidă comună sau internă. Într-un studiu retrospectiv, Wityk și colab. au descris un eveniment neurovascular la aproximativ 3,5% dintre pacienții cu Marfan, dintre care majoritatea au prezentat atac ischemic tranzitor (65%), AVCI (cel mai adesea cardioembolic, 10%), infarctul maduvei spinării (10%), hematomul subdural (10%) sau hemoragie subarahnoidiană (5%) [14]. Nu a fost stabilită o relație concludentă între SM și anevrismele intracraniene.

Teleangiectazia hemoragică ereditară (sindromul Osler-Weber-Rendu) reprezintă o tulburare genetică autosomal-dominantă care duce la formarea anormală a vaselor de sânge în piele, mucoase și adesea în organe ca plămânii, ficatul și creierul. AVC apare ca o complicație majoră în 10 până la 19% cazuri dintre

pacienții cu sindromul Osler-Weber-Rendu [2]. Embolismul paradoxal datorat malformațiilor arteriovenoase pulmonare este principalul mecanism al AVC la pacienții cu telangiectazie hemoragică ereditară.

Boala Fabry este o afecțiune ereditară X-lincată caracterizată printr-o tulburare de stocare lizozomala cauzată de deficiența activității a-galactozidazei. AVC este o manifestare clinică comună și gravă a bolii Fabry.

Xantomatoza cerebrotendinoasă este o tulburare ereditară, datorată mutațiilor genei CYP27A1, caracterizată prin depozitarea anormală a lipidelor în multe zone ale corpului [1]. Persoanele cu această tulburare nu pot descompune în mod eficient anumite lipide (cum ar fi colesterolul), astfel încât aceste grăsimi formează noduli galbeni grași numiți xantomi, care se acumulează în organism, în special în creier și în tendoane. Simptomele pot include diaree, cataractă și probleme neurologice progresive, cum ar fi epilepsia, tulburări de mișcare, disartrie, tulburări de sensibilitate, neuropatie periferică, halucinații și

depresie. Alte simptome pot include oase fragile care sunt predispușe la fracturi și un risc crescut de a dezvolta insuficiență cardiacă sau pulmonară din cauza acumulării lipidelor [1].

CONCLUZII

AVC-ul la copii prezintă multiple etiologii printre care și unele patologii genetice. Sunt caracterizate prin multiple semne și simptome, cel mai des subtile, datorită cărora este dificil de a stabili diagnosticul precoce. Evaluarea pacientului trebuie efectuată de o echipă multidisciplinară (genetician, neurolog, reumatolog, nefrolog, etc.). Abordarea comprehensivă a pacientului va asigura stabilirea diagnosticului de certitudine, ceea ce este primordial pentru decizia tactică de tratament și evoluția ulterioară a bolii. În familiile cu risc sporit este necesar de a efectua consilierea genetică și planificare familială, pentru a reduce rata morbidității, mortalității și a ameliora calitatea vieții a pacienților și rudelor acestora.

*

**

A stroke is a rare disease in children, with an estimated incidence between 2 to 13 for 100000 and has a significant impact on morbidity and mortality [1]. The risk factors and clinical manifestations of AVC in the child and adolescent are different from the adult. Among the etiologic factors of stroke in children should be noted the following, namely neonatal encephalopathies, some genetic syndromes, congenital heart anomalies, hereditary dysplasias of connective tissue, vascular pathology, congenital anomalies of vessels, most commonly arteriovenous anomalies, hereditary and acquired prothrombotic states, sepsis, sickle cell anemia, etc. Early recognition of pediatric stroke requires a neurological and imaging investigations as early as possible, and early started treatment. These are related to epidemiological examination, clinical presentation, differential diagnosis, assessment of risk and causal factors, and proper management of pediatric stroke [1]. In infant stroke is manifested by motor disorders, speech and sensitivity deficits [2]. Similarly, stroke may occur during pregnancy or immediately after delivery, with no evident symptoms [3]. Sometimes in the newborn who suffers stroke the clinical symptoms are subtle, or the

stroke is asymptomatic until the age of 4 – 8 months, in some cases it develops with seizures or paralysis. As a result, many children have not receiving the appropriate treatment [3]. Stroke is pathology with a high degree of disability, which in 12% cases leads to death, and in 70% cases develops an irreversible neurological deficit [4].

The pediatric stroke includes three subtypes: ischemic stroke (IS), hemorrhagic stroke (HS) and thrombosis of the cerebral venous sinus. IS is manifested by loss of cerebral functions due to decreased cerebral blood flow in the affected area [5]. Quick and accurate diagnosis is vital, and the therapeutic approach varies according to the type of stroke in children [6].

In children clinical manifestations are different from those in adult, are subtle and characteristic with variable clinical polymorphism according to the age of the child. This makes difficulties in diagnosing a stroke, especially in the first 6 hours after the onset of the pathology. Only 30% of children with stroke will present clinical manifestations confirmed by imaging investigations in the period of better therapeutic efficiency [7]. Children of young age will experience atypical manifestations, while older children will

experience neurological manifestations described in adults [8]. In older children the neurological manifestations are as follows: hemiparesis, aphasia, hemianopsia, in 30% cases will be present headache, and seizures in 20 – 48% of patients [9]. The presence of nonspecific and variable neurological symptoms requires the assumption of stroke in all cases of acute onset disease in the infant child, with a risk of stroke, using of cerebral imaging investigations [10].

The synthesis of literature data suggests that stroke etiology in children is multifactorial, and genetic diseases are considered to be significant risk factors in over half of the cases. Of the genetic diseases at risk of stroke in children are tuberous sclerosis, fibromuscular dysplasia, Moyamoya disease, MELAS syndrome, hereditary dysplasia of connective tissue, sickle cell disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, i.e., Osler-Weber-Rendu syndrome, hyperhomocysteinemia, homocystinuria, Fabry disease, cerebrotendineous xanthomatosis, etc.

Tuberous sclerosis or Bourneville's disease, tuberous sclerosis complex, epiloia, hereditary multiple hamartomatosis, is an autosomal dominant genetic disease, which is part of the phacomatosis group and involves benign and non-invasive lesions in different organs. In 67% cases of tuberous sclerosis (TS) this disease resulted from genetic *de novo* mutations [6]. In a number of patients reported at Mayo Clinic (Rochester, MN, U. S. A.), more than 90% of patients experienced skin lesions, in about 90% showed signs of cerebral pathology, in 70 – 90% of cases had renal anomalies, and in about 50% had retinal hamartomas. Children with tuberous sclerosis have a high risk of embolic events, and may also have HS after a hypertension, hemorrhage in a tumor, or rupture of an abnormal vessel.

Tuberous sclerosis is protein pathology, and random distribution, number, size and location of focal lesions causes various clinical manifestations [3]. Certain lesions, such as renal angiomyolipomatosis, do not occur until a certain age; by contrast, cardiac rhabdomyomatosis occur at the fetus, and almost always regresses spontaneously in childhood. Most of the time clinical signs in infants are scarce, and to establish an early diagnosis it is necessary to use imaging examinations. Patients with ST may have a delay in diagnosis, as some clinical signs with onset during infancy may not be manifested until the adult age [7]. In the study of Seibert et al., 56% of patients

were diagnosed in adult age and two third of these patients had symptoms from childhood age.

Homocystinuria may cause IS and should be suspected in the presence of Marfanoid phenotype and mental retardation associated with the dislocation of the lens and occasionally pectus excavatum. Homocystinuria is a rare hereditary condition affecting amino acids metabolism, namely methionine. This autosomal recessive disorder is characterized by abnormal storage of homocysteine and its metabolites methionine, and S-adenosyl derivatives in blood and urine. Although homocystinuria is usually associated with ischemic stroke, the sudden occurrence of stroke as a result of homocystinuria is very rare in infancy. Increasing of thickness of carotid plaques was associated with high levels of homocysteine and with lowering the level of vitamin B12 and with following increasing risk of stroke. This association between homocystinuria and vascular complications was reported for the first time in 1976 [6] and since then, several studies have confirmed this association [8]. Nutritional deficiencies of folic acid or vitamin B12 can also cause hyperhomocystinemia, which leads to stroke.

Fibromuscular dysplasia (FMD) is a hereditary condition that causes cell growth of the arterial walls. Extracellular growth leads to narrowing the arteries and causing reduction of blood flow. It can also cause aneurysms and dissections in the carotid arteries with development of a hemorrhagic stroke.

Moyamoya disease is a rare, progressive, occlusive disease of cerebral arteries, with a special involvement of circle of Willis and the arteries that vascularized it [1]. The affection can cause a transient ischemic attack or stroke with deterioration of brain functions and cause cognitive and developmental delay. Moyamoya disease most commonly affects children, being associated with the following clinical signs: headache, weakness, numbness or paralysis in the face, arm or leg, usually on one side of the body, visual disturbances, aphasia, developmental delay, involuntary movements, and cognitive decline. These symptoms can be triggered by physical exercise, crying, coughing, tension or fever.

MELAS syndrome or mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke is a multisystem and progressive neurodegenerative disorder. Cases of MELAS syndrome may occur sporadically or as hereditary transmission on a

maternal line with a variable expressiveness of clinical manifestations. Patients with MELAS syndrome may have the following symptoms: mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke events, but also with other manifestations such as headache, seizures, cognitive and verbal disorders, sensory neural deafness, muscle weakness and mental retardation.

Hereditary dysplasias of connective tissue are considered to be significant risk factors in about 10% of cases [11]. Genetic background of ischemic and hemorrhagic accident is often polygenic or multifactorial. It can be determined in some cases by a particular single gene disease, especially in children and young adults. Apart from the mentioned risk factors, many types of dysplasia of connective tissue can cause stroke. Hereditary dysplasias of connective tissue (HDCT) represents a group of hereditary single gene pathology determined by mutations in genes responsible for collagen synthesis and metabolism. HDCT may characterized by severe manifestations, are relatively common and sufficiently understood at the molecular level to provide useful paradigms for a number of associated diseases [13].

Of the most prevalent HDCT should be noted Ehlers-Danlos syndrome, Marfan syndrome, osteogenesis imperfecta, spondyloepiphyseal dysplasia congenita, achondrogenesis, Stickler syndrome, hereditary angiopathy, Alport syndrome, benign family hematuria, etc. These are caused by mutations in collagen and the extracellular matrix genes. For example, mutations in the COL4A1 gene are considered to be the cause of small vessels anomalies in adults presenting ischemic stroke or intracerebral hemorrhage [14].

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) represents a heterogeneous group of hereditary diseases of connective tissue caused by mutations of genes that specify different types of collagen (I, III, V, etc.), characterized by hyperelasticity of skin, hypermobility of joints and tissue fragility [12]. Incidence of pathology is from 1:5000 to 1:50000. There are described three types of hereditary transmission of EDS, i. e., autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked recessive.

In some cases familial history is negative, so it can be an isolated spontaneous *de novo* mutation with following transmission to descendants.

EDS is caused by a series of mutations in genes

that control collagen synthesis and metabolism. As a result of hereditary defects, patients with EDS have connective tissue abnormalities with qualitative changes such as resistance, elasticity, and regeneration properties.

Hypermobility type (III) is determined by mutations of type III collagen (COL3A1). The same gene is involved in the pathogenesis of vascular type (IV) of the disease, but the mutations involved are different, and some of them produce more severe phenotypes than others. Vascular type of Ehlers-Danlos syndrome (IV) is characterized by increased tissue fragility, i. e., fragility of the vessels, stroke, vascular rupture or a dissecting aneurysm of the aorta, as well as intestinal perforations. It was found that 15% of patients with EDS may suffer a stroke as a serious complication until the age of 20, and in 60% before the age of 40 years [12].

In SED clinical manifestations are cutis laxa or skin hyperelasticity, skin texture is soft and velvety, developing atrophic bedsores and ecchymosis, frequent hemorrhages, complicated and lengthy scarring of the wounds.

Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of single gene diseases, caused by mutations in the COL1A1 and COL1A2 genes which are responsible for the synthesis of type I collagen units, which is manifested by: fragility of bones, blue sclera, progressive hearing loss, teeth defects and retardation of growth [4]. Osteogenesis imperfecta or fragile bone disease is one of the most common skeletal dysplasias. The prevalence of the disease is from 1:10000 to 1:20000. Transmission mode is autosomal dominant in 85 – 90% of cases, and autosomal recessive. OI is determined by mutations in the COL1A1 and COL1A2 genes, responsible for the synthesis of type I collagen units. Type I collagen molecules are made up of two alpha1(I) chains, encoded by the COL1A1 gene on chromosome 17, and an alpha2(II) chain, encoded by the COL1A2 gene on chromosome 7 [14]. Other mutations are mutation in LEPRE1 gene (Leprecan protein) and CRTAP gene encoded cartilage associated protein.

Clinical heterogeneity at least partially explained by allele and loci heterogeneity, i. e., phenotype varies depending on the type of collagen I chain units, which is also affected depending on the location of the mutation at the level of each locus. There have been described more than 200 different mutations

affecting collagen I genes. Clinical manifestations are characterized by a variable expressiveness from the fetal death to subtle symptoms. Details of the neurovascular involvement in OI are still rare. Complications that have been reported, although rare, include ruptured cerebral aneurysm associated with fenestrate vertebral arteries, disease of Moyamoya type, cavernous carotid fistula, and cervical and vertebral artery dissections [14].

Marfan syndrome is a genetic condition with autosomal dominant type of transmission, with a major impairment of connective tissue, with a high clinical variability and pleiotropic manifestations. Marfan syndrome is caused by mutations in the FBN1 gene located on chromosome 15, i. e., 15q21.1, which encodes the glycoprotein called fibrillin-1, essential for the proper formation of the extracellular matrix, including biogenesis and maintenance of fibers elasticity in normal structure of the connective tissue [13]. In the matrix molecules of fibrillin-1 and other proteins forms microfibrils, the latter become part of elastic fibers of skin, ligaments and blood vessels.

Marfan syndrome (MS) manifests by the following clinical symptoms: arachnodactily, extremely long limbs, laxity of ligaments, hypermobility of joints, narrow, thin face, deformities of spines, pectus excavatum or carinatum, aortic dilation, mitral valve prolapse, aortic aneurysm, lens dislocation, corneal flatness, increased axial length of the eyeball, cataract, glaucoma. The most common neurovascular complication in MS is the aortic dissection [14]. There have also been reported spontaneous dissections limited to the common or internal carotid artery. In a retrospective study Wityk et al. described a neurovascular event in approximately 3.5% of patients with MS, most of them experienced transient ischemic attack (65%), IS, usually cardioembolic, 10%, spinal infarction (10%), subdural hematoma (10%) or subarachnoid hemorrhage (5%) [14]. A conclusive relationship between MS and intracranial aneurysms has not been established.

Hereditary hemorrhagic telangiectasia or Osler-Weber-Rendu syndrome is a autosomal dominant genetic disorder that leads to abnormal formation of blood vessels in the skin and mucosa and often in internal organs such as lungs, liver and brain. Stroke occurs as a major complication of

Osler-Weber-Rendu syndrome from 10 to 19% of [2]. Paradoxical embolism due to pulmonary arteriovenous malformations is the main mechanism of stroke in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia.

Fabry disease is a hereditary X linked condition characterized by a lysosomal storage disorder caused by alpha-galactosidase A activity deficiency. Stroke is a common and serious clinical manifestation of Fabry disease.

Cerebrotendineous xanthomatosis is a hereditary disorder, caused by mutations of the CYP27A1 gene, characterized by abnormal storage of lipids in many parts of the organism [11]. In this disorder in the organism of the patients certain lipids such as cholesterol can not effectively decompose so these fats form fatty yellow nodules called xanthomas, which accumulates in the body, especially in the brain and in tendons. Symptoms may include diarrhea, cataracts and progressive neurological problems, such as seizures, movement disorders, stroke, dysarthria, sensitivity disorders, peripheral neuropathy, hallucinations and depression. Other symptoms may include fragile bones that are prone to fractures and an increased risk of developing cardiac or pulmonary impairment due to the accumulation of lipids [11].

CONCLUSIONS

Stroke in children have a multiple etiology including some genetic pathology. This condition is characterized by multiple signs and symptoms, most often subtle, due to which it is difficult to establish early diagnosis. The patient's evaluation should be carried out by a multidisciplinary team, i. e., geneticist, neurologist, rheumatologist, nephrologist, etc. The comprehensive approach will ensure precise determination of the diagnosis, which is essential for the therapeutic decision and for the prediction of the outcome of disease. In high risk families it is necessary to carry out genetic counseling and family planning in order to reduce of morbidity and mortality and to improve the quality of life of patients and their relatives.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

1. Rosa M, De Lucia S, Rinaldi VE, Le Gal J, Desmarest M, Veropalumbo C, Romanello S, Titomanlio L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Italian Journal of Pediatrics* 2015; 41:95 doi:10.1186/s13052-015-0174y
2. Hicks VJ Jr, Black LM. Evaluation, identification, and management of pediatric strokes in the emergency department using a pathway algorithm. *J Emerg Nurs* 2013; 39:132-7.
3. Steinlin MA. Clinical Approach to Arterial Ischemic Childhood Stroke. Increasing Knowledge over the Last Decade. *Neuropediatrics* 2012; 43:1-9.
4. Jeong G, Lim BC, Chae JH. Pediatric Stroke. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;57(6):396-400.
5. Kirton A, de Veber G. Paediatric stroke: pressing issues and promising directions. *Lancet Neurol* 2015; 14:92-102.
6. Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol* 2016; 56:8-17. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016
7. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol* 2014; 13:35-43.
8. Elbers J, Wainwright MS, Amlie-Lefond C. The pediatric stroke code: Early management of the child with stroke. *J Pediatr* 2015;167(1):19-24.
9. Coelho Junior H. J., Gambassi B. B., Diniz T. A., et al. Inflammatory mechanisms associated with skeletal muscle sequelae after stroke: role of physical exercise. *Mediators of Inflammation.* 2016; 2016:19. doi: 10.1155/2016/3957958.3957958
10. Elkind M. S. V. Inflammatory markers and stroke. *Current Cardiology Reports.* 2009;11(1):12-20. doi: 10.1007/s11886-009-0003-2.
11. Poisson SN, Schardt TQ, Dingman A, Bernard TJ. Etiology and Treatment of Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults. *Curr Treat Options Neurol.* 2014; 16:315.
12. Brooke BS, Arnaoutakis G, McDonnell NB, Black JH 3rd. Contemporary management of vascular complications associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg.* 2010; Jan; 51 (1): 131-8; discussion 138-9. Epub 2009 Oct 30.
13. Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, Holm T, Van Erp C, Loch D, Carlson OD, Griswold BF, Fu Q, De Backer J, Loeys B, Huso DL, McDonnell NB, Van Eyk JE, Dietz HC; GenTAC Consortium. Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation.* 2009 Aug 11; 120 (6):526-32. Epub 2009 Jul 27.
14. McDonnell NB. Hereditary Disorders of Connective Tissue. *Maryland Family Doctor.* Volume 45, No.1, Summer 2008, 16-17.



***Al XIX-lea Congres SNPCAR și a 41-a Conferință Națională de
Neurologie-Psihiatrie și Profesii Asociate Copii și Adolescenți
cu participare internațională***

***The 19th RSCANP Congress and the 41st National Conference
of Child and Adolescent Neurology – Psychiatry and Associated
Professions
with International participation***



**19-22 Septembrie 2018
Predeal, România
Locație - Hotel Orizont
www.snpcar.ro**

Calitatea vieții la copiii cu accident vascular cerebral

Quality of life in children with stroke

Nadejda Lupușor^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Mariana Sprincean^{1,2}, Cornelia Calcii^{1,2}, Corina Grîu¹, Ludmila Feghiu^{1,3}, Nadejda Bejan¹, Olga Tihai^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}

REZUMAT

Introducere. Accidentul vascular cerebral pediatric reprezintă o urgență terapeutică și o problemă importantă de sănătate, fiind o cauză majoră a invalidității dobândite în copilărie. Deși *supraviețuirea* în caz de AVC este un indicator cheie, *calitatea vieții* este o caracteristică importantă pentru supraviețuitori și oferă informații despre modul în care tratamentul și complicațiile AVC afectează copilul și capacitatea sa de funcționare în mediul de acasă, școală și comunitate. Lucrarea de față are ca **scop** analiza calității vieții copiilor cu AVC pe baza unei sinteze a literaturii de specialitate. Ulterior se preconizează și un studiu practic. **Material și metodă.** A fost realizată o analiză a celor mai recente surse științifice prin intermediul motoarelor de căutare PubMed, „HINARI” și Google Academic cu ajutorul **cuvintelor cheie:** accident vascular cerebral, copii, calitatea vieții, tulburări motorii, tulburări cognitive. Au fost consultate listele de referință a unor articole în căutarea surselor suplimentare. **Rezultate și discuții.** Boala cerebrovasculară se enumeră printre primele zece cauze principale de deces al copiilor de orice vârstă. Estimările actuale ale incidenței AVC-ului la copii variază de la 1,3 la 13 la 100.000 de copii (cu vârsta între 29 zile și 18 ani)/an și de la 20 la 30 la 100.000 nou-născuți vii/an. *Calitatea vieții* se definește prin bunăstarea fizică, psihică și socială a pacienților, precum și capacitatea lor de a-și îndeplini sarcinile obișnuite, în existența lor cotidiană. Calitatea vieții poate fi apreciată prin intermediul diferitor scale de evaluare, care înglobează trei dimensiuni: fizică, psihologică și socială. În cazul copiilor, chestionarul cel mai des utilizat este *PedsQL (Pediatric Quality of Life)* care include 23 de itemi concepuți pentru a măsura dimensiunile de bază ale sănătății. Acest chestionar este tradus în mai multe limbi. În studiile de specialitate vis a vis de calitatea vieții la copiii care au avut AVC, rezultatele privind: bunăstarea generală, bunăstarea fizică, stima de sine, relațiile cu familia, rezultatele școlare au fost semnificativ mai reduse la copiii care au avut AVC comparativ cu lotul de martor – copii sănătoși. Pe termen lung la copii, AVC-ul are consecințe semnificative: tulburări motorii, cel mai des reprezentate de hemipareză/hemiplegie, tulburări cognitive, epilepsie și tulburări de integrare socială, care sunt reflectate în toate dimensiunile calității vieții și au un impact semnificativ asupra copilului și familiei acestuia. **Concluzie.** AVC-ul pediatric este o patologie cu mortalitate înaltă, iar morbiditatea specifică (tulburări neurologice, cognitive, emoționale sau de comportament) influențează în mod semnificativ calitatea vieții copiilor care au suportat AVC. Evaluarea calității vieții la copiii care au suportat AVC este un instrument ușor de aplicat care oferă informații detaliate pentru evaluarea efectelor fizice, psihice, sociale precum și pentru ajustarea planului tratamentului de reabilitare al acestor copii.

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral, copii, calitatea vieții, tulburări motorii, tulburări cognitive

SUMMARY

Introduction. Pediatric stroke is a significant emergency and an important health problem, being a major cause of acquired disability in childhood. Although *survival* is an outcome key indicator, *quality of life* is an important outcome in survivors. It provides information about how treatment and stroke complications affect the child and his/her ability to function within home, school, and community environment. This paper's **aim** is to analyze the quality of life of children with stroke based on a synthesis of literature. A practical study is also expected for the future. **Material and method.** An analysis of the latest scientific sources was conducted using the search engines PubMed, "HINARI" and Google Academic using such **keywords as:** stroke, children, quality of life, motor disorders, cognitive disorders. The reference lists of articles have been consulted in search of additional references. **Results and discussion.** Cerebrovascular disease is among the top ten leading causes of death for children of all ages. Stroke incidence in children is estimated in a range from 1.3 to 13 per 100.000 children (aged 29 days to 18 years) per year and from 20 to 30 per 100.000 newborns per year. *The quality of life* is defined as physical, mental and social wellness, as well as the patients' ability to perform ordinary tasks in everyday life. The quality of life can be appreciated through different assessment scales, which include three dimensions: physical, psychological and social. The most commonly used questionnaires in children are *PedsQL (Pediatric Quality of Life)*, which includes 23 items designed to measure the underlying health dimensions. The questionnaire was translated into several languages. In a study of quality of life in children with stroke, general wellness, physical wellness, self-esteem, family relationships were significantly lower compared to the control group - healthy children. In the long term, stroke has significant impact on the child quality of life because of its consequences: motor disorders, most commonly hemiparesis /hemiplegia, cognitive disorders, epilepsy, and social integration disorders. **Conclusion.** Pediatric stroke is a high mortality disorder with a specific morbidity (neurological, cognitive, emotional or behavioral disorders) which significantly influences the quality of life of these children. Assessing the quality of life in children who have suffered a stroke is an easy to apply tools that provides detailed information for assessing physical, mental, social and physical effects as well as adjusting the rehabilitation treatment plan for these children.

Keywords: stroke, children, quality of life, motor disorders, cognitive disorders

¹ USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

³ Centrul Național de Epileptologie

¹ State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu”

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

³ National epileptology center

Adresa de corespondență:

Nadejda Lupușor, e-mail: nadia_lupușor@yahoo.com

Corresponding Author:

Nadejda Lupușor, e-mail: nadia_lupușor@yahoo.com

INTRODUCERE

Organizația Mondială a Sănătății definește accidentul vascular cerebral (AVC) „*un sindrom clinic cu evoluție rapidă a semnelor de focar sau a disfuncției cerebrale generale, cu o durată mai mult de 24 ore sau care duce la deces, fiind excluse cauzele nonvasculare evidente*” [1].

AVC-ul pediatric reprezintă o urgență terapeutică și o problemă importantă de sănătate, este asociat cu morbiditate și mortalitate semnificativă, fiind o cauză majoră a invalidității dobândite în copilărie.

Studiile de specialitate arată că rata anuală a incidenței AVC-ului la copil este de 1,3-2,7 la 100.000 de copii, cu excepția a două studii din Franța și Statele Unite, cu rate de incidență mai mari de 4,3-13,0 la 100.000 de copii. Astfel, actual, estimările incidenței AVC-ului la copii variază de la 1,3 la 13 la 100.000 de copii (cu vârsta între 29 zile și 18 ani), iar la nou-născuți, incidența variază între 20 și 30 la 100.000 nou-născuți vii/an (aceasta este echivalentă cu o incidență aproximativ între 1 la 2500 și 1 la 5000 de nou-născuți vii) [2,3].

Boala cerebrovasculară se enumeră printre primele zece cauze principale de deces al copiilor de orice vârstă. Rata mortalității este estimată fiind de la 3% până la 20% pentru AVC-ul ischemic, 12% pentru tromboza sinusurilor și a venelor cerebrale și până la 40% pentru AVC-ul hemoragic [4].

Deși *supraviețuirea* în caz de AVC este un indicator cheie, *calitatea vieții* este o caracteristică importantă pentru supraviețuitori și oferă informații despre modul în care tratamentul și complicațiile AVC afectează copilul și capacitatea sa de funcționare în mediul de acasă, școală și comunitate [5].

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost realizată o analiză a celor mai recente surse științifice prin intermediul motoarelor de căutare

PubMed, „HINARI” și Google Academic cu ajutorul **cuvintelor cheie**: accident vascular cerebral, copii, calitatea vieții. Au fost consultate listele de referințe a unor articole în căutarea referințelor suplimentare.

REZULTATE

Calitatea vieții se definește prin bunăstarea fizică, psihică și socială, precum și capacitatea pacienților de a-și îndeplini sarcinile obișnuite, în existența lor cotidiană [1].

Studiile recente au raportat că mai mult de jumătate dintre copiii care au suportat AVC prezintă tulburări motorii reziduale, în special hemiplegie, care afectează activitățile în viața de zi cu zi.

Pe termen lung la copii, AVC-ul are consecințe semnificative: tulburări motorii, cel mai des reprezentate de hemiplegie, tulburări cognitive, epilepsie și tulburări de integrare socială. Astfel, impactul AVC-ului asupra copilului și familiei acestuia este substanțial (fig.1).

Deoarece AVC-ul pediatric poate să apară în diferite etape ale maturizării creierului, vârsta de debut a acestei patologii poate influența gradul de afectare al creierului și rezultatele clinice și, prin urmare, calitatea vieții acestor copii. Unii autori sunt de părere că creierul imatur este predispus la o vulnerabilitate mai mare, în timp ce alții susțin ipoteza plasticității creierului imatur (adică creierul imatur are o șansă mai mare de recuperare după o leziune timpurie). Totuși, studii recente sugerează că, copiii cu o leziune cerebrală precoce (înainte de vârsta de 1-2 ani) demonstrează rezultate negative neurocognitive și motorii pe termen lung [6].

În studiile de specialitate vizavi de calitatea vieții la copiii care au suportat AVC, unii parametri, precum: bunăstarea generală, bunăstarea fizică, stima de

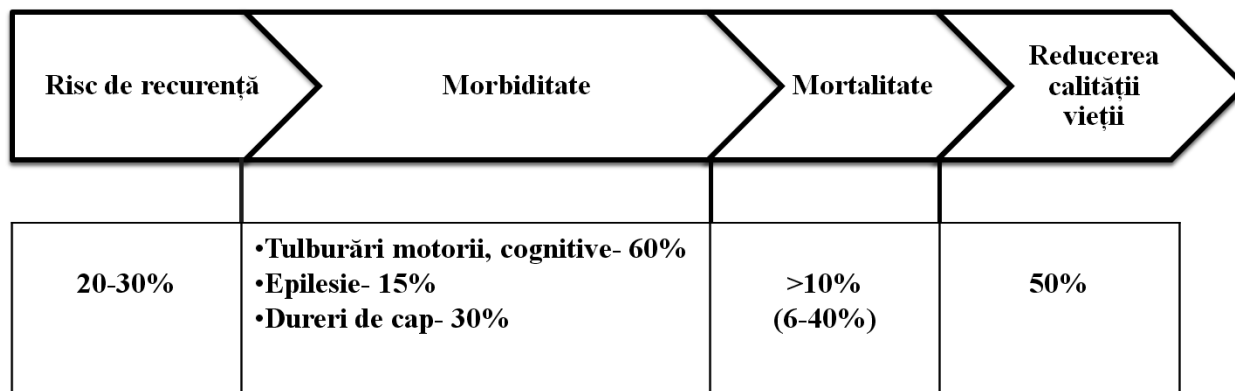


Fig.1 Impactul AVC-ului la copii [5]

sine, relațiile cu familia, rezultatele școlare au fost semnificativ mai reduși la copiii după AVC comparativ cu lotul martor – copii sănătoși.

Concluziile unui studiu efectuat pe copiii care au suportat AVC, în cadrul căruia au fost urmăriți acești copii de la debutul AVC-ului și până la 1-15 ani (în medie 7 ani), raportează că numai 2 copii (10%) din cei 20 studiați s-au recuperat complet, 5 din ei au prezentat pe termen lung tulburări ușoare, 6 copii - tulburări moderate, 3 copii - dizabilități severe și 2 copii au decedat. La fel, rezultatele acestui studiu au arătat că 55% din copii au prezentat tulburări neurologice și neuropsihologice [7].

Consecințele pe termen lung ale unui AVC sunt reflectate în toate „dimensiunile” calității vieții, fiind influențate de vârsta copilului la care a debutat acesta, la fel și de zona creierului care a fost afectată (fig.2).

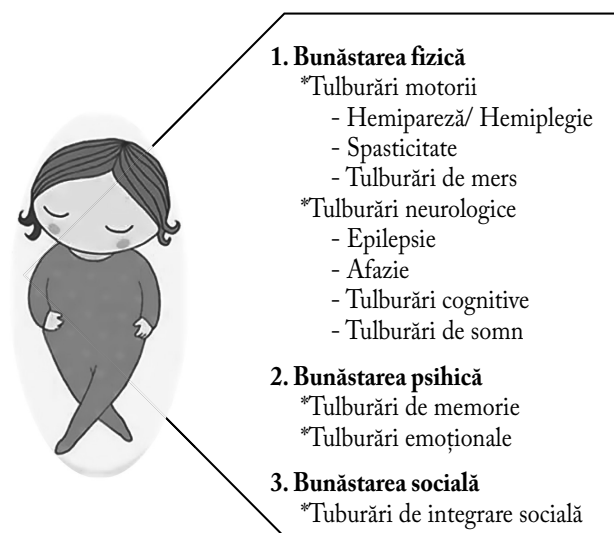


Fig.2. Consecințele AVC-lui reflectate în toate „dimensiunile” calității vieții

a. Bunăstarea fizică

• Tulburări motorii

Tulburările motorii reprezintă simptomele cele mai caracteristice ale unui AVC, în special la copiii mai mari și rămân a fi una din dizabilitățile cele mai frecvente, cu impact semnificativ asupra independenței copiilor pentru activitățile de bază în viața de zi cu zi, precum și asupra integrării sociale [8]. Într-un studiu în care autorii au urmărit 37 de copii care au suportat AVC, 15 copii au avut drept consecință hemipareză de severitate variată, și un copil a dezvoltat paraplegie [9].

Mai mult, conform unor studii recente, AVC-ul constituie principala cauză a paraliziei cerebrale unilaterale la copiii născuți la termen [9], astfel că Chambriet și al. au găsit drept cauza paraliziei cerebrale unilaterale la 30% din copiii incluși în studiu AVC ischemic neonatal [10].

• Tulburări neurologice

Epilepsie. Comparativ cu adulții, copiii afectați de AVC prezintă un risc mai mare pentru epilepsie. Rata convulsiilor în perioada precoce după AVC este raportată în diferite studii ca fiind de 25-58%, iar epilepsia secundară AVC-ului de 20-25%. Convulsiile precoce au fost un factor predictor al epilepsiei pe termen lung [11].

Tulburări cognitive. Rezultatele mai multor studii demonstrează că între o cincime și jumătate dintre copiii cu AVC ischemic și între un sfert și jumătate dintre cei cu AVC hemoragic prezintă dificultăți cognitive [12].

Tulburări de somn. Există o corelație între problemele asociate somnului și AVC. Astfel că, tulburările de somn, în special tulburările de respirație în somn și insomnia cresc riscul unui AVC. Iar după un AVC suportat tulburările de somn prelungesc perioada de recuperare, deoarece somnul susține procesele de neuroplasticitate, necesare pentru reabilitare.

b. Bunăstarea psihică și cognitivă

În timp ce deficitul motorii sunt ușor de observat, deficitul cognitiv sunt mult mai subtile și devin evidente odată cu integrarea la grădiniță sau școală, când copilul este solicitat din punct de vedere cognitiv.

Cele mai afectate domenii sunt cele ale limbajului, atenției, memoria și tulburările emoționale [13]. Unele cercetări recente relatează că majoritatea copiilor după un AVC prezintă tulburări cognitive, tulburări emoționale și de comportament care influențează în mod semnificativ calitatea vieții acestor copii. Astfel, un studiu efectuat de o echipă de cercetători din Germania a raportat că 59% din copiii cu AVC au dezvoltat tulburări psihiatrice, comparativ cu doar 14% din copiii din lotul de control cu boli cronice. Alte studii au raportat, de asemenea, la copiii după AVC dificultăți de învățare și atenție, anxietate, impulsivitate în proporție de 50% și tulburări emoționale de 25% din ei [14, 15]. La rândul lor, Pavlovic și colab. efectuând un studiu pe copiii care au suportat AVC au evidențiat tulburări neuropsihologice la 75 % din ei [7].

c. Bunăstarea socială

• Tulburări ale competențelor sociale

Competențele sociale cuprind mai multe capacități ale copilului de a interacționa cu lumea socială. Problemele psihosociale sunt unele dintre cele mai persistente și dezolante probleme raportate de către familiile copilului cu leziuni cerebrale [16]. Competențele sociale slabe, care pot rezulta în urma unui AVC, pot duce la izolare socială, la reducerea stimei de sine și chiar la boli psihice, comportament antisocial și criminal [11].

Există studii care demonstrează că după AVC, copiii suferă schimbări în relația de prietenie cu colegii, sprijin social scăzut din partea colegilor și abilități de integrare și participare socială mai scăzute [5,11,17].

Unele studii nu au găsit asocieri între vârsta de debut a AVC-ului și tulburările sociale, în timp ce altele au raportat rate mai mari de tulburări psihosociale la copiii care au suportat un AVC perinatal [15].

Factorii de prognostic

• Sediul leziunii

Conform studiilor, un factor predictor important pentru calitatea vieții este gradul de deficit neurologic [5]. Astfel, s-a constatat o tendință de scădere a indicatorilor calității vieții după leziunile bilaterale, precum și după leziunile subcorticale. De asemenea, leziunile combinate corticale și subcorticale s-au dovedit a fi cele mai nefavorabile din punct de vedere al tulburărilor cognitive, în timp ce accidentul din regiunea corticală are un rezultat cognitiv mai slab comparativ cu accidentul din regiunea subcorticală. De Schryver L.M. și colab. au raportat rezultate conform cărora tulburările cognitive mai severe s-au întâlnit la copiii cu leziuni mai mari care au implicat regiuni funcționale importante ale cortexului [13].

Alte studii care au analizat complicațiile pe termen lung ale AVC-ului la copii au stabilit că există o corelație între leziunile putamenului ventral, cortexul prefrontal medial și prezența Sindromului de Hiperactivitate și Deficit de Atenție [14].

De asemenea, studiile care au măsurat volumul AVC-ului și au evaluat factorii predictorii pentru

consecințele AVC-ului au relatat că volumul mai mare a prezis abilități sociale mai slabe [11].

• Vârsta

Pavlovic și colab. au considerat că vârsta mai mică la debutul AVC-ului este unul din predictorii pentru un prognostic mai puțin favorabil, iar cei care au suferit un AVC în perioada medie a copilăriei au avut cel mai bun prognostic. Aceleași rezultate le-au raportat și Allman & Scott, 2013, Everts și colab., 2008, Jacobs, Harvey și Anderson, 2007 [18].

Conform mai multor studii efectuate în mai multe țări și de diferiți autori (Anderson et al., 2010; Block și colab., 1999; Lansing și colab., 2004; Max, Bruce, Keatley și Delis, 2010), vârsta mai mică la debutul AVC este un factor de risc pentru tulburările cognitive [18,19]. Efectele vârstei asupra rezultatelor cognitive, sunt legate potențial de perioadele de vulnerabilitate sau plasticitate ale creierului în creștere. Un studiu recent a raportat rezultate cognitive mai bune la copiii la care AVC-ul a debutat la vârsta între 5 și 10 ani, și rezultate mai slabe la copiii cu debutul AVC-ului înainte sau după această perioadă de vârstă [1].

• Tipul AVC (ischemic vs hemoragic)

Nu există dovezi clare conform cărora tipul de AVC (ischemic sau hemoragic) ar putea influența calitatea vieții, cu toate că sunt studii care demonstrează că deficiturile neurologice sunt mai mari în cazul unei ischemii decât al unei hemoragii [18].

CONCLUZII

Studiile recente relatează că majoritatea copiilor după un AVC suportat se prezintă cu tulburări neurologice și/sau tulburări cognitive, tulburări emoționale și/sau de comportament care influențează în mod semnificativ calitatea vieții acestor copii. *Dimensiunile calității vieții* reprezintă caracteristici importante pentru supraviețuitori și oferă informații detaliate în privința consecințelor pe termen lung ale AVC-ului la copii. Studiile consacrate calității vieții pacientului cu AVC sunt deosebit de utile pentru practica medicală, ele oferind date indispensabile pentru evaluarea efectelor fizice, psihice și sociale ale unui AVC și tratamentului de reabilitare individual al copilului care a suportat AVC.

*

**

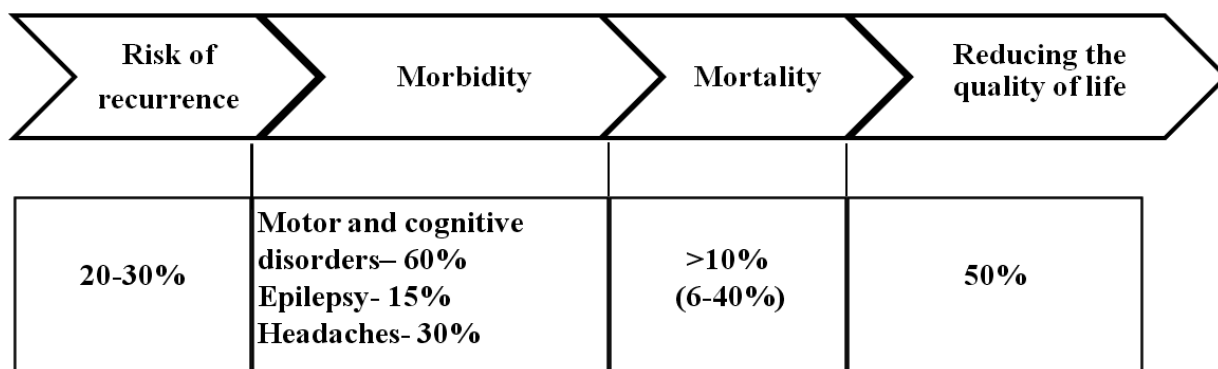


Fig.1 Impact of stroke in children [5]

BACKGROUND

Stroke is defined by the World Health Organization as ‘a clinical syndrome consisting of rapidly developing clinical signs of focal (or global in case of coma) disturbance of cerebral function lasting more than 24 hours or leading to death with no apparent cause other than a vascular origin [1].

Pediatric stroke is a major emergency and an important health problem, it is associated with significant morbidity and mortality, being a major cause of acquired disability in childhood.

Recent studies reveal that the annual incidence rates of childhood stroke is 1,3-2,7 per 100.000 children, with the exception of two studies from France and the United States with significantly higher incidence rates of 4,3-13,0 per 100,000 children. Thus, current incidence of stroke incidence in children varies from 1,3 to 13 per 100.000 children (29 days to 18 years of age) and in newborns the incidence varies between 20 and 30 per 100.000 newborns, live births/year (this is equivalent to an incidence of approximately 1 to 2500 to 1 in 5000 live births) [2,3].

Cerebrovascular disease is among the top ten leading causes of death for children of all ages. The mortality rate is estimated to be from 3% to 20% for ischemic stroke, 12% for sinus and cerebral vein thrombosis and up to 40% for hemorrhagic stroke [4].

Although *survival* is an outcome key indicator, *quality of life* is an important outcome in survivors. It provides information about how treatment and stroke complications affect the child and his/her ability to function within home, school, and community environment [5].

MATERIAL AND METHOD

An analysis of the latest scientific sources was conducted using the search engines PubMed,

"HINARI" and Google Academic using such **keywords as:** stroke, children, quality of life, motor disorders, and cognitive disorders.

RESULTS

The quality of life is defined by physical, mental and social well-being, as well as the ability of patients to carry out their ordinary tasks in their everyday life [1].

Recent studies have reported that more than half of children who have suffered stroke have residual motor disorders, especially hemiplegia, which affect activities in everyday life.

In the long term in children, stroke has significant consequences: motor disorders, most often represented by hemiplegia, cognitive disorders, epilepsy, and social integration disorders. Thus, the impact of stroke on the child and his / her family is substantial (Fig. 1).

Since pediatric stroke may occur in various stages of brain maturation, the onset of this pathology may influence the degree of brain damage and clinical outcomes, and therefore the quality of life of these children. Some authors are of the opinion that the immature brain is predisposed to greater vulnerability, while others support the hypothesis of brain plasticity (meaning that the immature brain has a greater chance of recovery after an early lesion). Recent studies, however, suggest that children with early brain injury (before the age of 1-2 years) demonstrate negative neurocognitive and long-term motor outcomes [6].

In the specialty studies on quality of life in children who have suffered a stroke, some parameters such as: general welfare, physical well-being, self-esteem, family relationships, school results were significantly lower in children after stroke compared to the control - healthy children.

The conclusions of a study of the children who have suffered stroke, in which these children were

followed from the onset of stroke and up to 1-15 years (on average 7 years) was that only 2 children (10%) of the 20 studied fully recovered, 5 of them showed long-term mild disturbances, 6 children - moderate disorders, 3 children - severe handicaps and 2 children died. Similarly, the results of this study showed that 55% of children had neurological and neuropsychological disorders [7].

The long-term consequences of stroke are reflected in all "dimensions" of the quality of life, influenced by the age of the child, and the affected brain area (Figure 2).

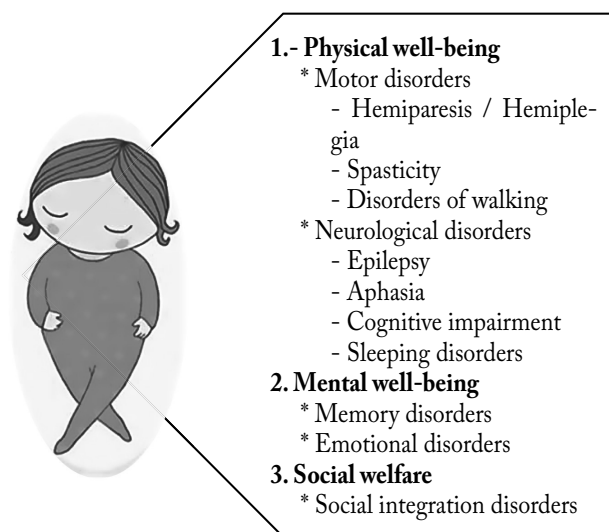


Fig.2. The consequences of stroke reflected in all the "dimensions" of the quality of life

a. Physical well-being

• Motor disorders

Motor disorders are the most characteristic symptoms of stroke, especially in older children, and remain one of the most common disabilities, with a significant impact on children's independence for basic activities in everyday life as well as on social integration [8]. In a study in which the authors watched 37 children who had suffered strokes, 15 children had as a consequence hemiparesis of varying severity, and one child developed paraplegia [9].

Furthermore, according to recent studies, stroke is the main cause of unilateral cerebral palsy in term-term children [9], so Chambriet et al. were found to be the cause of unilateral cerebral palsy in 30% of children with neonatal ischemic stroke [10].

• Neurological disorders

Epilepsy. Compared to adults, children affected by a stroke are at greater risk for epilepsy. The rate of convulsions in the early stroke after stroke is reported

in different studies as 25-58% and epilepsy secondary to stroke in 20-25%. Early convulsions were a predictor of long-term epilepsy [11].

Cognitive impairment. The results of several studies show that 20% to 50% of the children with ischemic stroke and 50% to 100% of those with hemorrhagic stroke have cognitive difficulties [12].

Sleep disorders. There is a correlation between problems associated with sleep and stroke. Thus, sleep disorders, especially sleep disturbances and insomnia, increase the risk of a stroke. And after a suffered stroke, sleep disturbances prolong recovery period, as sleep supports the neuroplasticity processes required for rehabilitation.

b. Psychological welfare

While motor deficits are easy to observe, cognitive deficits become evident when the child is cognitively required, during integration into kindergarten or school.

The most affected functions are language, attention, memory and mood [13]. Some recent research report that most children after a stroke develop cognitive impairments, emotional and behavioral disorders that significantly influence the quality of life of these children. Thus, a study performed by Germany researchers reported that 59% of children with stroke developed psychiatric disorders, compared with only 14% of children in the control group with chronic diseases. Other studies also reported learning and attention difficulties, anxiety, impulsivity in 50% and emotional disturbances in 25% of children after stroke [14,15]. Pavlovic et al. performing a study on children who suffered stroke revealed neuropsychological disturbances in 75% of them [7].

c. Social welfare

• Social skills disabilities

Social competences comprise more of the child's ability to interact with the social world. Psychosocial problems are some of the most persistent and desolate problems reported by the children's families with brain injuries [16]. Poor social skills, which may result from stroke, can lead to social isolation, reduced self-esteem, and even mental illness, antisocial and criminal behavior [11].

There are studies demonstrating that after stroke, children experience changes in friendship with colleagues, low social support from colleagues, and lower integration and social participation skills [5,11,17].

Some studies have not found associations between the onset of stroke and social disorders, while others have reported higher rates of psychosocial disturbance in children who have suffered a perinatal stroke [15].

Prognostic Factors

• Lesion site

According to the studies, an important predictor of quality of life is the degree of neurological deficit [5]. Thus, there was found a tendency of decreased quality of life indicators after bilateral injuries as well as after subcortical lesions. Also, combined cortical and subcortical lesions have proven to be the most unfavorable in terms of cognitive impairment, while the cortical stroke has a less cognitive outcome than the subcortical stroke. De Schryver L.M. et al. reported results that more severe cognitive impairment occurred in children with larger injuries involving important functional regions of the cortex [13].

Other studies on the long-term complications of stroke in children have established that there is a relationship between ventral putamen lesions, medial prefrontal cortex and the presence of Hyperactivity and Attention Deficit Syndrome [14].

Also, studies that measured the volume of stroke and evaluated predictive factors for stroke consequences reported that higher volume predicted worse social skills [11].

• Age

Pavlovic et al. considered that the lower age at the onset of stroke is one of the predictors of a less favorable prognosis, and those who had a stroke during the average childhood had the best prognosis. The same results were reported by Allman & Scott, 2013, Everts et al., 2008, Jacobs, Harvey and Anderson, 2007 [18].

According to several studies achieved in several countries and by different authors (Anderson et al., 2010; Block et al., 1999; Lansing et al., 2004; Max, Bruce, Keatley and Delis, 2010) lower age at the onset of stroke is a risk factor for cognitive impairment [18,19]. The effects of age on cognitive outcomes are potentially linked to periods of vulnerability or plasticity in the growing brain. A recent study reported better cognitive outcomes in children with stroke onset at the age of 5 to 10 years, and worse results in children with stroke onset before or after this age [1].

• Type of stroke (ischemic/hemorrhagic)

There is no clear evidence that the type of stroke (ischemic or haemorrhagic) could influence quality of life, although there are studies that show that neurological deficits are higher in ischemic than in hemorrhagic stroke [18].

CONCLUSIONS

Recent studies report that most children after suffering a stroke present neurological disorders and/or cognitive impairment, emotional and/or behavior disturbances that significantly influence the quality of life of these children. *Life quality dimensions* are important characteristics for survivors and provide detailed information on the long-term consequences of stroke in children. Studies on the quality of life of the patient with stroke are particularly useful for medical practice, providing indispensable data for assessing the physical, mental and social effects of stroke and the individual rehabilitation treatment of the child who has suffered a stroke.

BIBLIOGRAFIE

- Grozăvescu R. Dimensiunile și indicatorii calității vieții copiilor și adolescenților cu psihoze. SNPCAR, 2009;12(4):26-40.
- Mallick A.A., O'Challaghan F.K. The epidemiology of childhood stroke. Eur J Paediatr Neurol, 2010;14:197-205.
- Laugesaar R, Kolk A, Uustalu U. et al. Epidemiology of childhood stroke in Estonia. Pediatr Neurol 2010;42:93-100.
- Bernson-Leung M.E., Rivkin M.J. Stroke in Neonates and Children. Pediatrics in Review 2016; 3(11):463-477.
- Neuner B., von Mackensen S. Krumpel A. et al. Health-related quality of life in children and adolescents with stroke, self-reports, and parent/proxies reports: cross-sectional investigation. Ann Neurol, 2011;70: 70-78.
- Ghotra S. K., Johnson J.A., Qiu W. et al. Age at stroke onset influences the clinical outcome and health-related quality of life in pediatric ischemic stroke survivors. Dev Med and Child Neurol, 2015;57:1027-1034.
- Pavlovic J., Kaufmann F., Boltshauser E. et al. Neuropsychological problems after paediatric stroke: Two year followup of Swiss children. Neuropediatrics, 2006;37(1):13-19.
- Yvon E., Lamotte D., Tiberghien A. et al. Long-term motor, functional, and academic outcome following childhood ischemic and hemorrhagic stroke: A large rehabilitation centerbased retrospective study. Dev Neurorehabil, 2016;14:1-8.
- Nasiri J, Ariyana A., Yaghini O. et al. Neurological outcome after arterial ischemic stroke in children. Adv Biomed Res, 2016;5:107.

10. Kirton A., deVeber G. Cerebral palsy secondary to perinatal ischemic stroke. *Clin Perinatol*, 2006;33(2):367-386.
11. Lo W., Gordon A., Hajek C. et al. Social competence following neonatal and childhood stroke. *International Journal of Stroke*, 2014(9):1037-1044.
12. Greenham M., Anderson V. And Mark T.M. Improving cognitive outcomes for pediatric stroke. *Curr Opin Neurol* 2017, 30:127-132.
13. Jeffrey E.M., Mathews K., Amy E. et al. Psychiatric disorders after childhood stroke. *Journal of the American Academic Child Adolescence Psychiatry*, 2002;41(5):555-562.
14. Everts R., Pavlovic J., Kaufmann F. et al. Cognitive Functioning, Behavior, and Quality of Life After Stroke in Childhood. *Child Neuropsychology*, 2008;14(4):323-338.
15. Greenham M., Anderson V., Cooper A. et al. Early predictors of psychosocial functioning 5 years after paediatric stroke. *Dev Med and Child Neurol*, 2017;59:1034-1041.
16. Greenham M., Anderson V., Hearps S. et al. Psychosocial Function in First Year Poststroke. *Dev Med and Child Neurol*, 2017;59:1027-1033.
17. Anderson V., Gomes A., Greenham M. et al. Social competence following pediatric stroke: contributions of brain insult and family environment. *Soc Neurosci*, 2014;9:471-483.
18. Jacomb I., Porter M., Brunsdon R et al. Cognitive outcomes of pediatric stroke. *Child Neuropsychology*, 2016;24(3):287-303.
19. Elbers J., deVeber G., Pontigon A.M. et al. Long term outcomes of pediatric ischemic stroke in adulthood. *Child Neurol*, 2014;29(6):782-788.

Convulsiile simptomatice acute post-accident vascular cerebral la copii și riscul de dezvoltare a epilepsiei tardive

Acute symptomatic post stroke seizures in children and the risk of developing remote epilepsy

Cornelia Călcîi^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Mariana Sprincean^{1,2}, Nadejda Lupușor^{1,2}, Ludmila Feghiu^{1,3}, Corina Grîu¹, Nastea Andreev¹, Nadejda Bejan¹, Olga Tihai^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}

REZUMAT

Introducere. Convulsiile simptomatice acute în cadrul AVC-urilor ischemice la copii sunt des întâlnite, dar particularitățile clinice și consecințele la distanță ale acestora nu sunt studiate deplin. **Material și metode.** În studiul nostru au fost incluși copii cu vârstele între 1 lună și 18 ani care au fost diagnosticați primar cu AVC ischemic, confirmat prin examen neuroimagistic. **Rezultate.** Au fost înrolați 78 de copii cu AVC ischemic. La 20 dintre copii (25.6%) au fost menționate convulsiile simptomatice acute, în 90% fiind ca prim simptom în prezentarea clinică a AVC-lui. Copiii de vârstă mică (3.4±3.9 ani versus 9.0±6.2 ani, p<0.001) și cei la care era prezentă o afectare corticală (5% versus 63.8%; P=0.01) sunt mai predispuși spre accese convulsive cu debut precoce. Din cei 20 de copii, la 13 dintre ei au fost prezente accese convulsive după perioada acută și 12 dintre ei au fost diagnosticați cu epilepsie post-accident vascular cerebral. **Concluzii.** Debutul precoce al acceselor convulsive a avut loc la 25,6% dintre copii cu AVC ischemic. Vârsta mică și afectarea corticală pot fi considerați ca factori de risc pentru copiii cu debut precoce. La 65% dintre copii convulsiile simptomatice acute pot evolua în diverse forme de epilepsie după stadiul acut.

Cuvinte cheie: copii, epilepsie, convulsii, AVC

SUMMARY

Introduction. Early-onset seizures are common in children with arterial ischemic stroke, but the clinical features and effects on the outcome of early-onset seizures have not been studied enough. **Material and methods.** In our study we included children aged 1 month to 18 years presenting with first-time and image-confirmed arterial ischemic stroke. **Results.** A total of 78 survivors of arterial ischemic stroke were enrolled. Twenty (25.6%) had early-onset seizures, and 90% were initial presentation. Younger children (mean, 3.4±3.9 versus 9.0±6.2 years; P<0.001) and cortical involvement (5% versus 63.8%; P=0.01) are more likely to have early-onset seizures. Thirteen of 20 survivors with early-onset seizures had late-onset seizures after the acute stage, and 12 of them were diagnosed as poststroke epilepsy. **Conclusions.** Early-onset seizures occurred in 25.6% of children with arterial ischemic stroke. Younger age and cortical involvement were risk factors for early-onset seizures. Sixty-five percent of children with early-onset seizures had late-onset seizures after the acute stage.

Keywords: children, epilepsy, seizures, stroke

INTRODUCERE

Accidentul vascular cerebral este un fenomen acut întâlnit la populația pediatrică, având o incidență de 1,25 per 100000 de copii pe an. Studiile precedente [1,2,3] au evidențiat o corelație între debutul precoce al convulsiilor și accidentul vascular cerebral ischemic, acestea întâlnindu-se în 19% până la 44%

post AVC. Comparând incidența acestui fenomen la adulți, care este de la 2,4% până la 5,4%, putem concluziona că apariția convulsiilor simptomatice acute chiar de la debutul AVC-lui ischemic este mai caracteristică în populația de copii. În același timp, adulții nu dezvoltă atât de frecvent convulsiile în faza inițială a ictusului cerebral, comparativ cu copiii [1,3].

¹ USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

Adresa de corespondență:

Cornelia Călcîi, e-mail: cornelialcalcii@yahoo.com

¹ Medical University Nicolae Testemițanu, Chisinau, Republic of Moldova

² Hospital of Mother and Child Health Care

Corresponding Author:

Cornelia Călcîi, e-mail: cornelialcalcii@yahoo.com

SCOPUL STUDIULUI

Determinarea incidenței acceselor convulsive în faza inițială a AVC-lui și impactul acestora asupra dezvoltării copiilor.

METODE

Lotul de pacienți:

Am inclus în studiu copiii internați în secția de Neurologie vârstă mică, IMSP Institutul Mamei și Copilului, cu diagnosticul de AVC ischemic, confirmat imagistic prin CT sau RMN cerebral. În acest studiu am definit AVC-ul ischemic drept un sindrom neurologic focal acut, cauzat de infarctizarea cerebrală pe traiectul unei artere. Au fost excluși copiii care nu au avut o confirmare imagistică de AVC.

Caracteristicile clinice ale convulsiilor.

Convulsiile cu debut precoce au fost definite ca fiind convulsii ce au loc în intervalul de timp de până la 7 zile după AVC-ul ischemic. Cele cu debut tardiv survin mai târziu de 7 zile de la debutul evenimentului ischemic, iar epilepsia post AVC este definită drept prezența a peste 2 accese convulsive neprovocate apărute după stadiul acut de AVC (mai mare de 1 lună).

Tipurile de convulsii sunt definite conform criteriilor Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei.

Analiza statistică:

Pentru veridicitatea rezultatelor a fost aplicat testul t student pentru a compara variabile continue și testul χ^2 pentru variabile discrete. Am folosit indicatorul Kaplan-Meier pentru a determina incidența cumulativă a convulsiilor neprovocate ulterioare. Testul log-rank a fost folosit cu scopul de a compara riscul apariției convulsiilor neprovocate ulterioare la copiii cu și fără convulsii cu debut precoce. Valori statistice semnificative au fost considerate valorile cu $p < 0.05$.

REZULTATE

Lotul de studiu a fost constituit din 78 de copii, care au corespuns după toate criteriile de includere în studiu.

Convulsiile cu debut precoce au fost depistate la 20 de copii dintre cei 78 (25,6 %), vârsta medie a debutului fiind la $1,4 \pm 1.9$ ani, ce s-a dovedit a fi cu mult mai mică comparativ cu cei ce nu au dezvoltat acest tip de convulsii $3,2 \pm 6.2$ ani, $P < 0.001$. Dintre aceștia la 20 (90%) convulsiile au constituit prima manifestare a tabloului clinic. Structura acceselor convulsive

a fost repartizate în felul următor: accesele focale au fost determinate în 15 cazuri (75%), la 3 copii s-au remarcat accesele generalizate (15%) și în 2 cazuri debutul nu a fost posibil de determinat ca focal sau generalizat (10%). Dintre toate cazurile analizate convulsiile frecvente (zilnice) au fost determinate în 12 cazuri (60%), doar o singură convulsie la debutul evenimentului ischemic a fost remarcată în 5 cazuri (25%). La 3 dintre copii (15%) s-a dezvoltat status epilepticus (fig. 1, fig. 2).

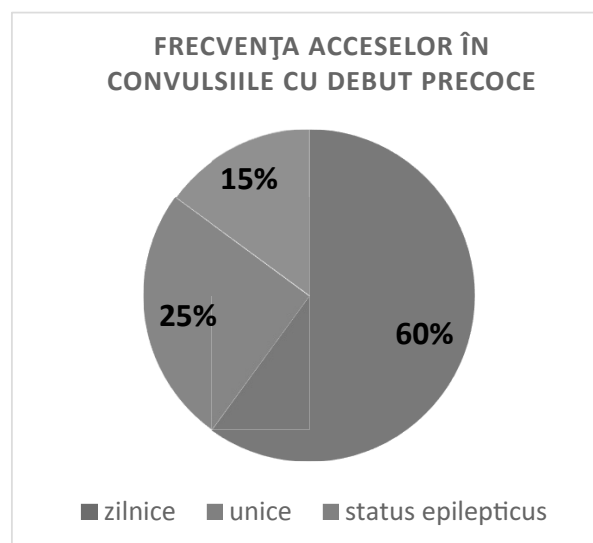


Fig.1. Frecvența acceselor în convulsiile cu debut precoce

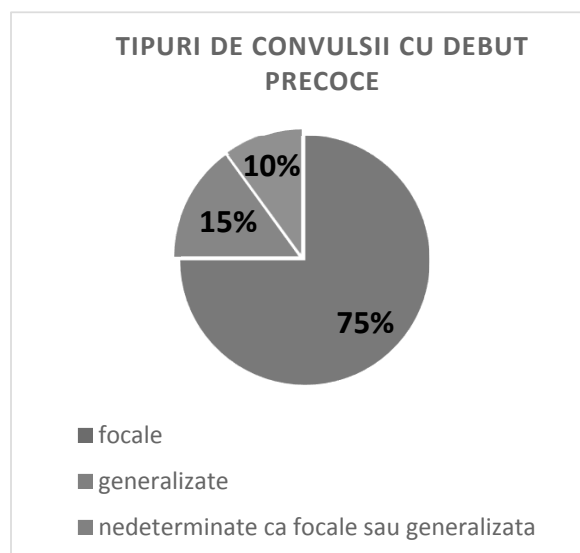


Fig.2. Structura acceselor cu debut precoce

În grupul de studiu în tabloul EEG s-au atestat următoarele modificări: încetinire difuză a traseului în 8 cazuri (40%), încetinire focală în 7 cazuri (35%) și activitate epileptiformă în 5 cazuri (25%) (fig. 3).

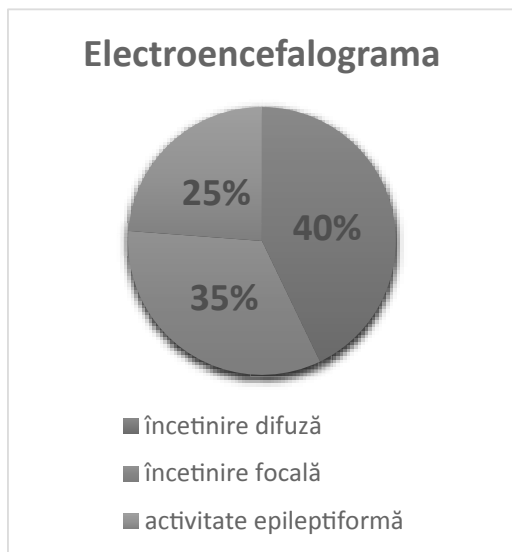


Fig.3. Tipurile de trasee EEG în rândul copiilor cu AVC de tip ischemic

Copiii ce au dezvoltat convulsii cu debut precoce, spre deosebire de cei care au manifestat convulsii cu debut tardiv au avut o predispoziție către infecții ca factor de risc pentru AVC (30% vs 8.6%; $P=0.03$), afectare corticală mai frecventă (95% vs 63.8%; $P=0.01$), precum și tulburări de cunoștință chiar de la debut (45% versus 15.5%; $P=0.01$). Deficitul neuronal focal a fost mai frecvent în rândul copiilor cu accese convulsive cu debut tardiv (60% versus 93.1%; $P=0.001$) (fig. 4).

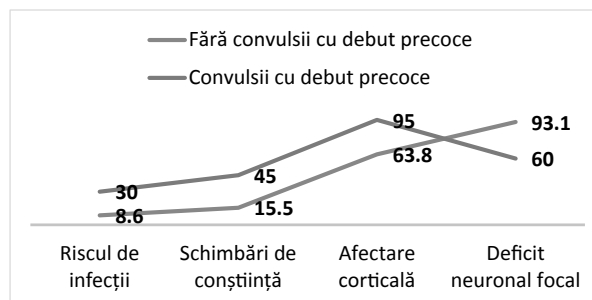


Fig.4. Particularitățile evoluției clinice în rândul copiilor cu convulsii și AVC

DURATA STUDIULUI

Durata studiului a fost de $53,7 \pm 48.8$ luni. Convulsiile cu debut precoce nu au influențat mortalitatea după stadiul acut de AVC (0% versus 8.6%; $P=0.32$).

Pe durata a 4,5 ani convulsii neprovocate au dezvoltat 13 copii (65%) din lotul celor cu convulsii cu debut precoce și 5(8,6%) din lotul fără convulsii cu debut precoce. Incidența cumulativă de dezvoltare pe parcursul acestor ani a acceselor convulsive repetate în ambele loturi a constituit 52.5% și 3.5% la 1 an de la debut, 72.3% și 6.2% la 2 ani, 72.3% și 14.4% la 4,5 ani. Copii din lotul de convulsii cu debut precoce au un risc semnificativ mai mare pentru dezvoltarea convulsiilor repetate în anii ce urmează după AVC, comparativ cu cei la care accesele au debutat mai tardiv ($P<0.001$). Crizele repetate ulterioare, în mare parte (67%) au debutat pe parcursul primului an după AVC-ul ischemic vs 27% după 2 ani de evoluție (fig.5).

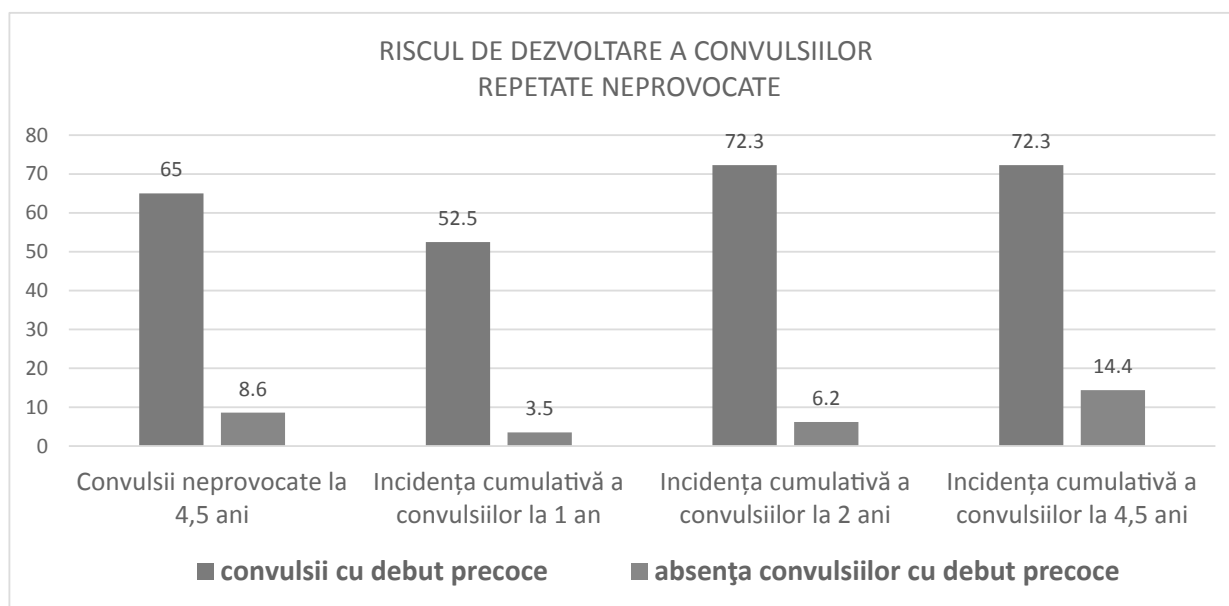


Fig 5. Riscul de dezvoltare a convulsiilor repetate neprovocate (%)

Convulsiile cu debut precoce și epilepsiile post AVC

Dintre cei 20 de copii la care au fost determinate convulsiile cu debut precoce, la 13 dintre ei (65%) acestea au continuat și după șapte zile de la inițierea evenimentului ischemic acut. Un copil (5%) ce a suferit accese repeate de convulsii a format noi leziuni ischemice, determinate pe RMN (fig. 6).

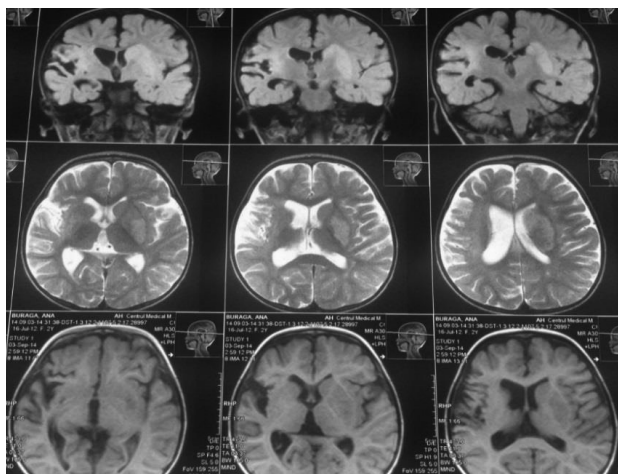


Fig. 6. Tablou RMN caracteristic pentru AVC tip ischemic în bazinul a.c.m. (stânga). Modificări atrofico-chistogliotice probabil postischemice sau postinflamatorii în lobii fronto-temporali (dreapta).

Doisprezece din 13 copii ce au dezvoltat convulsii cu debut tardiv (92%), au dezvoltat mai mult de un episod de convulsii neprovocate ulterioare, ce au fost definite ca epilepsie post AVC. Patru copii (20%) au dezvoltat epilepsie refractară la tratament, necesitând asocierea mai multor remedii antiepileptice. Șaptesprezece copii (21.8%) au dezvoltat epilepsie post AVC ($P < 0.001$). Epilepsiile post AVC au fost diagnosticate la copiii de vârstă mai mică (3.6 ± 5.6 versus 8.7 ± 5.9 ani; $P = 0.002$). Din păcate, profilaxia cu remediile antiepileptice utilizate nu a scăzut recurența acceselor ulterioare (50% versus 37.5%; $P = 0.67$) (tabel I).

DISCUȚII

În studiul dat am constatat că frecvența copiilor ce au dezvoltat convulsii cu debut precoce după AVC ischemic a fost 25,6%, comparativ cu alte studii ce prezintă valori de la 19% până la 44% [1,5]. De asemenea în studiile existente se dovedește faptul că incidența acestor convulsii în rândul copiilor este mai înaltă decât la adulți [3,4]. În studiul nostru am confirmat acest fapt prin incidența crescută la vârstele mai mici ale copiilor, comparativ cu copii de vârstă mai mare.

Tabelul I. Caracteristicile de bază ale pacienților

Convulsii			Cu debut precoce		Cu debut tardiv		P
	Nr.	N (%)	Nr.	N (%)	Nr.	N (%)	
Număr de pacienți	78	(100)	20	(25.6)	58	(74.4)	
Vârsta de debut			1,4 ± 1.9		3,2 ± 6.2		<0.001
Factori de risc							
Patologia cardiacă	23	(29.5)	7	(35.0)	16	(27.6)	0.58
Coagulopatii	20	(25.6)	6	(30.0)	14	(24.1)	0.77
Patologii vasculare	19	(24.4)	4	(20.0)	15	(25.9)	0.77
Infecții	11	(14.1)	6	(30.0)	5	(8.6)	0.03
Vasculite	7	(9.0)	0	(0)	7	(12.1)	0.18
Patologii metabolice	6	(7.7)	3	(15.0)	3	(5.2)	0.17
Afecțiuni hematologice	2	(2.6)	0	(0)	2	(3.4)	1.0
Afectare corticală							
Afectare corticală	56	(71.8)	19	(95.0)	37	(63.8)	0.01
Localizare bilaterală	15	(19.2)	5	(25)	10	(17.2)	0.52
Starea generală							
Afectare neurologică focală	66	(84.6)	12	(60)	54	(93.1)	0.001
Alterarea stării de conștiință	18	(23.1)	9	(45.0)	9	(15.5)	0.01
Durata studiului							
Durata medie (luni)	55.6 ± 48.4		73.0 ± 52.2		49.0 ± 45.6		0.62

S-a determinat o legătură între convulsiile cu debut precoce și epilepsie post AVC. Incidența cumulativă de dezvoltare a convulsiilor cu debut tardiv a fost de 72.3% până la 4,5 ani de urmărire. Copiii care au avut convulsii cu debut precoce au dezvoltat epilepsie post AVC în 60% cazuri. În studiile existente s-a constatat faptul că copiii ce au dezvoltat convulsii post AVC au fost mai predispuși pentru dezvoltarea epilepsiei în viitor [6,7,8], lucru ce a fost confirmat și în studiul nostru. În acest studiu am încercat să identificăm factorii de risc pentru recurența convulsiilor după debutul AVC-lui ischemic, dar nu au fost constatate diferențe statistice semnificative legate de vârsta sau sexul copiilor incluși în studiu, sau utilizarea remediilor antiepileptice cu scop profilactic. Mai multe studii existente au confirmat faptul că drogurile antiepileptice folosite în stadiile inițiale ale AVC-lui pentru cuparea acceselor convulsive acute, nu ar reduce riscul de dezvoltare al epilepsiei.

INTRODUCTION

Arterial ischemic stroke is an acute phenomenon found in the pediatric population, having an incidence of 1,25 out of 100000 children per year. The previous studies [1,2,3] have highlighted a correlation between the early onset of seizures and the arterial ischemic stroke, them being diagnosed in 19% up to 44% post stroke. By comparing the incidence of this phenomenon at adults (from 2,4 % up to 5,4%) we can make the conclusion that symptomatic seizures at the debut of arterial ischemic strokes are more likely to appear in the children population. Also, the adults are not so likely to have seizures in the initial phase of cerebral stroke, in comparison with children [1,3].

THE AIM OF THE STUDY

Determining the incidence of seizures in the initial phase of arterial ischemic strokes and their impact in the child development.

METHODES

We have included children hospitalised in the department of neurology (early aged children), Hospital of Mother and Child Health Care, being diagnosed with arterial ischemic stroke, confirmed through a CT or cerebral MRI. In the study we have defined the arterial ischemic stroke as an acute, focal neurological syndrome, caused by a cerebral

De asemenea, studiile anterioare care au fost efectuate în populația adultă au demonstrat faptul că nu ar fi necesară folosirea medicamentelor antiepileptice în stadiile inițiale pentru prevenirea recurențelor convulsiilor ulterioare [9]. Cu toate acestea, ținem să menționăm, că tactica terapeutică este diferită la populația adultă versus cea pediatrică și necesită studii suplimentare pentru a demonstra cu certitudine această ipoteză.

CONCLUZII

În urma acestui studiu am constatat că majoritatea copiilor din lotul celor cu convulsii cu debut precoce au dezvoltat accese de convulsii recurente după faza acută de AVC. Ar fi necesară studierea în continuare a relației dintre convulsiile cu debut precoce, a celor cu debut tardiv și riscul de dezvoltare a epilepsiei post AVC, precum și elaborarea unei metode eficiente de prevenire a convulsiilor recurente ulterioare.

*

**

infarction on the trace of an artery. The children not having an imagistic confirmation of arterial ischemic stroke were excluded.

Clinical characteristics of seizures

Early-onset seizures were defined as seizures that appear up to 7 days after the arterial ischemic stroke. Late-onset seizures appear later than 7 days after the onset of the ischemic stroke, and post arterial ischemic stroke epilepsy can be defined by the presence of more than 2 seizures that emerged after the acute phase of arterial ischemic stroke (longer than 1 month).

The types of seizures are defined after the International League Against Epilepsy criteria.

Statistical analysis

In order to get the most truthful results the t student test was applied for comparing continuous variables and the χ^2 test for discrete variables. We have used the Kaplan-Meier estimator for determining the cumulative incidence of previously unprovoked seizures. The log-rank test was used in order to compare the risk of appearance of subsequent unprovoked seizures at children with and without early-onset seizures. Values with $p < 0.05$ were considered statistical significant values.

RESULTS:

The study lot was composed of 78 children, who corresponded to all the inclusion criteria for this study.

Early-onset seizures were present at 20 children out of 78 (25,6 %), the average age of debut being $1,4 \pm 1,9$ years, the children being younger than the ones who were not diagnosed with this type of seizures, $3,2 \pm 6,2$ years, $p < 0.001$. Out of them, for 20 children (90 %), the seizures were the first manifestations of the clinical picture. The repartition of this convulsive acceses after the structure was: focal seizures diagnosed at 15 children (75%), 3 children had generalised seizures (15%) and in 2 cases the debut could not be determined neither as focal nor as generalized (10%). Out of all analyzed cases the frequent (daily) seizures were determined at 12 children (60%). Cases with only one seizure at the debut of the ischemic stroke were noted at 5 children (25%) and 3 children have developed status epilepticus (fig.1, fig. 2).

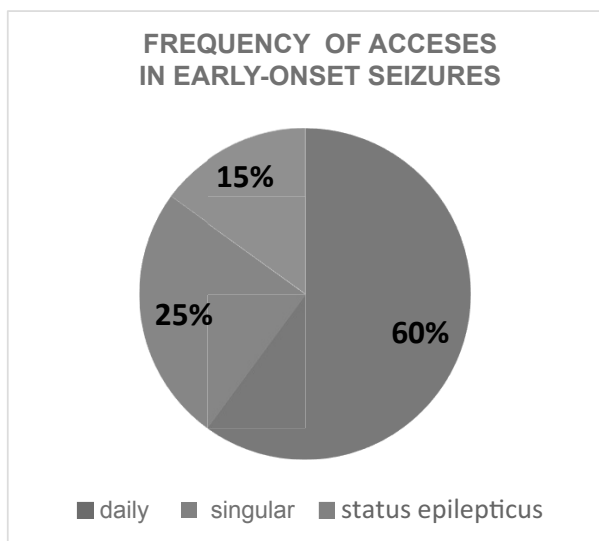


Fig.1. Frequency of acceses in early-onset seizures

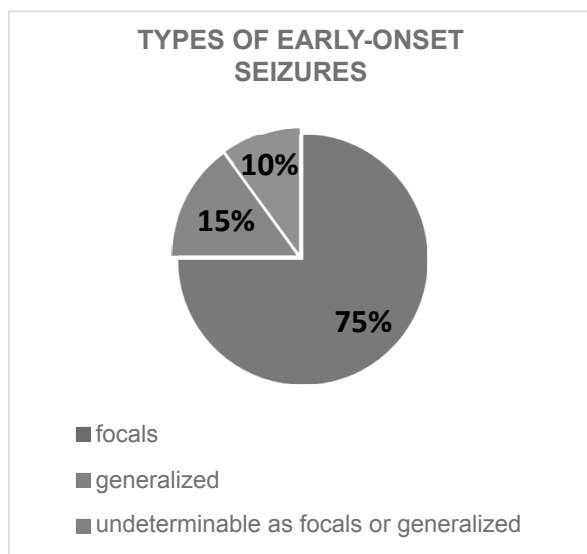


Fig.2. The structure of early-onset acceses

In the study group, in the EEG picture, this modifications were noted: slow diffusion of the route in 8 cases (40%), focal slowing in 7 cases (35%) and epileptiform activity in 5 cases (25%) (fig. 3).

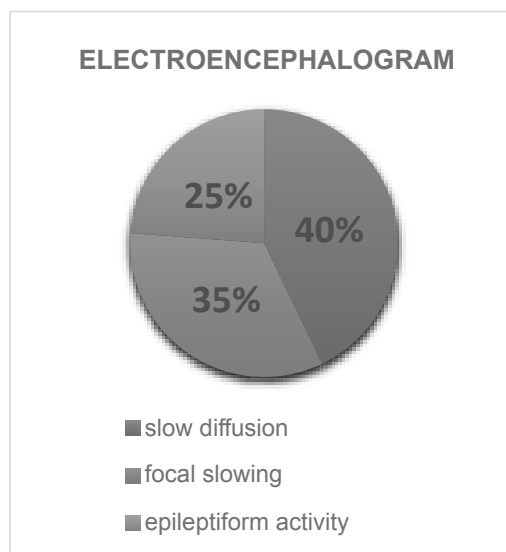


Fig.3. Types of EEG routes among children with ischemic stroke

Children who had developed early-onset seizures, in comparison with those who had late-onset seizures have a predisposition to infections as a risk factor for arterial ischemic stroke (30 % vs 8,6 %, $p=0.03$), more frequent cortical affectations (95 % vs 63,8 %, $p=0.01$), and knowledge disturbances from the begining (45% vs 15,5%, $p=0.01$). The neuronal focal shortage was more frequent at children with late-onset seizures (60% vs 93,1%, $P=0.001$) (fig. 4).

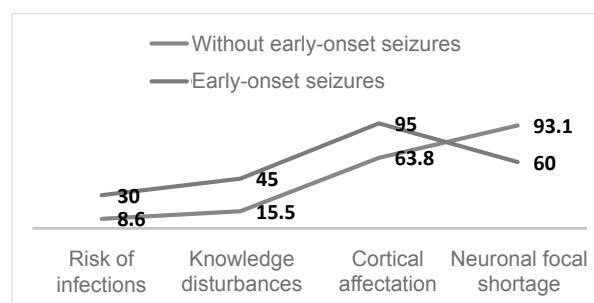


Fig.4. Particularities of clinic evolution at children with seizures and arterial ischemic stroke

THE STUDY DURATION

The study duration was $53,7 \pm 48.8$ months. The early-onset seizures did not influence the mortality after the acute phase of arterial ischemic stroke (0 % versus 8,6 %, $p=0.32$).

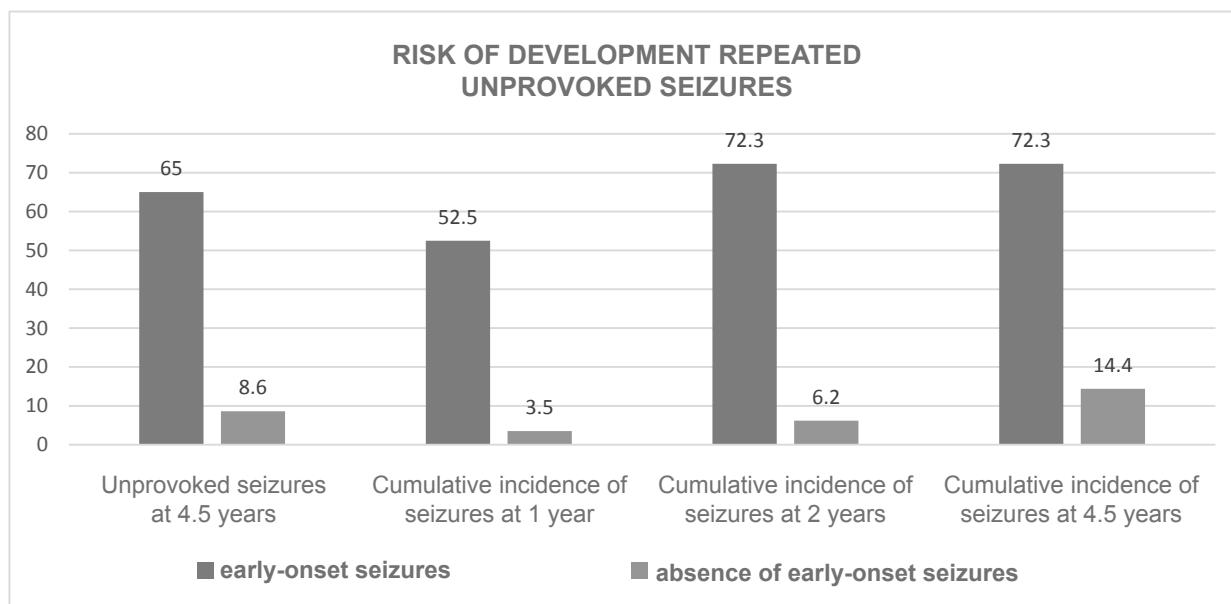


Fig 5. Risk of development repeated unprovoked seizures

During 4,5 years, 13 children (65%) out of the group with early-onset seizures and 5 children (8.6%) out of the ones without early-onset seizures were diagnosed with unprovoked seizures. During all these years, the cumulative incidence of the development of the repeated seizures in the both groups was 52,5% and 3,5% for 1 year after the onset, 52.5% and 6.2% for 2 years after the debut and 72.3% and 14.4% at 4.5%. The children from the early-onset seizures group have developed a more significant risk of the appearance of repeated seizures during the years after the arterial ischemic stroke, in comparison with those with late-onset seizures ($P < 0.001$). The majority (67%) of the subsequent repeated crises had their onset during the first post-arterial ischemic stroke year vs 27% after 2 years after the evolution (fig. 5).

Early-onset seizures and post arterial ischemic stroke epilepsy

Out of 20 children who were diagnosed with early-onset seizures, 13 (65%) had seizures that continued after 7 days post arterial ischemic stroke. One child (5%) who suffered from repeated seizures has developed new ischemic injuries, seen on MRI (fig. 6).

Out of 13 children with late-onset seizures, 12 (92%) had more than one episode of subsequent unprovoked seizures, that were defined as post arterial ischemic stroke epilepsy. Four children (20%) were diagnosed with refractory epilepsy to treatment, requiring the association of different antiepileptic means. 17 children (21.8%) have developed post

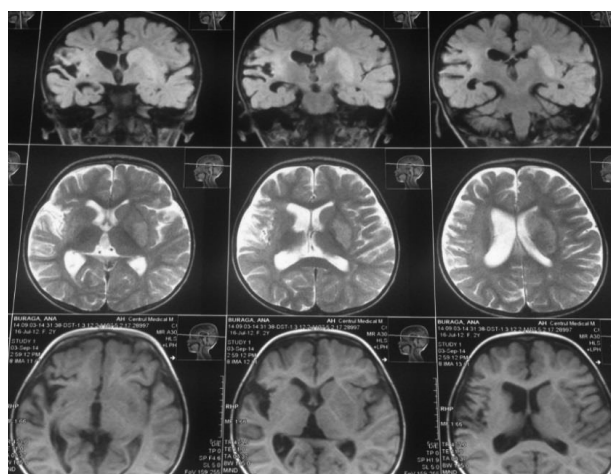


Fig.6. MRI picture characteristic for arterial ischemic stroke in the territory of the arteria cerebri media (left). Atrofico-chistico-glyotic modifications in the fronto-temporal lobes (right)

arterial ischemic stroke epilepsy ($p < 0.001$). Post arterial ischemic stroke epilepsies were found at small children (3.6 ± 5.6 versus 8.7 ± 5.9 years; $p = 0.002$). Unfortunately, the prophylaxis with the used antiepileptic drugs did not decrease the recurrence of subsequent seizures (50% versus 37.5%; $P = 0.67$) (table I).

DISCUSSIONS

In this study we have concluded that the frequency of children who have presented early-onset seizures after the arterial ischemic stroke is 25.6%, in comparison with other studies that present values

Table I. The basic characteristics of patients

Seizures			With early-onset		With late-onset		P
	No	N (%)	No	N (%)	No	N (%)	
Number of patients	78	(100)	20	(25.6)	58	(74.4)	
Age of onset			1,4 ±1.9		3,2± 6.2		<0.001
Risk factors							
Cardiac pathology	23	(29.5)	7	(35.0)	16	(27.6)	0.58
Coagulopathy	20	(25.6)	6	(30.0)	14	(24.1)	0.77
Vascular pathology	19	(24.4)	4	(20.0)	15	(25.9)	0.77
Infections	11	(14.1)	6	(30.0)	5	(8.6)	0.03
Vasculitis	7	(9.0)	0	(0)	7	(12.1)	0.18
Metabolic pathology	6	(7.7)	3	(15.0)	3	(5.2)	0.17
Haematologicals diseases	2	(2.6)	0	(0)	2	(3.4)	1.0
Cortical affection							
Cortical affection	56	(71.8)	19	(95.0)	37	(63.8)	0.01
Bilateral localization	15	(19.2)	5	(25)	10	(17.2)	0.52
General condition							
Neurologically focal affection	66	(84.6)	12	(60)	54	(93.1)	0.001
Conscience disturbances	18	(23.1)	9	(45.0)	9	(15.5)	0.01
Study duration							
Medium duration (months)	55.6±48.4		73.0±52.2		49.0±45.6		0.62

starting with 19% till 44% [1,5]. Also in the existing studies it is proved that the incidence of this kind of seizures is higher amongst the children than amongst the adults [3,4]. In our study we have confirmed this through the higher incidence of seizures among the younger children, in comparison with those who are older.

We have determined a connection between early-onset seizures and post arterial ischemic stroke epilepsy. The cumulative incidence of the development of late-onset seizures was of 72,3% for 4.5 years of follow-up. Children with early-onset seizures have developed post arterial ischemic stroke epilepsy in 60% of the cases. In the existent studies it was determined that children with post arterial ischemic stroke seizures were more likely to have epilepsy in the future [6,7,8], a fact confirmed in our study too. In this study we tried to determine the risk factors for the recurrence of the post arterial ischemic stroke debut strokes in the future, but there were not found any statistically significant differences linked with the age or the sex of the children implied in this study or with the usage of the antiepileptic means in

a prophylactic purpose. A lot of the existent studies have shown that the antiepileptic drugs used in the initial phases of the arterial ischemic stroke with the purpose of stopping the acute seizures do not reduce the risk of the development of epilepsy. In addition, the previous studies concerning the adult population have proved that the usage of antiepileptic medicines in the initial phases, in order to prevent the recurrence of seizures is not necessary [9]. However, we would like to mention that the therapeutic tactics is different in the adult vs pediatric population and additional studies are required for proving this hypothesis.

CONCLUSIONS

Following that study, we have noticed that the majority of children out of those from the early-onset seizures group have presented recurrent seizures after the acute phase of arterial ischemic stroke. It is necessary to study further the bond between the early-onset seizures, late-onset seizures and the risk of the development of post arterial ischemic stroke epilepsy, as well as the elaboration of an efficient method of preventing the subsequent recurrent seizures.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY

1. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. In: *Journal of child neurology*. 2010, vol. 15, p. 316–324.
2. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. In: *Epilepsia*. 2011, vol.52 (Suppl 7) p. 2–26.
3. Beslow LA, Abend NS, Gindville MC. Pediatric Intracerebral Hemorrhage: Acute Symptomatic Seizures and Epilepsy. In: *JAMA Neurol*. 2013, p.1–7.
4. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Is it time for a large, collaborative study of pediatric stroke? In: *Stroke*, 2015, vol.36.
5. Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB, Thurman DJ, Picklesimer EE, Selassie AW. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. In: *Epilepsia*. 2010, vol.51, p. 891–898.
6. Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. In: *Stroke*. 2009; nr.40, p.25-28.
7. Leone MA, Tonini MC, Bogliun G. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: a case control study. In: *J Neurol Sci*. 2009, vol. 277, p. 138–142.
8. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, Mowinckel P, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors—a long-term prospective controlled study. In: *Epilepsia*. 2011, vol. 46, p. 1246–1251.
9. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. In: *Pediatrics*, 2007, vol. 119, p. 495–501.



*Al XIX-lea Congres SNPCAR și a 41-a Conferință Națională de Neurologie-Psichiatrie și
Profesiuni Asociate Copii și Adolescenți cu participare internațională*

TEMATICA / TOPICS

Curs Precongres: 19 septembrie 2018 /
Precongress Course: September 19th, 2018

Neurologie și Recuperare Copii și Adolescenți
Child and Adolescent Neurology and Recovery

Imagistica în bolile neurologice ale copilului și adolescentului
Imaging in neurological diseases of the child and adolescent

Psichiatrie Copii și Adolescenți, Psihologie-Psihoterapie
Child and Adolescent Psychiatry, Psychology – Psychotherapy

Tulburările neurodevelopmentale
Neurodevelopmental disorders
Diagnosticul diferențial în debutul psihozei
Differential diagnosis in onset of psychosis

Congres 20-22 septembrie 2018 /
Congress, September 20-22nd, 2018

Neurologie și Recuperare Copii și Adolescenți
Child and Adolescent Neurology and Rehabilitation:

Comorbidități în tulburările neurologice
Comorbidities in neurological disorders
Neuroimunologie
Neuroimmunology

Psichiatrie Copii și Adolescenți, Psihologie-Psihoterapie
Child and Adolescent Psychiatry, Psychology-Psychotherapy:

Prodromul psihotic
The psychotic prodrome
Expertiza medico-legală psihiatrică a copilului și adolescentului
Forensic psychiatric assessment of the child and adolescent

*The 19th RSCANP Congress and the 41st National Conference
of Child and Adolescent Neurology – Psychiatry*

Stimularea vagală în tratamentul epilepsiei

Vagal stimulation in the treatment of epilepsy

Mihaela Lungu¹, Marilena Marin², Violeta Șapira³, Eva Maria Elkan⁴

REZUMAT

Epilepsia este afecțiunea neurologică care ocupă locul doi ca frecvență în lume, cu peste 50 milioane de bolnavi și aproximativ 2 milioane de cazuri noi în fiecare an. O treime din pacienții epileptici sunt farmaco-rezistenți. Astfel, o opțiune viabilă de tratament devine stimularea vagală, care permite un mai bun control al frecvenței crizelor, precum și o ameliorare a calității vieții pacienților diagnosticați cu această afecțiune.

Cuvinte cheie: epilepsie, stimulare vagală

SUMMARY

Epilepsy is the second rated neurological disorder in the world with over 50 million patients and about 2 million new cases each year. One third of the epileptic patients are pharmaco-resistant. Thus, vagal stimulation becomes a viable treatment option which allows for better control of the frequency of the seizures, as well as an improvement in the quality of life in patients diagnosed with this condition.

Keywords: epilepsy, vagal stimulation

INTRODUCERE

Frecvența crescută a cazurilor de epilepsie, precum și rezistența multora dintre acestea la tratamentul medicamentos antiepileptic au impus găsirea unor noi soluții terapeutice.

National Health Interview Survey – USA atrage atenția, printr-un studiu efectuat în perioada 2013-2015, că 1 din 3 adulți diagnosticați cu epilepsie nu sunt dispensarizați, nu se prezintă pentru un consult anual de specialitate.

O treime dintre pacienții diagnosticați cu epilepsie sunt farmaco-rezistenți și continuă să prezinte crize epileptice, în ciuda unui tratament antiepileptic medicamentos corect efectuat, ceea ce duce la un grad mare de invaliditate și morbiditate. Pacienții din această categorie au ca opțiuni implantarea neurostimulatorului vagal (VNS) sau rezecția microchirurgicală a focarului epileptic.

Statisticile medicale din SUA și statele vest-europene indică implantarea VNS ca fiind terapia

preponderentă în cazurile de epilepsie farmaco-rezistentă.

Conform ghidurilor Societății de Neurologie din România, diagnosticul epilepsiei este stabilit de către medicul specialist neurolog, pe baza confirmării clinice a cel puțin 2 crize epileptice, susținute de evaluare standard sau specializată EEG și imagistică cerebrală (imagerie cerebrală prin rezonanță magnetică sau tomografie cerebrală computerizată).

Aceste evaluări permit formularea diagnosticului complet: certificarea diagnosticului, încadrarea etiologică, încadrarea semiologică a tipului de criză, stabilirea gradului de dizabilitate.

După clarificarea acestor încadrări, se stabilesc pașii algoritmului de tratament medicamentos sau chirurgical adecvat.

Terapia prin stimularea nervului vag (VNS) a fost aprobată, pentru prima dată, în SUA, în anul 1997, peste 30.000 de pacienți beneficiind de această procedură.

¹ Conf. univ., șef secție clinică Neurologie, Spitalul Clinic de Urgență Galați, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea Dunărea de Jos, Galați

² Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea Dunărea de Jos, Galați

³ Șef lucrări, medic primar neurolog, Spitalul Clinic de Urgență Galați, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea Dunărea de Jos, Galați

⁴ Asist. univ., medic primar neurolog, Spitalul Clinic de Pediatrie Galați, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea Dunărea de Jos, Galați

¹ Assoc. Prof. Dr., Head of Neurology Department, Emergency Hospital, Galați, FMF University Dunărea de Jos Galați

² FMF, University Dunărea de Jos Galați

³ MD Neurology, Senior Lecturer, Emergency Hospital, Galați, F.M.F. University Dunărea de Jos Galați,

⁴ As.Univ., MD Neurology, Emergency Hospital, Galați, FMF University Dunărea de Jos Galați

Adresa de corespondență:

Mihaela Lungu, e-mail: mihaelalungu17@yahoo.com

Corresponding Author:

Mihaela Lungu, e-mail: mihaelalungu17@yahoo.com

Intervenția are drept scop un control mai bun al crizelor, în sensul reducerii frecvenței și a gravității acestora, fără a reprezenta un tratament curativ [1].

VNS poate fi utilă ca terapie asociată la pacienții peste 12 ani, cu epilepsie cu crize parțiale, crize generalizate și sindrom Lennox-Gastaut [2].

VNS este indicată la pacienții cu epilepsie refractară la tratament, la pacienții neeligibili pentru rezecție de focar epileptogen sau la cei la care această procedură nu a avut efectul scontat [1].

Procedura ajută la controlul crizelor prin: creșterea fluxului sanguin în zonele-cheie ale creierului și creșterea nivelului de neurotransmițători, fapt care duce la ameliorarea calității vieții pacienților diagnosticați cu epilepsie farmaco-rezistentă.

Tehnica are ca principiu stimularea nervului vag - principalul nerv vegetativ al organismului uman și presupune plasarea unui generator de impulsuri sub piele, în zona superioară a toracelui. Un electrod atașat la nervul vag, pe partea stângă a gâtului, se conectează cu generatorul de impulsuri care funcționează pe baterii [3].

Prin intermediul electrodului se transmit semnale către nervul vag, fapt care ajută la reducerea frecvenței și duratei crizelor. Un rol important în această terapie îl are magnetul pe care pacientul îl poartă la încheietura mâinii, ce are drept scop extrastimularea în timpul crizelor cu aură. Generatorul de impulsuri este confecționat din titan (la fel ca alte dispozitive de tip pacemaker), evitându-se astfel un conflict imunologic, care să declanșeze respingerea lui de către organism.

Evoluția modelelor de generatoare din terapia stimulării nervului vag [3] a inclus:

1. Modelele standard, care sunt primele tipuri de dispozitive. De obicei, stimularea este dată timp de 30 de secunde, la fiecare 5 minute. Pacienții preferă diferite setări de pornire și oprire. Un magnet-brățară la nivelul articulației pumnului poate fi utilizat pentru a declanșa stimularea suplimentară în timpul unei convulsii cu aură.

2. **Model AspireSR®** este un dispozitiv care prezintă suplimentar o funcție de stimulare atunci când sunt detectate perioade de creștere a frecvenței cardiace (fig. 1).



Fig. 1. VNS- model AspireSR

3. **Model SenTiva™** este un dispozitiv la care programarea stimulilor poate fi făcută continuu, dar cantitatea stimulilor poate fi ajustată în momente diferite ale zilei. Autostimularea poate fi dată atunci când dispozitivul detectează o perioadă de tahicardie. Programarea frecvenței de stimulare poate fi adaptată fiecărei persoane (fig. 2).



Fig. 2. VNS- model SenTiva

Pacienții diagnosticați cu epilepsie refractară la tratament ce asociază și alte patologii precum: astm bronșic sau alte afecțiuni respiratorii, apnee de somn, patologie cardiacă, un singur nerv vag, nu sunt eligibili pentru VNS [4].

Tehnica VNS nu produce efecte secundare toxice prin asociere cu medicamentele folosite în tratamentul afecțiunilor SNC. Cel mai comun efect secundar este răgușeala, iar alte manifestări secundare comune ce apar pe durata stimulării sunt: durerile în gât, dispneea, tusea, stare pasageră de rău, tinitus, cefalee, mai ales la pacienții care au primit o stimulare vagală cu frecvență ridicată. De asemenea, sunt posibile infecții ale plăgii operatorii.

Pacienții care au suferit o implantare a sistemului de terapie VNS nu sunt eligibili pentru imagistică prin rezonanță magnetică la nivelul toracelui, sânelui sau abdomenului.

În literatura de specialitate, sunt citate diverse studii multicentrice randomizate care au vizat VNS în epilepsie. Unul dintre acestea a înrolat 436 pacienți- 220 femei (50,5%) și 216 bărbați (49,5%), la care s-au comparat diferite tipuri de VNS [5]. Studiul s-a desfășurat în perioada noiembrie 1997- aprilie 2008, durata medie de stimulare fiind 4,94 ani. Controlul crizelor în procent de peste 90% s-a obținut la 90 pacienți (22,5%), în procent de peste 75% la 162 pacienți (40,5%), în procent de 50% la 255 pacienți (63,75%) și sub 50% la 145 pacienți (36,25%) [5].

Sunt descrise trei trialuri care au comparat stimularea VNS cu frecvență joasă versus stimularea cu frecvență ridicată la pacienți cu vârste între 12-60 ani, un trial care a vizat VNS cu frecvență joasă la copii, un trial pentru stimularea cu frecvență înaltă, precum și un trial

pentru VNS cu stimulare în trei benzi de frecvență [3]. Toate aceste studii au concluzionat că metoda duce la o reducere semnificativă statistic a frecvenței crizelor, cu efecte secundare rezonabile și bine tolerate [1].

Efectul pe termen lung al stimulării nervului vag asupra calității vieții la pacienții cu epilepsie focală farmaco-rezistentă a fost evaluat prin studiul PuLsE, în care 112 adulți diagnosticați cu epilepsie focală refractară la tratament au fost plasați în două grupuri: un grup de pacienți care au primit terapia VNS asociată cu tratament medicamentos și un grup de pacienți care au primit doar tratament medicamentos, fără VNS.

Informațiile au fost colectate pe o perioadă de 1 an. Rezultatele acestui studiu au concluzionat că timpul de recuperare după o criză poate fi mai scurt pentru unii pacienți, fiind observate diferențe semnificative între grupuri în favoarea grupului 1, în ceea ce privește îmbunătățirea calității vieții și reducerea frecvenței convulsiilor [6]. Aproximativ 6 din 10 pacienți au raportat o ameliorare a calității vieții (mai puțină îngrijorare referitoare la eventuala apariție a convulsiilor) [6]. Pentru jumătate dintre pacienți, crizele au fost mai puțin grave.

Alt studiu a vizat urmărirea evoluției pacienților diagnosticați cu epilepsie refractară la tratament, în urma stimulării nervului vag, pe o perioadă de peste 10 ani. S-au examinat retrospectiv 65 de pacienți (din care 29 de femei) care au beneficiat de terapia VNS pe o perioadă mai mare sau egală cu 10 ani. Au fost incluși 44 de adulți (≥ 18 ani, 67,7%) și 21 copii (32,3%). Frecvența convulsiilor a fost înregistrată înainte de VNS și după inserarea VNS la: 6 luni, 1 an, 2 ani și, ulterior, la fiecare 2 ani. Frecvența crizelor a scăzut cu 36% după 6 luni, 58% după 4 ani și cu 75% la 10 ani după plasarea VNS. Studiul a concluzionat faptul că, controlul convulsiilor s-a îmbunătățit gradat pe parcursul anilor și apoi s-a stabilizat [1,2].

Este de menționat că, în tot acest interval de timp, pacienților li s-a administrat cu atenție tratamentul medicamentos antiepileptic, dozele fiind modificate de la caz la caz.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm, în cele ce urmează, cazul unei paciente acum în vârstă de 44 ani, diagnosticată cu epilepsie idiopatică din copilărie, cu crize polimorfe, refractare la tratament medicamentos: absențe, automatisme motorii, crize convulsive tonico-clonice generalizate, cu tulburări psihice intercritice (agresivitate episodică), cu frecvență crescută, de 15-20 de crize/lună.

Pacienta a fost dispensarizată într-un serviciu de neurologie pediatrică din copilărie și până în 12.02.2001, primind tratament cu acid valproic și săruri, doze de 1500 mg/zi. Din 2001, este luată în evidență de serviciul de neurologie adulți unde, datorită persistenței unei frecvențe mari a crizelor, se asociază carbamazepină- 600 mg/zi.

Bolnava suferă repetate traumatisme cranio-cerebrale, secundare crizelor și menține o frecvență de aproximativ 18 crize/lună. În această situație, se asociază un al treilea medicament anticonvulsivant-levetiracetam 1500mg/zi. Datorită tulburărilor de comportament, la indicația medicului psihiatru, se asociază și clonazepam 6 mg/zi. Pacienta are repetate evaluări neuroimagistice: 2012 - CT cerebral - aspect normal și 2016-IRM cerebral-normal.

Datorită persistenței crizelor în ciuda dozelor mari de anticonvulsivant, ceea ce a permis încadrarea în categoria de epilepsie refractară la tratament, pacienta este îndrumată în 2016 la un Spital clinic de Neurochirurgie din București, unde se recurge la implantarea unui stimulator vagal (fig. 3, 4, 5).



Fig. 3. VNS și magnetul aferent

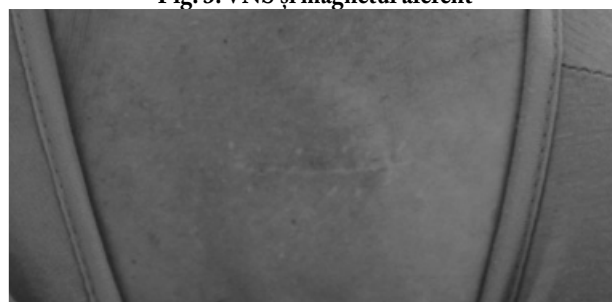


Fig. 4. VNS- pacemaker subcutanat



Fig. 5. VNS- dispozitiv cu magnet de stimulare suplimentar

Tehnica: incizură cutanată laterocervicală și infraclaviculară stângă, tunelizare între incizii, disecția mănunchiului vasculo-nervos al gâtului și nervului vag, unde se implantează electrozii, apoi se conectează generatorul, se testează sistemul, se face hemostază și sutura planurilor anatomice.

Ulterior, s-a recurs la activarea stimulatorului, pacienta revenind în dispensarizare neurologică.

S-a menținut tratamentul anticonvulsivant cu: carbamazepină- 800 mg/zi, levetiracetam- 1000 mg/zi, acid valproic cu săruri- 1500 mg/zi, clonazepam - 2 mg/zi.

Datorită unui sindrom extrapiramidal parkinsonian, acidul valproic a fost înlocuit treptat cu lamotrigină, doza prezentă fiind de 400 mg/zi.

După introducerea tratamentului prin stimularea vagală, pacienta este în continuare o persoană cu handicap, având tulburări psihice cu tendințe autolitice, dar prezintă o reducere semnificativă a frecvenței crizelor- 3-4 crize/lună, menține crize de tip absență și convulsive generalizate, dar de scurtă durată și cu manifestări clinice mai ușoare.

Nu s-a redus doza de tratament medicamentos pe moment, dar în funcție de evoluție, se va încerca reducerea dozelor de medicamente anticonvulsivante.

DISCUȚII

Frecvența redusă a crizelor de epilepsie obținute prin terapia VNS ameliorează, de cele mai multe ori, calitatea vieții pacienților.

Pacienții implicați în studiile clinice VNS Therapy au avut o scădere statistic semnificativă a ratei crizelor epileptice în următorii doi ani după terapie.

Terapia prin VNS reduce cu minim 50% frecvența crizelor în perioada următoare, la peste 60% din pacienți.

Stimularea repetitivă a nervului vag scade probabilitatea de apariție a crizelor, crizele la debut pot fi oprite prin poziționarea magnetului deasupra stimulatorului, acesta generând imediat un impuls spre nervul vag, apt să oprescă o criză la debut.

Se notează în literatura de specialitate următoarele efecte: crize mai puțin severe și mai scurte, o mai bună recuperare postcritic, reducerea stării de anxietate generată de riscul apariției crizelor, dispoziție afectivă mai bună, o mai bună vigilență, memorie și aptitudine de gândire, reducerea riscului de traumatisme secundare crizelor, reducerea duratei de spitalizare, mai puține prezentări ale pacienților în serviciul de urgență.

Avantajele procedurii de implantare VNS includ: perioadă de intervenție chirurgicală scurtă, procedură rapidă și standardizată, risc operator minim pentru pacient, necesar mic de consumabile și medicamente, costuri mici aferente actului operator.

Pe termen lung, VNS apare ca o soluție viabilă de tratament, mai ales în epilepsia parțială.

Evoluția terapiei VNS : potențialul acestui sistem terapeutic intervenționist este mult mai larg.

În iulie 2005, FDA (Food and Drug Administration) a aprobat această terapie ca tratament în depresia cronică recurentă refractară la tratament a pacienților cu vârste peste 18 ani.

În prezent el este testat pentru un număr mare de boli severe, multe dintre ele fără tratament etiologic până azi.

Pe lista afecțiunilor pentru care sistemul VNS este o posibilă soluție terapeutică se află: tulburarea anxioasă, boala Alzheimer și alte tipuri de demențe, bulimia, migrena, boala Parkinson, tremorul, aritmiile cardiace etc.

CONCLUZII

În cazul prezentat, a fost vorba despre o pacientă cu epilepsie refractară la un tratament medicamentos anticonvulsivant corect condus.

În ciuda medicației anticonvulsivante administrată în doze mari (și care a condus și la efecte secundare-sindrom extrapiramidal după acid valproic), pacienta a continuat să prezinte crize epileptice cu o frecvență extrem de mare.

Crizele s-au soldat cu repetate traumatisme cranio-cerebrale, care au impus evaluări repetate neuroimagistice, cu cost ridicat și expunere la doze mari de radiații roentgen, pacienta fiind spitalizată în nenumărate rânduri datorită acestor complicații. Acestea au determinat o alterare evidentă a calității vieții bolnavei. Mai mult decât atât, crizele comițiale frecvente au determinat, în timp, apariția tulburărilor psihice intercritice, mergând până la tentative autolitice, care au impus tratament psihiatric asociat.

Introducerea tratamentului prin VNS în acest caz a avut un efect de reducere netă a frecvenței crizelor.

Pacienta nu a mai suferit ulterior niciun traumatism cranio-cerebral cu risc.

S-a ameliorat calitatea vieții, atât la pacientă, cât și la membrii familiei, în special la mama acesteia, anxietatea legată de eventuala recurență a crizelor

diminuându-se. Din nefericire, nu a existat nicio ameliorare a tulburărilor psihice preexistente.

Pacienta rămâne în dispensarizare neurologică.

VNS s-a dovedit a fi o metodă paleativă sigură și eficientă în epilepsia refractară la tratament.

CONSIMȚĂMÂNT: consimțământul pacientei privind datele personale utilizate în articol a fost obținut și consemnat în foaia de observație.

SPONSORIZĂRI: niciuna

Toți autorii au contribuții egale în realizarea acestui articol.

*

**

INTRODUCTION

The increased frequency of cases of epilepsy, as well as the resistance of many of them to antiepileptic drug therapy have led to the emergence of new therapeutic solutions.

National Health Interview Survey – USA points out in a study conducted between 2013 and 2015 that one in three adults diagnosed with epilepsy are not hospitalized nor do they present themselves for a specialty annual consult.

One third of patients diagnosed with epilepsy are pharmaco-resistant and continue to experience epileptic seizures despite the administration of proper antiepileptic medication resulting in a high degree of disability and morbidity.

Patients in this category have the option of implanting a vagal nerve stimulator or having microsurgical resection of the epileptic outbreak.

Medical statistics from the USA and Western European states indicate the implantation of VNS as being the predominant therapy in cases of pharmaco-resistant epilepsy.

According to the guidelines of the Romanian Society of Neurology, the diagnosis of epilepsy is established by the neurologist, based on clinical confirmation of at least 2 epileptic seizures supported by standard or specialized EEG and cerebral imaging (magnetic resonance imaging or computerized cerebral tomography). These evaluations allow the complete diagnosis to be made: certification of diagnosis, etiological framing, semiological classification of the type of seizures, determination of the degree of disability.

After clarifying these frames, the steps of the appropriate drug or surgical treatment algorithm are established.

Therapy through vagal nerve stimulation (VNS) was approved for the first time in the USA in 1997, with over 30.000 patients benefiting from this procedure.

The purpose of the intervention is to better control the seizures in terms of reducing their frequency and severity without being a curative treatment [1].

VNS may be useful as associated therapy in patients over 12 years of age with epilepsy with partial seizures, generalized seizures and Lennox-Gastaut syndrome [2].

VNS is indicated in patients with refractory epilepsy in treatment, in patients who are not eligible for epileptogenic focal resection or in those who did not have the expected effect regarding the VNS procedure [1].

The procedure helps control seizures by: increasing blood flow in key areas of the brain and increasing the level of neurotransmitters, which results in improves quality of life for patients diagnosed with pharmaco-resistant epilepsy.

The technique has the principle of stimulating the vagal nerve – the main vegetative nerve of the human body, and it involves placing a pulse generator under the skin in the upper chest area. An electrode attached to the vagus nerve on the left side of the neck connects to the impulse generator which is operating on batteries [3].

Through the electrode there are signals transmitted towards the vagus nerve which help reduce the frequency of ration of the seizures.

An important role in this therapy belongs to the magnet which the patient wears on his wrist, which has the purpose of extra-stimulation during epileptic seizures with auras.

The impulse generator is made out of titanium (like other pacemaker type of gadgets), thus avoiding an immunological conflict which might trigger its rejection by the body.

The evolution of the generator models in vagal nerve stimulation therapy [3] included:

1. Standard models which are the first type of devices. Usually the stimulation is given for 30 seconds, every 5 minutes. Patients prefer different

start and stop settings. A magnet bracelet worn on the wrist can be used to trigger additional stimulation during an aura convulsion.

2. The **AspireSR® Model** is a device that additionally features a stimulation function which occurs when a heart rate increase is detected (fig. 1.).



Fig. 1. VNS-AspireSR model

3. The **SenTiva™ Model** is a device where stimulus programming can be done continuously, but the amount of stimuli can be adjusted at different times of the day. Auto stimulation can be given when the device detects a period of tachycardia. Programming the stimulation frequency can be adapted to each person (fig 2).



Fig. 2. VNS- SenTiva model

Patients diagnosed with refractory epilepsy to the treatment who associated other pathologies such as bronchial asthma or other respiratory conditions, sleep apnea, cardiac pathology, single vagal nerve are not eligible for VNS [4].

The VNS technique does not produce toxic side effects by association with drugs used in the treatment of CNS disorders.

The most common side effect is hoarseness and other common side effects which occur during stimulation are sore throat, dyspnea, cough, malaise, tinnitus, headache, especially in patients receiving vagal stimulation with high frequency. Also infections of the wounds are possible.

Patients who have undergone an implantation of the VNS therapy system are not eligible for magnetic resonance imaging at the chest level, breast or abdomen.

In the specialty literature, there are quoted various randomized multicenter studies that target VNS in

epilepsy. One of these enrolled 436 patients – 220 women (50.5%) and 216 men (49.5%) in which there were compared different types of VNS^[5]. The study was conducted between November 1997 and April 2008, the average duration of the stimulation being 4.94 years. Over 90% of the control on seizures was obtained in 90 patients (22.5%), in over 75% in 162 patients (40.5%), around 50% in 255 patients (63.75%) and below 50% in 145 patients (36.25%)^[5].

There were three trials described which compared VNS low frequency stimulation with VNS high frequency stimulation in patients with age between 12 and 60 years, a trial which targeted VNS with low frequency stimulation in children, another trial for VNS with high frequency stimulation, as well as a trial for VNS stimulation with three frequency bands [3].

All these studies concluded that the method leads to a statistically significant reduction in the occurrence of the seizures with reasonable and well tolerated side effects [1].

The long term effect of the vagal nerve stimulation on the quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy was evaluated in the PuLsE study, in which 112 adults diagnosed with refractory focal epilepsy to the treatment were placed in two groups: a group of patients received VNS therapy associated with drug therapy and a group of patients received only medical therapy with no VNS therapy.

The information was collected over a period of one year. The results of this study concluded that the recovery time after a seizure may be shorter for some patients, with significant differences between the groups, in favor of group 1, regarding the improvement of the quality of life and the reduction of the frequency of the seizures [6]. Approximately 6 out of 10 patients reported an improvement in the quality of their lives (less concern regarding the possible occurrence of seizures) [6]. For half of the patients, the seizures were less severe.

Another study aimed to track the progression of patients diagnosed with refractory epilepsy to treatment, following vagal nerve stimulation over a period of more than 10 years. Retrospectively 65 patients (including 29 women) who received VNS therapy for up to and over 10 years were examined. There were 44 adults (≥ 18 years old, 67.7%) and 21 children (32.3%). The frequency of the seizures was recorded before VNS and after VNS insertion at 6 months, 1 year, 2 years, and then every 2 years. The

frequency of the seizures decreased by 36% after 6 months, 58% after 4 years and 75% at 10 years after the VNS placement. The study concluded that seizure control gradually improved over the years and then it stabilized [1,2].

It is noteworthy that during all this time patients were carefully treated with antiepileptic drugs and the doses were modified for each patient.

CASE REPORT

We present the case of a 44 year old patient diagnosed with childhood idiopathic epilepsy with polymorphic seizures and refractory to drug treatment: absences, motor automatisms, generalized tonic-clonic seizures, psychiatric intercritical disorders (episodic aggressiveness) with an increased frequency around 15-20 per month. The patient was dispensarized in a pediatric neurology service from childhood and until 12.02.2001 receiving treatment with valproic acids and salts, in doses up to 1500 mg per day. Since 2001, she has been highlighted by the adult neurology service where, due to the persistence of a high frequency in seizures, carbamazepine is associated in the treatment in doses up to 600mg per day.

The patient suffers from repeated cranio-cerebral trauma secondary to the seizures, maintaining a frequency of approximately 18 seizures per month. In this situation, a third anticonvulsant drug - levetiracetam 1500 mg/day is associated. Due to behavioral disorders, at the indication of the psychiatrist, clonazepam 6 mg/day is also added. The patient undergoes repeated neuroimaging evaluations: 2012- brain CT - normal aspect and 2016 - brain MRI - normal.

Due to the seizures persistence despite the high doses of anticonvulsant which allowed the patient being added to the group of refractory epilepsy to treatment, she is advised in 2016 to go the Neurosurgical Clinical Hospital in Bucharest, where the implantation of a vagal stimulator is used (fig. 3, 4, 5).



Fig. 3. VNS and its associated magnet

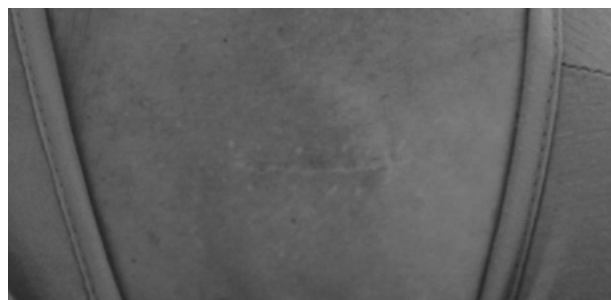


Fig. 4. VNS- subcutaneous pacemaker



Fig. 5. VNS- device with additional stimulation magnet

Technique: laterocervical and left infraclavicular cutaneous incision, tunneling between incisions, dissection of the vascular nervous bundle of the throat and vagus nerve where the electrodes are implanted followed by the connection to the generator, the testing of the systems, the haemostasis and suture of the anatomical plans.

Subsequently the stimuli was activated, the patient returning to the neurological dispensary.

Anticonvulsant treatment with carbamazepine - 800 mg/day, levetiracetam - 1000 mg/day, valporic acids and salts - 1500 mg/day, clonazepam - 2000 mg/day has been maintained.

Due to an extrapyramidal parkinsonian syndrome, valporic acid was gradually replaced with lamotrigine, the current dose being of 400 mg/day.

After the introduction of the vagal stimulation treatment, the patient is still a person with disabilities, with psychiatry disorders and autolitic tendencies, but has a significant reduction in seizure frequency - 3-4 seizures/month, maintains absences and the convulsions are generalized, but of short duration with lighter clinical manifestations.

The dose of medication has not been reduced for the moment, but regarding its evolution, anticonvulsant medications will be reduced.

DISCUSSIONS:

The reduced frequency of epilepsy seizures obtained through VNS therapy often improves the quality of life in patients.

Patients involved in clinical trials of VNS therapy had a statistically significant decrease in the rate of epileptic seizures over the next 2 years after therapy.

VNS therapy reduces the frequency of seizures by at least 50% over the next period, up to over 60% of patients. Repetitive stimulation of the vagus nerve decreases the likelihood of seizures, onset seizures can be stopped by positioning the magnet above the pacemaker, generating an impulse immediately to the vagus nerve capable of suppressing an onset seizure.

The following effects are noted in the specialty literature: less severe and shorter seizures, better post critical recovery, reduced anxiety generated by the risk of seizure occurrence, better affective disposition, better alertness, better memory and thinking skills, decrease of risk in traumatism secondary to the seizures, decrease of hospital stay, fewer patient presentations in the emergency service.

The advantages of the VNS implantation procedure include: short surgical intervention period, fast and standardized procedure, minimal operating risk, low need of consumables and medications, low costs associated with the act.

In the long run, VNS appears to be a viable treatment solution especially in partial epilepsy.

Evolution of VNS therapy: the potential of this therapeutic interventionist system is much wider.

In July 2005, FDA (Food and Drug Administration) approved this therapy as a treatment for recurrent, chronic, refractory depression to treatment in patients with the age over 18 years old.

Currently it is tested for a large number of severe diseases many of them without etiological treatment until today.

On the list of conditions for which the VNS system is a possible therapeutic solution are: anxiety disorder,

Alzheimer's disease and other types of dementia, bulimia, migraine, Parkinson's disease, tremor, cardiac arrhythmias.

CONCLUSIONS

In the reported case, the patient presented refractory epilepsy on a properly managed anticonvulsant drug treatment.

Despite the high dose anticonvulsant medication (and which also led to side effects – extrapyramidal syndrome following valproic acid), the patient continued to experience epileptic seizures with an extremely high frequency.

The crises have resulted in repeated cranio-cerebral trauma, which necessitated repeated neuroimaging evaluations with high cost and exposure to high doses of roentgen radiation, the patient being hospitalized many times due to these complications. These have led to a marked deterioration in the patient's quality of life. Moreover, the frequent seizures have, over time, led to the emergence of inter-critical psychiatric disorders, leading to self-centered attempts that required associated psychiatric treatment.

The introduction of VNS treatment in this case had a significant reduction effect on the frequency of the seizures.

The patient has not subsequently suffered any risk of cranio-cerebral trauma.

VNS has been proven to be a safe and effective palliative method in refractory epilepsy to treatment.

CONSENT: the patient's consent to the personal data used in the article was obtained and recorded in the observation sheet.

SPONSORS: none

All authors have equal contributions to the realization of this article.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY:

1. Uthman BM-Vagus nerve stimulation for seizures. Arch. Of Medical Research, vol.31, issue 3, May-June 2009, 300-303.
2. Ushtar A, Benbadis SR- Neurostimulation for the treatment of epilepsy, <https://emedicine.medscape.com/article/1186123-overviews#a11>, 8-10.
3. Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy and device parameters: scientific basis and recommendations for use. Neurology, 2002, Sep.24, 59 (6 Suppl 4): S31-7.
4. Marzec M, Edwards J, Sagher O, Fromes G, Malow BA. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. Epilepsia. 2003 Jul.44 (7):930-35.
5. Elliot RE, Morsi A, Kalhorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M et al. - Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long term outcomes and predictors of response. Epilepsy and Behavior, vol.20, issue 1, 2011, Jan.20 (1), 57-63.
6. Ryvlin P, Giliam FG, Nguyen DK, Colicchio G, Iudice A, Tinuper P et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLSE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. Epilepsia, 2014, Jun. 55 (6): 893-900.
7. McLachlan RS, Sadler M, Pillaz N, Guberman A, Jones M, Wiebe S et al. Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: is seizures control the only contributing factor? Eur Neurol. 2003, 50(1):16-9

Eficacitatea terapiei non-psihostimulante în tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție

The efficacy of non-psychostimulant therapy in the Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Siminia Hințiu¹, Liliana Nussbaum², Laura Nussbaum³

REZUMAT

Tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție (ADHD) reprezintă o problemă de sănătate publică de amploare datorită prevalenței sale ridicate. În momentul de față este considerată tulburarea neuropsihiatrică cel mai frecvent întâlnită la copil și adolescent.

Medicația necesară tratamentului ADHD face parte din abordarea multimodală care include educația, consilierea, tratamentul comportamental și responsabilitatea familiei în ceea ce privește administrarea corectă a medicației.

Scopul acestei lucrări este să urmărească evoluția clinică a pacienților cu ADHD tratați cu medicație non-psihostimulantă. Obiectivul principal al studiului a fost acela de a cuantifica eficacitatea terapiei medicamentoase în ameliorarea simptomatologiei ADHD comparând scorurile medii totale obținute pe următoarele scale: Scala de evaluare a ADHD - IV (ADHD Rating Scale - IV), Scala funcționării clinice globale pentru copii (CGAS - Children's Global Assessment Scale), Scala impresiei clinice globale - componenta de apreciere a severității simptomatologiei (CGI-S - Clinical Global Impression Scale - Severity) și Scala impresiei clinice globale - componenta de ameliorare a simptomatologiei (CGI-I - Clinical Global Impression Scale - Improvement) la 6 luni, 1 an respectiv 2 ani de la instituirea tratamentului.

Cuvinte cheie: ADHD, tratament non-psihostimulant, Atomoxetina

SUMMARY

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a major public health problem due to its high prevalence. In the present it is considered the most commonly neuropsychiatric disorder encountered in the child and adolescent.

The medication needed to treat ADHD is part of the multimodal approach that includes education, counseling, behavioral treatment, and family responsibility for the correct administration of the medication.

The aim of this study is to track the clinical development of patients with ADHD based on the non-psychostimulant treatment administered. The main objective of the study was to quantify the efficacy of the drug therapy in alleviation of ADHD symptoms comparing the total average scores obtained on the following scales: ADHD Rating Scale - IV, CGAS - Children's Global Assessment Scale, CGI-S - Clinical Global Impression Scale - Severity and CGI-I - Clinical Global Impression Scale - Improvement at 6 months, 1 year and 2 years from the start of treatment.

Key words: ADHD, non-psychostimulant treatment, Atomoxetine

INTRODUCERE

ADHD (Tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție) este o tulburare comportamentală de natură neurobiologică a copilului, adolescentului și adulțului caracterizată prin probleme de concentrare,

hiperactivitate și impulsivitate determinată de un dezechilibru al neurotransmițătorilor chimici din creier (dopamină și noradrenalină) fiind afectate acele părți ale creierului responsabile de automonitorizarea și înfrânarea comportamentelor nepotrivite [1].

¹ Medic Rezident Psihiatrie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Turcanu", Timișoara

² MD, PhD, Șef Centrul de Sănătate Mintală pentru Copii și Adolescenți, Timișoara

³ Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "V. Babeș", Timișoara, Disciplina Pedopsihiatrie, Medic primar, PhD, Șef Clinica de Psihiatrie Pediatrică, Timișoara

Adresa de corespondență:

Siminia Hințiu, e-mail: simy09@yahoo.com

¹ MD Resident Pediatric Psychiatry, Emergency Clinical Hospital for Children Louis Turcanu Timisoara

² MD, PhD, Head of Mental Health Department for Children and Adolescents, Timisoara

³ Associate Professor, MD, PhD, Head of Pediatric Psychiatry Clinic, "V. Babeș" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Pedopsychiatry Discipline, Timisoara

Corresponding Author:

Siminia Hințiu, e-mail: simy09@yahoo.com

În prezent tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție reprezintă o problemă de sănătate publică de amploare datorită prevalenței sale ridicate. În momentul de față este considerată tulburarea neuropsihiatrică cel mai frecvent întâlnită la copil și adolescent. Cauza tulburării hiperkinetice cu deficit de atenție nu este încă deplin cunoscută. Au fost incriminați factori genetici, ambientali (natali și perinatali), familiali și psihosociali [2].

Sunt teorii care incriminează neurotransmițătorii dopamină și noradrenalină în apariția ADHD. Răspunsul pacienților cu ADHD la medicația care facilitează eliberarea de dopamină utilizate pentru a trata această patologie au dus la speculații conform cărora în anumite zone ale creierului acești neurotransmițători au deficiențe în transmiterea impulsurilor nervoase. La copiii diagnosticați cu ADHD investigațiile imagistice au evidențiat o diminuare a activității cerebrale la nivelul cortexului frontal și parietal (cu rol în percepție și localizare), a ganglionilor bazali și cerebelului. De asemenea au mai fost depistate modificări morfofuncționale la nivelul hipocampului cu importanță în fenomenele de asociere și recunoaștere, a sistemului limbic cu rol în controlul comportamentului și emoțiilor, a cortexului prefrontal responsabil de procesele de analiză și a sistemului reticulat activator cu rol în activare și alertare [3].

Diagnosticul de ADHD se stabilește pe baza criteriilor DSM-IV sau ICD-10. Pentru un diagnostic corect este necesar să se realizeze o evaluare riguroasă a copilului realizată de o echipă multidisciplinară formată dintr-un medic psihiatru, un medic pediatru și de către un psiholog [4].

Abordarea tulburării hiperkinetice cu deficit de atenție este multimodală, implicând atât terapii medicamentoase cât și psihoterapie. În zilele noastre medicamentele de primă linie utilizate în tratarea ADHD se împart în două mari clase: medicamente psihostimulante și non-psihostimulante [5].

Medicamentele non-psihostimulante realizează un blocaj la nivelul sinapsei neuronale, realizându-se o creștere relativă a noradrenalinei la acest nivel. Avantajele medicamentelor non-psihostimulante constau în durata lungă de acțiune, ușurința în administrare, fiind necesară o singură priză pe zi, absența fenomenelor de rebound și insomniei, risc scăzut de abuz, flexibilitate la reglarea dozelor. Atomoxetina este singurul reprezentant al acestei clase aprobat la noi în țară la copii și adolescenți.

Psihostimulantele corectează deficitele de dopamină de la nivelul sistemului nervos central blocând

mecanismele de recaptare a dopaminei de la acest nivel crescând nivelul extracelular de dopamină.

Există studii care au demonstrat că psihostimulantele reglează treptat funcționarea neuronilor din cortexul prefrontal. Cele mai utilizate medicamente din această clasă sunt metilfenidatul și amfetaminele [6].

Evaluarea eficacității tratamentului medicamentos în tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție se realizează prin intermediul scalelor specifice ADHD și a altor scale comportamentale. Mai exact, se compară scorurile obținute de pacienți pe aceste scale la baseline, cu cele obținute după instituirea terapiei medicamentoase.

SCOP SI OBIECTIVE

Scopul acestei lucrări este să urmărească evoluția clinică a pacienților cu ADHD sub tratament non-psihostimulant. Obiectivul principal al studiului a fost acela de a cuantifica eficacitatea terapiei medicamentoase non-psihostimulante în ameliorarea simptomatologiei ADHD comparând scorurile medii totale obținute pe următoarele scale: ADHD Rating Scale, CGAS, CGI-S și CGI-I la 6 luni, 1 an respectiv 2 ani de la instituirea tratamentului.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost realizat pe un număr de 60 de pacienți diagnosticați cu ADHD subtipul combinat, cu vârste cuprinse între 7 și 18 ani, internați pe secția de Psihiatrie pediatrică din cadrul Spitalului Clinic de Urgență „Louis Țourcanu” Timișoara, între anii 2011 și 2016.

S-a primit consimțământul scris al părinților sau al întreținătorilor legali ai copiilor de participare la studiu după ce au primit toate informațiile legate de acesta.

Pacienții au fost diagnosticați cu ADHD subtipul combinat, conform criteriilor DSM-IV-TR și ICD-10. Tratamentul medicamentos a fost prescris de medicul curant de pe secția de Psihiatrie pediatrică. S-a analizat retrospectiv evoluția pacienților pe o perioadă de doi ani de la administrarea tratamentului non-psihostimulant.

Criterii de includere

- subiecții incluși în studiu au avut vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani;
- au avut cel puțin o internare pe Secția de Psihiatrie a Spitalului Clinic de Urgență Timișoara și au rămas în evidența clinicii pentru o perioadă de cel puțin doi ani;
- pacienții îndeplinesc criteriile DSM-IV-TR și ICD-10 pentru diagnosticul de ADHD

- au primit tratament cu medicamente non-psihostimulante (Atomoxetină);
- s-a primit acordul părinților/întreținătorilor legali de participare la studiu, după ce le-a fost explicat care este scopul studiului și ce presupune acesta;

Criteria de excludere

- au fost excluși pacienții cu ADHD subtipul predominant inatent și subtipul predominant hiperactiv/impulsiv;
- au fost excluși pacienții care aveau asociate comorbidități și cei cu retard mintal moderat și sever;
- nu au fost incluși în studiu pacienții cu vârsta mai mică de 7 ani sau cei mai mari de 18 ani;

INSTRUMENTE DE LUCRU

Toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați cu ajutorul următoarelor scale: ADHD Rating Scale-IV, Scala funcționării clinice globale pentru copii (CGAS-Children's Global Assessment Scale) și Scala impresiei clinice globale-componenta de apreciere a severității clinice și componenta de apreciere a ameliorării clinice (CGI-Clinical Global Impression-Severity and Improvement).

ADHD Rating Scale-IV este o scală care cuprinde 18 itemi, fiecare item a primit între 0 și 4 puncte. Scorul maxim care poate fi obținut este 54. Cu cât scorul obținut este mai mare cu atât tulburarea este mai severă. Pentru a evalua eficacitatea terapiei medicamentoase cu ajutorul ADHD Rating Scale-IV, s-a comparat scorul obținut de pacienți la inițierea tratamentului, cu scorul obținut la 6 luni, la un an și la doi ani de la începerea tratamentului. Tot pentru aprecierea severității clinice a simptomatologiei s-a utilizat scala CGI- componenta de apreciere a severității. S-a acordat o notă de la 1 la 7 (1-dacă subiectul nu prezintă niciun simptom, 7-dacă subiectul prezintă simptome extrem de grave).

Aprecierea ameliorării simptomatologiei s-a realizat cu ajutorul scalei CGI - componenta de apreciere a ameliorării clinice. Pentru aceasta s-a acordat o notă de la 1 la 7 (1-dacă simptomele s-au îmbunătățit foarte mult, 7-dacă starea pacientului s-a agravat foarte mult).

Evaluarea evoluției în ceea ce privește funcționarea globală a copiilor s-a realizat cu ajutorul scalei CGAS (CGAS-Children's Global Assessment Scale). Scorul obținut pe această scală poate fi cuprins între 10% și 100 %. Un procent de 10 reprezintă alterarea psihiatrică maximă, iar începând cu un procent de 70 se poate spune că funcționalitatea globală a copilului evaluat este în parametri normali.

Analiza statistică

Prelucrarea statistică a datelor a fost făcută cu ajutorul Excel 2007 (versiunea 14.0). În funcție de variabilele prelucrate pentru a evalua semnificația statistică am utilizat teste t student nepereche și teste t student pentru eșantioane dependente. Condiția ca acestea să fie semnificative statistic este ca rezultatul să fie $p < 0,05$.

REZULTATE

1. Evaluarea eficacității tratamentului non-psihostimulant urmărind evoluția în timp a scorurilor obținute pe scala ADHD-RS-IV

S-a observat o tendință de reducere semnificativă a scorurilor medii totale obținute pe scala ADHD-RS-IV de la baseline la 6 luni, un an și doi ani de la începerea tratamentului (valoarea lui $p < 0,05$). Scorurile medii totale obținute pe scala ADHD-RS-IV sunt redate în tabelul I și fig. 1.

Tabelul I. Scorurile medii obținute pe ADHD-RS-IV

ADHD Rating Scale-IV	Scor obținut	p
Baseline	39	-
6 luni	34	0,006
1 an	30	0,0043
2 ani	25	0,0015

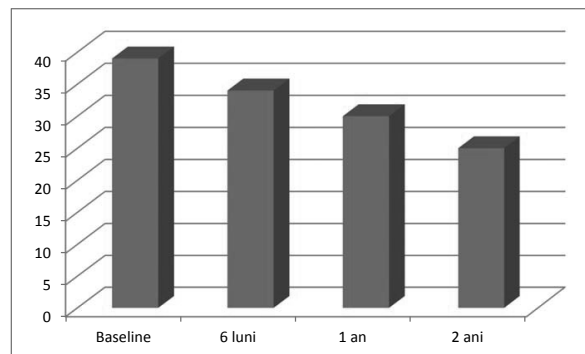


Fig. 1. Scorurile medii obținute pe ADHD-RS-IV

2. Evaluarea eficacității tratamentului non-psihostimulant urmărind evoluția în timp a scorurilor obținute pe Scala CGI-S (componenta de apreciere a severității simptomatologiei):

Se remarcă o tendință de reducere semnificativă a scorurilor la 6 luni ($p=0,049$), respectiv la un an de la administrarea tratamentului ($p=0,033$), după care urmează o fază de platou în care scorurile medii totale rămân neschimbate. Astfel, media scorurilor totale pornește de la 5 (afectare marcată) și ajunge la 4 (afectare moderată) după 6 luni, respectiv 3 (afectare ușoară) după 1 an. La 2 ani media scorurilor totale rămâne neschimbată (tabel II, fig. 2).

Tabelul II. Scorurile medii obținute pe scala CGI-S

CGI-Severity Scale	Scor obținut	p
Baseline	5	-
6 luni	4	0,049
1 an	3	0,033
2 ani	3	-

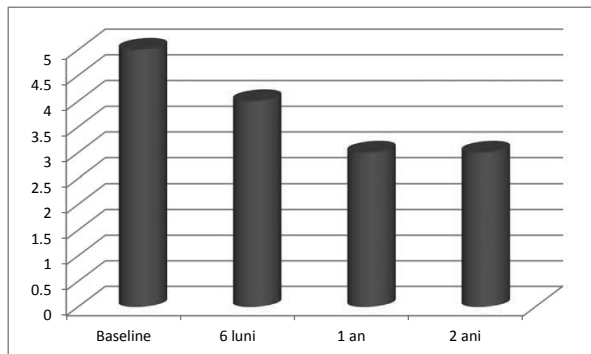


Fig. 2. Scorurile medii obținute pe scala CGI-S

3. Evaluarea eficacității tratamentului non-psihostimulant urmărind evoluția în timp a scorurilor obținute pe Scala Clinical Global Impression-componența de apreciere a ameliorării clinice (CGI-I):

Componența de apreciere a ameliorării a scalei CGI cuprinde 7 itemi notați de la 1 la 7 care redau gradul de îmbunătățire a simptomatologiei ADHD (1-dacă simptomele s-au îmbunătățit foarte mult, 7-dacă starea pacientului s-a agravat foarte mult). Așadar, pe această scală, cu cât scorurile obținute sunt mai mici cu atât ameliorarea tulburării este mai bună.

Pe această scală media calificativelor obținute la 6 luni de la începerea tratamentului a fost 2 (starea pacientului mult îmbunătățită), la 1 an media calificativelor a rămas tot 2, iar la 2 ani media a fost 1 (starea pacientului foarte mult îmbunătățită) (tabelul III, fig. 3).

Tabelul III. Scorurile medii obținute de pacienți pe scala CGI-I

CGI-Severity Scale	Scor obținut	P
6 luni	2	-
1 an	2	1
2 ani	1	0,51

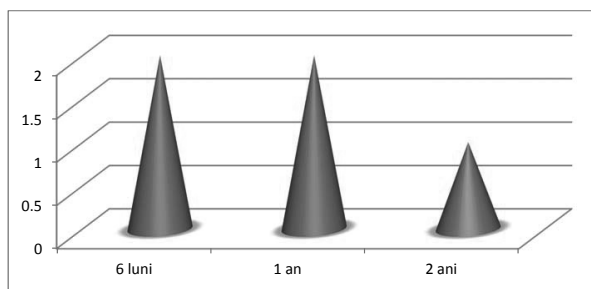


Fig. 3. Scorurile medii obținute pe scala CGI-I

4. Evaluarea eficacității tratamentului non-psihostimulant urmărind evoluția în timp a scorurilor obținute pe scala de evaluare a funcționării globale:

S-a pornit de la un nivel de funcționare de 38%. După administrarea tratamentului s-a constatat o creștere semnificativă a nivelului de funcționare la 6 luni ajungându-se la o medie de 65%. De asemenea la 1 an de de la administrarea tratamentului s-a constatat o creștere semnificativă a nivelului de funcționare, ajungându-se la o medie de 73%. La doi ani nivelul funcționării a ajuns la 80% (tabelul IV, fig. 4).

Tabelul IV. Scorurile obținute pe scala CGAS

CGAS	Scor obținut	P
Baseline	38%	-
6 luni	65%	<0,01
1 an	73%	0,011
2 ani	80%	0,067

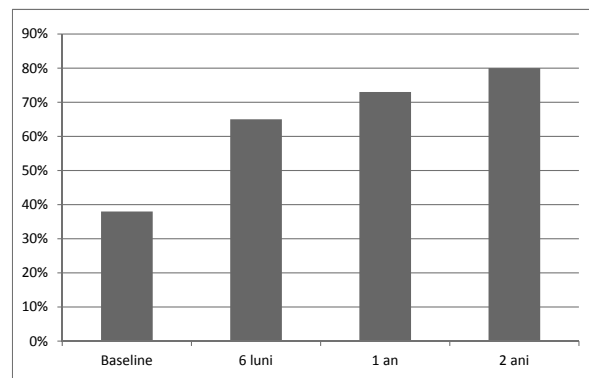


Fig. 4. Scorurile medii obținute pe scala CGAS

DISCUȚII

Tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție este tulburarea neuropsihiatrică cel mai des întâlnită la copil și adolescent. Simptomele care predomină în această tulburare sunt reprezentate de neatenție, hiperactivitate și impulsivitate. Aceste simptome afectează în mod negativ performanțele școlare ale copilului precum și relațiile interpersonale ale acestuia.

În lipsa unui tratament adecvat în copilărie, tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție are un prognostic nefavorabil, determinând apariția complicațiilor în perioada adolescenței care pot persista și la vârsta maturității (tulburări de conduită, consum de substanțe psihoactive, tulburări de personalitate etc).

Este foarte important ca tratamentul să fie administrat cât mai devreme, după stabilirea unui diagnostic corect care vizează și comorbiditățile asociate.

În zilele noastre tratamentul medicamentos al ADHD este reprezentat de medicamentele psihostimulante și non-psihostimulante.

Scopul lucrării de față a fost să evalueze evoluția clinică a pacienților cu deficit de atenție tratați cu medicație non-psihostimulantă. Pentru aceasta am comparat scorurile medii totale obținute de pacienții tratați cu atomoxetină pe următoarele scale: ADHD Rating Scale-IV, Scala funcționării clinice globale pentru copii (CGAS-Children's Global Assessment Scale) și Scala impresiei clinice globale-componenta de apreciere a severității clinice și componenta de apreciere a ameliorării clinice (CGI-S-Clinical Global Impression-Severity).

Cu ajutorul scorurilor medii totale obținute pe scala ADHD-RS am cuantificat eficacitatea tratamentului medicamentos în ceea ce privește reducerea simptomelor ADHD sub tratament. S-a constatat ameliorarea semnificativă a simptomelor la 6 luni, 1 an respectiv 2 ani de la începerea tratamentului.

Componenta de apreciere a severității clinice a scalei Clinical Global Improvement a contribuit la evaluarea eficacității tratamentului medicamentos în ceea ce privește atenuarea severității simptomelor după administrarea tratamentului. Am remarcat că există o tendință de reducere semnificativă a scorurilor la 6 luni, respectiv la un an de la administrarea tratamentului, după care urmează o fază de platou în care scorurile medii totale rămân neschimbate. Astfel, media scorurilor totale pornește de la 5 (afectare marcată) și ajunge la 4 (afectare moderată) după 6 luni, respectiv 3 (afectare ușoară) după 1 an. La 2 ani media scorurilor totale rămâne neschimbată.

Componenta de apreciere a ameliorării clinice a scalei CGI evaluează gradul de îmbunătățire a stării pacienților posttratament. Scorurile care se pot acorda pe această scală sunt cuprinse între 1 și 7 (cu cât calificativul obținut este mai mic cu atât îmbunătățirea stării pacientului este mai marcată). La șase luni de la începutul tratamentului media scorurilor acordate a fost 2 (această notă se acordă dacă starea pacientului este mult îmbunătățită), la un an nu se produce nicio modificare, media scorurilor fiind tot 2, iar la doi ani se remarcă din nou o îmbunătățire, media scorurilor ajungând la 1 (starea pacientului este foarte mult îmbunătățită).

Ultima scală pe care am utilizat-o pentru a evalua eficacitatea tratamentului non-psihostimulant a fost scala CGAS care evaluează gradul de funcționare globală a copiilor și adolescenților cu ADHD. S-a pornit de la un nivel de funcționare de 38%. După administrarea tratamentului s-a constatat o creștere semnificativă a nivelului de funcționare la 6 luni ($p < 0,01$) ajungându-se la o medie de 65%. De asemenea la 1 an de la administrarea tratamentului s-a constatat o creștere semnificativă a nivelului de funcționare, ajungându-se la o medie de 73% ($p = 0,011$). La doi ani nivelul funcționării a ajuns la 80%.

Majoritatea studiilor efectuate până în momentul de față sugerează eficacitatea non-psihostimulantei în tratarea ADHD.

În anul 2003 Michelson și colaboratorii săi au efectuat opt studii de tip control și șase studii deschise pe un număr de 2938 de subiecți pentru a evalua eficacitatea atomoxetinei la pacienții cu ADHD.

Un studiu inițial cu durata de zece săptămâni efectuat pe 536 de subiecți a evidențiat reducerea cu 30% a scorurilor medii totale pe scala Conners după administrarea de atomoxetină, comparativ cu 20% cât au scăzut scorurile medii totale în cazul administrării unui medicament placebo. Rezultate asemănătoare s-au obținut și în cazul reducerii simptomelor de inatenție și de hiperactivitate/impulsivitate [7].

În același timp, într-un studiu deschis din anul 2006 Kratochvil și colaboratorii sugerează că atomoxetina este la fel de eficientă ca metilfenidatul în tratarea ADHD, ambele medicamente având efecte foarte bune în ameliorarea deficitului de atenție precum și a hiperactivității/impulsivității [8].

CONCLUZII

1. Terapia non-psihostimulantă îmbunătățește semnificativ simptomatologia tulburării hiperkinetice cu deficit de atenție. Se observă reducerea semnificativă a frecvenței cu care apar simptomele la toate cele trei evaluări efectuate după începerea tratamentului.
2. S-a constatat o reducere semnificativă a severității simptomatologiei ADHD la șase luni și la un an de la începutul tratamentului.
3. Terapia non-psihostimulantă îmbunătățește semnificativ funcționarea globală a copiilor și adolescenților cu ADHD.

*
* *

INTRODUCTION

Attention Deficit Hyperkinetic Disorder (ADHD) is a neurobiological behavioural disorder of the child, adolescent and adult characterized by problems of concentration, hyperactivity and impulsivity caused by an imbalance of chemical neurotransmitters in the brain (dopamine and noradrenaline) affecting those parts of the brain responsible for self-monitoring and for suppressing inappropriate behaviours [1].

At present, ADHD is a major public health problem due to its high prevalence. Currently, it is considered the most common neuropsychiatric disorder in the child and adolescent. The cause of the attention deficit hyperactivity disorder is not fully known yet. Genetic, environmental (natal and perinatal), familial and psychosocial factors have been incriminated [2].

There are theories that accuse the effect of dopamine and noradrenaline neurotransmitters in the onset of ADHD. The response of patients with ADHD to non-psycho-stimulants medication which facilitate dopamine release that are used to treat this pathology has led to speculation that, in some areas of the brain, these neurotransmitters have deficiencies in the transmission of nerve impulses. In children diagnosed with ADHD, imaging investigations revealed a decrease in cerebral activity in the frontal and parietal cortex (with a role in perception and localization), in the basal lymph nodes and in cerebellum. Also, morpho-functional changes have been detected at the level of the hippocampus with a role in the phenomena of association and recognition, at the limbic system with a role in the control of behaviour and emotions, at the prefrontal cortex responsible for the analysis processes and at the reticulate activator system with a role in activation and alert [3].

The diagnosis of ADHD is based on the DSM-IV or ICD-10 criteria. For a correct diagnosis it is necessary to carry out a rigorous assessment of the child by a multidisciplinary team consisting of a psychiatrist, a paediatrician and a psychologist [4].

The approach to the attention deficit hyperkinetic disorder is multimodal, involving both drug therapies and psychotherapy. Nowadays, the first-line drugs used to treat ADHD are divided into two major classes: psycho-stimulant and non-psycho-stimulant medications [5].

Non-psycho-stimulant medications make a blockage in the neuronal synapse, resulting in a relative increase of noradrenaline at this level. The benefits of non-psycho-stimulant medications consist in a long duration of action, ease of administration, requiring a single dose per day, the absence of rebound phenomena and of insomnia, low risk of abuse, and flexibility in dose adjustment. Atomoxetine is the only representative of this class approved in our country in children and adolescents [6].

Psycho-stimulants correct dopamine deficits in the central nervous system by blocking dopamine uptake mechanisms at this level in increasing the extracellular level of dopamine. There are studies that have shown that psycho-stimulants gradually regulate the functioning of neurons in the prefrontal cortex. The most commonly used drugs in this class are methylphenidate and amphetamines [6].

Evaluation of the efficacy of drug therapy in Attention Deficit Hyperactivity Disorder is achieved through ADHD-specific scales and other behavioural scales. In particular, the scores obtained by patients on these scales at baseline are compared with those obtained after drug therapy is instituted.

PURPOSE AND OBJECTIVES

The purpose of this paper is to track the clinical evolution of patients with ADHD based on non-psycho-stimulant treatment (with atomoxetine). The main objective of the study was to quantify the efficacy of drug therapy in amending ADHD symptoms by comparing the total mean scores obtained on the following scales: ADHD Rating Scale-IV, CGAS, CGI-S and CGI-I at 6 months, 1 year and 2 years respectively after the treatment was instituted.

MATERIAL AND METHOD

The study was conducted in a total of 60 patients diagnosed with ADHD, the combined subtype, aged between 7 and 18 years, admitted to the Department of Paediatric Psychiatry at the Emergency Clinical Hospital "Louis Turcanu" Timișoara between 2011 and 2016.

The parents or legal guardians of the children selected to participate in the study gave their written consent for participation being informed on all aspects related to the study.

Patients were diagnosed with the combined subtype of ADHD according to DSM-IV-TR and ICD-10 criteria. The medical treatment was prescribed by the attending physician at the Paediatric Psychiatry Section. Retrospectively, patient evolution was analysed over a two-year period, depending on the non-psychostimulant medication administered.

Inclusion criteria

- the subjects included in the study were aged 7-18;
- they had at least one admission to the Psychiatric Section of the Timisoara Emergency Clinical Hospital and remained on the clinic record for at least two years;
- patients met DSM IV-TR and ICD 10 criteria for the diagnosis of ADHD;
- they received treatment with non-psycho-stimulant drugs;
- consent of legal parents / carers of the subjects was given after receiving information on the purpose of the study and on what it was supposed to be done;

Exclusion criteria

- patients with predominantly inattentive subtype and predominantly hyperactive / impulsive subtype were excluded;
- patients with associated co-morbidities and those with moderate and severe mental retardation were excluded, too;
- patients under the age of 7 years or those older than 18 years were not included in the study.

WORKING TOOLS

All patients enrolled in the study were assessed using the following scales: ADHD Rating Scale-IV, Children's Global Assessment Scale (CGAS) and Clinical Global Impression Scale (CGI)- the clinical severity and the clinical improvement components.

The ADHD Rating Scale-IV is a scale that includes 18 items, each item received between 0 and 4 points. The maximum score that can be obtained is 54. The higher the score, the more severe the disorder is. To assess the efficacy of the drug therapy with the ADHD Rating Scale-IV, baseline score was compared with the score at 6 months, one year and two years after the start of the treatment.

Also, to assess the clinical severity of the symptomatology, the CGI scale - the severity assessment component - was used. A score of 1 to 7 was given (1 if the subject had no symptoms, 7 if the

subject had extremely severe symptoms).

Clinical improvement of symptomatology was assessed using the CGI-scale, the component of clinical improvement assessment. For this, a score of 1 to 7 was given (1 if the symptoms improved a group/cohort, 7 if the patient's condition got worse).

The assessment of the evolution of the overall functioning of children was done using the Children's Global Assessment Scale (CGAS). The score on this scale may vary between 10% and 100%. A percentage of 10 represents the maximum psychiatric alteration, and starting with a 70 percent, it can be said that the overall functionality of the assessed child is within normal parameters.

Statistical analysis

Statistical data processing was done using Excel 2007 (version 14.0). Depending on the variables processed to evaluate statistical significance we used unpaired student t tests and t student tests for dependent samples. The condition that they be statistically significant is that the result should be $p < 0.05$.

RESULTS:

1. Assessment of the efficacy of the non-psycho-stimulant treatment following the evolution over time of the scores obtained on the ADHD-RS-IV

There was a significant reduction in total mean scores on the ADHD-RS-IV from baseline to 6 months, one year and two years after the start of treatment ($p < 0.05$). The total mean scores on the ADHD-RS-IV scale are shown in Table I and fig. 1.

Table I. Mean scores obtained on the ADHD-RS-IV

ADHD Rating Scale-IV	Score obtained	p
Baseline	39	-
6 months	34	0,006
1 year	30	0,0043
2 years	25	0,0015

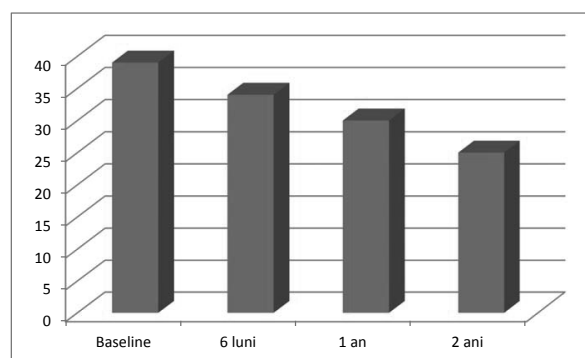


Fig 1. Mean scores obtained on the ADHD-RS-IV

2. Assessment of the efficacy of the non-psychostimulant treatment following the evolution over time of the scores obtained on the CGI-S Scale (symptom severity component):

We noted that there was a significant reduction in 6-month scores ($p = 0.049$), respectively one year after treatment ($p = 0.033$), followed by a plateau phase in which the total mean scores remain unchanged. Thus, the total scores range from 5 (marked effect) to 4 (moderate effect) after 6 months, respectively 3 (slight effect) after 1 year. At 2 years the average of total scores remains unchanged (table II, fig. 2).

Table II. Mean scores obtained on CGI-S Scale

CGI-Severity Scale	Score obtained	p
Baseline	5	-
6 months	4	0,049
1 year	3	0,033
2 years	3	-

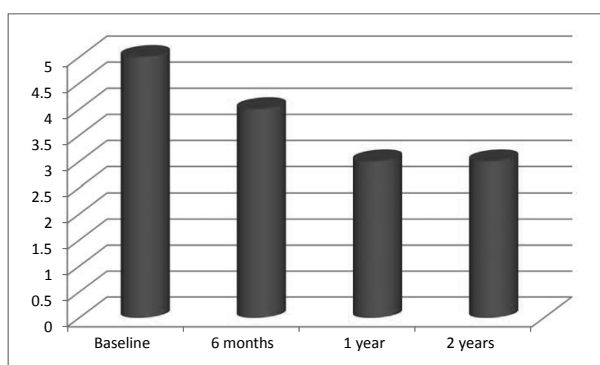


Fig. 2. Mean scores obtained on the CGI-S Scale

3. Evaluation of the efficacy of the non-psychostimulant treatment following the evolution over time of the scores obtained on the Clinical Global Impression Scale – Improvement Scale (CGI-I):

The CGI Improvement Assessment Component includes 7 items listed from 1 to 7, which show the improvement in ADHD symptoms (1 if the symptoms have improved greatly, 7 if the patient's condition has greatly worsened). Therefore, on this scale, the lesser the scores are, the improvement of the disorder is better.

On these scale the mean of scores obtained at 6 months after the start of treatment was 2 (patient's condition improved significantly), at 1 year the mean of the ratings remained still 2, and at 2 years the mean was 1 (patient's condition improved very much) (table III, fig. 3).

Table III. Mean scores obtained on CGI-I Scale

CGI-Improvement Scale	Score obtained	P
6 months	2	-
1 year	2	1
2 years	1	0,51

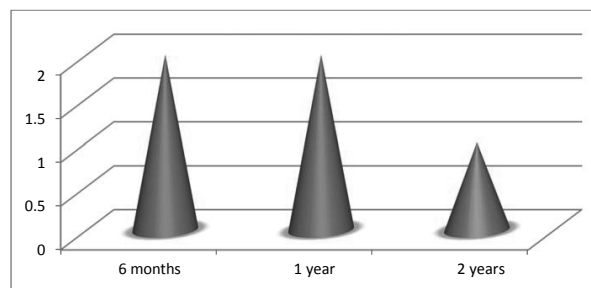


Fig. 3. Mean scores obtained on the CGI-I Scale

4. Assessment of the efficacy of non-psychostimulant therapy following the evolution over time of the scores obtained on the Children's Global Assessment Scale (CGAS):

The test started at an operating level of 38%. After the beginning of the intervention, significant increase in functional level was observed at 6 months ($p < 0.01$), reaching an average of 65%. Also, 1 year after the treatment administration, there was a significant increase in the level of functioning, reaching an average of 73% ($p = 0.011$). At two years, the level of operation reached 80% (table IV, fig. 4).

Table IV. Scores obtained on CGAS

CGAS	Score obtained	P
Baseline	38%	-
6 months	65%	<0,01
1 year	73%	0,011
2 years	80%	0,067

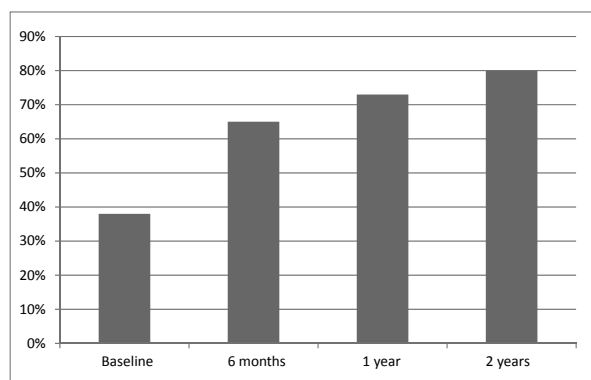


Fig. 4. Mean scores obtained on the CGAS

DISCUSSION

The Attention Deficit Hyperkinetic Disorder (ADHD) is the most common neuropsychiatric disorder in the child and adolescent. Symptoms that predominate in this disorder are inattention, hyperactivity and impulsivity. These symptoms adversely affect the child's performance as well as her/his interpersonal relationships.

In the absence of adequate childhood treatment, ADHD has an unfavourable prognosis and may result in adolescence complications that could persist during maturity, too (behavioural disorders, psychoactive substance use, personality disorder, etc.). It is very important for the treatment to be administered as soon as possible after a correct diagnosis is established, which also addresses the associated co-morbidities. Nowadays, the medical treatment of ADHD is represented by psycho-stimulant and non-psycho-stimulant drugs.

The purpose of this paper was to evaluate the clinical progress of patients with attention deficit in relation to non-psycho-stimulant treatment administered. For this, we compared the total mean scores obtained by patients treated with atomoxetine on the following scales: ADHD Rating Scale-IV, Children's Global Assessment Scale (CGAS) and Clinical Global Impression Scale – the Components of Clinical Severity Assessment and Clinical Improvement Assessment (CGI-S and CGI-I).

Using the total mean scores obtained on the ADHD-RS - IV, we quantified the efficacy of the drug treatment in reducing the symptoms of ADHD under treatment. Significant alleviation of symptoms was found at 6 months, 1 year and 2 years, respectively, from the start of treatment.

The clinical severity rating component of the Clinical Global Impression Scale has been instrumental in assessing the efficacy of drug therapy in alleviating the severity of symptoms after treatment. We noted that there was a significant reduction in the 6-month scores, respectively one year after treatment, followed by a plateau phase, in which the total mean scores remain unchanged. Thus, the mean of total scores ranges from 5 (markedly ill) to 4 (moderately ill) after 6 months and 3 (mildly ill) after 1 year. At 2 years, the total score mean remains unchanged.

The Clinical Improvement Assessment component of the CGI scale evaluates the degree of post-treatment improvement of the patient's condition. Scores that can be awarded on this scale range between 1 and 7 (the lesser the score is, the better the patient's condition). At

6 months after the start of the treatment, the mean of scores was 2 (this score is given if the patient's condition improved greatly), at one year there was no change, the mean of the scores being also 2, and two years later, again, an improvement was noted, with the average score reaching 1 (i.e. the patient's condition is greatly improved).

The last scale I used to evaluate the efficacy of non-psycho-stimulant therapy was the CGAS that assesses the overall functioning of ADHD children and adolescents. The test started at an operating level of 38%. After administration of treatment, an extremely significant increase in functional level was observed at 6 months ($p < 0.01$), reaching a mean of 65%. Also, 1 year after the treatment administration, there was a significant increase in the level of functioning, reaching an average of 73% ($p = 0.011$). At two years, the level of functioning reached 80%.

Most studies conducted so far suggest that non-psycho-stimulants are effective in treating ADHD.

In 2003, Michelson et al. performed eight control studies and six open-label studies in 2938 subjects to assess the efficacy of atomoxetine in ADHD patients.

An initial 10-week study on 536 subjects revealed a 30% reduction in total mean scores on Conners Scale after atomoxetine administration, compared to 20% representing the drop of total mean scores when a placebo drug was administered. Similar results have been obtained in the case of reduction the symptoms of inattention and hyperactivity / impulsivity [7].

At the same time, in an open-label study in 2006, Kratochvil et al. suggest that atomoxetine is as effective as methylphenidate in treating ADHD, both drugs having very good effects in alleviating attention deficit and hyperactivity / impulsivity [8].

CONCLUSIONS

1. Non-psycho-stimulating therapy significantly improve the symptoms of attention deficit hyperkinetic disorder. There is a significant reduction in the frequency with which the symptoms occur in all three post-treatment assessments.
2. There was a significant reduction in the severity of ADHD symptoms at six months and at one year from the start of treatment.
3. Non-psycho-stimulating therapy significantly improve the overall functioning of children and adolescents with ADHD.

REFERENCES

1. Conners CK. Attention-deficit/hyperactivity disorder: historical development and overview. *J Atten Disord.* 2000;3:173–191. doi: 10.1177/108705470000300401.
2. Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., Knee, E., et al. (1990). Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 526-533.
3. Malenka RC, Nestler EJ, Hyman SE (2009). *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience* (2nd ed.). New York: McGraw-Hill Medical. pp. 266, 315, 318–323. ISBN 978-0-07-148127-4. Early results with structural MRI show thinning of the cerebral cortex in ADHD subjects compared with age-matched controls in prefrontal cortex and posterior parietal cortex, areas involved in working memory and attention.
4. Dulcan, Mina K.; Lake, MaryBeth (2011). "Axis I Disorders Usually First Diagnosed in Infancy, Childhood or Adolescence: Attention-Deficit and Disruptive Behavior Disorders". *Concise Guide to Child and Adolescent Psychiatry* (4th illustrated ed.). American Psychiatric Publishing. p. 34. ISBN 978-1-58562-416-4.
5. Gentile JP, Atiq R, Gillig PM (August 2006). "Adult ADHD: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Medication Management". *Psychiatry* (Edgmont). pp: 2530. PMC 2957278 . PMID 20963192
6. Prince JB – Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: update on new stimulant preparations, atomoxetine and novel treatments. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2006, 15, pp 13-50.
7. Michelson D, Adler L, Spencer T, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*. 2003;53:112–120.
8. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1–

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, revizuirii, 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 PUBLICARII 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, Keywords, 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, Keywords, 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, Keywords, 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@snpca.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 Keywords, 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 Keywords

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, keywords – 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.

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.



FORMULAR DE ÎNSCRIERE CONGRES SNPCAR 19-22 SEPTEMBRIE 2018, PREDEAL
REGISTRATION FORM IN RSCANP CONGRESS 19-22 SEPTEMBER 2018, PREDEAL



SOCIETATEA DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA

AL XIX-LEA CONGRES SNPCAR
A 41-a Conferință Națională de Neurologie – Psihiatrie și
Profesiuni Asociate a Copilului și Adolescentului cu participare internațională
19-22 septembrie 2018, Predeal - România

FORMULAR DE ÎNSCRIERE

DATE DE IDENTIFICARE:

Nume _____ Prenume _____
CNP. _____
Ocupație _____
Loc de muncă _____
Adresă _____ Localitate _____
E-mail _____ Număr de telefon _____

TAXE

Participare/ Registration Fees		Profesie/Speciality	Până la/ Until 31.05.2018	Între/ Between 31.05 - 31.07 2018	După/ After 01.08.2018
CONGRES/ CONGRESS	MEMBRI/ MEMBERS	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	300 RON 200 RON	400 RON 250 RON	500 RON 300 RON
	NEMEMBRI/ NONMEMBERS	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	400 RON 250 RON	450 RON 300 RON	550 RON 350 RON
CURS PRECONGRES/ PREGONGRESS COURSE	MEMBRI/ MEMBERS	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	75 RON 25 RON	100 RON 40 RON	125 RON 50 RON
	NEMEMBRI/ NONMEMBERS	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	100 RON 50 RON	150 RON 60 RON	200 RON 80 RON
Persoana Însotitoare/Accompanying Person			200 RON	250 RON	300 RON

MODALITATE DE PLATĂ:

Taxa de participare la Congres și taxa de cazare se fac în subcontul SNPCAR de Congres:
RO12 BACX 0000 0030 0862 0001, deschis la Unicredit Bank Timișoara
CUI: 11922278, adresa: Cluj – Napoca, str. V. Babeș Nr. 43
* Nu se admit plăți în cont prin mandat poștal.

Acest formular se va trimite completat, împreună cu dovada plății la: office@snpicar.ro, telefon: 0734.261.122 (Dr. Adriana Cojocar);
lavinia.bodislav@rotravelpus.com, telefon: 0724.388.430 (Lavinia Bodislav)

Semnătura.....

