

ARCHIVES

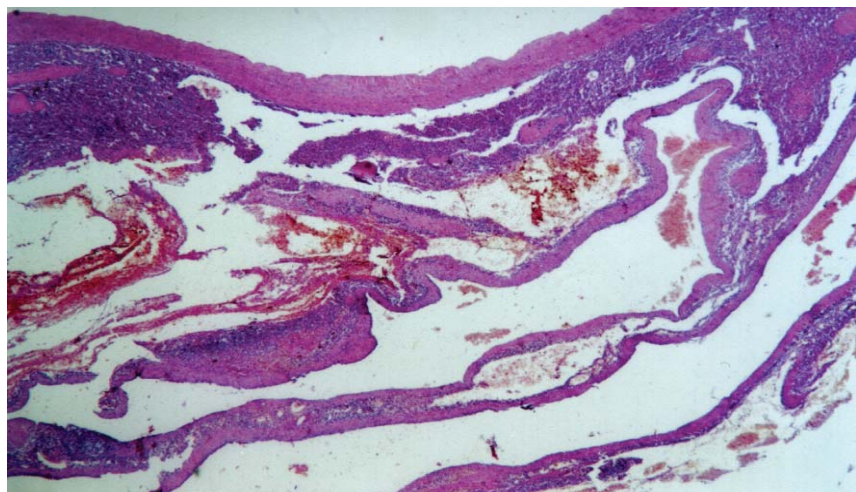
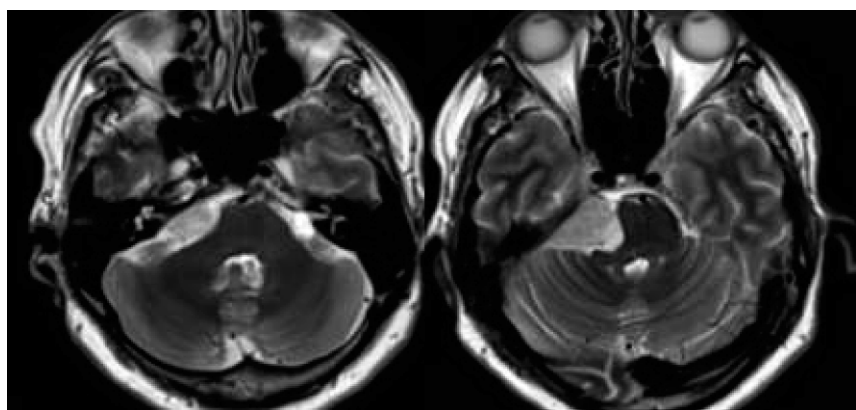
of the Balkan Medical Union

The Official Journal of the Balkan Medical Union
Founded in 1963 as "Archives de l'Union Medicale Balcanique"

New series
Volume 52

Number 1
1-Supplement

April
2017



Celsius Publishing House
ISSN 0041 - 6940



Balkan Medical Union

Founded in 1932 as "L'Union Medicale Balkanique"

Officers of the Balkan Medical Union

Honorary Secretary General

V. Căndea, România

Secretary General

Camelia Diaconu, România

Presidents of regional sections

Albania:	Y. Popa
Bulgaria:	G. Gorchev
Cyprus:	H. Besim
Greece:	Marianna Karamanou
FIR Macedonia:	N. Ivanovski
Moldova:	Gh. Ciobanu
România:	Camelia Diaconu
Turkey:	S. Ergüney
Serbia:	Vladimir Bojanić

Indexed in: EMBASE/Excerpta Medica, Chemical Abstracts,
SCOPUS

ARCHIVES

of the Balkan Medical Union

Official Journal of the Balcan Medical Union



Editor-in Chief
Camelia Diaconu, Romania

Founding Editor
M. Popescu Buzeu, Romania

Co-Editor-in Chief
I. Popescu, Romania

Editors
Niki Agnantis, Greece
S. Öneş, Turkey

Editors
C. Gheorghe, Romania
Fany Ribarova, Bulgaria

Editors
G. Androutsos, Greece
H. Ülal, Turkey

Editorial Assistant
Adriana Milea

Editorial Staff
Managing Editor
Liana Gheorghe

Asistent Editor
G. Becheanu

Editorial Board

Simona Albu, Romania
V. Alexandrov, Bulgaria
N. Angelescu, Romania
M. Apak, Turkey
R. Ardaillou, France
Daniela Bartoş, Romania
E. Basilio Bonet, Spain
J.L. Bineţ, France
Z. Bojanić, Serbia
E. Bourgeon, France
G. Bracale, Italy
V. Burlui, Romania
Gh. Ciobanu, Moldova
V. Ciurea, Romania
J.M. Cormier, France
D. Couturier, France
Alexandra Bolocan, Romania
S. Dervişoglu, Turkey
R. di Donato, Italy
M. Dobre, Sweden
I. Droc, Romania
E. Eker, Turkey
S. Ergüney, Turkey
M. Erk, Turkey
E. Gazioğlu, Turkey
Gh. Ghidirim, Moldova
F. GÓmez-Ferrer Bayo, Spain

M. Huguier, France
N. Ivanoski, FIR Macedonia
A. Jimenez-Garcia, Spain
I. Karaitianos, Greece
Marianna Karamanou, Greece
Afroditi Karaitianou-Velonaki, Greece
I. Lascăr, Romania
M. Lucan, Romania
Luminiţa Iliuţă, Romania
V. Oçak, Turkey
T.G. Papaioannou, Greece
M. Petrela, Albania
Paraschiva Postolache, Romania
A. Pradalier, France
Theodora Psaltopoulou, Greece
D. Riga, Romania
S. Riga, Romania
Boryana Ruseva, Bulgaria
Zoubeir Ben Safta, Tunisia
V. Sârbu, Romania
Tahar Ben Slimane, Tunisia
R. Stoian, Romania
Gr. Tinică, Romania
L. Traykov, Bulgaria
G. Tsoucalas, Greece
I. Ţintoiu, Romania
J. Vasiljevic, Serbia
D. Vicol, Germany
T. Vodenicharov, Bulgaria

**THE CONFERENCE MATERIALS DEDICATED TO THE
ANNIVERSARY OF 60 YEARS SINCE THE FOUNDING OF THE
INSTITUTE OF EMERGENCY MEDICINE
CHISINAU, REPUBLIC OF MOLDOVA**

CONTENTS

THE 60TH ANNIVERSARY OF THE FOUNDING OF THE INSTITUTE OF EMERGENCY MEDICINE <i>Mihail Ciocanu, Eduard Borovic, Igor Mishin, Gheorghe Ciobanu</i>	7
NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT AND DESIGN OF PSYCHOLOGICAL INTERVENTION IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH STROKE <i>Aurelia Glavan, Stanislav Groppa, Danu Glavan</i>	9
PSYCHOLOGICAL MANAGEMENT OF THE PSYCHIC STRESS AND ANXIETY DISORDERS <i>Aurelia Glavan, Elena Rusu, Elena Arhip</i>	15
NEUROPHYSIOLOGICAL EVALUATION IN PERIPHERAL NEUROPATHIES <i>Daniela Aftene, Natalia Ciobanu, Stanislav Groppa</i>	20
EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY WITH CONTINUOUS SPIKE-WAVES DURING SLEEP: CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL FEATURES <i>Vitalie Chiosa</i>	25
UP TO DATE ON ACOUSTIC SCHWANNOMAS AND THE ROLE OF AUDITORY EVOKED POTENTIALS. CASE REPORT. <i>Alexandru Gasnaș, Pavel Leahu, Alexandru Matei, Daniela Catereniuc, Stanislav Groppa</i>	29
MYASTHENIA GRAVIS – LAMBERT-EATON OVERLAP SYNDROME LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT. <i>Alexandru Gasnaș, Ion Pîrțac, Daniela Catereniuc, Stanislav Groppa</i>	34
PERSISTENT MIGRAINE AURA WITHOUT INFARCTION. CASE REPORT <i>Alexandru Gasnaș, Daniela Catereniuc, Stanislav Groppa</i>	40
PSEUDO-REFRACTORY EPILEPSY. CLINICAL CASE <i>Daniela Catereniuc, Danu Glavan, Stanislav Groppa</i>	45
NONINVASIVE STIMULATION AND PHYSICAL THERAPY IN RECOVERY OF PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE <i>Ion Pîrțac, Elena Samotiuc, Alexandru Gasnaș, Stanislav Groppa, Sergiu Danail</i>	48
INTRAVENTRICULAR DRAINAGE WITH IRRIGATION IN PREVENTION OF SECONDARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTION. <i>Dan Lisii, Valeriu Timirgaz, Liuba Munteanu</i>	52
CEREBRAL NETWORK DISORDERS AFTER STROKE: CEREBRAL CONNECTIVITY STUDIES. <i>Alexandru Gasnaș</i>	54
POTENTIAL FOR EARLY REHABILITATION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE BY APPLYING PHYSICAL THERAPY BEGINNING WITH ACUTE PERIOD <i>Ion Pîrțac</i>	60

CEREBROVASCULAR DISEASES AT PATIENS WITH AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISORDERS <i>Cristina Damian, Eugen Niguleanu</i>	64
THE RELATIONSHIP BETWEEN VASCULAR CHANGES AND RISK OF VASCULAR EVENTS IN SUBJECTS WITH METABOLIC SYNDROME <i>Natalia Ciobanu, Stanislav Groppa</i>	68
VISUAL EVOKED POTENTIALS: CLINICAL USE IN DIABETES MELLITUS AND MULTIPLE SCLEROSIS. <i>Pavel Leahu, Alexandru Matei, Alexandru Gasnaş, Stanislav Groppa</i>	74
BURNOUT IN ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE <i>Tatiana Tăzlăvan, Lia Bejenaru</i>	79
MANAGEMENT OF PULMONARY EMBOLISM WITH HAEMODYNAMIC INSTABILITY <i>Tatiana Tăzlăvan, Ion Jeru</i>	85
ANEURYSM OF ARTERIOVENOUS FISTULA FOR HEMODYALYSIS: MODERN ASPECTS <i>Andrei Vasilev, Dumitru Mastak, Vladislav Vasilev</i>	89
METASTATIC CHORIOCARCINOMA: CAUSE OF SEVERE POSTPARTUM HEMORRHAGE. <i>Luminița Mihalcean, Hristiana Caproş, Mihai Surguci, Victoria Voloceai</i>	96
SURFACTANT USE IN RDS MANAGEMENT IN PRETERM BABIES DEPENDING BY MATERNITY LEVEL <i>Larisa Crivceanscaia</i>	100
MATERNAL AND FETAL COMPLICATIONS IN CASE OF BIRTH WITH MACROSOMIC FETUS <i>Mihai Surguci, Luminița Mihalcean, Hristiana Caproş, Victoria Voloceai</i>	103
MATERNAL COMORBIDITIES AS RISK FACTORS FOR PREMATURE BABIES <i>Larisa Crivceanscaia</i>	106
MATERNAL MORTALITY EVOLUTION IN REPUBLIC OF MOLDOVA IN DEPTH OF 25 YEARS <i>Hristiana Capros, Iurie Dondiu , Luminita Mihalcean, Mihail Surguci</i>	111
HEMANGIOMA OF THE SPLEEN <i>Gheorghe Ghidirim, Alexander Danci, Igor Mişin, Elina Şor</i>	116
CLINICAL RELEVANCE OF ADVANCED DIGESTIVE ENDOSCOPY IN HIATAL HERNIA <i>Gheorghe Ghidirim, Igor Mişin, Nicolae Bodrug, Viorel Istrate</i>	119
DRAINAGE METHOD OF HEPATIC-JEJUNAL ANASTOMOSIS <i>Oleksandr Bilookyi, Fedir Grynchuk, Vyacheslav Bilookyi</i>	129
EVALUATION OF LAPAROSCOPY IN ABDOMINAL SURGICAL EMERGENCY IN THE DEPARTMENT OF SURGERY OF EMERGENCY INSTITUTE OF MEDICINE, THE YEARS 2015-2016 <i>Tatiana Malacinschi-Codreanu, Gheorghe Ciobanu, Andrei Dolghii</i>	132
ACTUALITIES IN SPECIALIZED AID OF THE PATIENTS WITH MULTIPLE AND ASSOCIATED TRAUMA <i>Vladimir Kusturov, Irina Paladii, Anna Kusturova, Gheorghe Ghidirim</i>	135
EPIDEMIOLOGY AND TRAUMA ISSUES AT NATIONAL AND INTERNATIONAL LEVEL (LITERATURE REVIEW) <i>Alina Glavan</i>	139

METATARSO-PHALANGEAL ARTHRODEZIS AS A STABILIZATION METHOD OF THE FOREFOOT IN RHEUMATOID ARTHRITIS <i>Sergiu Ciobanu</i>	143
ORGANISATION OF TRAUMA CARE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA <i>Alina Glavan</i>	146
FUNCTIONAL LOAD MONITORING DEVICE FOR LOWER LIMB <i>Eduard Borovic, Ecaterina Pavlovschi, Mihail Ciocanu</i>	151
ATLS (ADVANCED TRAUMA LIFE SUPPORT): HISTORY, PURPOSE AND CONCEPTS OF THE COURSE <i>Alina Glavan, Vadim Madan</i>	154
RESECTION ARTHROPLASTY IN THE SURGICAL TREATMENT OF THE RHEUMATOID FOREFOOT <i>Sergiu Ciobanu</i>	158
THE COMPARATIVE MECHANICAL OUTCOMES OF THE SURGICAL TREATMENT OF THE METASTATIC VERTEBRAL FRACTURES <i>Andrei Olaru</i>	162
ORTHOPAEDIC-SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN WITH CHEST FUNNEL DEFORMITY AND SCOLIOSIS <i>Arden Afanasiev, Igor Komolkin, Nicolae Caproș, Anatol Tagadiuc, Victor Ungureanu, Ilie Stupac, Ion Stupac</i>	167
TRAUMA 2016: THE MODERN TECHNOLOGY OF TREATMENT IN CURRENT TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS <i>Vladimir Kusturov, Anna Kusturova, Irina Paladii</i>	170
KERATIN HORN (CORNU CUTANEUM) ON THE INFRAORBITAL REGION – CASE REPORT <i>Olga Procopenco, Sofia Lehtman, Mihai Cebotari</i>	173
TOXIC OSTEOMYELITIS OF THE MAXILLA, CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES, TREATMENT PLAN <i>Natalia Rusu-Radzichevici</i>	176
TOXIC OSTEOMYELITIS OF THE MANDIBLE, CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES, TREATMENT PLAN <i>Mihail Radzichevici</i>	179
PORTABLE DEVICE FOR MONITORING OF VITAL BIOSIGNALS <i>Alexandr Baci, Mihail Ciocanu, Eduard Borovic</i>	183
MULTIMORBIDITY - A CHALLENGE FOR FAMILY MEDICINE <i>Virginia Șalaru, Ghenadie Curocichin</i>	186
HOMOCYSTEINE: A NOVEL RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES. <i>Diana Chiosa</i>	190
THE IMMUNOHYSTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE MESENCHYMAL STEM CELLS OF THE UMBELICOPLACENTAR COMPLEX <i>Lilian Globa, Viorel Nacu</i>	195
COEXISTENCE OF CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE <i>Natalia Caproș Ana Popa, Sergiu Matcovschi, Eudochia Țernă, Svetlana Șveț</i>	198

EVALUATION OF ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE CONSUMPTION IN EMERGENCY MEDICINE INSTITUTE	
<i>Emilian Bernaz</i>	202
STROKE SCALES IN THE RECOGNITION AND EVALUATION OF THE STROKE SEVERITY	
<i>Gheorghe Ciobanu</i>	207
THE STRUCTURAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE DEAD POLYTRAUMATIZED PATIENTS	
<i>Vasile Pascari</i>	222
EFFECTIVES OF PUBLIC INFORMATION TO IMPROVE RECOGNITION AND EARLY DIAGNOSIS OF STROKE	
<i>Gheorghe Ciobanu</i>	226

THE 60th ANNIVERSARY OF THE FOUNDING OF THE INSTITUTE OF EMERGENCY MEDICINE CHISINAU, REPUBLIC OF MOLDOVA

MIHAIL CIOCANU, EDUARD BOROVIC, IGOR MISHIN, GHEORGHE CIOBANU

Public Medical-Sanitary Institution, Institute of Emergency Medicine

Public Medical-Sanitary Institution, Institute of Emergency Medicine (PMSI IEM) has a history of 60 years. By a decision of the MSSR Soviet of Ministers of March 29, 1957, No. 191-P and order of the Ministry of Health of the MSSR, No.88 of April 16, 1957, in the building from the Kiev street, 157, starting with 20th of April 1957 was established The City Hospital No. 1, where were created 100 beds, being organized three departments: gynecology – 50 beds, surgery – 25 beds and therapy – 25 beds. Also, by this order was provided the annexation of the Municipal Polyclinic No.4 to the hospital.

The rescue squad was amalgamated with the City Hospital No. 1 in 1959 and reprofiled in The City Salvation Hospital, which by order of the Ministry of Health no.275 of July 7, 1987 was named Clinical Emergency Hospital.

In 2005, through the Ministry of Health Order No.97 of 12 April, PMSI Clinical Emergency Municipal Hospital was reorganized into PMSI National Scientific and Practical Centre of Emergency Medicine (NSPCEM). The Year of 2014 was a special one for the contemporary history of the organization. By order of Ministry of Health of RM, no.332 from 04.11.2014, NSPCEM was reshaped in Emergency Medicine Institute, recorded at the State Registration Chamber on 04.07.2014, no. 292199, constituting a new stage in the development and scientific institutional consolidation.

During the years 1970-1971 were organized the first specialized teams in cardiology, toxicology, traumatology, reanimation and psychiatry. In 1984 within The Emergency Medical Assistance service of the Clinical Emergency Municipal Hospital Chisinau was organized an electrocardiographic diagnostic center at distance (MH MSSR order No. 182 of 03/24/83).

In Chisinau were opened EMA substations in the following sectors: Botanica (1962), Râșcani (1966), Buiucani (1971) and Ciocana (1993). The EMA team specialized in children reanimation was organized in 1978. In 1985 is organized the Salvation Medical Society.

In the years 1957–1990 is continuously reorganized and the Clinical Emergency Hospital, which increases its capacity from 100 beds in 1957 to 590 in 1990. Within the

clinic is organized The Trauma & Orthopaedic ambulatory service, that meets today four departments in the sectors of Botanica, Buiucani, Center and Râșcani of the Chisinau municipality, where is provided a specialized trauma and orthopedic ambulatory assistance.

The years of independence 1990–2007 of the Republic of Moldova had a positive impact in the strengthening of emergency services in Moldova. In 1999, by Government Decision nr.689 of 23.07.99 was approved the first National Program of development of emergency medical assistance in Moldova for 1999–2003. Through this legislative act, the prehospital service Emergency Medical Assistance was separated from the hospital sector as a separate service, and adapted to the administrative-territorial structure of the Republic of Moldova. During the years of independence 1990 – 2007 was consolidated and the hospital service of NSPCEM.

In 1992, was given into exploitation the OR with 12 operating rooms. Also, were organized paraclinic services and departments, to strengthen the capacity of diagnosis and treatment as: Ultrasound Department (1991), Department of Functional Diagnostics (1992), Department of Endoscopy (1992). For the first time in the Republic, in NSPCEM was organized the imagistic service (1996), in composition of which were open the cabinet of computed tomography (1997), the cabinet of angiography (2005). In 2001 was opened the hemodialysis department, and in 2004 was organized the Department of Neurology's Cerebrovascular Disease Division with intensive care unit.

Were opened in 2005 cabinets of ultrasonic dopplerography and computer electroencephalography (digital). Starting with 1992, in the clinic are widely used the endoscopic methods of diagnosis and treatment, and in particular the laparoscopic surgery. The implementation and diversification of endoscopic methods of diagnosis and treatment in the clinics of neurosurgery, traumatology and orthopedics, urology and gynecology, influenced substantially the enhancing of the healing process. The investigations of choice as computed tomography, angiography, dopplerography and digital electroencephalography in the neurosurgical, neurological, surgical, associated trauma, urological

and gynecological pathology, substantially influenced the diagnostic possibilities and the quality of services.

In the traumatology-orthopedic clinic are widely used the methods of total endoprosthesis of the hip and knee. In the neurology clinic was implemented the thrombolytic therapy in cerebrovascular diseases. Are implemented the standards of cardiac and cerebral resuscitation, both at the clinical stage as in the prehospital. Due to the studies and the efforts made by the collective of EMI (NSPCEM) it was possible the realization and argumentation of the appearance in the new version of "Nomenclature of scientific specialties" 321. 26 of the specialty – Emergency Medicine. In the Official Monitor no. 60-63 / 253 of 22.03.2013 was published the respective decision of the Government of Moldova no. 199 of March 13, 2013 "On approval of the Nomenclature of scientific specialties". Public Medical-Sanitary Institution, Institute of Emergency Medicine (PMSI IEM) is a specific institution, occupying a special place in the health system, with a structure accommodated for the emergency medical assistance of the Moldovan population.

Public Medical-Sanitary Institution, Institute of Emergency Medicine (PMSI IEM) – Legal entity of public health care facility type. Registered at the Department of Information Technologies, State Registration Chamber, no. of registration 292199 of 04/07/2014, operating under the

charter approved by the Ministry of Health by Order no. 332 of 11. 04. 2014, coordinated with A.M.S.

Based on the Decision of the Commission of accreditation NCAA nr.AC-05/1-1 of October 13, 2010, published in the Official Monitor of the Republic of Moldova, no. 214-220 (3747-3753) of November 5, 2010, art. 768 "organization from science and innovation sphere, Institute of Emergency Medicine (National Scientific – Practical Center of Emergency Medicine) has been accredited by the National Council of Accreditation and Attestation, in conformity with the Code on Science and Innovation of the Republic of Moldova for the profile "Emergency Medicine"

The main tasks of the researches aims the development, scientific argumentation and introducing in practice of the new methods of organization, diagnosis and treatment of medical and surgical emergencies.

BIBLIOGRAPHY

1. Institute of Emergency Medicine. 2017: <http://www.urgenta.md/>
2. National Council for Accreditation and Attestation. Republica Moldova. 2017: <http://www.cnaa.acad.md/en/>
3. Government of Republic of Moldova. 2017: <http://gov.md/en>
4. Ministry of Information Technology and Communications. 2017: <http://www.mtic.gov.md/>

EVALUAREA NEUROPSIHOLOGICĂ ȘI PROIECTAREA INTERVENȚIEI PSIHOLOGICE ÎN REABILITAREA PACIENȚILOR CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL (AVC)

AURELIA GLAVAN¹, STANISLAV GROPPA², DANU GLAVAN²

¹IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

²USMF "Nicolae Testemițanu"

"Este mai important să știm ce fel de persoană are o boală, decât să știm ce fel de boală are o persoană." Hippocrates

SUMMARY

Neuropsychological assessment and design of psychological intervention in rehabilitation of patients with stroke.

Neuropsychological assessment gives a complete, longitudinal picture of development of affective-motivational and functional deficits in a patient after stroke, allowing orientation of therapeutic intervention based on the immediate needs of the evaluated person. Neuropsychological evaluations tend to measure cognitive performance on specific areas of reference. Guides recommends periodic assessment of cognitive deficit by drawing attention to the serious risk of affecting the quality of life of people with cognitive impairment after stroke. Recovering strategies focus on the restoration of cognitive deficit (attention, memory, executive functions, logical reasoning, language), ways of intervention being different.

Key words: stroke, neuropsychological assessment, cognitive deficit recovery strategies, psychological interventions.

REZUMAT

Evaluarea neuropsihologică și proiectarea intervenției psihologice în reabilitarea pacienților cu AVC.

Evaluarea neuropsihologică ne oferă o imagine completă, longitudinală, a evoluției deficitelor funcționale și afectiv-motivaționale ale pacientului după un AVC, permițând orientarea intervenției terapeutice în funcție de nevoile imediate ale persoanei evaluate. Evaluările neuropsihologice tind să măsoare performanța cognitivă pe domenii specifice, de referință. Ghidurile de bune practici recomandă evaluarea periodică a deficitului cognitiv atrăgând atenția asupra riscului major de afectare a calității vieții persoanelor cu declin cognitiv post AVC. Strategiile de recuperare a deficitului cognitiv restant unui AVC pun accent pe restaurarea funcțiilor cognitive deficitare (atenție, memorie, funcții executive, raționament logic, limbaj), modalitățile de intervenție fiind diferite.

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral, evaluare neuropsihologică, deficit cognitiv, strategii de recuperare, intervenții psihologice.

INTRODUCERE

Neuropsihologia clinică reprezintă o știință aplicată cu obiect principal de studiu expresia comportamentală a unei disfuncții cerebrale (Lezak, 2012). Scopurile principale ale evaluărilor neuropsihologice cuprind diagnosticul, managementul pacientului, stabilirea tratamentului, evaluarea eficienței tratamentului medical sau neuropsihologic, expertiza medico-legală sau judiciară. În cadrul unei singure evaluări pot fi mai mult de un scop dintre cele prezentate, uneori chiar toate. Evaluările neuropsihologice tind să măsoare performanța cognitivă pe domenii specifice, de referință. În activitățile zilnice, domeniile cognitive nu funcționează izolat. Acestea interacționează permanent pentru a se atinge un nivel optim de performanță, adaptat momentului și situației specifice.

În funcție de afecțiunea medicală, specialiștii în recu-

perare medicală post AVC pot solicita o evaluare neuropsihologică pentru:

- diagnosticul și determinarea cauzelor simptomelor cognitive și emoționale,
- evaluarea declinului cognitiv și al ameliorării,
- stabilirea nivelului cognitiv de bază pentru monitorizarea efectelor tratamentului farmacologic,
- planificarea intervenției și a reabilitării,
- determinarea capacității de a se întoarce în câmpul muncii, de a conduce vehiculul sau de a lua decizii importante,
- refacerea funcțiilor care pot fi tratate și învățarea unor strategii compensatorii pentru funcțiile care nu pot fi tratate,
- psihoeducația familiei.

Atenția, memoria, funcțiile executive, percepția, limbajul – reprezintă domenii cognitive afectate post accident vascular cerebral.

Atenția. Deficitul de atenție reprezintă cea mai notabilă modificare de status cognitiv post accident vascular cerebral, cu o rată de raportare de la 46% la 92% în cazul accidentului vascular cerebral acut [4], ajungând la 37.9% după trei luni de la producerea acestuia [24]. Deficitul de atenție și gradul de distractibilitate a atenției sunt asociate cu deficitul de echilibru și cu deficitul funcționale post accident vascular cerebral, influențând evoluția parametrilor fizici și nivelul de independență și participare al persoanei [13,21]. Nivelul de atenție susținută la 2 luni post accident vascular cerebral este predictor pentru nivelul de reabilitare atins la 2 ani de la producerea accidentului vascular cerebral [19]. Studii de mici dimensiuni și slabe din punct de vedere metodologic și o sinteză Cochrane indică faptul că deficitul de atenție post accident vascular cerebral tratat (în sensul îmbunătățirii stării de vigilență și al atenției susținute) duc la îmbunătățirea rezultatelor programelor de reabilitare [9,22].

Memoria. Spre deosebire de tulburările cognitive cauzate de Dementia Alzheimer, în care memoria reprezintă un prim domeniu cognitiv afectat, tulburările cognitive post accident vascular cerebral sunt asociate cu factori vasculari [3] și nu afectează în principal memoria, ci un număr relativ de diferite domenii cognitive, în special funcții executive, abilitatea de comunicare, viteza de procesare [2, 4].

Funcțiile executive. Funcțiile executive sunt frecvent afectate post accident vascular cerebral [2, 26]. Prevalența apariției disfuncției executive variază de la 3% până la 76% în cazul persoanelor ce au suferit un accident vascular cerebral [12]. Disfuncția executivă post accident vascular cerebral este mai pronunțată în cazul pacienților vârstnici și în cazul persoanelor cu nivel scăzut de școlarizare [8].

Percepția. Prevalența neglijării unilaterale spațiale în cazul persoanelor ce au suferit un accident vascular cerebral este de 25%, fiind mai frecventă în cazul leziunilor cerebrale de partea dreaptă (42%), față de leziunile cerebrale de partea stângă (8%) [25].

Limbajul. Afazia este prezentă la 31% dintre persoanele care suferă un accident vascular cerebral, imediat post-acut, și este prezentă la 60% dintre aceștia la 12 luni post accident vascular cerebral. Vârsta înaintată, nivelul scăzut de școlarizare și accidentele vasculare anterioare reprezintă factori de risc în ceea ce privește tulburarea de limbaj dobândită post accident vascular cerebral [8].

Evaluarea neuropsihologică a pacienților ne oferă o imagine completă, longitudinală, a evoluției deficitelor funcționale și afectiv-motivaționale ale pacientului după ce a suferit un accident vascular cerebral, permițând orientarea intervenției terapeutice în funcție de nevoile imediate ale persoanei evaluate, cu accent pe domeniile cognitive deficitare, sau, dacă este cazul, reorientarea intervenției, în orice moment al terapiei. La anumiți pacienți nu este posibil un diagnostic ferm după o singură evaluare psihologică, chiar și în condițiile unei testări neuropsihologice formale. Acest lucru este valabil cu atât mai mult în cazul bolilor neurodegenerative, în stadiile ușoare, incipiente, reflectând

insensibilitatea relativă față de evaluare, atât cea clinică, cât și cea imagistică, pentru afectarea timpurie a funcțiilor cognitive. Evaluarea repetată la intervale regulate de timp și monitorizarea longitudinală este neprețuită în astfel de cazuri, și este de luat în seamă [7].

Ghidurile de bune practici recomandă evaluarea periodică a deficitului cognitiv, atrăgând atenția asupra riscului major de afectare a calității vieții persoanelor cu declin cognitiv post accident vascular cerebral [16].

În cadrul Protocolului Clinic Național de Reabilitare Medicală a bolnavului cu Accident Vascular Cerebral [15] al Republicii Moldova (2012) este menționată utilitatea intervenției de recuperare a cogniției prin intermediul tehnicilor de recalificare cognitivă.

Ghidul EFNS de Recuperare Cognitivă, pus la dispoziția specialiștilor din țara noastră de către Societatea de Neurologie, reprezintă o analiză a diferitelor studii prin care s-a încercat evaluarea eficienței diferitelor abordări terapeutice de stimulare cognitivă adresate domeniilor cognitive (atenție, memorie, limbaj, neglijare spațială unilaterală) și emite o serie de recomandări de ordin general, dar nu impune atenției terapeutului anumite tehnici, reprezentând varianta optimă de lucru pentru un domeniu anume și pentru un anumit grad de deficit specific, nici nu indică un flux de lucru care să poată sta la organizarea unui program terapeutic [14].

Un protocol terapeutic de optimizare cognitivă este un instrument organizator necesar și util ce asigură fluența procesului de optimizare, permițând o abordare unitară și comprehensivă a acestuia, de la referirea pacientului către psihologul clinician [19] în vederea evaluării și până la procedura de evaluare înainte de externarea pacientului în vederea stabilirii progresului funcțional obținut ca urmare a intervenției de optimizare cognitivă. Protocolul terapeutic de optimizare cognitivă reprezintă de asemenea un instrument de organizare a fluxului de lucru în cadrul studiilor de cercetare din psihologia clinică.

Teste psihologice utilizate în evaluarea persoanelor ce au suferit un accident vascular cerebral

În prezent în țara noastră nu există un protocol standard pentru evaluarea și diagnosticul tulburărilor cognitive post accident vascular cerebral [25]. Testele și scalele utilizate în evaluarea psihologică, în cadrul Clinicii de Neurologie și Neurochirurgie a Institutului de Medicina Urgentă, clasificate în funcție de domeniul de interes, sunt:

– Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – test screening de evaluare rapidă a abilităților cognitive, conceput pentru a detecta disfuncția cognitivă ușoară, creat în 1996 de către Dr. Ziad Nasreddine din Montreal, Quebec. Testul conține 16 itemi, structurați în subcategorii, pentru a evalua diferite domenii cognitive: funcții executive, denumire, memorie, atenție și concentrare, limbaj, capacitate de abstractizare, orientare temporo-spațială.

– Wechsler Memory Scale (WMS) – baterie de testare neuropsihologică concepută pentru a evalua o varietate de funcții cognitive → performanța generală a memoriei putând fi exprimată în termeni de „coeficient mnezic”. Bateria de testare WMS I a fost publicată, pentru prima dată, în

1945 și poate fi aplicată oricărei persoane cu vârsta între 16 și 90 de ani, fiind frecvent administrată într-o evaluare neuropsihologică [17]. Bateria este formată din șapte subteste: informații generale, orientare temporală, control mental, memorie logică, memorie cifre (digit span), memorie vizuală și asociere verbală – perechi.

– Clock Drawing Test (CDT) – instrument de lucru pentru evaluarea funcționalității cortexului frontal și temporo-parietal [6], oferă un screening rapid al praxiei și al abilităților vizuo-spațiale. Aceasta poate fi relevantă atât în ceea ce privește deficitul de atenție, cât și în ceea ce privește disfuncția executivă [18, 23].

– Testul „Labirint” – instrument de lucru pentru evaluarea atenției concentrate. Proba constă în identificarea a 25 de trasee ce alcătuiesc fișa de lucru. Liqz-Leczna și colab. consideră că acest tip de sarcină ar putea fi valoroasă în evaluarea utilității terapilor de recuperare cognitivă post accident vascular cerebral [10].

– Testul AD2 – instrument de lucru cu importantă valoare psiho-diagnostică pentru evaluarea distributivității atenției, concentrare și mobilitate a atenției. Proba de lucru constă în identificarea a 10 numere lipsă – dintr-un total de 70 de numere de dimensiuni diferite (mai mari sau mai mici) așezate aleator, în formă de romb.

– Fișa de evaluare logopedică – conține șase probe de repetare (foneme, cuvinte, propoziții), șase probe de denumire (obiecte izolate, imagini uzuale, imagini acțiuni, culori, părți anatomice, prepoziții), trei probe pentru evaluarea conservării seriilor automate (numărare directă de la 1 la 20, lunile anului și zilele săptămânii) și două probe specifice pentru verificarea posibilității ieșirii din automatisme [5].

– Stroke Specific Quality of Life Questionnaire (SSQoL) [22] – instrument de măsură cunoscut, standardizat, special conceput pentru a evalua calitatea vieții persoanelor ce au suferit un accident vascular cerebral. Chestionarul conține 49 itemi structurați în 12 subscale/subdomenii principale: autocontrol (5 itemi), vedere (3 itemi), mobilitate (6 itemi), muncă/productivitate (3 itemi), funcționalitatea membrului superior (5 itemi), limbaj (5 itemi), gândire (3 itemi), personalitate (3 itemi), dispoziție (5 itemi), rol social (5 itemi), rol familial (3 itemi), energie (3 itemi).

Strategiile de recuperare a deficitului cognitiv restant unui accident vascular cerebral se grupează în directe și indirecte. *Strategiile directe* de recuperare pun accent pe restaurarea funcțiilor cognitive deficitare (atenție, memorie, funcții executive, raționament logic, limbaj), modalitățile de intervenție fiind diferite după cum urmează:

– intervenție farmacologică, utilizată pentru a modula procesul de neuroplasticitate cerebrală și pentru a îmbunătăți potențialul de recuperare neurologică.

– intervenții non-farmacologice, precum: terapie de stimulare magnetică transcraniană, terapie de stimulare cognitivă, terapie ocupațională, art-terapie, meloterapie, terapie multisenzorială, etc.

Terapia de stimulare cognitivă este una dintre tehnicile de recuperare neurocognitivă, nonfarmacologică, de interes pentru cercetătorii în domeniu, ce are drept obiectiv

stimularea, unitară sau concomitentă, a uneia sau mai multor arii cognitive deficitare. Stadiul actual al cercetărilor privind eficacitatea terapilor de stimulare cognitivă indică atât randamentul crescut al operativității post intervenție, cât și existența unor instrumente de evaluare cognitivă valide. Una dintre limitele terapiei de stimulare cognitivă este generată de tulburarea de limbaj restantă accidentului vascular cerebral.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) evidențiază importanța integrării terapiei de optimizare cognitivă în programul de recuperare medicală și evidențiază existența mai multor abordări terapeutice de stimulare cognitivă dintre care, cel mai frecvent menționate în literatura de specialitate sunt: „Reminiscence Therapy” (terapia prin reminiscență), „Validation Therapy” (terapia de validare), „Reality Orientation Therapy” (terapia de orientare în realitate), „Cognitive Stimulation Therapy” (CST), „Cognitive Rehabilitation Therapy” (CRT), „Attention Process Training” (APT), „Program Stimulare Cognitivă SC- ART”.

Strategiile compensatorii de recuperare a deficitului cognitiv post accident vascular cerebral au ca scop îmbunătățirea capacității de a desfășura diferite activități și a capacității de participare la viața comunității, prin modificarea factorilor personali și de mediu, în speță, prin utilizarea de dispozitive asistive pentru diferitele funcții cognitive afectate. Strategiile compensatorii pot avea efecte restaurative, ca urmare a fluidizării funcționalității cognitive a persoanei [24]. Numeroase studii susțin eficiența și eficacitatea utilizării de dispozitive asistive pentru creșterea nivelului de independență și a capacității participative a persoanelor cu deficite cognitive și, ca urmare, îmbunătățirea calității vieții acestora. Dispozitivele asistive pentru funcțiile cognitive au fost denumite orteze cognitive, proteze cognitive, tehnologie asistivă [1] și, mai recent, tehnologie asistivă pentru cogniție [11]. Literatura cu privire la tehnologia asistivă descrie o gamă variată de dispozitive mergând de la instrumente de tehnologie joasă (low tech) dezvoltate pentru ghidarea unui singur tip de sarcini, până la instrumente de înaltă tehnologie (high tech) care compensează deficite cognitive complexe pe domenii de sarcini și pentru anumite tipuri de mediu [20].

În continuare prezentăm câteva recomandări pentru realizarea evaluării neuropsihologice și modul de prezentare a rezultatelor ei la persoane care au suportat un accident vascular cerebral. Proiectul de intervenție va cuprinde indicatorii cei mai relevanți pentru evaluarea problemelor grupului țintă sau cazului.

Evaluarea trebuie să fie particularizată la problematica proiectului.

Proiectarea intervenției psihologice în cazul pacienților cu AVC

Obiective generale:

1. Reabilitarea pacienților ce au suportat un AVC
2. Modificarea stilului de viață
3. Ameliorarea simptomelor.

Obiective specifice:

1. Prevenirea tulburărilor emoționale (anxietate, depresie) la pacienți după un AVC

2. Reducerea riscului morții subite sau apariției unui nou AVC
3. Stabilizarea sau reducerea procesului aterosclerotic
4. Optimizarea integrării sociale a pacientului (familie, serviciu, etc)
5. Controlul greutateii
6. Managementul lipidic și glicemic
7. Reducerea fumatului
8. Managementul stresului.

Programul de intervenție poate să fie dezvoltat urmărind mai multe dimensiuni:

Educarea pacientului prin:

- oferirea de informații privind boala cerebrovasculară.
- consilierea privind dezvoltarea de strategii de schimbare a unor aspecte ale stilului de viață: informații privind factorii de risc ai recidivei bolii și învățarea pacientului a unor tehnici comportamentale în scopul reducerii comportamentelor dezadaptative (fumat, consum exagerat de grăsimi, alcool, sedentarism).

Modificarea stilului de viață

a) Prescrierea de exerciții fizice:

- documentarea în ceea ce privește obiceiurile pre și post AVC, precum și capacitatea aerobică a pacientului;
- prescrierea de exerciții zilnice concrete sub formă unui ghid flexibil (ajustarea prescripțiilor de practicare a exercițiilor fizice conform individualității psihice și fizice a pacientului (de ex. prescripții specifice pentru pacienții sedentari: plimbări până la 15 km săptămânal, sau zilnic 30–45 de minute);

b) Managementul lipidic:

- consilierea privind rolul dietei și colesterolului în bolile cerebro-vasculare: recomandarea unor modificări ale dietei în scopul reducerii consumului de grăsimi saturate.

c) Reducerea fumatului:

- prezentarea mecanismului interacțiunii dintre fumat și stres în producerea AVC-ului la persoanele ce suferă de afecțiuni cerebro-vasculare;

d) Controlul presiunii arteriale:

- prin controlul consumului de sare și consumul moderat de alcool;
- optimizarea greutateii (la bolnavii supraponderali scăderea în greutate reduce riscul de boală).

Managementul stresului

- reducerea reactivității psihofiziologice a pacientului la evenimentele stresante (identificarea împreună cu pacientul a situațiilor stresante, consilierea privind diverse modalități de evitare/ tolerare/ confruntare a situațiilor stresogene);
- programul poate include tehnici de întărire a eului, de management al timpului. Aceste tehnici vizează reducerea tensiunii arteriale precum și atenuarea anxietății pe care pacienții o dezvoltă ca răspuns la stresorii din mediu;

- învățarea unor tehnici de relaxare.

Suportul social

- îmbunătățirea comunicării cu familia și cadrele medicale;
- participarea pacientului la un grup de suport.

Consilierea vocațională

- reintegrarea în activitățile profesionale anterioare. Totuși pacienții cu locuri de muncă extrem de stresante pot fi consiliați în a se orienta spre locuri de muncă cu mai puține responsabilități.

Tehnici cognitive

1. Tehnici de modificare a conținuturilor informaționale dezadaptative:

Tehnica controlului conștient.

Dat fiind faptul că în cele mai multe cazuri ictusul cerebral este asociat cu dispoziția anxioasă, pacienții au tendința de a prelucra preferențial din mediu stimulii anxiogeni. Acest pattern cognitiv va duce la amplificarea simptomelor anxioase. În consecință, anxietatea astfel stimulată va favoriza din nou acel pattern cognitiv, intrându-se astfel într-un cerc vicios care amplifică simptomatologia. Pacientul va fi învățat să caute intenționat și conștient în mediu în special stimuli neutri sau cu valență pozitivă, că o contrapondere la tendința lui automată de a selecta, în special, stimuli anxiogeni.

Tehnica operaționalizării constructelor.

Operaționalizarea constructelor negative pe care subiectul și le atribuie ("Sunt un nepunticios, un infirm sau un neajutorat..."). Aceste constructe sunt de fapt etichete lingvistice care acoperă mai multe comportamente. Este foarte probabil că pacientul să își atribuie această eticheta doar în baza a două– trei comportamente pe care nu poate să le realizeze în situația în care se află cu aceeași eficiență că și înainte (de ex. două servicii).

Tehnica reatribuirii.

În acest caz conținutul informațional negativ este schimbat, modificând cauzele care au generat acest conținut prin procesul de reatribuire.

Tehnica identificării inconsistenței logice și a contradicțiilor.

Se încearcă să se demonstreze pacientului că unele conținuturi informaționale dezadaptative despre incapacitate sunt false datorită inconsistenței logice a lor.

2. Tehnici de blocare a influenței informațiilor false asupra comportamentului.

Tehnica costurilor și beneficiilor.

Pacientului i se cere să facă o listă cu costurile și beneficiile pe care cognițiile dezadaptative i le aduc. Se va insista asupra relațiilor cu ceilalți, trăirilor emoționale, autocontrolului comportamental etc.

Tehnica anticipării raționale, prin care se încearcă anticiparea influenței pe care informația falsă ar putea-o induce în comportamentul pacientului. Odată conștientizată această influență, ea poate fi blocată. Influența inconștientă devine conștientizată și prin aceasta evitată.

Tehnica rezolvării de probleme urmăresc modificarea situațiilor generatoare de discrepanță cognitivă din realitatea externă. În acest caz problema psihologică sau discrepanța cognitivă rezidă în faptul că subiectul nu are abilitățile necesare rezolvării unor situații din realitate pentru a le adapta expectanțelor și necesităților lui, acestea generând o discrepanță cognitivă între ce așteaptă subiectul și ce se întâmplă în realitate. Tehnica rezolvării de probleme îl învață pe subiect cum să controleze situațiile din realitate, eliminând discrepanța cognitivă și distresul asociat acesteia.

Structurarea intervenției neuropsihologice la pacienții cu AVC

Se realizează în funcție de lista de probleme și obiectivele de intervenție. Structurarea intervenției individuale sau de grup se face împreună cu pacientul sau pacienții. Vă oferim un exemplu de structurare:

1. Educarea pacientului privind rolul factorilor cognitivi și comportamentali în înțelegerea reacțiilor emoționale și fizice față de boală sau tratament. Faza de educare sau informare este foarte importantă pentru creșterea motivației pacientului față de intervenție.

2. Explicarea principiilor de intervenție și a modului de desfășurare a terapiei sau consilierii. În cadrul acestei etape psihologul se focalizează pe îmbunătățirea complianței pacientului față de intervenție.

3. Structurarea ședințelor de intervenție în funcție de obiectivele propuse. Ierarhizarea acestora este stabilită în funcție de lista de probleme și prioritățile identificate de terapeut și pacient.

Evaluarea finală a eficacității intervenției.

Se realizează pe baza indicatorilor inițiali stabiliți în faza inițială de evaluare (observație, auto-monitorizare, chestionare, alți indicatori de evaluare).

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Diagnosticarea unei persoane cu AVC, deficitul motor și cognitiv, evoluția bolii și multitudinea de investigații, dar și tratamentele recuperatorii pe care le parcurge fiecare pacient cu astfel de probleme de sănătate, pot reprezenta tot atâtea surse de stres emoțional și afectiv. Intervențiile recuperatorii pot deveni destabilizante. Astfel, grijă acordată aspectelor umane și psihologice ale persoanei, devine o obligativitate comună atât a medicilor, cât și a psihologului. Deficitul cognitiv post AVC este o problemă importantă, mai ales dacă luăm în considerare calitatea vieții, care poate fi serios afectată în prezența deficitului cognitiv, chiar în lipsa unor sechele motorii, corticale sau senzoriale.

Managementul medical al persoanelor care prezintă sechele ale AVC adesea este nesatisfăcător din cauza faptului că la bolnavi, pe lângă deficit neurologic, apar: irascibilitatea, insomnia, tremorul, modificări senzoriale, apatie, astenie, diminuarea atenției, memoriei, a concentrării, sentimente de vinovăție, depresie, anxietate. În ceea ce privește imaginea de sine a bolnavului, studiile au demonstrat: dezorganizare, vulnerabilitate, regresie. Mulți constată rapid

faptul că marja de terapii medicale disponibile este limitată atât din punct de vedere al posibilităților cât și al eficienței. Starea de negativism, odată stabilită, este greu de înlăturat. Printr-o evaluare neuropsihologică corespunzătoare a situației de ansamblu, psihologul clinician ar trebui să fie în măsură să stabilească profilul pacienților pentru care este indicat un tratament psihologic, ținând cont de faptul că, inițiată într-un stadiu de prezentare precoce, o asemenea abordare se soldează, de regulă, cu rezultate favorabile. Pe baza discuțiilor de mai sus, putem concluziona:

1. Evaluarea neuropsihologică a pacienților ne oferă o imagine completă, longitudinală, a evoluției deficitelor funcționale și afectiv-motivaționale ale pacientului după ce a suferit un AVC, permițând orientarea intervenției terapeutice în funcție de nevoile imediate ale persoanei evaluate.

2. Se recomandă evaluarea periodică a deficitului cognitiv, atrăgând atenția asupra riscului major de afectare a calității vieții persoanelor cu declin cognitiv post AVC.

3. Un protocol terapeutic de optimizare cognitivă este un instrument organizator necesar și util ce asigură fluența procesului de optimizare, permițând o abordare unitară și comprehensivă a acestuia, de la referirea pacientului către psihologul clinician în vederea evaluării și până la procedura de evaluare înainte de externarea pacientului în vederea stabilirii progresului funcțional obținut ca urmare a intervenției de optimizare cognitivă. Protocolul terapeutic de optimizare cognitivă reprezintă de asemenea un instrument de organizare a fluxului de lucru în cadrul studiilor de cercetare din psihologia clinică.

BIBLIOGRAFIE

1. Cole E., Cognitive prosthetics: An overview to a method of treatment. *Neurorehabilitation*, 1999; 12(1): 39-51.
2. Cumming T.B., Marshall R.S., Lazar R.M. Stroke, cognitive deficits and rehabilitation: still an incomplete picture. *IJ of Stroke*, 2013; 8(1): 38-45.
3. John T O'Brien, Timo Erkinjuntti, Barry Reisberg, Gustavo Roman, Tohru Sawada, Leonardo Pantoni, John V Bowler, Clive Ballard, Charles DeCarli, Philip B Gorelick, Kenneth Rockwood, Alistair Burns, Serge Gauthier, Steven T DeKosky. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2(2): 89-98.
4. Hochstenbach J, Mulder T, van Limbeek J, Donders R, Schoonderwaldt H. Cognitive decline following stroke: a comprehensive study of cognitive decline following stroke. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1998; 20(4): 503-17.
5. Hyndman D, Pickering R.M., Ashburn A. The influence of attention deficits on functional recovery post stroke during first 12 months after discharge from hospital. *JNeuroNeurosurgPsych*, 2009; 79(6):656-63.
6. Kaplan E. A process approach to neuropsychological assessment. In: *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement, and practice*, Washington, D.C: American Psychological Association, 1988: 202 p.
7. Kipps C.M., Hodges J.R. Cognitive Assessment for Clinicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005; 76(1): 22 - 30.
8. Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J, Du YE, Stern Y, Connolly ES, Mayer SA, Matz PG.

- Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2002;33(1): 200-8.
9. Lincoln N., Majid MJ, Weyman N. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database System Rev.* 2000;4:CD002842
 10. Liqz-Leczna M., Azkrewska R., Daniszewska K., Kossut M. Functional assessment of sensory functions after photothrombotic stroke in the barrel field of mice. *Behav Brain Res*, 2014; 261: 202-9.
 11. LoPresti E.F., Mihailidis A., Kirsch N.L. Assistive technology for cognitive rehabilitation: State of the art. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2004; 14(1/2): 5-39.
 12. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J, Du YE, Connolly ES Jr. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 2002; 59(11): 1750-8.
 13. McDowd J., Filion D.L., Pohl P.S., Richards L.G., Stiers W. Attentional abilities and functional outcomes following stroke. *J Gerontol Series B Psych Sci Soc Sci*, 2003; 58(1): 45-53.
 14. M. C.van Heugten, S.F. Cappa, T. Benke, S. Clarke, B. Rossi, B. Stemmer. *Ghidul EFNS de Recuperare Cognitivă*, 2005: 57 p.
 15. Moraru A., Pascal O., Hamițchi E., Munteanu L., Agapie E., Cojocari D., Cebotari A. "Reabilitarea medicală a bolnavului cu accident vascular cerebral – Protocol Clinic național. PCN -181" aprobat de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2012, Rev. 2014:69 p.
 16. Paolucci S, Antonucci G, Gialloreti L, E, Trabalesi M, Lubich S, Pratesi L, Palombi L. Predicting Stroke Inpatient Rehabilitation Outcome: The Prominent Role of Neuropsychological Disorders. *Eur Neurol* 1996; 36(6): 385-90.
 17. Rabin L.A., Barr W.B., Burton L.A. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin Neuropsychol*, 2005; 20(1): 33-65.
 18. Rouleau I., Salmon D. P., Butters N., Kennedy C., McGuire K. Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn*, 1992; 18(1):70-87.
 19. Robertson I.H., Ridgeway V., Greenfield E., Parr A. Motor recovery after stroke depends on intact sustained attention: A 2-year follow up study. *Neuropsychology*, 1997; 11(2): 290-5.
 20. Sohlberg M.M. Assistive Technology for Cognition, the ASHA Leader, 2011;16: 14-17.
 21. Stapleton T., Ashburn A., Stack E. A pilot study of attention deficits, balance control and falls in the subacute stage following stroke. *Clin Rehabil.* 2001; 15(4): 437-44.
 22. Sturm W., Willmes K. Efficacy of a reaction training on various attentional and cognitive function in stroke patients. *Neuropsych Rehabil*, 1991; 259-80
 23. Suhr J., Janet Grace, Jeffrey Allen, Jodi Nadler, Maria McKenna. Quantitative and qualitative performance of stroke versus normal elderly on six clock drawing systems. *Archives of Clinical Neuropsychology*.1998; 13(6): 495-502.
 24. Teasell R, Hussein N. Rehabilitation of cognitive impairment post stroke. *Stroke Rehabilitation Clinician Handbook*, 2016; 1-39, <http://www.ebrsr.com>
 25. Teasell R., Hussein N., Viana R., Donaldson S., Madady M. Clinical Consequences of Stroke. *Stroke Rehabilitation Clinician Handbook*. 2014: 200 p.
 26. Timour Al-Khindi, R.Loch Macdonald, Tom A. Schweizer. Cognitive and Functional Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, *Stroke* 2010; 41: 519-36.

MANAGEMENTUL PSIHOLOGIC AL STRESULUI PSIHIC ȘI AL TULBURĂRILOR ANXIOASE

AURELIA GLAVAN¹, ELENA RUSU¹, ELENA ARHIP¹

¹ *Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova*

SUMMARY

Psychological management of the psychic stress and anxiety disorders

This article presents an approach to anxiety disorders, from a conceptual boundary of the psychological stress and a definition of anxiety. Mental stress includes, firstly, psychiatric symptoms, such as behavioral manifestations. Any psychic phenomenon, externalized or not, is accompanied by physiological phenomena of hyper- or hypofunction of internal organs. The best known somatic changes induced by mental processes are the so-called physiological correlation (somatic and visceral) of emotions, highlighting the clinical forms of anxiety disorder, panic disorder in particular. This two case studies present the issue of panic disorder, being structured in a psychotherapeutic approach, focusing on cognitive-behavioral psychotherapy.

Key words: cognitive-behavioral psychotherapy, anxiety disorder, relaxing technique, assertive training.

REZUMAT

Managementul psihologic al stresului psihic și al tulburărilor anxioase

Prezentul articol își propune o abordare a tulburărilor anxioase, pornind de la o delimitare conceptuală a stresului psihic și o definire a anxietății. Stresul psihic cuprinde în tabloul manifestărilor sale, în primul rând, simptomele psihice, inclusiv manifestări comportamentale. Orice fenomen psihic, exteriorizat sau nu, se însoțește de fenomene fiziologice de hiper- sau hipofuncție a organelor interne. Cele mai cunoscute modificări somatice, induse de desfășurarea unor procese psihice, sunt așa-numitele corelate fiziologice (somato-viscerale) ale emoțiilor, cu evidențierea formelor clinice ale tulburării anxioase, în special a tulburării de panică. Cele două studii de caz prezintă problematica atacului de panică, fiind structurate într-un demers psihoterapeutic, cu accent pe psihoterapia cognitiv-comportamentală.

Cuvinte cheie: Psihoterapie cognitiv-comportamentală, tulburare anxioasă, atac de panică (tehnica de relaxare, antrenamentul asertiv).

INTRODUCERE

Stresul psihic cuprinde în tabloul manifestărilor sale, în primul rând, simptomele psihice, inclusiv manifestări comportamentale. În același timp, orice fenomen psihic, exteriorizat sau nu (de la procesele cognitive și până la procesele voliționale și afective) se însoțește de fenomene fiziologice de hiper- sau hipofuncție a organelor interne, mediate neuro-umoral [1,2,4]. Cele mai cunoscute modificări somatice, induse de desfășurarea unor procese psihice, sunt așa-numitele corelate fiziologice (somato-viscerale) ale emoțiilor: tahicardie, tulburări de tonus muscular, tulburări secretorii etc., concretizate în expresii ca: „îmi bate inima”; „mi-a stat inima în loc”; „a albit de spaimă”; „mi s-a pus un nod în gât” etc.

Lazarus [17] consideră că efectele agentului stresor depind nu numai de propriile caracteristici ci și de două atribute înscrise în sfera personalității subiectului care recepționează și anume: calitatea răspunsurilor emoționale și strategiile de adaptare mobilizate. Vulnerabilitatea la stres este acceptată drept trăsătură proprie anumitor indivizi de a reacționa facil printr-un stres psihic la o gamă largă de agenți stresori. Teoriile cognitive ale emoției vorbesc despre trei tipuri de reacții ale omului la orice amenințare a armoniei și echilibrului său interior: frica, rușinea și vina, trezite de comentariile proprii sau ale celor din

jur, depășite uneori rapid dar altele persistă atât timp cât persistă și amenințarea. Teoriile motivaționale ale stresului, cu rădăcini explicative în teoriile lui S. Freud privind frustrarea, precum și în teoria lui Maslow despre motivație, explică stresul pornind de la imposibilitatea, într-un moment circumscris în timp, de satisfacere a unei motivații importante. Aceasta ar declanșa, fără efort sau conștientizare, mecanismele de apărare ale psihicului uman [1]. Orice nerealizare de scop, chiar și minoră, produce o frustrare care generează fenomene de compensare. Acest efort, de compensare sau redresare, consumă energie psihică (dacă este un proces conștient), fizică sau psihosomatică (dacă se petrece la nivel de subconștient) – conform psihologului R. Lazarus [17,18]. Nivelul maxim la care aspiră individul este cel al punerii de acord cu exigențele mediului social, motiv pentru care utilizează mai multe tipuri de strategii adaptative [16, 20]. Rezultat atât al factorilor stabili de mediu cât și al celor de personalitate, problema diferențelor interindividuale explică modalitățile variate de confruntare cu sursele constante de stres. Complexitatea acestui fenomen care se intersectează cu agenții stresori și circumstanțele de apariție explică variabilitatea umană în ceea ce privește folosirea strategiilor adaptative. Vulnerabilitatea la stres, considerată ca trăsătură de personalitate, se poate reduce prin abordarea pozitivă a stresului [20].

✉ **Correspondence address:** Aurelia Glavan, PhD
GSM: +373 69172308

e-mail: aurelia_glavan@yahoo.com

Viața cotidiană, cu problemele aferente ei, a determinat o creștere alarmantă a numărului de persoane care acuză simptomele unei tulburări anxioase. În fața neajunsurilor și a nemulțumirilor, a obstacolelor existențiale, individul poate adopta o paletă largă de stiluri de coping. Când stările afective depășesc un anumit grad de intensitate și durată, ele pot aluneca spre patologic, având consecințe negative în plan psihologic și somatic. Prezența tulburării anxioase este considerată de către individ o problemă care îi afectează viața, persoana având sentimentul că nu mai are control asupra propriilor trăiri. În vederea evidențierii unor modalități de terapie a acestei tulburări, ne-am propus să prezentăm două studii de caz care abordează problematica atacului de panică cu agorafobie. Într-o abordare holistică, studiile de caz, urmăresc demersul psihoterapeutic, proiectat în vederea ameliorării tulburărilor acuzate de pacient.

Conform dicționarului de psihologie, anxietatea reprezintă o stare emoțională de tensiune nervoasă, de frică puternică, slab diferențiată și adesea cronică [2]. În timp ce frica este o stare al cărei obiect este bine cunoscut subiectului, anxietatea este o stare emoțională care apare față de un obiect slab diferențiat din punct de vedere cognitiv. Pentru P. Pichot [3,7,11] „anxietatea sau angoasa este o stare emoțională formată pe plan fenomenologic din trei elemente fundamentale: perceperea unui pericol iminent, o atitudine de așteptare în fața pericolului și un sentiment de dezorganizare legat de conștiința unei neputințe totale în fața acestui pericol”. Pentru acest autor, anxietatea și angoasa sunt identice, el susținând ideea că anxietatea este însoțită de manifestări psiho-fizice, iar angoasa se resimte și în plan psihic. Angoasa este frecvent însoțită de modificări neurovegetative evidente: palpitații, transpirații, tremurături ale membrilor, respirație accentuată, senzație de vertij, uscăciunea gurii însoțite de efecte perturbatoare asupra gândirii. În anxietatea patologică, elementele descrise mai sus sunt accentuate și pot fi durabile în timp. Anxietatea patologică are și componente comportamentale, inhibând acțiunile subiectului sau determinându-l pe acesta să evite acțiunea.

Sindromul anxios presupune două componente, o componentă psihică și una fizică. Anxietatea psihică constă în sentimentul unui pericol difuz, vag precizat, cu urmări asupra existenței individuale. R. Rășcanu și S. Nuț [19] conturează următorul tablou al anxietății:

- sentimentul subiectiv de frică generalizată / fără obiect definit;
- emotivitate;
- timiditate;
- reacții atât neurovegetative cât și somatice;
- tensiune nervoasă / agitație nervoasă;
- tendința de evitare.

Toți acești factori reprezintă conținutul manifest al anxietății. Așadar, anxietatea poate fi definită ca o stare de indispoziție caracterizată prin tensiune, neliniște și îngrijorare ce ia naștere fără să existe o sursă obiectivă de primejdie. Frica este definită ca o emoție negativă în relație cu un stimul sau cu o situație obiectivă.

Pe baza clasificării DSM-IV [10], tulburările de anxietate au fost grupate în următoarele categorii: atacul de panică, agorafobia, panica cu agorafobie, agorafobia fără istoric de panică, fobia specifică, fobia socială, tulburarea obsesiv-

compulsivă, stres posttraumatic, stres acut, anxietate generalizată, tulburare anxioasă cauzată de o condiție medicală, tulburarea anxioasă indusă de o substanță, tulburarea anxioasă fără altă specificație. Tulburarea de panică, tulburare care face subiectul studiilor de caz care vor fi prezentate, se caracterizează prin apariția neașteptată și spontană a atacurilor de panică recurente. Acestea sunt perioade de frică sau disconfort intens, însoțite de cel puțin patru simptome fizice. Pentru a putea diagnostica tulburarea de tip atac de panică, conform DSM-IV [10], este necesar ca subiectul să fi suferit cel puțin două atacuri de panică recurente și neașteptate, urmate de o perioadă de aproximativ o lună în care acesta să-și fi făcut griji permanente în legătură cu posibilitatea apariției unui nou atac sau să fi apărut modificări în comportamentul acestuia. Acest diagnostic se pune după ce s-au exclus cauzele organice.

Atacurile de panică durează câteva minute sau, mai rar, câteva ore. Inițial, atacurile sunt neașteptate, adică nu survin în legătură cu o situație care aproape întotdeauna cauzează anxietate. În plus, atacurile de panică nu sunt declanșate de situațiile în care persoana se află în centrul atenției altora (ca în fobia socială). Aspectul neașteptat al tulburării este elementul esențial, deși ulterior atacurile de panică survin când persoana se teme să nu aibă un atac de panică, dar are incertitudini în legătură cu momentul în care acesta poate surveni sau dacă va surveni până la urmă. Aceste atacuri debutează brusc cu aprehensiune, frică sau teroare intense. Ele se asociază cu senzația de moarte iminentă. În timpul acestor atacuri există mai mult de patru simptome asociate. Simptomele trăite în timpul atacului de panică pot fi: senzația de sufocare, amețeli, senzația de dezechilibru și leșin, palpitații sau accelerarea ritmului cardiac, tremurături, transpirații, greață, depersonalizare sau derealizare, amorțeli sau furnicături, congestie facială sau frisoane, durere sau disconfort în piept, frica de moarte, frica de a nu înnebuni sau de a face ceva necontrolat în timpul atacului. În ceea ce privește terapia anxietății, studiile efectuate au arătat că eficacitatea metodelor de terapie cognitiv-comportamentală este aceeași cu cea a farmacoterapiilor, uneori chiar superioară acestora din urmă. Unele studii, Van Balkom și colab. [1,2,15] arată că intervenția psiho-terapeutică combinată cu benzodiazepinele și cu antidepressivele au efect mai bun decât cele două tipuri de terapii luate separat.

Studiu de caz Nr.1

Pacientă în vârstă de 45 de ani, necăsătorită, profesoară de biologie. În luna septembrie 2015, fără un motiv aparent, prezintă o stare de anxietate, însoțită de palpitații, tahicardie, amețeli, de senzația de irealitate. Simptomele sunt de intensitate crescută, pacienta având chiar senzația că va muri. Acestea se repetă de cinci ori la interval de o săptămână, ultimul având loc în cursul nopții, ceea ce o sperie și mai tare pe pacientă, determinând-o să cheme ambulanta. I se recomandă o consultație la neurolog și i se administrează un tratament anxiolitic, al cărui efect este încetarea crizei. Ulterior, simptomele reapar de mai multe ori în decurs de două luni, în contexte variabile, atât în casă când este singură, cât și în mijloacele de transport în comun. În urma acestor episoade, se adresează medicului

psihiatru care pune diagnosticul de atacuri de panică și îi recomandă tratament medicamentos.

Din istoricul bolii – în urmă cu aproximativ cinci ani, după o perioadă stresantă, pacienta a început să prezinte tahicardie, palpitații, amețeli și senzația de irealitate, în mai multe rânduri, pe o perioadă de trei luni, motiv pentru care s-a prezentat la medicul neurolog care îi stabilește diagnosticul de atacuri de panică și îi recomandă tratament pe termen lung. Simptomele se remit în timp, urmând să ia tratament medicamentos doar la nevoie.

Anamneza relevă faptul că pacienta este primul copil născut într-o familie cu doi copii. Pacienta își descrie tatăl ca fiind o persoană autoritară, critică, care și-a abuzat emoțional ambii copii, spunându-le că sunt elevi mediocri și că nu vor realiza nimic în viață dacă nu vor fi cei mai buni la învățătură. În comparație cu tatăl, mama a fost percepută de pacientă ca fiind o persoană tolerantă

și deosebit de permisivă. În perioada liceului și ulterior la facultate, pacienta a obținut rezultate de nivel performant. Dacă în copilărie relaționa cu ușurință, în adolescență pacienta a devenit mai timidă, angajându-se cu mai mare dificultate în interacțiunile sociale. În prezent are două prietene cu care vorbește și cu care se mai întâlnește, destul de rar. Iese rar în oraș, nu mai merge la teatru, pentru că „e mai comod să stau acasă”. Nu a fost căsătorită.

Interviul clinic a evidențiat o proastă relaționare a clienței cu tatăl său și o atitudine de hiperprotecție față de mama sa care suferea de o dizabilitate post AVC, ce a imobilizat-o la pat.

Diagnosticul stabilit pe baza datelor de anamneză și a evaluării psihologice a fost de: *agorafobie cu atacuri de panică*. Terapia recomandată în acest caz a fost o *terapie mixtă, medicamentoasă, asociată cu psihoterapie*.

Planul de terapie a cuprins trei etape:

- prima etapă s-a desfășurat pe durata a două ședințe, urmărindu-se obținerea de informații prin interviul clinic, evaluarea psihologică inițială prin diferite chestionare clinice, precum și crearea relației terapeutice și stabilirea obiectivelor, tot la această etapă dându-se diferite informații în legătură cu psihoterapia;
- a doua etapă a cuprins terapia propriu-zisă, utilizându-se tehnici preluate din mai multe școli psihoterapeutice;
- ultima etapă a fost rezervată consolidării rezultatelor și încheierii relației terapeutice.

La prima ședință, s-au obținut informații legate de debutul atacurilor de panică, de contextul în care ele apar, de simptomele acuzate de pacientă. Psihologul află că aceste atacuri de panică survin de obicei în apartamentul pacientei, când este singură, manifestându-se sub formă de palpitații, tahicardie, transpirații însoțite de o senzație de irealitate și de moarte iminentă. Pacienta resimte o teamă puternică și de fiecare dată recurge la administrarea unor anxiolitice. Ca și comportamente de evitare pacienta recurge la părăsirea casei și plimbarea pe străzi până ce starea de panică diminuează. Ulterior, atacurile de panică survin și în mijloacele de transport în comun, ceea ce o determină să renunțe la ele și să se deplaseze cu taxiul. În această ședință terapeutul oferă primele informații pacientei în legătură cu terapia cognitiv-comportamentală, ce este o terapie di-

rectivă, structurată, în care pacientul are un rol activ, fiind antrenat în realizarea unor teme pentru acasă. *La cea de-a doua ședință* psihologul îi explică pacientei modelul cognitiv-comportamental al atacului de panică. Potrivit acestui model, o serie de stimuli de natură internă sau externă, percepuți de subiect ca fiind amenințători, vor conduce la declanșarea anxietății cu simptomele fiziologice specifice acesteia. Dacă simptomele respective vor fi interpretate de subiect ca fiind semnele unui posibil dezastru, se va produce o accentuare a anxietății și acesta va fi prins într-un cerc vicios, care va culmina cu atacul de panică. Odată declanșat, acesta va fi menținut de cel puțin trei elemente: *atenție selectivă îndreptată asupra senzațiilor fiziologice, comportamentele de asigurare și comportamentele de evitare*. După explicarea modelului cognitiv-comportamental al atacului de panică, psihologul a punctat faptul că starea emoțională, anxietatea precum și comportamentele și simptomele fiziologice survin în urma cognițiilor pacientului. Tot în această ședință se stabilesc, de către psiholog împreună cu pacientul, *obiectivele terapiei*. Aceste obiective sunt: să poată să stea singură în casă; să nu mai părăsească casa în momentul apariției atacului de panică; să poată utiliza mijloacele de transport în comun; să reducă dozele de anxiolitice; să reia interacțiunile sociale (să-și telefoneze prietenele, să iasă cu ele în oraș, să meargă la teatru); să-și dezvolte abilitățile de comunicare asertivă; să reducă vizitele la părinți o dată la două săptămâni, etc. În urma celor două ședințe, psihologul evaluează pacienta prin teste psihologice și stabilește ipoteza de lucru. *Ipoteza de lucru* este că pacienta vine în terapie pentru prezența unor atacuri de panică repetate, precum și pentru probleme legate de lipsă de asertivitate și întreruperea interacțiunilor sociale. Acest lucru îi creează stări de frustrare, anxietate și uneori tristețe.

Pe parcursul ședințelor de terapie s-a realizat o abordare prin utilizarea unor tehnici din terapia centrată pe client. Tehnicile utilizate au fost: ascultarea activă, reflectarea și reformularea, ele însoțind întregul demers terapeutic, pentru a crea și consolida relația terapeutică. Din psihoterapia cognitiv-comportamentală s-a folosit o paletă mai largă de tehnici, cum ar fi tehnicile cognitive care se referă la identificarea gândurilor și convingerilor negative disfuncționale prin intermediul rememorării unor situații, al jocului de rol, al jurnalelor de monitorizare și al chestionarelor [13,14]. Jurnalele zilnice reprezintă principala modalitate de identificare a interpretărilor eronate și a trăirilor clientului. Ele se completează de către pacienți în cadrul temelor pentru acasă și de regulă cuprind rubrici în care se notează situația apărută, data, principalele senzații fiziologice (amețeli, palpitații, dificultăți de respirație etc.), gândurile negative, precum și răspunsuri raționale alternative. În urma identificării gândurilor negative, s-a trecut la verificarea veridicității acestor gânduri și convingeri disfuncționale prin tehnici de contraargumentare, procesul încheindu-se cu înlocuirea acestora cu gânduri mai realiste. Pentru probarea gândurilor negative automate, precum și pentru a verifica în ce măsură simptomele s-au redus sau au dispărut, s-a recurs la o serie de tehnici de experimentare în plan comportamental, cum ar fi tehnica hiperventilației și a respirației controlate, tehnica desensibilizării sistematice progresive, precum și la facilitarea deprinderii

unei tehnici de relaxare cu scopul de a fi utilizată în orice situație specifică însoțită de anxietate [14]. Tehnica hiperventilației deliberate i-a fost recomandată clienței pentru a se convinge singură că realizarea unor inspirații și expirații rapide, duce la simptome care sunt total lipsite de pericol. După ce pacienta s-a convins că, prin hiperventilație, se amplifică reacțiile anxioase, a fost învățată să reducă anxietatea prin respirație abdominală, realizând expirații lente și prelungite, pe un ritm de 1/2. De asemenea, pentru reducerea manifestărilor din plan fizic, s-a recurs la o procedură de intervenție la nivel biologic, prin învățarea unei tehnici de relaxare, și anume antrenamentul autogen Schultz. Această tehnică se referă la o concentrare dirijată asupra unor părți ale corpului, astfel că subiectul în urma unui antrenament, trăiește senzații de greutate, căldură, răcoare a feței, precum și buna funcționare a unor organe [7]. După deprinderea tehnicii de relaxare, s-a trecut la o altă intervenție comportamentală, fiind aleasă tehnica desensibilizării sistematice cu expunere in vitro. Această tehnică presupune mai multe etape [9]: identificarea stimulului anxiogen; gradarea stimulului anxiogen pe o scala de la 0 la 100; învățarea unei tehnici de relaxare. Pe fondul stării de relaxare subiectului i se prezintă gradat stimulul anxiogen, in vitro, începând cu prima gradăție și este expus progresiv la fiecare situație. Spre sfârșitul terapiei, după desensibilizarea in vitro, s-a trecut la expunerea pacientei in vivo (în realitate), obținându-se rezultate favorabile.

Concluzii: În urma intervenției psihologice, se constată dispariția atacurilor de panică cu menținerea unui anumit grad de intensitate a anxietății. Pacienta își îmbunătățește stima de sine și dobândește tehnici de comunicare asertivă. Interacțiunile sociale sunt reluate, chiar dacă într-o mai mică măsură la început. În relația cu familia de origine, pacienta reușește să-și exprime dorințele și nemulțumirile.

Studiu de caz Nr. 2

Pacient de sex masculin, în vârstă de 21 de ani, student la drept, necăsătorit, a venit la neuropsiholog pentru prezența de aproximativ două luni a unor stări de greață, „nod în gât”, însoțite de spasme ale mușchilor, amorțeli ale membrelor, senzație de leșin, stare de slăbiciune, stare de agitație și dureri de cap, simptome apărute brusc în timp ce pacientul pleca spre facultate. Ulterior, simptomele au reapărut la interval de câteva zile, sub formă de dureri bruște de cap, amețeli, parestezii și senzație de leșin. Foarte speriat de ce a simțit, subiectul s-a prezentat la medicul de familie, care, în urma unor investigații medicale, a decis să îndrume pacientul spre un consult neuropsihologic de specialitate. Specialistul stabilește diagnosticul de atac de panică și recomandă tratament medicamentos și intervenții psihoterapeutice.

Din anamneză reținem că pacientul nu a prezentat situații de boală în copilărie și adolescență. *Istoricul bolii actuale* relevă faptul că simptomele au apărut brusc, în urmă cu un an, sub formă de stare de slăbiciune, amorțeli ale membrelor, dureri de stomac și dureri în ceafă. Pacientul leagă apariția acestor simptome de o perioadă în care a depus o muncă intelectuală mai intensă. Nu urmează niciun tratament și pentru un timp simptomele par să remită. În urmă cu 6 luni, după un episod de stres psihologic,

prezintă neașteptat o teamă intensă, însoțită de transpirații, dureri de cap, amorțeli ale membrelor și o stare de leșin, senzații care, deși dispar spontan, reapar la un interval de câteva zile, cu o frecvență de trei-patru pe săptămână, ceea ce-l determină să-și limiteze ieșirile în afara casei, ducând în timp la o reducere a interacțiunilor sociale. Deoarece și-a limitat ieșirile, nu s-a prezentat la câteva examene, ceea ce s-a soldat cu trei restante. De aproximativ o săptămână, prezintă din nou slăbiciune musculară, amorțeli ale membrelor, dureri de cap, senzație de leșin, senzație de sufoare și senzația „unei bile în stomac”, însoțite de o teamă puternică. Se prezintă la medic care, în urma consultului medical și a investigațiilor, îl îndrumă spre un serviciu neuropsihologic, unde i se stabilește *diagnosticul de tulburare de panică cu agorafobie*, prescriindu-se un tratament combinat – medicamentos și intervenție psihologică.

Interviul clinic evidențiază faptul că este primul copil dintr-o familie organizată, are o relație defectuoasă cu mama sa, care este o persoană autoritară, dominatoare. În casă există un mediu tensionat, mama generând de fiecare dată discuții. În prezent, pacientul nu stă cu familia deoarece este student și locuiește în Chișinău la cămin. În copilărie interacțiunile sociale cu copiii de aceeași vârstă s-au dezvoltat în limite normale. A avut prima prietenă la vârsta de 16 ani, ulterior relațiile cu persoane de sex opus au fost ocazionale. În prezent are o relație cu o colegă de facultate. Interacțiunile sociale cu covârșnicii au fost relativ frecvente pe perioada liceului, ulterior, odată cu intrarea la facultate, acestea s-au redus, astfel că, în ultimul an, mai întreține relații cu doi prieteni și cu prietena lui cu care iese destul de rar în oraș. Are tendința de a se izola în casă din cauza stărilor psihice pe care le trăiește. În ceea ce privește activitatea școlară și universitară, aceasta a decurs în limite normale. După terminarea liceului a fost admis la facultate, unde are rezultate medii. În prezent, din cauza frecvențelor atacuri de panică însoțite de agorafobie, pacientul frecventează rar cursurile universitare, ceea ce a atras după sine și câteva restante.

Starea prezentă la interviul clinic pune în evidență o mimică ușor diminuată, cu un discurs relativ rar, fără prea multe amănunte, cu mare încărcătură afectivă negativă când povestește despre familia sa. Ritmul vorbirii este ușor încetinit cu coerența păstrată, cu tonalitate afectivă congruentă cu conținutul ideatic. Dispoziția este depresivă. Prezintă simptome ce denotă anxietatea. Evaluarea psihologică inițială relevă un scor de 9 puncte la scala de melancolie Beck, ceea ce denotă o depresie ușoară și un indice global de anxietate de 54 de puncte la scala de anxietate Hamilton, ceea ce corespunde unui nivel ridicat de anxietate. *Pe baza anamnezei și a evaluării psihologice se conturează diagnosticul de agorafobie cu atacuri de panică însoțite de depresie ușoară reactivă.*

Terapia recomandată este de tip farmacologic combinat cu psihoterapie. În urma interviului clinic, s-a realizat lista de probleme a pacientului pe care s-a focalizat demersul terapeutic, problemele fiind atacurile de panică cu agorafobie, relațiile sociale deficitare și lipsa de asertivitate.

Ipoteza de lucru de la care se pleacă este că diversele situații (în special stări de tensiune psihică apărute în urma unor conflicte) declanșează atacuri de panică care duc la reactivarea schemelor cognitive de bază ca de exemplu cele

de incapacitate-jenă și de supunere. Ca urmare, pacientul recurge la reacții de izolare socială și de nonasertivitate. *Demersul terapeutic* a avut ca obiective ameliorarea/dispariția simptomelor atacurilor de panică prin ieșirea din casă și deplasarea în locurile publice, folosirea mijloacelor de transport în comun, precum și învățarea unor strategii de negociere a conflictelor și de comunicare asertivă și reluarea interacțiunilor sociale.

Tehnicile de intervenție utilizate cu succes în cadrul acestui demers terapeutic au fost :

- proceduri de intervenție la nivel cognitiv, și anume tehnici de restructurare cognitivă: tehnici de identificare a gândurilor negative automate, tehnici de modificare a gândurilor disfuncționale, tehnici de identificare a schemelor cognitive iraționale, tehnici de modificare a schemelor disfuncționale [12];
- procedura rezolvării de probleme și a antrenamentului asertiv;
- proceduri de intervenție la nivel comportamental: tehnica desensibilizării progresive;
- proceduri de intervenție la nivel biologic: antrenamentul autogen, tehnica de control a respirației;
- proceduri umanist-experiențaliste: tehnica jocului de rol, tehnici de ascultare activă, parafrază și reformulare. Metoda rezolvării de probleme a fost utilizată în multe situații abordate în timpul ședințelor de terapie, pacientul fiind învățat să-i parcurgă toate etapele rezolvării de probleme. Aceste etape sunt [9]: identificarea problemei; stabilirea scopurilor; generarea soluțiilor alternative; considerarea consecințelor; stabilirea avantajelor și dezavantajelor pentru fiecare soluție; alegerea soluției care pare a fi cea mai bună; implementarea; evaluarea. Dobândirea unor tehnici de antrenament asertiv s-a realizat pe parcursul întregului demers terapeutic și a urmărit dezvoltarea asertivității. Prin comportament asertiv se înțelege „un comportament ce îi permite unei persoane să acționeze cât mai bine în interes propriu, să își apere punctul de vedere fără o anxietate exagerată, să-și exprime sentimentele în mod sincer și să se folosească de propriile drepturi fără a le nega pe ale celui alt” [7]. Antrenamentul asertiv s-a realizat prin exersarea exprimării diverselor sentimente și a opiniilor contrare, inițial sub forma jocului de rol în cabinet, împreună cu psihologul, ulterior prin exersarea comportamentului asertiv în relațiile interpersonale cotidiene. În cursul ședințelor de terapie s-au înregistrat câteva momente în care s-au produs schimbări în modul de gândire al pacientului. Un prim moment a fost cel în care acesta a venit la terapie însoțit de prietena sa. El a putut experimenta situația în care i-a spus prietenei despre simptomele lui și despre stările afective prin care trece. În urma acestei ședințe, pacientul a prezentat mult mai rar atacuri de panică. Alte două momente importante în terapie, în urma cărora s-au produs schimbări în comportamentul clientului, au fost cele în care s-au folosit jocul de rol și metafora sub forma poveștii terapeutice.

Concluzii: După terapia urmată, pacientul nu a mai prezentat atacuri de panică și anxietatea s-a redus foarte

mult. Pacientul a început să fie mai sigur pe el, imaginea de sine s-a îmbunătățit și de asemenea comunicarea cu cei din jur, el fiind capabil să-și exprime cu mai mare ușurință gândurile și sentimentele. A reluat activitatea academică, obținând chiar performanțe la unele discipline.

CONCLUZIE

În ambele cazuri prezentate s-a recurs la o abordare holistică a pacienților, selectându-se dintre numeroasele tehnici psihoterapeutice, pe acelea mai potrivite cu simptomatologia și cu structura de personalitate a pacienților. De asemenea, în cele două cazuri nu a fost suficientă o abordare terapeutică unică, fiind necesară colaborarea interdisciplinară, asociindu-se la psihoterapie și terapia farmacologică.

BIBLIOGRAFIE

1. Andrews G., Creamer M., Crino R., Hunt C., Lampe L. Psihoterapia tulburărilor anxioase în Ghid practic pentru terapeuți și pacienți. Editura Polirom, Iași, 2008: 888 p.
2. Appley M.H., Trumbull R. Psychological stress. Appleton-Century-Crofts, 1967: 471 p.
3. Baba A., Giurgea R. Stresul, adaptare și patologie. Editura Academiei, 1993: 234 p.
4. Larousse L. Marele dicționar al psihologiei. Editura Trei, 2006: 1360 p.
5. Charlesworth E.R., Nathan R.G., Stress management: a comprehensive guide to wellness, Ballantine Books, 1989: 448 p.
6. Cooper C.L., Cooper R.Q., Eaker L.H. Living with stress. Penguin Books Ltd, 1988: 250 p.
7. Dafinoiu I., Vargha J.L., Psihoterapii scurte. Strategii, metode, tehnici, Polirom, 2005; 352 p.
8. Dănăilă L., Golu M. Tratat de neuropsihologie, vol. I. Editura: MEDICALA, 2000: 648 p.
9. David D. Tratat de psihoterapie cognitivă și comportamentale. Polirom, 2006: 434 p.
10. DSM IV- Manual de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale, sub coordonarea prof. Aurel Romilă. Editat de Asociația Psihiatrilor Liberi din România, 2000: 943 p.
11. Kaplan H.B., Psychological Stress. Trends in Theory and Research, Springer, 1983: 346 p.
12. Holdevici I. Strategiile psihoterapeutice cognitiv-comportamentale. Editura Trei, 2007: 720 p.
13. Holdevici I. Psihoterapia cognitiv-comportamentală. Managementul stresului pentru un stil de viață optim. Editura Științelor Medicale, 2005: 583 p.
14. Holdevici I. Psihoterapia anxietății. Abordări cognitiv-comportamentale. Editura Universitară, 2002: 403 p.
15. Bradu-Iamandescu I. Stresul psihic și bolile interne. Editura ALL, 1993: 286 p.
16. Rotarescu I. Stresul psihic în percepția algică, Revista de psihologie. Editura Academiei Române, 1999; 45: 93-118 p.
17. Lazarus R. S., Eisdorfer C., Cohen D., Kleinman A., Maxim P. The stress and coping paradigm. In Models for Clinical Psychopathology, 1981: 256 p.
18. Monat A., Lazarus R. S., Launier R., Averill A. Anticipatory stress and coping under various conditions of uncertainty. Journal of Personality and Social Psychology, 1973; 24(2): 237-53.
19. Rășcanu R., Savan S. Anxietate, depresie în perioada de tranziție. Revista de psihologie, 1999; 1(2): 75-93.
20. Russu Corduban C. Direcții și procedee de consiliere a persoanelor stresate. București. 2002: 348 p.

EXAMENUL NEUROFIZIOLOGIC ÎN NEUROPATII PERIFERICE. REVIEW

DANIELA APTENE^{1,2}, NATALIA CIOBANU^{1,2}, STANISLAV GROPPA^{1,2}

¹Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

²Catedra FECMF, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

SUMMARY

Neurophysiological Evaluation in Peripheral Neuropathies

In the clinical setting of a suspected peripheral neuropathy, the history and neurologic examination provide information about general features, but cannot define the nature of the pathologic changes. Electrodiagnostic tests allow for a more detailed characterization of a neuropathy. Neurophysiological tests include nerve conduction and needle electromyographic studies. A systematic electrodiagnostic approach is based on understanding of basic nerve anatomy and physiology and how pathologic changes affect electrodiagnostic data. Electrodiagnostic findings are prototypic for axonal and demyelinating neuropathies.

Key words: Peripheral neuropathy, diagnosis, nerve conduction studies.

REZUMAT

Examenul Neurofiziologic în Neuropatii Periferice

În caz de suspecție a neuropatiei periferice, anamneza și examenul neurologic furnizează informații cu privire la caracteristicile generale ale bolii, dar nu pot defini natura modificărilor patologice. Testele neurofiziologice permit o caracterizare detaliată a unei neuropatii. Aceste teste includ studiul conductibilității nervoase (ENMG) și studiile electromiografice cu ac-electrozi. O abordare sistematică electrodiagnostică se bazează pe înțelegerea anatomiei și fiziologiei nervilor și modului în care modificările patologice influențează datele electrofiziologice. Modificările găsite la ENMG sunt prototipice pentru neuropatiile axonale și demielinizante.

Cuvinte cheie: neuropatie periferică, diagnostic, studiul conducerii nervoase.

INTRODUCERE

Testele neurofiziologice sunt utilizate, în primul rând, pentru localizarea leziunii la diferite nivele ale sistemului nervos periferic și pentru a elucida mecanismul patofiziologic, care stă la baza procesului patologic. La un pacient cu polineuropatie, ENG poate defini gradul relativ de afectare senzitivă și motorie, și distinge neuropatia primar demielinizantă de cea axonală.

MATERIALE ȘI METODE

Nervii sunt formați din diferite tipuri de fibre nervoase: fibre somatice și autonome, motorii și senzitive. Viteza de conducere în fibrele nervoase depinde de gradul de mielinizare și dimensiunile fibrelor. Fibrele mielinizate au viteză de conducere mai rapidă, ca urmare a conducerii saltatorii (30-60 m/s), în timp ce fibrele nemielinizate au viteză de conducere mai lentă (<1 m/s) [1]. Studiile obișnuite ale conducerii nervoase evaluează, în exclusivitate, fibrele nervoase groase, bine mielinizate. Teste speciale pot evalua fibrele de calibr mic, dar nu sunt efectuate în mod obișnuit, și rareori ajută la caracterizarea neuropatiilor.

În timpul studiilor conducerii nervoase este necesară stimularea electrică a întregului nerv. Răspunsurile senzoriale și motorii sunt înregistrate separat în dependență de

poziția electrozilor pe nervii senzitivi sau pe mușchi. Răspunsul senzitiv este înregistrat ca potențial de acțiune al nervului senzitiv (SNAP) și răspunsul motor ca potențial de acțiune muscular (CMAP). SNAP reprezintă suma potențialelor de acțiune al fiecărei fibre nervoase. Viteza de conducere a nervilor senzitivi este de aproximativ 25 m/s, iar durata undei SNAP este de aproximativ 1 ms. Cu creșterea distanței de stimulare, amplituda undei SNAP scade. Amplituda CMAP este mai mare și scade puțin cu creșterea distanței de stimulare. Durata undei CMAP este aproximativ 6 ms. O altă diferență între fibrele nervoase senzitive și fibrele musculare este diametrul lor: fibrele nervoase senzitive, care contribuie la SNAP, au un diametru cuprins între 8-12 μm, în timp ce fibrele musculare, care contribuie la formarea undei CMAP, au diametrul de 30-70 μm. Amplituda undelor este proporțională cu diametrul fibrei; amplituda undei SNAP este 6-90 μV, în timp ce amplituda undei CMAP este de 2000-15.000 μV (2-15 mV) [1, 2].

Stimularea nervilor se realizează prin trecerea curentului între anod și catod (care sunt la 3-4 cm distanță) pe piele deasupra nervului. Curentul circulă de la anod la catod, cu hiperpolarizare sub anod și depolarizare sub catod (locul de inițiere a impulsului). Cu o intensitate suficientă a curentului, toți axonii sunt activați producând răspuns maxim SNAP și CMAP.

Studiile conducerii nervoase evaluează 2 tipuri de valori: amplituda răspunsului evocat și un set de latențe. Amplitudinile SNAP și CMAP sunt aproximativ proporționale cu numărul de axoni conductori între electrozii de stimulare și cei de înregistrare. Cu pierderea axonală progresivă, ambele răspunsuri pierd din amplitudine, dar amplitudinea CMAP scade mai puțin comparativ cu amplitudinea SNAP, datorită efectelor colaterale ale reinervării nervilor motori. Se studiază latența distală, latența undei-F și viteza de conducere (pe segmente ale nervului). Durata undei CMAP asigură o aproximație a spectrului fibrelor mielinizante cu conducere mai lentă.

Viteza de conducere a fibrei nervoase, în mod liniar, este mai lentă la temperaturi mai mici. Cu toate acestea, efectele temperaturii sunt mai evidente la nervii senzitivi decât la cei motori. Pentru ambele tipuri de fibre nervoase, temperatura mică a membrului încetinește conducerea, aproximativ cu $2 \text{ m/s}/^\circ\text{C}$. Factorii de corecție pot fi aplicați atunci când temperatura la nivelul membrelor este scăzută, dar acești factori precum și greșelile de diagnostic pot fi evitate prin încălzirea membrelor pînă la aproximativ 31°C [2, 3].

Conducerea nervului senzitiv

Se evaluează, în primul rînd, nervii senzitivi situați distal, de obicei, nervul sural sau peronier superficial. Cele mai multe neuropatii periferice au un efect mai mare asupra nervilor senzitivi decât asupra celor motori, și asupra nervilor distali comparativ cu cei proximali. În cazul în care răspunsul este absent, pentru a exclude o greșeală tehnică, se studiază nervul contralateral. Este necesar de a examina simetric. Anamneza și examenul neurologic vor sprijini examenul neurofiziologic. În cazul în care răspunsurile senzitive sunt absente la nivelul picioarelor, trebuie evaluat un nerv senzitiv de la nivelul membrelor superioare, pentru a aprecia gradul (distribuția) pierderii axonale și este rezonabil de a alege nervul senzitiv ulnar, în locul celui median, deoarece acesta nu va fi afectat în anomaliile comune de conducere focală de la nivelul încheieturii mîinii [5, 7].

Conducerea nervului motor

Se evaluează cel mai lung nerv motor, de obicei, nervul motor peronier la nivel de extensor digitorum brevis, în defavoarea nervului tibial; nervul tibial este mai puțin informativ, deoarece amplitudinea lui este în mod normal relativ mare, și mici diminuări, care rezultă din pierderea axonală, nu vor fi detectate. În cazul în care răspunsurile motorii sunt absente la nivelul picioarelor, se studiază nervii motori ai brațelor, iar atunci cînd se suspectă o neuropatie demielinizantă primară, nervii ulnari trebuie să fie testați. Nervii motori vor furniza informații despre neuropatiile axonale primare versus neuropatiile demielinizante primare, prin inspectarea latențelor distale, latenței undei-F, vitezelor de conducere și prezenței dispersiei temporale. Amplitudinea răspunsului tibial stimulat la genunchi, de obicei, prezintă o pierdere marcată a amplitudinii, iar raportul P:D al amplitudinii de la acest nerv nu este o măsură sigură a dispersiei temporale anormale sau a blocului de conducere. Răspunsul undei-F ar trebui să fie evaluat după

maxim 10 stimuli pentru latența minimă. Amplitudinile de răspuns și valorile de sincronizare trebuie să fie comparate pentru a îndeplini recomandările din demielinizarea primară (a se vedea **tabelul 1**), atunci cînd aceasta este sugerată de anamneza și examenul neurologic [4, 5].

LIMITELE NORMEI

Ca în cazul majorității datelor biologice, „limite normale” sunt derivate din valorile obținute de la subiecții aparent sănătoși. Aceste date ar trebui să includă un spectru larg de parametri, cum ar fi: vîrsta și dimensiunile corpului (înălțimea). Modul în care limitele normei sunt stabilite este controversat, dar cele mai multe laboratoare folosesc limitele superioare și inferioare (LSN pentru latența distală și unda-F, LIN pentru amplitudine și viteza de conducere), stabilite la un interval de la 2 pînă la 3 deviații standard, pe cînd alte laboratoare utilizează limitele intervalelor de încredere. Deși este de preferat ca fiecare laborator să culeagă propriile sale norme, acest lucru se face foarte rar. Unii indicatori de măsurare sunt influențați de unele particularități ale organismului. Degetele subțiri, la femei, pot duce la SNAP cu amplitudini foarte mari, și vice-versa pentru degete groase. Vitezele de conducere și unda-F pot fi reduse, în special, la persoanele foarte înalte, și vice-versa la pacienții scunzi. Astfel, LSN și LIN trebuie privite ca referințe, nu ca valori absolute, și trebuie interpretate în contextul clinic global. Valorile conducerii nervoase la vîrstnici sunt deosebit de dificil de apreciat. Exemplu pentru pacienții în vîrstă este că se pot obține răspunsuri surale bune, dar absența răspunsului nu poate fi considerată patologică [3, 5].

MANIFESTĂRI ELECTRICE ÎN NEUROPATII

Testele conducerii nervoase ajută la distingerea a 3 stări de bază ale nervilor periferici. Prima stare este conducerea normală, observată atunci cînd cele mai multe fibre nervoase și axonii acestora sunt intacti. Cea de a doua situație este leziunea axonală, cînd leziunea primară apare în axoni. Al treilea caz este pierderea mielinei, observată în demielinizare, care în general are loc în mai multe zone de-a lungul unui nerv. Acest lucru determină variația potențialului de propagare a nervului, care rezultă în încetinirea vitezei de conducere sau reducerea pînă la zero (bloc de conducere). Viteza de conducere încetinită determină dispersia undei M. De notat că, pot exista modele mixte cu demielinizare primară și pierdere axonală secundară. Uneori, conducerea încetinită ar putea fi produsă de cauze metabolice reversibile, fără deteriorare evidentă a mielinei.

Leziune axonală

Pierderea de axoni duce la decuplarea fibrelor de receptorii săi (nervi senzitivi) sau mușchi (nervi motori). De obicei nu toate fibrele sunt afectate, iar fibrele rămase intacte conduc în mod normal impulsul. În neuropatiile severe toate fibrele pot fi afectate. În general, pierderea axonală are loc la capetele distale ale fibrelor, un proces numit „moarte axonală distală” (“axonal dying-back”). Acest lucru duce la reducerea ambelor amplitudini SNAP și CMAP. Amplitudinea SNAP este deosebit de sensibilă la leziunea axonală, din cauza lipsei reinervării colaterale compensatorii. În esență, există o relație liniară între numărul de

axoni lezați și amplitudinea SNAP, iar cu pierderi mai mari de 50% din axoni amplitudinea nu mai poate fi înregistrată. În contrast, amplitudinea CMAP este mai puțin sensibilă la leziunea axonală precoce, din cauza efectelor de susținere ale reinervării colaterale. Cu o denervare ușoară, reinervarea colaterală păstrează numărul de fibre musculare inervate și amplitudinea CMAP rămâne ridicată, dar în caz de pierdere axonală ulterioară sau cu o rată foarte rapidă de pierdere, un număr mai mare de fibre musculare rămân denervate și amplitudinea CMAP scade. Efectele reinervării colaterale poate, în unele cazuri, să mențină amplitudinea CMAP mai mare decât LIN, pînă în momentul cînd peste 80% din axoni sunt lezați. În cazul în care CMAP se află în limite normei, EMG cu electrozi-ac poate detecta extinderea leziunii unității motorii și să verifice pierderea axonală.

Cu pierderea axonală, fiecare fibră nervoasă rămasă intactă conduce impulsul cu viteză normală. Astfel, măsurile ce țin de timp (latența distală, unda-F și viteza de conducere) sunt reduse numai în caz de pierdere axonală severă. Limitele reducerii vitezei în neuropatia axonală poate fi evaluată în mod empiric prin analiza datelor de la pacienți cu scleroză laterală amiotrofică (SLA), aceasta fiind o patologie caracterizată prin afectarea axonilor, fără predilecție în dimensiunea acestora: latența distală și latența undei-F sunt rareori mai mari de 125% din LSN, iar viteza de conducere este rareori mai mică de 75% din LIN [6]. Dispersia temporală, măsurată prin durata undei CMAP, este în mare măsură neafectată în neuropatiile axonale. În general, cu pierderea axonală, moderată pînă la majoră, răspunsul SNAP va fi absent și, prin urmare, nu furnizează nici o informație cu privire la viteza de conducere.

Neuropatia axonală primară reprezintă cea mai comună grupă de polineuropatii. Neuropatiile axonale sunt, de obicei, lent progresive, dar, de asemenea, pot avea un debut insidios, care sugerează o neuropatie ereditară. Distribuția pierderilor axonale este dependentă de lungime, primii sunt afectați nervii mai lungi, iar cei scurți se afectează progresiv pe parcursul bolii.

Demielinizarea

Pierderea mielinei afectează conducerea nervoasă în mai multe zone de-a lungul fibrelor nervoase și rădăcinilor nervoase, care rezultă în diferite grade de încetinire a conducerii în fibrele afectate. Astfel, latența distală și unda-F sunt prelungite, iar viteza de conducere este mai lentă. Datorită dispersiei temporale se produc răspunsuri de amplitudine joasă. Zonele de demielinizare nu sunt în general distribuite uniform de-a lungul unui nerv, și, astfel, efectele demielinizării multifocale pot fi cel mai bine demonstrate prin măsurarea distanței de conducere nervoasă pe nervii mai lungi. Dispersia temporală (și pierdere axonală secundară) poate reduce semnificativ amplitudinea SNAP, mai frecvent la zero, și, de aceea, răspunsurile motorii sunt mai puternice și mai frecvent utilizate pentru a evalua viteza de conducere și dispersia temporală. Conducerea unor fibre nervoase poate fi încetinită (bloc de conducere), ceea ce poate contribui la reducerea amplitudinii răspunsului. Gradul de dispersie temporală poate fi măsurată sub formă de undă CMAP prin raportul dintre amplitudinea obținută

la stimularea proximală raportată la cea a răspunsului distal (raportul P:D); cu toate acestea, raportul P:D poate fi, de asemenea, afectat de blocuri de conducere al axonilor dintre 2 locuri de stimulare. O măsură mai directă a dispersiei temporale este valoarea duratei undei M, comparînd valorile din răspunsul proximal la cel distal; în mod normal, durata vîrfului negativ crește cu mai puțin de 10%, chiar și pe distanțe lungi [6, 7].

Există o excepție de neuropatie cu viteza de conducere încetinită, dar fără dispersie temporală anormală. În boala Charcot-Marie-Tooth tip 1, amplitudinea CMAP nu este scăzută semnificativ între zonele distale și proximale de stimulare. Acest lucru se datorează modificărilor uniforme ale mielinei de-a lungul fibrelor nervoase. Conducția poate fi, de asemenea, ușor încetinită din cauze metabolice, care nu afectează mielina structural. Neuropatiile diabetice frecvent prezintă acest patern.

Au existat mai multe eforturi pentru a elabora criterii de diagnostic care ar permite diferențierea leziunii axonale primare de demielinizarea primară, în dependență de gradul de încetinire a conducerii nervoase. Gradul de demielinizare în astfel de neuropatii este variabil: cînd este ușoară, vor exista doar mici prelungiri în latența distală și latența undei-F și încetinirea vitezei de conducere, care pot fi în limitele normei. Atunci cînd demielinizarea este mai severă, va fi o încetinire mai mare decît cea așteptată pentru gradul de pierdere axonală, iar valoarea încetinirii poate fi în concordanță cu valorile obținute la pacienți cu SLA [11]. Au fost propuse diverse criterii de diagnostic al neuropatiilor demielinizante primare, cele mai multe laboratoare utilizează criteriile lui Bromberg M. B. din 2013 (Tab.1). Aceste criterii nu sunt destinate să fie strict respectate, dar ajută în a decide dacă există o componentă de demielinizare în neuropatia dată.

Tabulul 1. Recomandările neurofiziologice aplicate pentru identificarea demielinizării primare (Bromberg M. B., 2013)

Latența distală	>125% din LSN
Viteza de conducere	<70% din LIN
Latența undei-F	>125% din LSN
Durata vîrfului negativ CMAP	Median >6.6 ms Ulnar >6.7 ms Peroneal >7.6 ms Tibial >8.8 ms
Raportul P:D al duratei vîrfului negativ CMAP	>0.3
Înregistrarea a 2 sau mai multe criterii ridică problema unei neuropatii demielinizante primare.	

Neuropatiile primare demielinizante sunt mai puțin frecvente, dar potențial tratabile. Distribuția demielinizării este difuză, cu multiple focare de-a lungul nervilor și rădăcinilor nervoase, și, prin urmare, atît nervii distali, cît și proximali sunt afectați clinic și electric. Pacienții descriu amorțeală și furnicături, cu accent distal, dar și de-a lungul porțiunii proximale a membrilor. Slăbiciunile au, de asemenea, un accent distal, dar poate fi demonstrată și în mușchii proximali. Dezvoltarea poate fi rapidă (în cîteva

zile), la fel ca în poliradiculoneuropatia inflamatorie demielinizantă acută (AIDP), sau lentă (în câteva luni), la fel ca în poliradiculoneuropatia inflamatorie demielinizantă cronică (CIDP, Fig. 1, 2). Reflexele tendinoase sunt, de obicei, uniform absente, sau, cel puțin absente la nivelul picioare.

Descoperirile neurofiziologice sunt mai informative când sunt studiați nervi lungi. Anomalii de conducere nervoasă sunt găsite la nivelul membrelor inferioare și superioare, dar, de obicei, sunt mai severe la nivelul membrele inferioare. Amplitudinile SNAP pot fi reduse semnificativ

și, în mod frecvent, absente, din cauza dispersiei temporale distale anormale și a blocului de conducere. Amplitudinea CMAP este, de obicei, redusă la stimularea distală și poate fi redusă semnificativ și la o stimularea mai proximală, din cauza demielinizării multifocale și a blocului de conducere. Latențele distale și ale undei-F sunt prelungite și vitezele de conducere sunt încetinite. În cazul neuropatiilor demielinizante primare relativ severe, aceste valori vor fi încetinite semnificativ, mai mult decât în neuropatiile axonale, dar la grade mai ușoare a severității, valorile se pot suprapune cu cele din neuropatiile axonale primare.

Neuropatii demielinizante

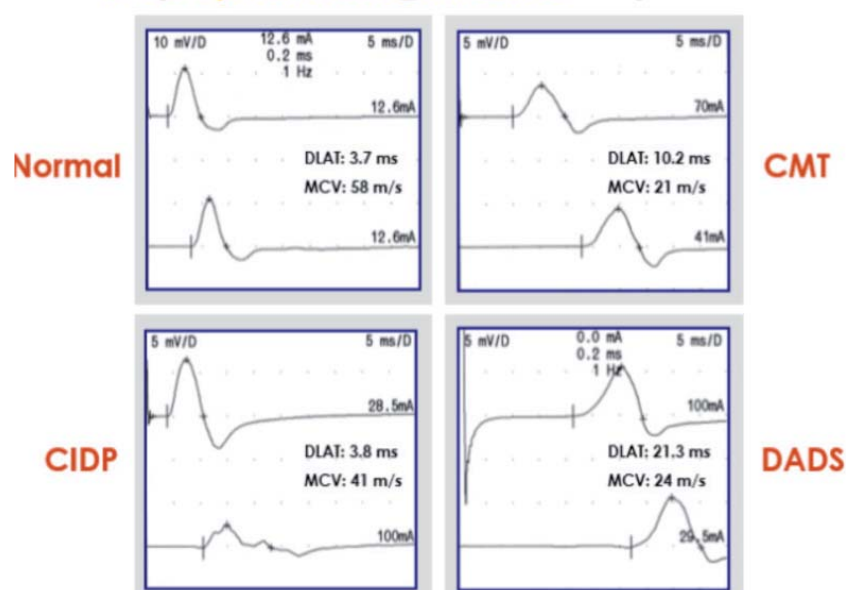


Fig.1 Modificările găsite la ENMG (studiul undei-M) în cadrul unor neuropatii demielinizante. CIDP - polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică. CMT - polineuropatia ereditară Charcot-Marie-Tooth. DADS - neuropatia dobândită demielinizantă distală simetrică anti-MAG.

Neuropatii demielinizante

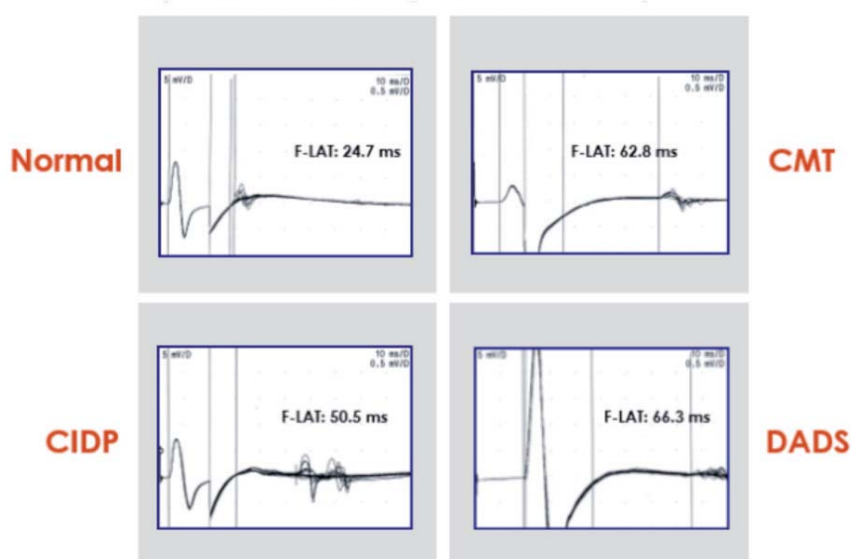


Fig.2 Modificările găsite la ENMG (studiul undei-F) în cadrul unor neuropatii demielinizante. CIDP - polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică. CMT - polineuropatia ereditară Charcot-Marie-Tooth. DADS - neuropatia dobândită demielinizantă distală simetrică anti-MAG.

Neuropatiile mixte (axonală primară și demielinizantă primară)

De obicei, cînd demielinizarea este procesul primar, pierdere axonală apare ca un proces patologic secundar. Astfel, răspunsurile absente în neuropatiile demielinizante mai severe pot fi în parte rezultatul pierderii axonale secundare. Cele mai multe exemple de neuropatii demielinizante primare, AIDP și CIDP, includ diferite grade de pierdere axonală secundară, iar răspunsurile pot fi absente la nervii membrelor inferioare. EMG cu electrozi-ac va ajuta la determinarea gradului de pierdere axonală prin prezența activității spontane anormale, precum și prin gradul redus de restabilire și complexitatea MUAP. Diabetul zaharat și uremia sunt cele mai comune cauze ale neuropatiei mixte, iar constatările sunt reducerea amplitudinilor SNAP și CMAP, similar cu cele din neuropatiile axonale primare, încetinirea vitezei de conducere nu este la fel de semnificativă, cum este de așteptat într-o neuropatie demielinizantă primară [9].

Blocul de conducere focal

Blocul de conducere se referă la blocarea unui număr mare de axoni pe un segment scurt al nervului. Blocul de conducere focal apare cel mai frecvent în zone de blocare (nervul median la nivel de încheietură a mîinii, în sindromul de tunel carpian; nervul ulnar la nivelul cotului, paralizia ulnară tardivă; nervul peronier la nivel de cap fibular), care rezultă în mononeuropatii. În contextul neuropatiilor periferice, blocul de conducere focal este căutat la locurile neafectate. Condiția patologică poate reprezenta demielinizare focală sau bloc prin alte mecanisme, cum ar fi modificarea sau blocarea canalelor ionice membranare [9]. Blocul de conducere focal poate fi demonstrat prin afișarea pierderii amplitudinii CMAP peste locul cu bloc și amplitudinii normale de-a lungul segmentelor nervoase pînă la și după bloc. Mecanismul blocării poate fi foarte specific, cu blocarea numai a axonilor motori și păstrarea axonilor senzitivi (neuropatie motorie multifocală cu bloc de conducere) [5, 9] sau cu blocarea ambele fibre motorii și senzitive (sindromul Lewis-Sumner) [8]. Cu toate că marca electrodiagnostică a blocului de conducere este reducerea amplitudinii CMAP deasupra locului cu bloc, efectele dispersiei temporale anormale pot produce, de asemenea, reduceri de amplitudine CMAP ca urmare a creșterii fazei de anulare, care poate fi interpretată ca bloc de conducere. Blocul pur de conducere focal a fost definit ca o reducere mai mare de 50% din suprafața CMAP (zona este mai puțin afectată de dispersie temporală anormală decît este amplituda) peste zona blocului, fără o creștere a duratei vîrfului negativ CMAP (<20%) [9, 10].

CONCLUZII

Testarea electrodiagnostică rezultă din anamneză și este o prelungire a examenului neurologic. Atunci cînd evaluarea clinică implică o neuropatie periferică, scopul testării neurofiziologice este de a caracteriza mai bine neuropatia din punct de vedere al distribuției (motorie, senzitivă, simetrică sau asimetrică). De mare importanță este ca testarea electrodiagnostică să contribuie la identificarea tipului substratului patologic de bază (axonală primară, demielinizantă primară sau bloc de conducere). Odată ce acest lucru este realizat, diagnosticul diferențial se îngustează și sunt recomandate testări de laborator, după care este inițiat tratamentul.

BIBLIOGRAFIE

1. Saulea A., Tache S. Fiziologia țesuturilor excitabile. Ed. Risoprint, Cluj-Napoca, 2004: 154 p.
2. Daube J. R., Rubin D.I. Needle electromyography. Muscle Nerve, 2009; 39(2): 70 - 244.
3. Bromberg M. Electromyographic (EMG) findings in denervation. Crit Rev Phys Rehabil Med, 1993; 5:83-127.
4. Daube J.R. Nerve conduction studies. Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology. 5th Ed. Elsevier, Philadelphia, 2005: 831 p.
5. Watson B.V., Doherty T.J. Localization of frequency dependent conduction block in carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve, 2010; 42: 120.
6. Bromberg M. B. An electrodiagnostic approach to the evaluation of peripheral neuropathies. Physical medicine and rehabilitation clinics of North America. 2013; 24(1):68 - 153.
7. Poncellet A. N. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy. American family physician. 1998; 57(4): 64 -75.
8. EFNS/PNSR1. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—First Revision. J PeripherNervSyst 2010;15(1):1-9.
9. Bromberg M. B. An approach to the evaluation of peripheral neuropathies. SeminNeurol 2005;25(2): 9-15.
10. Benatar M., Wu J., Peng L. Reference data for commonly used sensory and motor nerve conduction studies. MuscleNerve 2009;40(5):77-94.
11. Bromberg M. B. Review of the evolution of electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [Historical Article]. MuscleNerve 2011;43(6):78-94.

EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY WITH CONTINUOUS SPIKE-WAVES DURING SLEEP: CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL FEATURES

VITALIE CHIOSA^{1,2,3}

¹State Medical and Pharmaceutical University „Nicolae Testemitanu”, Department of Neurology.

²State Medical and Pharmaceutical University „Nicolae Testemitanu”, Laboratory of Neurobiology and Medical Genetics.

³Centre of Epileptology, Institute of Emergency Medicine.

SUMMARY

Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike-Waves during Sleep: clinical and neurophysiological features.

Objectives: To perform a review of the available evidence concerning the patients suffering from epileptic encephalopathy with Continuous Spike-Waves during Sleep (CSWS).

Methods: The original studies presented in the PubMed and NCBI databases were inquired/consulted. Research length was 45 years.

Results: We provide an overview of the recent advances on the epileptic encephalopathy with Continuous Spike-Waves during Sleep.

Key words: epilepsy, Continuous Spike-Waves during Sleep (CSWS), Electrical Status Epilepticus during Sleep (ESES), spike-wave index (SWI).

According the Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, revised during 2005-2009, the Epileptic encephalopathy with Continuous Spike-Waves during Sleep is an electroclinical syndrome [1] and is characterized by epileptic seizures, neurocognitive regression and electrophysiological changes on electroencephalogram (EEG), namely electrical status epilepticus of sleep (ESES). This concept has not been changed in the last revised terminology from 2011-2013 [2]. The ESES was first described and proposed in 1971 by Tassinari [3] as a “sub-clinical” state with electrographic changes occurring in at least 85% of nonREM sleep. Afterwards, the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE) introduced the definition and the acronym of CSWS, [4] which is still discussed in the scientific literature as well as by ILAE, as for example “...the use of CSWS and ESES is a cause of major diagnostic confusion and should be abandoned in its current form. Perhaps, the Committee should try to re-classify these conditions under one name (i.e., CSWS-related encephalopathy)” or at least to change the acronym from CSWS to ECSWS (E, standing for epileptic encephalopathy), so as to avoid diagnosis of an electroclinical syndrome based on EEG findings (as the term CSWS implies)...” [5]. But there are publications where no difference is reported between ESES and CSWS [6]. Tassinari et al proposed to call it “The

Penelope syndrome” [7] “as in the myth of Penelope, the wife of Odysseus, what is weaved during the day will be unraveled during the night”.

CSWS affects only children between the age of 4 and 7 years old, rarely between 10-12 years, which represents about 0,5-0,6% of childhood epilepsies, the ratio of males/female is 60/40 [8]. Usually, the age of the onset is from 4 to 7 years [9, 10]. The clinical manifestation is characterized by epileptic seizures, moreover, around 80% of patients present one seizure type [10], mostly clonic or tonic-clonic seizures, absence seizures. Focal simple and complex partial seizures may occur [11] as well. When the ESES appears, several types of seizures can be recorded [12]. The neurocognitive dysfunction comes out within 2-3 years after the seizure onset [13]. Depending on the etiology and comorbidity, the neurocognitive deficit influencing the quality of life in 50% of cases [14]. The neurocognitive improvement is associated with solving the ESES and the seizures in the puberty stage [11].

Neuroimaging findings were reported in 30-59% of patients with CSWS [15, 16]. The perinatal vascular lesions, the cortical malformations and delayed myelination are the most frequent lesions related to CSWS [17, 18]. There are other rare conditions described in the scientific literature, such as the hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy [19] and the familial hereditary encephalopathy [20]. The Benign Epilepsy with Centr-Temporal Spikes, the Benign Epilepsy of Childhood, the Acquired Epileptic Aphasia Landau-Kleffner Syndrome, and the Lennox-Gastaut syndrome are also associated with the CSWS [11]. There are several hypotheses of pathophysiological mechanisms of CSWS, but they are not fully understood. Neuronal networks play a pivotal role in CSWS. The ESES may be generated in a local network like the thalamus, the prefrontal cortex, the perisylvian region, the cingulate gyrus [21] and may develop into a generalized form through the corticothalamic circuit [11]. The passage from predominantly GABA_A receptor mediated inhibitory postsynaptic potentials to predominantly GABA_B receptor mediated inhibitory postsynaptic potentials could explain the switch to the slow paroxysmal oscillation frequency of 3-4 Hz [22]. The GABAergic neurotransmission in the reticular nucleus can be

✉ **Correspondence address:** Vitalie Chiosa, MD
GSM: +373 69770111

e-mail: vitalie.chiosa@usmf.md

unbalanced by thalamic lesions, which were found in 91% cases of CSWS [17]. The thalamic lesions were also found in 9,5% of sleep potentiated epileptiform activity [15].

The electrophysiological features of CSWS are still discussed in the scientific literature. According to the last ILAE Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children, in 2009, [23] there was described a scale of spike-wave index (SWI) in order to facilitate the comparison in the literature: 0 (no spike-wave [SW]); 1 (0-20% SW); 2 (20-50% SW); 3 (50-85% SW); 4 (>85% SW). The most adequate criterion for CSWS/ESES syndrome seems to be at least 50% of epileptiform activity during nonREM and/or REM sleep [23], in comparison with the previous studies which defined at least 85% of recorded nonREM sleep [3, 24]. Firstly, most of the authors described the SWI as percentage of nonREM sleep occupied by spike-waves [24, 25], typically in the 1.5 to 3 Hz range [11]. Since 2005, the SWI have been defined as the percentage of 1-second bins with at least one spike and wave relative to the total 1-second bins in non-REM sleep [15, 26].

Taking into consideration the SWI, a typical and atypical ESES were defined [27]. The range of SWI in typical ESES is 85-100%, when in atypical ESES it represents 50-85% [27]. If complying with the distribution of the SWs and according to the ILAE Guidelines, the ESES/CSWS could be focal, multifocal, unilateral, asymmetric bilateral, symmetric bilateral, and diffuse [23]. An anterior and posterior ESES pattern was recently described depending on the maximum amplitude of spike-wave [27] (anterior if the maximum of the amplitude is in the frontal, frontocentral, or frontotemporal areas, and posterior – if is in the posterior temporal, temporo-occipital, or occipital areas on the EEG).

It is worth mentioning that the continuous spike-wave pattern disrupts the typical sleep, the EEG background and stages of nonREM sleep cannot be differentiated [28]. Furthermore, the epileptic encephalopathy with CSWS is still difficult to treat. The treatment options are widely discussed in the literature and divided in pharmacological and nonpharmacological options. Concerning the pharmacological treatment, an “aggressive” therapeutic approach should be considered, due to the fact that the goal of the treatment “is not only to control clinical seizures but also to improve neuropsychological functions and prevent potential cognitive deterioration” [29]. There is no consensus in effectiveness of the antiepileptic drugs [28], but benzodiazepines (particularly clobazam) and valproate [24, 30], plus levetiracetam and steroids [30] were proposed as treatments of choice. In another study, the first choice drugs were recommended to be levetiracetam and clobazam [31]. It has been showed that levetiracetam is more effective in children with CSWS resulting from a structural brain lesion (symptomatic group) [32] and in nonrefractory patients compared to the group of refractory patients [26]. Polytherapy has to be considered given the severity of syndrome [11]. The effectiveness of ethosuximide and sulthiame was reported as well [33], alone or in combination. As an add-on therapy, lacosamide is safe and 75% of patients were defined as responders [34]. A retrospective study of topiramate use in CSWS proved to decrease the

EEG abnormalities, the clinical and cognitive improvement, especially in refractory cases [35]. Acetazolamide turned to be effective and should be considered as add-on medication in CSWS treatment [36]. The use of corticosteroids is a challenge in CSWS treatment. On the one hand, the corticosteroids showed a proved effectiveness and have long lasting effects in refractory cases [30, 37, 38], particularly methylprednisolone with 83% effective rate [39], dexamethasone as an effective and tolerable therapy [40], prednisolone and methylprednisolone administration [38] or hydrocortisone [37]. On the other hand, the use of corticosteroids is limited by the side effects, that's why they are administered in short courses of 1-2 months and, then, during other 1-3 months it is necessary to taper them [30], but some authors proposed almost 21 months treatment duration [37]. It is necessary to mention that no serious or life-threatening side effects were reported in the largest study of treatment with corticosteroids [37]. The immunoglobulins were proposed in CSWS treatment, but there are few data in the scientific literature and the risk of complications and the high cost restrict their wide use for this purpose [30]. Several early studies described self-limited effects of ACTH in CSWS [41, 42]. However, this therapy could be selected for nonresponders in short therapy cycles [43]. The role of ketogenic diet is debatable. There is a study of 5 nonresponders to conventional antiepileptic drugs, who followed ketogenic diet, and after 24 months a lack of response was determined in 3 patients [44].

Regarding the usefulness of antiepileptic drugs, we should keep in mind that some of them could worsen ESES/CSWS, even reducing the seizure frequency. Carbamazepine, phenytoin and phenobarbital have negative effects on EEG and the neuropsychological outcome [45, 46]. Epilepsy surgery should be considered for selected patients with symptomatic ESES/CSWS as an early treatment option [29]. The type of the intervention depends on the structural etiology. The focal resection is indicated when the structural lesion is strictly delimited, for example in perinatal infarction [47] or in focal cortical dysplasia [29]. The multiplesubpial transection consists of multiple parallel superficial small cuts in the cortex, disconnecting only the local corticocortical pathways in order to disrupt local epileptic circuitry and showing cessation of ESES in Landau-Kleffner syndrome, but, unfortunately, only for a short period of time [26]. The functional hemispherectomy leads to an immediate effectiveness with controlling seizures, improvement of EEG pattern and neurocognitive outcomes [17, 47-49]. Vagus nerve stimulation has proven modest results [50, 51], still, it may be considered for the treatment of CSWS [52]. Among the nonpharmacological options, the transcranial DC currents with 1mA was well tolerated and led to the reduction of epileptiform activity in CSWS [53]. And finally, it was demonstrated that pharmacologic barbiturate coma (with pentobarbital) titrated to burst-suppression pattern improves ESES pattern in refractory to all other traditional treatment approaches [28]. The success of the treatment depends on the time frame of the therapeutic intervention, which lasts from 12 to 18 months [31].

The outcome of ESES/CSWS depends on etiology, duration and response to treatment [54]. Among the AED responders, the idiopathic cases returned to normality and the structural cases returned to baseline cognitive development [33]. The cognitive recovery after cessation of CSWS depends on the severity and duration of the initial regression [55], it improves slower, for a longer period of time and often remains [6]. So, there is a correlation between the duration of ESES and the residual intellectual deficit [31], moreover, the duration longer than 2 years was associated with poor cognitive outcome [56]. Several distinctive studies divided the outcome in clinical, neurophysiological and neuropsychological [11, 32], and confirmed the above mentioned items, especially the ones concerning the duration of CSWS, which was the main predictor of the severity of the neuropsychological outcome. The low IQ turned to be the most useful predictive factor of poor response in treatment with corticosteroids of patients with CSWS [37]. The positive response to steroids was significantly associated with a higher IQ/DQ. Shorter CSWS duration, but not age, etiology, or previous antiepileptic drug trials, was associated with positive response to steroids [37].

Conclusions. The Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike-Waves during Sleep is an age related devastating syndrome characterized by seizures, continuous epileptic discharges during sleep and neurocognitive regression. The onset is usually between 4 and 7 years. According to the causes of epilepsy, the structural/metabolic/unknown and idiopathic epileptic encephalopathy with CSWS was proposed. The data about the most effective drug differ in the scientific literature. However, there is a consensus that the treatment should be started as soon as possible and the pharmacological approach should be aggressive. The goal of the treatment is to stop the seizures, to normalize the EEG pattern and to prevent the neurocognitive decline. Despite the antiepileptic drugs, the steroids are efficient and safe to treat epileptic encephalopathy with CSWS and should be considered relatively early in the course of these epileptic syndromes, especially in patients with LKS and those having a relatively preserved intellectual functioning.

REFERENCES:

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-685.
- ILAE Revised Terminology for Organization of Seizures and Epilepsies 2011. 2013: [http://www.ilae.org/visitors/centre/documents/OrganizationEpilepsy-overview.pdf]
- Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA: Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children: a clinical and electroencephalographic study of six cases. *Archives of Neurology* 1971; 24(3):242-252.
- CoCaTotiLA E: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):389-399.
- Organization of epilepsies. Comments. 2013: [http://www.ilae.org/visitors/centre/Organization.cfm]
- Schmitt B: Sleep and epilepsy syndromes. *Neuropediatrics* 2015;46(03):171-180.
- Tassinari CA, Cantalupo G, Rios, Pohl L, Giustina ED, Rubboli G: Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "the Penelope syndrome". *Epilepsia* 2009; 50(s7):4-8.
- Eksioglu YZ, Tas E, Takeoka M, Sarco D, Rotenberg A, Kothare SV, Duffy FH, Jensen FE, Bourgeois BF, Loddenkemper T: Clinical presentation and acute treatment of electrical status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes. In: *Neurology*: 2009: A434-A434.
- Bureau M: CSWS: definition of the syndrome. *Continuous spikes and waves during slow sleep* 1995;3:17.
- Bureau M: Outstanding cases of CSWS and LKS: analysis of the data sheets provided by the participants. *Continuous spikes and waves during slow sleep*. 1995:213-216.
- Loddenkemper T, Fernández IS, Peters JM: Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2011;28(2):154-164.
- Sarco DP, Takeoka M: Epileptic and epileptiform encephalopathies. *Emedicine*, July 2009:
- Morikawa T, Seino M, Watanabe M: Long-term outcome of CSWS syndrome. In: *Continuous spikes and waves during slow sleep*. edn.: John Libbey & Company Ltd., London; 1995: 27-36.
- Tassinari CA, Rubboli G: Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2006;47(s2):40-43.
- Tas E, Takeoka M, Molino J, Gregas M, Eksioglu Y, Rotenberg A, Kothare S, Loddenkemper T: Thalamic lesions increase the frequency of spiking during sleep. In: *Epilepsia*: 2009: 479-479.
- Van Hirtum-Das M, Licht EA, Koh S, Wu JY, Shields WD, Sankar R: Children with ESES: variability in the syndrome. *Epilepsy Research* 2006; 70:248-258.
- Guzzetta F, Battaglia D, Veredice C, Donvito V, Pane M, Lettori D, Chiricozzi F, Chieffo D, Tartaglione T, Dravet C: Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep. *Epilepsia* 2005; 46(6):889-900.
- Guerrini R, Genton P, Bureau M, Parmeggiani A, Salas-Puig X, Santucci M, Bonanni P, Ambrosetto G, Dravet C: Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 1998;51(2):504-512.
- Kobayashi K, Hata H, Oka M, Ito M, Yoshinaga H, Kashiwara K, Ohtsuka Y: Age-related electrical status epilepticus during sleep and epileptic negative myoclonus in DRPLA. *Neurology* 2006;66(5):772-773.
- Coutelier M, Andries S, Ghariani S, Dan B, Duyckaerts C, van Rijckevorsel K, Raftopoulos C, Deconinck N, Sonderegger P, Scaravilli F: Neuroserpin mutation causes electrical status epilepticus of slow-wave sleep. *Neurology* 2008;71(1):64-66.
- Siniatchkin M, Groening K, Moehring J, Moeller F, Boor R, Brodbeck V, Michel CM, Rodionov R, Lemieux L, Stephani U: Neuronal networks in children with continuous spikes and waves during slow sleep. *Brain* 2010;133(9):2798-2813.
- Beenhakker MP, Huguenard JR: Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron* 2009, 62(5):612-632.
- Scheltens-de Boer M: Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia* 2009; 50(s7):13-17.
- Tassinari C, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d'Orsi G, Franca M, Sabetta A, Riguzzi P, Gardella E, Zaniboni A: Encephalopathy

- with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clinical Neurophysiology* 2000;111:S94-S102.
25. Saltik S, Uluduz D, Cokar O, Demirbilek V, Derwent A: A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia* 2005;46(4):524-533.
 26. Aeby A, Poznanski N, Verheulpen D, Wetzburger C, Van Bogaert P: Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases. *Epilepsia* 2005;46(12):1937-1942.
 27. Gencpinar P, Dundar NO, Tekgul H: Electrical status epilepticus in sleep (ESES)/continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) syndrome in children: An electroclinical evaluation according to the EEG patterns. *Epilepsy & Behavior* 2016;61:107-111.
 28. Singhal NS, Sullivan JE: Continuous spike-wave during slow wave sleep and related conditions. *ISRN neurology* 2014; 619079-619079.
 29. Veggiotti P, Pera MC, Teutonico F, Brazzo D, Balottin U, Tassinari CA: Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. *Epileptic Disorders* 2012;14(1):1-11.
 30. Sánchez Fernández I, Chapman K, Peters JM, Klehm J, Jackson MC, Berg AT, Loddenkemper T: Treatment for continuous spikes and waves during sleep (CSWS): survey on treatment choices in North America. *Epilepsia* 2014; 55(7):1099-1108.
 31. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B: Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia* 2009; 50(6):1517-1524.
 32. Atkins M, Nikanorova M: A prospective study of levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes-waves during slow sleep. *Seizure* 2011;20(8):635-639.
 33. Caraballo RH, Veggiotti P, Kaltenmeier MC, Piazza E, Gamboni B, Avaria MFL, Noli D, Adi J, Cersosimo R: Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy research* 2013;105(1):164-173.
 34. Grosso S, Parisi P, Giordano L, di Bartolo R, Balestri P: Lacosamide efficacy in epileptic syndromes with continuous spike and waves during slow sleep (CSWS). *Epilepsy research* 2014; 108(9):1604-1608.
 35. Vrielynck P, Marique P, Ghariani S, Lienard F, de Borchgrave V, van Rijckevorsel K, Bonnier C: Topiramate in childhood epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during sleep: A retrospective study of 21 cases. *European Journal of Paediatric Neurology* 2016. in press.
 36. Fine AL, Wirrell EC, Wong-Kissel LC, Nickels KC: Acetazolamide for electrical status epilepticus in slow-wave sleep. *Epilepsia* 2015;56(9):e134-e138.
 37. Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C, Dulac O, Van Bogaert P: Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2009;50(s7):68-72.
 38. Okuyaz Ç, Aydın K, Gücüyener K, Serdaroğlu A: Treatment of electrical status epilepticus during slow-wave sleep with high-dose corticosteroid. *Pediatric neurology* 2005; 32(1):64-67.
 39. Chen J, Yang Z, Liu X, Ji T, Fu N, Wu Y, Xiong H, Wang S, Chang X, Zhang Y: [Efficacy of methylprednisolone therapy for electrical status epilepticus during sleep in children]. *Zhonghua er ke za zhi Chinese journal of pediatrics* 2014; 52(9):678-682.
 40. Chen J, Cai F, Jiang L, Hu Y, Feng C: A prospective study of dexamethasone therapy in refractory epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep. *Epilepsy & Behavior* 2016;55:1-5.
 41. Billard C, Autret A, Laffont F, Lucas B, Degiovanni E: Electrical status epilepticus during sleep in children: a reappraisal from eight new cases. *Sleep and epilepsy* 1982;481-494.
 42. Kellermann K: Recurrent aphasia with subclinical bioelectric status epilepticus during sleep. *European journal of pediatrics* 1978; 128(3):207-212.
 43. Inutsuka M, Kobayashi K, Oka M, Hattori J, Ohtsuka Y: Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders. *Brain and Development* 2006;28(5):281-286.
 44. Nikanorova M, Miranda MJ, Atkins M, Sahlholdt L: Ketogenic diet in the treatment of refractory continuous spikes and waves during slow sleep. *Epilepsia* 2009; 50(5):1127-1131.
 45. Caraballo R, Fontana E, Michelizza B, Zullini E, Sgro V, Pajno-Ferrara F, Dalla Bernardina B, Esposito S: Carbamazepina, "assenze atipiche", crisi "atoniche" e stato di PO continua del sonno (POCS). *Boll Lega It Epil* 1989;66(67):379-381.
 46. Lerman P: Seizures induced or aggravated by anticonvulsants. *Epilepsia* 1986; 27(6):706-710.
 47. Loddenkemper T, Cosmo G, Kotagal P, Haut J, Klaas P, Gupta A, Lachhwani DK, Bingaman W, Wyllie E: Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. *Neurosurgery* 2009;64(2):328-337.
 48. Battaglia D, Veggiotti P, Lettori D, Tamburrini G, Tartaglione T, Graziano A, Veredice C, Sacco A, Chieffo D, Pecoraro A: Functional hemispherectomy in children with epilepsy and CSWS due to unilateral early brain injury including thalamus: sudden recovery of CSWS. *Epilepsy research* 2009;87(2):290-298.
 49. Jeong A, Strahle J, Vellimana AK, Limbrick Jr DD, Smyth MD, Bertrand M: Hemispherotomy in children with electrical status epilepticus of sleep. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2017;19(1):56-62.
 50. Parker APJ, Polkey CE, Binnie CD, Madigan C, Ferrie CD, Robinson RO: Vagal Nerve Stimulation in Epileptic Encephalopathies. *Pediatrics* 1999; 103(4):778-782.
 51. Aicardi J: Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999;103(4):821-822.
 52. Carosella CM, Greiner HM, Byars AW, Arthur TM, Leach JL, Turner M, Holland KD, Mangano FT, Arya R: Vagus Nerve Stimulation for Electrographic Status Epilepticus in Slow-Wave Sleep. *Pediatric neurology* 2016; 60:66-70.
 53. Faria P, Fregni F, Sebastião F, Dias AI, Leal A: Feasibility of focal transcranial DC polarization with simultaneous EEG recording: Preliminary assessment in healthy subjects and human epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 25(3):417-425.
 54. Pera MC, Brazzo D, Altieri N, Balottin U, Veggiotti P: Long-term evolution of neuropsychological competences in encephalopathy with status epilepticus during sleep: A variable prognosis. *Epilepsia* 2013;54(s7):77-85.
 55. Seegmüller C, Deonna T, Mayor Dubois C, Valenti-Hirsch MP, Hirsch E, Metz-Lutz MN, de Saint Martin A, Roulet-Perez E: Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2012; 53(6):1067-1076.
 56. Rousselle C, Revol M: Relations between cognitive functions and continuous spikes and waves during slow sleep. *Continuous spikes and waves during slow sleep* London: John Libbey 1995;123-133.

UP TO DATE ON ACOUSTIC SCHWANNOMAS AND THE ROLE OF AUDITORY EVOKED POTENTIALS. CASE REPORT

**GASNAȘ ALEXANDRU^{1, 2, 3}, LEAHU PAVEL^{1, 2, 4}, MATEI ALEXANDRU^{1, 2, 4},
CATERENIUC DANIELA^{1, 2, 3}, GROPPA STANISLAV^{1, 2, 3, 4, 5}**

¹*Emergency Institute of Medicine, Chisinau, Republica Moldova*

²*Medical and Pharmaceutical State University « Nicolae Testemitanu »*

³*Laboratory of Neurobiology and medical genetics*

⁴*Laboratory of Cerebrovascular diseases and Epilepsy*

⁵*National Center of Epilepsy from Moldova*

SUMMARY

Up to on acoustic schwannomas and the role of auditory evoked potentials. Case report.

In this article, we described 1 new case of acoustic schwannoma in our own practice. The patient provided informed consent. In addition, we reviewed 29 articles and tried to identify relevant associations, in particular with respect to the following key words.

Key words: vestibular schwannoma, acoustic neuroma, auditory evoked potentials, temporomandibular disorders, chronic pain, orofacial pain.

INTRODUCTION

Among retrolabyrinthine syndromes of tumoral etiology, acoustic neuroma ranks the most important place, being a benign tumor, but with malignant evolution [2].

Vestibular schwannomas, also known as acoustic neurinomas, are benign neoplasms of Schwann cell origin. These tumors, which constitute approximately 85% of all tumors in the region of the cerebellopontine angle (CPA), are located close to the facial, trigeminal and vestibulocochlear cranial nerves. [12]

The first observation of a tumor of the acoustic nerve was made during an autopsy in 1777 by Eduard Sandifort [15].

Approximately 6 to 16% of patients with trigeminal neuralgia symptoms present intracranial tumors, the most common being the vestibular schwannoma (acoustic neuroma). Some symptoms reported by patients include hearing loss, tinnitus, headaches, vertigo and trigeminal disturbances. [1, 13, 24].

Usually, all the symptoms are ipsilateral, only few cases of the vestibular schwannoma with contralateral facial pain were reported, the causative mechanism being most probably displacement and distortion of the brainstem and less probably compression of the contralateral trigeminal nerve in Meckel's cave by the large mass lesion [3].

Schwannomas that reach the trigeminal cranial nerve

are characterized by pain and facial numbness. This pain frequently resembles trigeminal neuralgia [14].

Trigeminal neuralgia is a symptom that may be present in vestibular schwannoma cases [28]. It is described by the International Association for the Study of Pain (2004) as 'unilateral facial pain, resembling an electric discharge, limited to one or more branches of the trigeminal nerve path'. The pain is triggered by ordinary sensorial stimuli such as washing the face, shaving, applying make up, drinking water, speaking, brushing the teeth, among others [7].

The vestibular signs, the effect on the trigeminal nerve, and the cerebellar and intracranial pressure signs may all become noticeable with tumor growth, thus enabling the delineation of a sequential and evolutionary pattern [27].

Matsuka, et al. listed the following symptoms related to vestibular schwannoma: hearing deficits (60 to 97%), tinnitus (50 to 66%), vestibular disturbances (46 to 59%), numbness or tingling of the face (33%), headaches (19 to 29%), dizziness (23%), Bell's palsy (17%), and trigeminal disturbances – hyperesthesia, paresthesia, and neuralgia (12 to 45%) [9].

In nearly all cases, asymmetric sensorineural hearing loss is the first symptom of vestibular schwannoma, but the degree of hearing loss is not always associated with the anatomical stage of the disease [13]. Loss of hearing before treatment was significantly influenced by the age of the patient but not by tumor size [24].

Some countries have as current protocol for diagnosis of cerebellopontine angle masses the clinical history, the audiometric evidence of sensorineural hearing loss that includes BAEP (particularly when asymmetric) and the contrast-enhanced MRI [13]. We applied in our clinic the same tools.

Evoked potentials have the advantages of being objective, often more sensitive than detailed neurological examination, and they can be recorded in patients who are anaesthetised or comatose [25].

✉ **Correspondence address:** Alexandru Gasnaș, MD
GSM: +373 69988856

e-mail: gasnas.alex@gmail.com

CASE REPORT

Man, aged 66, addresses to the neurologist with the following complaints that appeared almost 2 years ago: diffuse headache, pain in the right half of the face, focusing in the upper and lower alveolar region, numbness in the jaw region, burning sensation in the right half of the tongue, impaired hearing and tinnitus on the right, instability during walking. The pain decreased in intensity and frequency, during the last month. The pain triggers: shaving, brushing the teeth, but sometimes – even a slight touch induces pain.

The neurologic exam shows the following impairments: horizontal nystagmus at the right gaze, asymmetrical face House-Brackmann 3rd level on the right. Sensitivity - hy-paesthesia on the 2nd and 3rd cutaneous branch of the trigeminal nerve on the right. Impaired hearing and tinnitus on the right. Coordination tests performs incorrectly bilaterally. Ataxic gait. In Romberg position – unstable with right lateralization.

The performed brain MRI (Fig. 1) showed a volume formation at the ponto-cerebellar angle on the right [36x30x30mm], with the involvement of the trigeminal nerve and partial invasion of the acoustic meatus on the right, brainstem and right cerebellar pedicle compression.

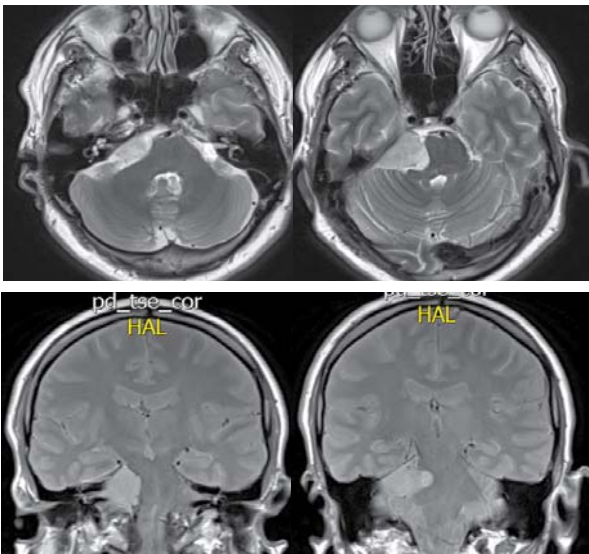


Fig. 1. The performed brain MRI.

Before resective surgery, we performed Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP) (Fig. 2), where we determined disorders of auditory evoked potentials [increasing latency the IIIrd wave and of the range I-V, I-III] on the right side, signifying an injury at the superior olives and inferior quadrigeminal colliculus.

The clinical diagnosis: Expansive process of the right ponto-cerebellar angle. Secondary right trigeminal neuralgia. Hearing loss on the right. Vestibular-atactic syndrome. Brainstem compression. Incipient occlusive hydrocephalus (IVth ventricle compression).

BAER - 2 Channel

Protocol / Run	Aud.Stim dB	I ms	III ms	V ms	I-V ms	I-III ms	III-V ms	Amp I μV	Amp V μV	Amp Ratio
L - Ear Rarefaction										
1.1 A1 - Cz	90nHL	1.7	3.6	5.0	3.3	2.1	1.1	0.08	0.43	0.18
1.2 A2 - Cz			3.7	6.6			2.9		0.21	
R - Ear Rarefaction										
1.1 A2 - Cz	90nHL	1.4	4.5	6.2	4.8	3.1	1.7	0.22	0.07	3.11
1.2 A1 - Cz			3.9							
L-R - Ear Rarefaction										
1.1 A2 - Cz	90nHL	0.2	-0.7	-1.3	-1.5	-1.0	-0.5	-0.15	0.36	-2.93
1.2 A1 - Cz			-0.2							

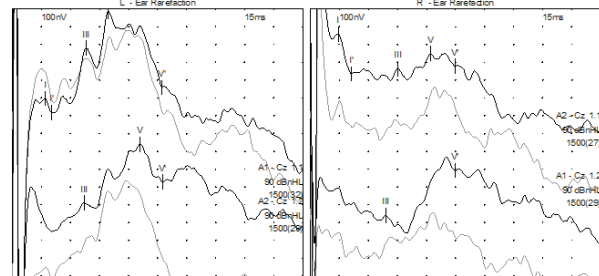


Fig.2. Pre-surgical Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP).

After tumor ablation, brain CT (Fig.3) showed in the right ponto-cerebellar region a bone defect, slightly pronounced edema and minor postoperative hematoma, together with pneumocephalus in the frontal region.

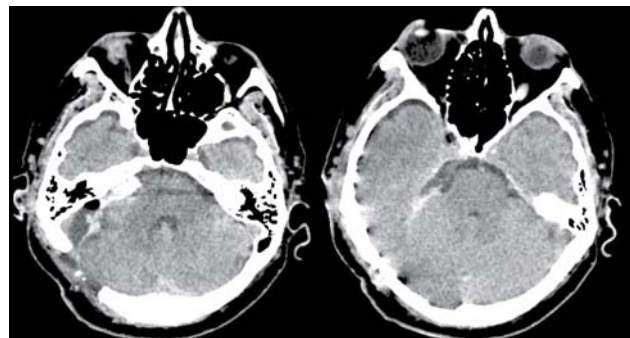


Fig.3. The performed brain CT.

The repeated after surgery Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP) (Fig. 4) showed increased latency of the range III-V.

BAER - 2 Channel

Protocol / Run	Aud.Stim dB	I ms	III ms	V ms	I-V ms	I-III ms	III-V ms	Amp I μV	Amp V μV	Amp Ratio
R - Ear Rarefaction										
1.1 A2 - Cz	90nHL	2.0	3.7	6.4	4.5	1.7	2.8	0.04	0.22	0.18
1.2 A1 - Cz			4.0	5.9			1.9		0.38	
L - Ear Rarefaction										
1.1 A1 - Cz	90nHL	1.7	4.0	5.7	4.0	2.4	1.7	0.06	0.07	0.94
1.2 A2 - Cz			3.8	6.5			2.7		0.12	
R-L - Ear Rarefaction										
1.1 A1 - Cz	90nHL	0.3	-0.4	0.7	0.4	-0.6	1.1	-0.02	0.16	-0.76
1.2 A2 - Cz			0.2	-0.6			-0.8		0.26	

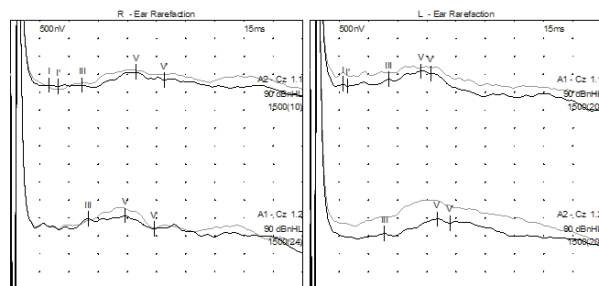


Fig.4. Pre-surgical Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP).

The histological conclusion of the brain tumour analysis: meningotheliomatous meningioma (Fig.5).

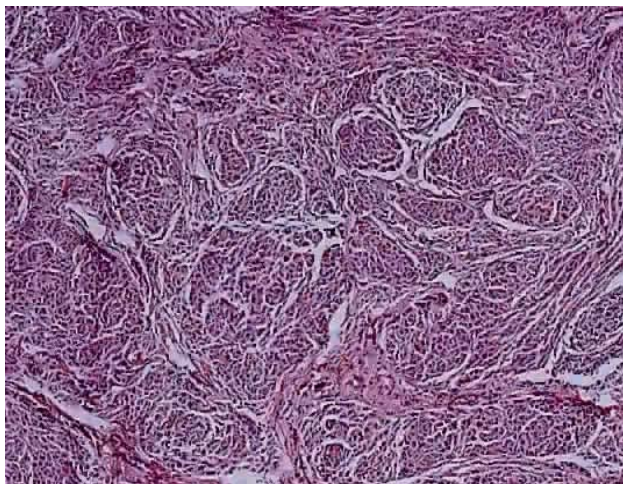


Fig.5. Meningotheliomatous meningioma (hematoxylin eosin staining).

CONCLUSIONS

Whereas loss of vestibular function in vestibular schwannoma tends to be more severe in large tumors, tumor size does not predict loss of quality of life as assessed by Dizziness Handicap Inventory (DHI). This may be explained by central compensation of vestibular deficits in long-standing large tumors. Furthermore, vertigo attacks seem to be more disruptive of quality of life than permanent unsteadiness/dizziness. Hence, even patients with small vestibular schwannoma should be recommended for treatment if they suffer from disabling vertigo attacks.

In nearly all cases, asymmetric sensorineural hearing loss is the first symptom of vestibular schwannoma. Tumor size is not proportional to the extent of hearing threshold and speech discrimination involvement.

Tumors that involve the trigeminal nerve are uncommon, but are an important cause of trigeminal neuralgia and myofascial pain. Because of the similar characteristics, the concomitant occurrence of myofascial and neuropathic pain makes the diagnosis difficult. The differential diagnosis between these types of pain is necessary for their correct management.

Magnetic resonance imaging and auditory evoked potentials are the modality of choice for definitive diagnosis.

DISCUSSIONS

The term acoustic neuroma defines a benign tumor of the Schwann cell neurilemma, which grows mostly in the lower vestibular nerve of the 8th cranial nerve. From 1991 on, vestibular schwannoma became the most appropriate term, representing the real situation for the majority of cases. Vestibular schwannomas are among the most commonly diagnosed tumors and account for approximately 6% of all brain tumors.

Of every 100 temporal bones selected and submitted to

post-mortem anatomy studies, one presents schwannoma on the vestibular nerve. The prevalence of this disorder, considering the current diagnosis conditions, was from 7 to 9 in 1,000,000 subjects in 1993 [23]. The incidence increased from 3.1 per million per year in 1976 to a peak of 22.8 cases per million per year in 2004, which was followed by a decrease to 19.4 cases per million per year in 2008 [18].

Schwannoma occurs slightly more often in women (59 to 62%), in the age range 20-60 years old. [2,8,13]). Research has shown that unilateral neuroma is not hereditary, and only one in 1,000 cases occurred in which mother and daughter suffered from the disorder [8]. Except in the unquestionably dominantly inherited cases of schwannoma that present as part of the complex of neurofibromatosis type 2 (NF2) [13]. While schwannomas can be present on any of the cranial nerves (except the optic), the classic finding in NF2 is of bilateral vestibular schwannomas [19].

Knowledge of the embryonic development of CN VIII constitutes the foundation of pathogenetic studies that have, on the one hand, provided an understanding of the underlying mechanisms of formation of these nerve tumors and, on the other, shown why of all the cranial nerves, the eighth pair is affected. The most widely accepted hypothesis is the embryonic theory of opposing distal and peripheral fibers that meet at the level of the internal auditory canal to give rise to the vestibulocochlear nerve [13].

Several studies have attempted to find an association between mobile phone use and the incidence of vestibular schwannoma. A multicenter European case-control study found no increase in the incidence rate of this tumor, nor did an investigation carried out between 2000 and 2004 in Japan. Therefore, there is currently no evidence confirming that cellular phone use could increase the incidence of vestibular schwannoma [17, 20].

The afferent root of the trigeminal nerve, which links the Gasserian Ganglion and the pons, may be a site for schwannomas, with the tumor growing in the cerebellopontine angle [21].

Facial pain caused by tumors is often related to neurological abnormalities such as: a) sensory changes, b) loss of reflexes, and c) constant pain. Nevertheless, these neurological symptoms may be misdiagnosed or wrongly interpreted in some cases [9]. In older patients, vestibular schwannoma can be mistaken for labyrinthine hydrops or vascular dysfunction, and this can be an important cause of diagnostic delays [13].

The differential diagnosis between myofascial and neuropathic pain is important, as both may present similar characteristics, while being of different origin, and demanding special treatment approaches [1].

MRI is more advantageous as compared to CT scans and to any other imaging technique when identifying lesions in the trigeminal nerve path, and it is considered the technique of choice in the diagnosis of vestibular schwannomas [4]. Considering that 10% of trigeminal neuralgias are caused by intracranial tumors – MRI, as well as a multidisciplinary assessment, are probably the greatest tools in differentiating the two possible sources of pain as

well as otologic and neurological symptoms [28]. Gadolinium contrast-enhanced MRI has nearly 100% reliability, even for small tumors. Schwannomas exhibit intermediate signal intensity on T1 and marked enhancement during the contrast phase. On T2-weighted images, the tumor may not be visible or may present as signal suppression. T2 sequences are also useful for assessment of the relationship between the tumor and the internal auditory canal, inner ear, and adjacent cranial nerve pairs [13].

Auditory stimulation records a sequence of five peaks are usually recorded from an electrode placed over the vertex, and referenced to the ipsilateral mastoid. The compound action potential in the distal portion of the eighth nerve elicits wave I, while the proximal portion of the nerve, along with a contribution from the ipsilateral cochlear nucleus, generates wave II. Wave III is generated within the lower pons and probably represents multiple generators as the signal passes from the ipsilateral cochlear nucleus to the ipsilateral superior olivary complex and, via the trapezoid body, to the superior olives contralaterally. The fibre tracts and nuclei responsible for the IV/V complex include the lateral lemniscus and contralateral inferior colliculus in the lower midbrain [25].

A wave V latency prolongation of 1.0 milliseconds or amplitude decrement of greater than 50% is arbitrarily considered the point when damage to hearing occurs. [10]. More than 30 years ago, some authors have suggested that a latency prolongation of as little as 0.5 milliseconds of the wave V is significant [5], whereas others have suggested that hearing loss occurs only when wave V is completely lost [16]. Still others have noted wave V amplitude to be a more sensitive predictor of hearing loss than latency. Waves I and III have also been used to monitor CNVIII function. [6].

Brainstem auditory evoked potential (BAEP) could also be used like intraoperative monitoring (IOM), to reduce the probability of hearing loss during cerebellopontine angle surgery [10].

Most investigators, however, have empirically used a 1.0-millisecond prolongation and greater than 50% decrease in amplitude of the wave V as the criteria at which the surgeon is warned of impending damage to CNVIII [26].

The debate continues as to what is the critical change in BAEP beyond which hearing impairment occurs. It has been suggested that no single value can be used to either predict when hearing will be preserved or lost, and a "sliding scale" approach should be used. Each incremental increase in the wave V latency incrementally increases the risk to hearing [11].

Patients who have wave I, III, and V present are more likely (80%) to have preserved hearing function than those patients who have a wave I and/or V recordable (30%) [25].

The clinical utility of evoked potentials (EPs) in detecting the localization of the brain tumor is based on their ability to demonstrate abnormal sensory system conduction, when the history and/or neurological examination is equivocal, reveal subclinical involvement of a sensory

system ("silent" lesions), particularly when demyelination is suggested by symptoms and/or signs in another area of the central nervous system, help define the anatomic distribution and give some insight into pathophysiology of a disease process and monitor changes in a patient's neurological status [25].

BAEPs assess conduction through the lower brainstem auditory pathways which are not readily accessible to other testing procedures [25].

Neurosurgical intervention remains the main step in the effective management of vestibular schwannomas [29]. However, the intervention is associated with potential risks including hearing loss, facial nerve palsy, brainstem/cerebellar injury, cerebrospinal fluid fistula, hydrocephalus, meningitis as well as with general risks associated with microsurgery and anesthesia [22].

Being a tumor with a very serious prognosis, acoustic neuroma needs to be diagnosed in very early stages, when it can be surgically removed [2]. Early diagnosis of vestibular schwannoma is essential to disease prognosis. Physicians must be able to recognize suggestive clinical signs, and the index of suspicion should be particularly high in patients just past the age of 40. Vestibular schwannoma must be ruled out in all patients presenting with sensorineural hearing loss, particularly when the hearing loss is asymmetric [13].

BIBLIOGRAPHY

1. Bisi M.A., Selaimen C.M.P., Chaves K.D. Vestibular schwannoma (acoustic neuroma) mimicking temporomandibular disorders: a case report. *Journal of Applied Oral Science*, 2006; 14(6): 476-481.
2. Corneliu T., Miorița T., Iolanda V. Sindroame retrolabirintice de cauză tumorală – neurinomul acustic. *RMJ*, 2015; LXII (4): 363-366.
3. Eftekhari B., Gheini M., Ghodsi M. Vestibular schwannoma with contralateral facial pain - case report. *BMC Neurology*, 2003; 3:2.
4. Goh B.T., Poon C.Y., Peck R.H.L. The importance of routine magnetic resonance imaging in trigeminal neuralgia diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 2001; 92: 424-429.
5. Grundy B.L., Jannetta P.J., Procopio P.T. Intraoperative monitoring of brain-stem auditory evoked potentials. *J Neurosurg*, 1982; 57: 674-681.
6. Hatayama T., Moller A.R. Correlation between latency and amplitude of peak V in the brainstem auditory evoked potentials: intraoperative recordings in microvascular decompression operations. *Acta Neurochir*, 1998; 140: 681-687.
7. Headache Classification Subcommittee of the IHS. The International Classification of Headache Disorders Second Edition. *Cephalalgia*, 2004; 24: 126-7.
8. Hill D., Linet M., Back P. Meningioma and schwannoma risk in adults in relation to family history of cancer. *Neuro-oncol.*, 2004; 6: 274-81.
9. Matsuka Y., Fort E., Merrill R. Trigeminal neuralgia due to an acoustic neurinoma in cerebellopontine angle. *J Orolfac Pain.*, 2000; 14: 147-151.
10. Michael L.J., Aatif M.H. Brainstem auditory evoked potential monitoring. *Neurology*, 2005; 65(10): 1551-1555.

11. Moller A.R. Monitoring and mapping the cranial nerves and the brain-stem. In: Deletis, V, Shils JL, eds. *Neurophysiology in neurosurgery*. Amsterdam: Academic Press. 2002; 291–318.
12. Nonaka Y., Fukushima T., Watanabe K. Contemporary surgical management of vestibular schwannomas: analysis of complications and lessons learned over the past decade. *Neurosurgery*, 2012; [Epub ahead of print].
13. Pinna M.H., Bento R.F., Neto R.V. Vestibular schwannoma: 825 cases from a 25-year experience. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 2012; 16(4): 466-475.
14. Plum F., Posner J.B. Intracranial neoplasms, CNS complications of cancer, and states of altered intracranial pressure. In: Andreoli TE, Benett JC, Carpenter CCJ, Plum F. *Cecil essentials of medicine*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1997; 888-897.
15. Sandifort E., Eryck P., Vygh D. *Observationes anatomicae-pathologicae*, 1777.
16. Schlake H.P., Milewski C., Goldbrunner R.H., et al. Combined intra-operative monitoring of hearing by means of auditory brainstem responses (ABR) and transtympanic electrocochleography (ECochG) during surgery of intra- and extrameatal acoustic neurinomas. *Acta Neurochir.*, 2001; 143: 985–996.
17. Schoemaker M.J., Swerdlow A.J., Ahlbom A. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the interphone case-control study in five North European countries. *BR J Cancer*, 2005; 93(7): 842-848.
18. Stangerup S.E., Tos M., Thomsen J. True incidence of vestibular schwannoma? *Neurosurgery*, 2010; 67(5): 1335-1340.
19. Stivaros S.M., Stemmer-Rachamimov A.O., Alston R. Multiple synchronous sites of origin of vestibular schwannomas in neurofibromatosis Type 2. *J Med Genet.*, 2015; 52(8): 557-562.
20. Takebayashi T., Akiba S., Kikuchi Y. Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Occup Environ Med*, 2006; 63(12): 802-807.
21. Tierney L.M. Junior. *Current medical diagnosis and treatment*. United States: Mc Graw Hill, 2004; 43.
22. Tonn J.C., Schlake H.P., Goldbrun N. Acoustic neuroma surgery as an interdisciplinary approach: a neurosurgical series of 508 patients. *J. Neurol. Neurosurg, Psychiatr*, 2000; 69: 161–166.
23. Tos M., Charabi S., Thomsen J.C. Acoustic neurinomas in Denmark: incidence and therapeutic strategies. *Ugeskr Laeg.*, 1993; 155: 445-449.
24. Wagner J.N., Glaser M., Wowra B. Vestibular Function and Quality of Life in Vestibular Schwannoma: Does Size Matter? *Frontiers in Neurology*, 2011; 2: 55.
25. Walsh P., Kane N., Butler S. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005; 76 (2): 16-22.
26. Watanabe E., Schramm J., Strauss C. Neurophysiologic monitoring in posterior fossa surgery. II. BAEP-waves I and V and preservation of hearing. *Acta Neurochir*, 1989; 98: 118–128.
27. Wood S. Aetiology, signs, symptoms and treatment of trigeminal neuralgia. *Nurs Times*, 2004; 100: 36-9.
28. Yang J, Simonson TM, Ruprecht A, Meng D, Vincent SD, Yuh WTC. Magnetic resonance imaging used to assess patients with trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 1996; 81: 343-350.
29. You Y.-P., Zhang J.-X., Lu A.-L. Vestibular Schwannoma Surgical Treatment. *CNS Neurosci Ther*, 2013; 19: 289–293.

MYASTHENIA GRAVIS – LAMBERT-EATON OVERLAP SYNDROME. LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

ALEXANDRU GASNAȘ^{1, 2, 3}, ION PÎRȚAC^{1, 2, 5}, DANIELA CATERENIUC^{1, 2, 3},
STANISLAV GROPPA^{1, 2, 3, 4}

¹Emergency Institute of Medicine, Chisinau, Republica Moldova

²Medical and Pharmaceutical State University «Nicolae Testemitanu»

³Laboratory of Neurobiology and medical genetics

⁴National Center of Epilepsy from Moldova

⁵Laboratory of Cerebrovascular diseases and Epilepsy

SUMMARY

Myasthenia gravis – Lambert-Eaton overlap syndrome. Literature review and case report.

In this article, we described 1 new case of Myasthenia Gravis – Lambert Eaton overlap syndrome in our own practice. The patient provided informed consent. In addition, we reviewed 22 articles and tried to identify relevant associations, with respect to differential diagnosis, pathogenesis and functional investigations.

Key words: Myasthenia Gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome, paraneoplastic syndrome, overlap syndrome, neuromuscular junction etc.

INTRODUCTION

The disorders of the neuromuscular junction can be classified into presynaptic and postsynaptic disorders such as Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) and myasthenia gravis (MG), respectively. These two groups are relatively common and distinct but a mixed and atypical pattern of these disorders (overlap myasthenic syndrome) also occurs [11, 15, 21].

Although there has been controversy about the coexistence of the two syndromes in the same patient, several case reports in the past 35 years have described this rare association [6].

Myasthenia gravis is an acquired postsynaptic disorder at the neuromuscular junction affecting acetylcholine receptors which are destroyed by an autoimmune process confirmed by the presence of acetylcholine receptor antibodies and a more recently identified anti muscle specific kinase antibodies [13,16].

An elevated anti-AChR antibody titer is generally specific to MG patients, but a previous report argued that seropositivity of this antibody may represent a nonpathogenic epiphenomenon or a false-positive response. However, the anti-AChR antibody titers in seropositive LEMS patients were reportedly low (0.88-3.03 nM) and the only significant in-creses were in those with lung carcinomas [9,19].

Paraneoplastic neurological syndrome (PNS) is the re-

mote neurological manifestation of a malignancy that is not caused by the tumour mass or by its metastasis. These are very rare, occurring in less than 0.01% of patients with cancer, and include Lambert–Eaton myasthenic syndrome, limbic encephalitis, subacute cerebellar ataxia, opsoclonus-myoclonus, Stiff–Person Syndrome, retinopathies, chronic gastrointestinal pseudo-obstruction, and sensory neuropathy [4]. Most PNS appear months or years before the underlying cancer becomes clinically evident and consist of isolated and often well-recognized neurological syndromes, which can coexist and sometimes overlap [7].

Lambert Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is also a neuromuscular junction disorder, about 20 times less common than myasthenia gravis [16], characterized by a presynaptic acetylcholine release deficit due to antibodies against the voltage gated calcium channels of the P/Q type, and it shares many clinical features with myasthenia gravis [6].

Although the clinical presentations do overlap the frequency of symptoms vary. In a report by Wirth et al comparing 101 patients with MG and 38 patients with LEMS bulbar involvement was 59% in MG patients compared to 5% in LEMS patients. Limb weakness was more frequent in LEMS being 95% as opposed to 12% in MG when patients first presented [22].

One important clinical clue is the diminished tendon reflexes found in LEMS, but not in MG. Still, clinical evaluation alone is often not sufficient for distinguishing MG from LEMS.

Originally, repetitive nerve stimulation testes were the principal means of distinguishing the two disorders [17].

The electrophysiological criteria for the diagnosis of Myasthenia Gravis and LEMS as established by the are a reproducible 10% decrement in amplitude when comparing the first to the fourth or fifth stimulus provided that anticholinesterase medication is withheld 12 hours prior to testing and the frequency of stimulation is between 2 and 5Hz, for MG and a reproducible post exercise increase

in amplitude of at least 100% as compared to baseline pre-exercise values for LEMS [2].

The development of assays for antibodies to voltage-gated calcium channels (in LEMS) provided immunological criteria for these diagnoses [17].

Acetylcholine receptor antibodies are present 86% of patients with generalized MG and only 71% in ocular MG, but acetylcholine receptor antibodies have been described in 5% to 13% of patients with LEMS too. In patients who are negative for acetylcholine receptor antibodies more recent studies have confirmed muscle specific kinase antibodies contribute to the development of myasthenia gravis (MuSK) [1].

Approximately 90% of patients with LEMS are positive for the antibodies against the voltage gated calcium channels of the P/Q type. [13, 16].

CASE REPORT

Woman, aged 54, addresses the neurologist with the following complaints persisting 3 weeks already, with gradient increase of the severity of symptoms: inferior proximal limb muscle weakness, postural instability, dry mouth, transient dizziness, in association with trouble swallowing and maintaining the vertical position of the head, which improves after rest.

She reported no previous similar symptoms. On physical examination: no pathological data.

Anamnesis: she mentions left kidney nephrectomy in 2011 due to an oncogene cause, but cannot provide medical data to prove the statement, together with secondary drug controlled hypertension.

The neurologic status presents: dysphonia, dysphagia, inferior flaccid moderate paraparesis, diminished deep patellar and achillean reflexes, Romberg position instability.

This case didn't present a clear-cut paraneoplastic syndrome or myasthenia gravis.

The muscles weakness and the autonomic dysfunction, together with the diminished deep tendon reflexes, suggested the diagnosis of LEMS more than MG, but the associated bulbar and neck muscle weakness syndrome didn't fit this diagnosis.

The performed EKG, blood and urine general and biochemical analyses showed no evident peculiarities.

Compound muscle action potentials was recorded from abductor digiti minimi (ADM) and abductor pollice brevis (APB) muscles after repetitive stimulation of median and ulnar nerves showing a decrement of 13%, from the 1st to the 5th stimulation (common result for both medical entities) (Fig.1). The following 40 Hz stimulation, showed no incremental response to stimulation (therefore, LEMS – not confirmed electrophysiologically).

The depicted amount of anti-Ach antibodies 46,1 nmol/L (norme: < 0.25 nmol/L), turned the balance towards myasthenia gravis.

The anti-MuSK antibodies 0.01 nmol/l (norme: < 0.06 nmol/l), anti Ca channels N type 5.11 (norme: < 40index), anti Ca channels PQ type 2.6 pmol/l (norme: < 10 pmol/l).

The patient started treatment with Pyridostigmine,

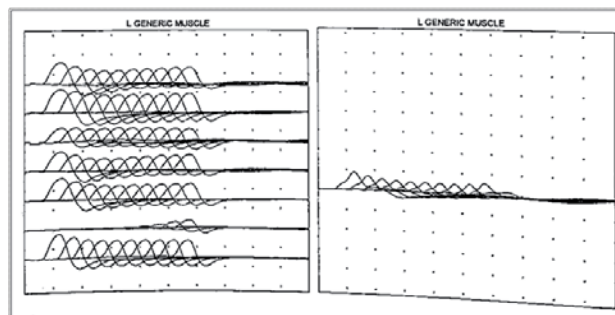


Fig.1. Compound muscle action potentials recorded from abductor digiti minimi (ADM) and abductor pollice brevis (APB) muscles after repetitive stimulation of median and ulnar nerves. A decrement of 13% is seen from the 1st to the 5th stimulation (common result for both medical entities).

120 mg 3 times a day. The symptoms started diminishing since the next day. After 5 weeks of remission of symptoms, we lowered the dose till 60 mg twice a day, dose that she maintains for 6 months already, being symptoms free.

DISCUSSIONS

This patient fulfilled both the diagnoses of MG and LEMS as outlined by the American Association of Electrodiagnostic medicine [2].

Myasthenia gravis (MG) together with Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in the same patient is rarely described [3,8,10,13,18].

It is difficult to prove the coexistence of the two diseases, but it has been demonstrated by some authors by performing anti-AChR and anti-VGCC antibody tests or pathological and microphysiological explorations [8].

Because of their overlapping clinical symptoms, many cases of LEMS may be misdiagnosed as MG. Patients with LEMS tend to have more lower-extremity weakness, and MG patients have more oculobulbar symptoms, although there is considerable overlap. [6]. It is difficult to distinguish MG from LEMS with only clinical manifestations, but some features may be helpful. Patients with LEMS tend to exhibit proximal leg weakness, autonomic dysfunction, and absent or decreased deep-tendon reflexes, but with posttetanic potentiation upon clinical testing, whereas patients with MG present with more oculobulbar symptoms and fewer autonomic changes than LEMS patients [8].

If myasthenia gravis is suspected, AChR anti-body should be checked first. In generalized myasthenia, this is positive in 80–85% of patients. If the AChR antibodies are negative, MuSK antibodies should be tested as these are present in 5–8% of patients [16].

A more recent discovery are the antibodies against identified antigenic target, Lrp4 (~5 %). While anti-AChR and anti-Lrp4 antibodies are mutually exclusive in MG, double seropositive cases occur for both anti-AChR or anti-Lrp4 and anti-MuSK antibodies [5].

There have been several cases of establishing the immunological basis of combined MG and LEMS with positive anti-AChR and anti-VG-CC antibody tests; none of these

Criteria	MYASTHENIA GRAVIS	LAMBERT-EATON SYNDROME
Definition	Immune-mediated diseases, humoral, acquired.	
Pathogenetic mechanism	Reduction of the transmission of nerve impulses to the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction.	Reduction of the transmission of nerve impulses from the presynaptic membrane of the neuromuscular junction.
Pathophysiology	<ul style="list-style-type: none"> • T-helper cells (activated in the thymus) stimulates the abnormal production of Ach receptor antibodies. • They interact with α-subunits of the receptors on the postsynaptic membrane. 	<ul style="list-style-type: none"> • The pathology is caused by the formation of antibodies against voltage-gated calcium channels (a nerve cell membrane protein).
Genetic susceptibility	<ul style="list-style-type: none"> • human leukocyte antigen (HLA) • DRB1*03, DQA1*0501, DQB1*0201 	<ul style="list-style-type: none"> • human leukocyte antigen (HLA) • B8-DR3 (65% de NT-LEMS)
Clinical pattern	Weakness and fatigue in skeletal muscles.	
Early signs	Eyelid ptosis and diplopia	<ul style="list-style-type: none"> • eyelid ptosis – very rare, but possible sign • cerebellar ataxia (anti-calcium receptor antibodies on cerebellar granule cells)
Statistics	<ul style="list-style-type: none"> • 15% – ocular myasthenia; • 85% – the generalized form. 	<ul style="list-style-type: none"> • it is often initially misdiagnosed with the generalized form of myasthenia !!! • 50-60 % – manifest as paraneoplastic syndrome (most commonly – small cell lung carcinoma) • 40-50 % – no tumor process detected.
		N.B.! Typically, neurological manifestations occur 2 years before the radiological appearance of the carcinoma, sometimes even more than five years.
Age	All ages, from children to elderly	<ul style="list-style-type: none"> • usually after the age of 30 (the median – 60 years) • very rarely in children and adolescents
Incidence	Bimodal <ul style="list-style-type: none"> • 1st peak – up to 40 years (women) • 2nd peak – after 60 years (men) 	Bimodal <ul style="list-style-type: none"> • 1st peak – around the age of 35 years • 2nd peak – around the age of 60 years
Prevalence	100 cases per 1 million population	3.42 cases per 1 million population
Gender	Women vs men 2: 1	Women vs Men 1: 2
Mainly affected muscles	<ul style="list-style-type: none"> • Ocular form – levator palpebrae and extraocular muscles; • The generalized form – limb muscles initially proximal, later distal and initially the upper limbs – subsequently lower ones. <ul style="list-style-type: none"> o facial muscles (lower floor) – typical «smirk»; o bulbar muscles – swallowing disorders; o axial muscles (rare) – neck muscles («falling head»); o breathing muscles – respiratory disorders 	<ul style="list-style-type: none"> • proximal limbs muscles mainly (80%), then – distal • lower limbs muscles – initially, later – upper limbs, facial, bulbar (5-80%), ocular muscles (0-80%).
Deep tendon reflexes	Preserved / slightly reduced	Reduced / absent (But! come back after exertion)
Muscle strength	Decreases in repetitive exercises	40% – rises in repetitive exercises / « <i>post-exercise facilitation</i> »
Autonomous disorders	Absent	<ul style="list-style-type: none"> • Dry mouth • Hypohydrosis • Hypolacrimation • Constipation • View disorders • Sexual impotence
Trigger factors	<ul style="list-style-type: none"> • infections • stress – physical (including thymectomy for MG) or psycho-emotional • first trimester of pregnancy • some medication • live or attenuated vaccines • thyroid pathology 	

Prognostic	<ul style="list-style-type: none"> Ocular form – benign, but disabling as an aesthetic effect if refractory. Myasthenia with childhood onset – good prognosis, in most cases a spontaneous remission. Generalized myasthenia onset – poor outcome, with the possibility of early myasthenic crisis. 	<ul style="list-style-type: none"> Difficult to predict, it depends on the presence and type of cancer; More favorable than the MG, as rarely affects the vital muscles and do not develop myasthenic crisis or severe respiratory disorders.
Mortality	• 3-5% (aspiration due to insufficient bulbar muscles / asphyxia in myasthenic crisis with severe acute respiratory muscles failure)	• Cause – malignancy itself and NOT myasthenia.
Investigations	<ul style="list-style-type: none"> Chest radiography – thymic hyperplasia (85%), 10% – thymoma. The remaining 15% – thymic atrophy. Chest CT Chest MRI 	<i>Before:</i> <ul style="list-style-type: none"> Chest radiography repeated every 3 months Bronchoscopy repeated every 6 months For 5 years in male smokers! <i>Acum:</i> <ul style="list-style-type: none"> Chest CT and over 3-6 months – repeatedly; PET scan over 6 months if negative CT.
Confirmatory tests	<ul style="list-style-type: none"> immunoprecipitation assay (antibodies against Ach receptors) radioimmunoassay (antibodies against the membrane protein of voltage-gated calcium channels) 	
Expected results	<ul style="list-style-type: none"> antibodies against Ach receptors – detectable in 80-95% cases of generalized myasthenia form and 45-50% cases of the ocular form; About 20% of patients were seronegative, 50% – antibodies against MuSK (muscle-specific tyrosine kinase, post-synaptic protein). N.B.! most often in bulbar and refractory myasthenia. 	<ul style="list-style-type: none"> antibodies against the membrane protein of voltage-gated calcium channels – detectable in 90-100% cases of paraneoplastic LEMS, and 80-90% in LEMS cases without detected carcinoma. About 10-15% – were seronegative, including other antibodies were detected – anti-synaptotagmin, anti-SOX1, etc. (not statistically significant)
	N.B.! The absolute number of antibodies – does not correlate with the severity of disease, but in 90% of cases – there is a correlation in dynamics.	N.B.! Weak positive values can be detected in frequent blood donors, patients with rheumatoid arthritis or Systemic Lupus Erythematosus.
Confirmatory test	3 Hz repetitive stimulation (1-5 Hz)	
Expected results	<ul style="list-style-type: none"> response with a decrement more than 9 %, from the first stimulation to the 4th – 5th. The nerves typically tested – ulnar, radial, accessory, facial. 	<ul style="list-style-type: none"> response with a decrement more than 10 %, at low frequency; response with an increment of 100% or more, after several repetitions or high frequency (50Hz, 100% specificity, 84-96% sensitivity)
Confirmatory test	Electromyography single fiber – is it more sensitive?	
Expected results	Duration fluctuations in the nervous impulse conduction through the neuro-muscular junction, blocking the subsequent transmission of the impulse.	A number of studies from 2011 to present, show that this test, although more sensitive and easier to perform, does not differentiate eloquently MG of LEMS.
Confirmatory test	Tensilon test with i/v edrophonium (an acetylcholinesterase inhibitor)	
Expected results	<ul style="list-style-type: none"> The purpose – demonstrating the reversibility of muscular strength Required conditions – double-blind and placebo-controlled; Risks – bradycardia, cardiac arrest (prophylaxy atropine intake). 	• No therapeutic effect
Treatment	First line: <ul style="list-style-type: none"> anticholinesterase agents – Pyridostigmine 60-120 mg, each 3h Second line: <ul style="list-style-type: none"> thymectomy (whether radiological positive or patients <50 years with symptoms for more than 2 years), immunosuppressive therapy with Prednison (20-50 mg/day) and Azatioprine (2,5-3 mg/kg/day, then 1,5-2,5 mg/kg/day) / Micofenolat mofetil (1g *2/day) / Ciclosporine (2,5mg/kg/day) / Metotrexat 	First line: <ul style="list-style-type: none"> carcinoma resection (for paraneoplastic forms) 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) 10-20 mg, 2-4x/day – potassium channel blocker, indirectly increase the duration of the opening of calcium channels Second line: <ul style="list-style-type: none"> immunosuppressive therapy – NO, if it's a confirmed carcinoma. 4-aminopyridine + Pyridostigmine (start at 3x30 mg, max 6x60 mg/day) (symptomatic)

	Third line: <ul style="list-style-type: none"> • immunoglobulin i/v (2 g/kg, 2-5 days); • plasmapheresis (5 cycles over 10 days) New trials – tacrolimus, ciclofosamidă, rituximab, Ac monoclonali CD20	Third line: <ul style="list-style-type: none"> • immunosuppressive therapy with Prednison and Azatioprine, • immunoglobulin i/v; • plasmapheresis. New trials – cisplatinum, etoposide
Expected results	<ul style="list-style-type: none"> • After thymectomy – 30% remission (mostly women), 45% – positive dynamics. • Plasmapheresis – short-term improvement (mainly in myasthenic crisis). 	<ul style="list-style-type: none"> • After carcinoma resection – temporary relief.

Fig.2. *Differential diagnosis of Myasthenia Gravis and Lambert Eaton Myasthenic Syndrome.*

cases also had either thymoma or small-cell lung cancer [11].

Numerous cases of patients who present with clinical features similar to antibody-positive patients have been reported, yet upon serological testing, they remain antibody-negative, suggesting the likelihood of unknown antigenic targets or other yet undescribed immunological pathways that could be T cell-driven. Patients can harbor autoantibodies that target two different antigens, and some patient anti-bodies have been shown to recognize multiple epitopes of a single antigen [20].

LEMS is associated with malignancy, mainly SCLC, which is found in 50%–60% of patients with LEMS. LEMS is a rare condition, affecting 1 in 100 000 people, 50% of whom have a malignancy [14], usually small cell lung cancer, and rarely adenocarcinomas and lymphoproliferative disorders. But, this is not a diagnostic criterion only for LEMS, because 10–15% of myasthenia gravis patients have an associated thymoma and hence a CT scan of the chest should be performed in all patients, with or without serum antibodies [16].

Neurophysiological testing is an important tool for diagnosis in neuromuscular transmission disorders, even when clinical features may initially appear quite clear. The testing should not be limited to distal limb muscles because proximal limb muscles may be the only site where abnormalities can be found, as has tinon (mg/d) been suggested already by Young and Ozdemir [12].

In MG, compound muscle action potential (CMAP) amplitudes are rarely reduced, and decrement occurs at low and high rates of stimulation. In LEMS, CMAP amplitudes are reduced; decrement occurs at low rates of stimulation, but at high rates – voluntary maximal activation or repetitive nerve stimulation at 40 Hz [16], a several-fold increment occurs [6].

Anti-coantigens of AChR and VGCC sensitization may be initiated by molecular mimicry between a single viral or bacterial epitope and a small sequence region on AChRs and VGCCs, or by super-antigen activation of CD4+ T cells expressing a particular V β gene family of T-cell receptor and recognizing a limited set of auto-antigen epitopes. Activation of CD4+ T cells against even one epitope may be followed by spreading of the CD4+ response to the entire AChR or VGCC antigen [8,20] (**Fig.2**).

CONCLUSIONS

The cooccurrence of Myasthenia Gravis and LEMS has been previously described however there have been only a few reports. Because of their overlapping clinical symptoms, many cases of LEMS may be misdiagnosed as MG, and vice versa).

The exact mechanism underlying the coexistence of these two rare autoimmune diseases remains unclear.

As the field of antibody-mediated immune disorders continues to expand and as methodological practices improve, it is expected that the number of antibody-positive patients will rise and that new autoantigens will also be discovered.

REFERENCES

1. Abicht A., Lochmuller H. What's in the serum of seronegative MG and LEMS? *Neurology*, 2002; 59:1672-1673.
2. Faye Y., Dhlou T.A., Richard W.T. AAEM quality assurance committee. Practice parameter for Repetitive nerve stimulation and Single fiber EMG evaluation of adults with suspected MG or LEMS. *Muscle and Nerve Journal*, 2001; 24: 1236-1238.
3. Fettel M.R., Shin H.S., Penn A.S. Combined Eaton Lambert Myasthenic Syndrome and Myasthenia Gravis. *Neurology*, 1973; 28:398.
4. Honnorat J., Antoine J.C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*, 2007; 2: 22.
5. Huijbers M.G., Lipka A.F., Plomp J.J. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *J Intern Med*, 2014; 275:12-26.
6. Iqbal M., Connolly S., Langan Y. A case of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with possible myasthenia gravis. *Ir Med J*, 2012; 105 (6): 183-184.
7. Kidher E.S., Briceno N., Taghi A. An interesting collection of paraneoplastic syndromes in a patient with a malignant thymoma. *BMJ Case Reports*, 2012; 2: 12-14.
8. Kim J.A., Lim Y.M., Jang E.H. A Patient with Coexisting Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 2012; 8(3): 235-237.
9. Lee J.H., Shin H.Y., Kim S.M. A Case of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome with Small-Cell Lung Cancer and Transient Increase in Anti-Acetylcholine-Receptor-Binding Antibody Titer. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 2012; 8(4): 305-307

10. Newsom D.J., Leys K., Vincent A. Immunological evidence for the coexistence of the Lambert Eaton Myasthenia Syndrome and Myasthenia Gravis in two patients. *J. Neurol Neurosurg and Psychiatry*, 1991; 54:452-453.
11. Oh S.J., Sher E. MG and LEMS overlap syndrome: case report with electrophysiological and immunological evidence. *Clin Neurophysiol*, 2005; 116: 1167-1171.
12. Ozdemir C., Young R.R. Electrical testing in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*, 1971; 183: 287-302.
13. Patel V.B., Bill P.L.A., Bhigjee A.I. Possible myasthenia and LEMS in the same patient: case report and review of the literature. *African Journal of Neurological Sciences*, 2004; 23 (2): 46-50.
14. Petty R. Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Pract Neurol*, 2007; 7: 265-267.
15. Roohi F., Smith P.R., Bergman M. A diagnostic and management dilemma: combined paraneoplastic myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting as acute respiratory failure. *Neurologist*, 2006; 12: 322-326.
16. Saiju J., Stuart V., Daniel L. The bare essentials: Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders. *Pract Neurol*, 2009; 9(6): 364-371.
17. Sha S.J., Layzer R.B. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the same patient. *Muscle Nerve*, 2007; 36: 115-117.
18. Shin J.O., Donald S.D., Ronald J.B. Overlap myasthenia syndrome: combined myasthenia gravis and Eaton Lambert syndrome. *Neurology*, 1987; 37:141-144.
19. Sidnev D.V., Karganov M.Y., Shcherbakova N.I., et al. Antibodies to acetylcholine receptors in patients with different clinical forms of myasthenia and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurosci Behav Physiol*, 2007; 37: 129-131.
20. Sinmaz N., Nguyen T., Tea F. Mapping autoantigen epitopes: molecular insights into autoantibody-associated disorders of the nervous system. *Journal of Neuroinflammation*, 2016; 13(1): 219.
21. Taphoorn M.J.B., Duijn H.V., Wolters T.E.Ch. A neuromuscular transmission disorder: combined myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome in one patient. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 1989; 52(5): 684-685.
22. Wirth P.W., Sotodeh M., Nijnius M. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; (73): 766-768.

PERSISTENT MIGRAINE AURA WITHOUT INFARCTION. CASE REPORT

ALEXANDRU GASNAȘ^{1, 2, 3}, DANIELA CATERENIUC^{1, 2, 3}, STANISLAV GROPPA^{1, 2, 3, 4}

¹*Emergency Institute of Medicine, Chisinau, Republica Moldova*

²*Medical and Pharmaceutical State University « Nicolae Testemitanu »*

³*Laboratory of Neurobiology and medical genetics*

⁴*National Center of Epilepsy from Moldova*

SUMMARY

Persistent migraine aura without infarction. Case report

In this article, we described 1 new case of Persistent migraine aura in our own practice. The patient provided informed consent. In addition, we reviewed 37 articles and tried to identify relevant associations, in particular with respect to pathogeny, functional investigations and treatment.

Key words: persistent migraine aura without infarction, migraine, headache.

DEFINITIONS AND CLASSIFICATION

Migraine is a common etiology of headache that causes functional disability. A migraine aura can be defined as a neurological disturbance that emerges prior to or during the appearance of a migraine headache. [4]

The second edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) divided migraine into various subtypes. [9]

The persistent migraine aura without infarction, is an example of the rare end of the migraine spectrum [13] and it is labeled as Complication of migraine (G 43.3). [9]

Persistent migraine aura without infarction is a rare but well documented condition. [25] This is also referred as 'persistent aura without infarction' [10, 25, 29]. It is often bilateral and may last for months or years. [9] It is defined as an aura that lasts longer than 1 week in absence of radiographic evidence of infarction and is not attributed to another disorder.

The 3rd beta-version of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-III), adjusted the criteria for Persistent migraine aura without infarction in the following way: typical previous auras (as described above) except that one or more aura symptoms persists for more than 1 week with neuro-imaging showing no evidence of infarction.

In migraines with aura (MA), the aura is a most interesting phenomenon. About 20% of migraineurs experience MA, of which 99% is visual. [13, 32]

That said, migraine auras are recurrent attacks of reversible focal neurological symptoms that typically spread

in 5–20 minutes, and each symptom does not last more than 60 minutes. If these symptoms last longer, between 60 minutes and 1 week, they are called prolonged aura. If auras are intermittent, occurring twice a day for 5 or more consecutive days as a minimum, the patient is classified as exhibiting "aura status". [9]

There is a broad variation in age of onset of migraines with aura, with an average age of 30. The youngest patient reported was 9, and the oldest was 70 years of age. The majority of the patients were women. The wide variation in duration of symptoms makes it difficult to predict the prognosis and outcome of these symptoms. [6]

PATIENT AND METHODS

We describe a new case in our own practice and performed a systematic literature search identifying articles that report persistent or persistent visual aura symptoms. Search terms included "migraine" OR "visual" in combination with "aura", AND "persistent" OR "sustained." Furthermore, we conducted an additional search with the terms: "visual disturbance", "visual snow" in combination with "persistent" OR "sustained." There were no search limits considering language. This search led to 34 results. We also searched the reference lists of individual articles. Titles and abstracts of all studies retrieved were examined.

CASE REPORT

Woman, aged 24, addresses to the neurologist with the following complaints persisting 2 months already: headache, general weakness, fatigue, photopsia, bilateral view disorders, palpitations, hot flashes, shortness of breath, panic attacks, sleep disorders, impaired nasal breathing. At that time, the patient was 38 weeks pregnant. The onset of symptoms was at 30 weeks of pregnancy. She reported no previous similar symptoms.

On physical examination: no pathological data.

Allergy anamnesis: aggravated – perennial allergic rhinitis.

Neurologic status: no peculiarities, except coordination test – a slight left dysmetria. Paravertebral muscle spasm at the Th2 - Th12 level, bilaterally.

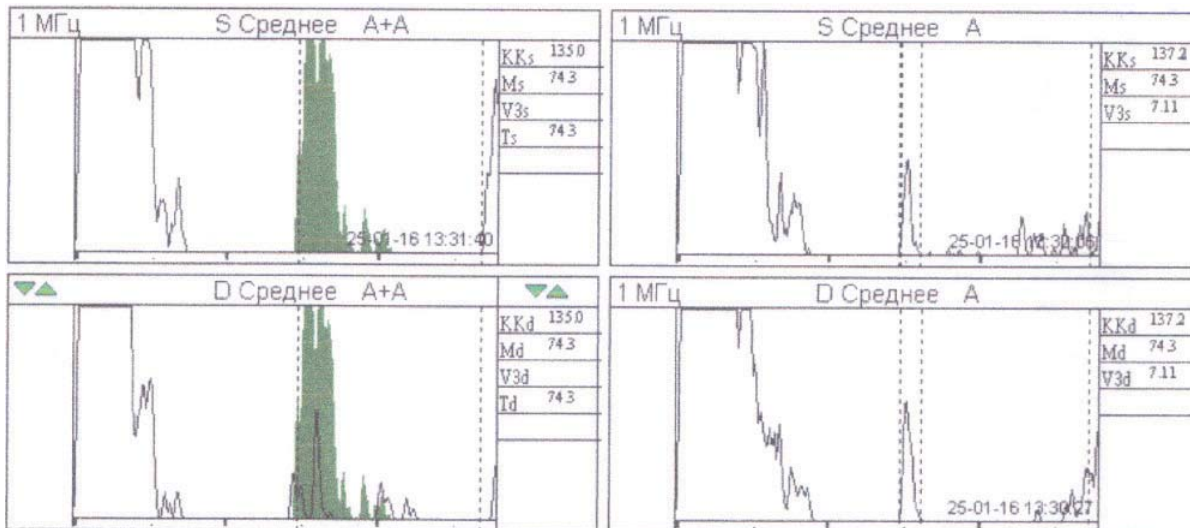


Fig.1. Echoencephalography results: clear signs of intracranial hypertension were not detected.

She performed an echoencephalography (Fig.1), which showed that clear signs of intracranial hypertension were not detected, but indirect signs of vascular disorders were present bilaterally.

At the doppler ultrasonography of the brachiocephalic vessels, the velocimetric parameters of the examined carotid vessels showed normal values. The small left vertebral artery was subcompensated velocimetrically. A vertebro-genic deformity of both vertebral arteries in the segment V2 was detected, with slight local hemodynamic impairment, together with a relative venous stasis (Fig.2).

Due to the visual impairment and the photopsia, she was also investigated through the eyeball ultrasonography (Fig. 3), the analysis of retinal ganglion cells (Fig.4, 5), the

optic nerve and retinal nerve fiber layer imaging (RNFL) (Fig. 6, 7, 8) – no changes at this level. Her visual acuity: 1,0 / 1,0.

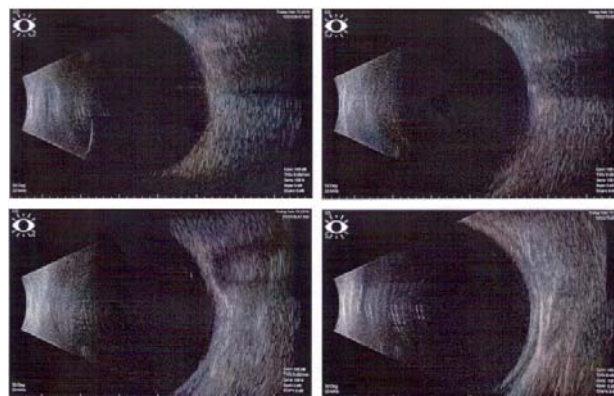


Fig.3. The eyeball ultrasonography (normal values).

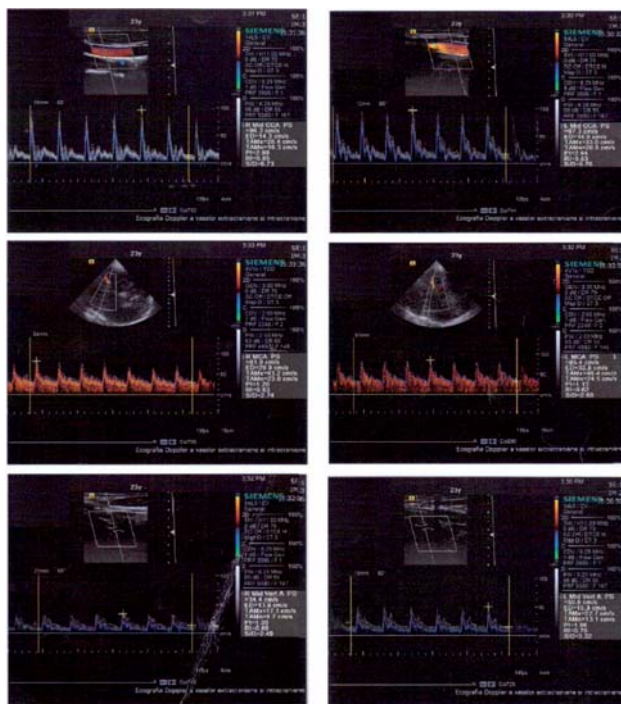


Fig.2. Doppler ultrasonography of the brachiocephalic vessels R / L (normal values).

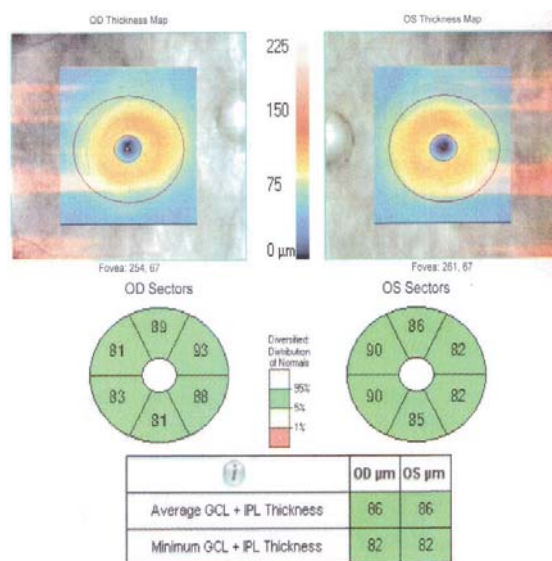


Fig.4. Analysis of retinal ganglion cells: thickness map (normal values).

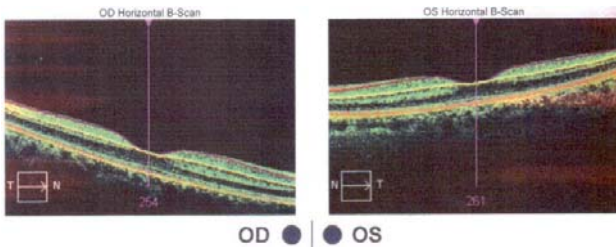


Fig.5. Analysis of retinal ganglion cells: tomogram (normal values).

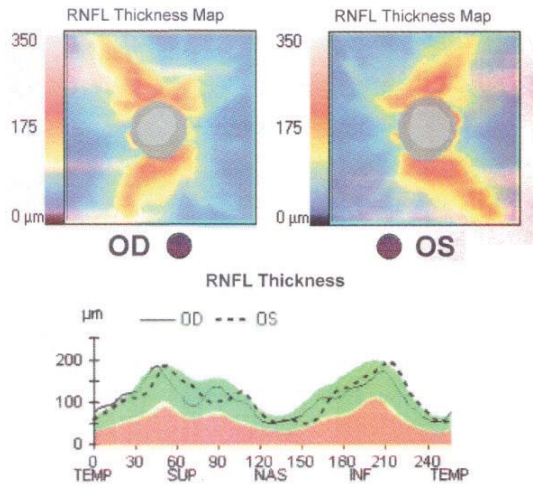


Fig.6. Optic nerve and retinal nerve fiber layer (RNFL) results: RNFL symmetry – 84%.

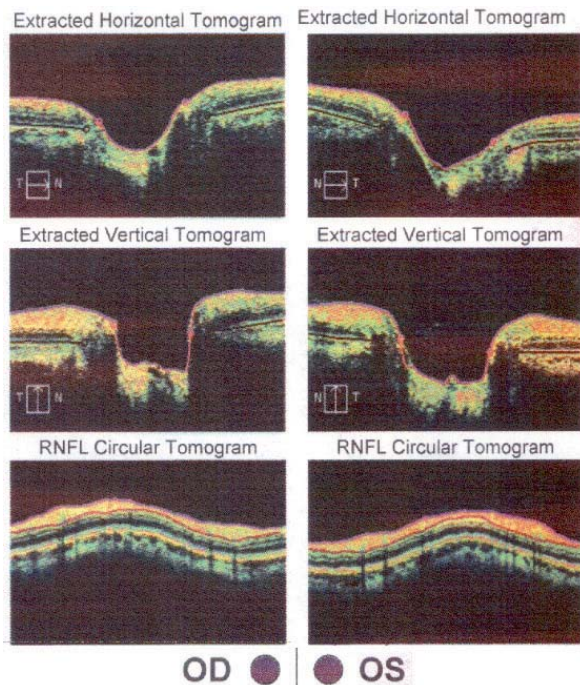


Fig.7. Optic nerve and retinal nerve fiber layer (RNFL) tomogram (normal values).

The ophthalmoscopy showed slightly to moderate dilated retinal veins.

Due to the impaired nasal breathing, she was consulted

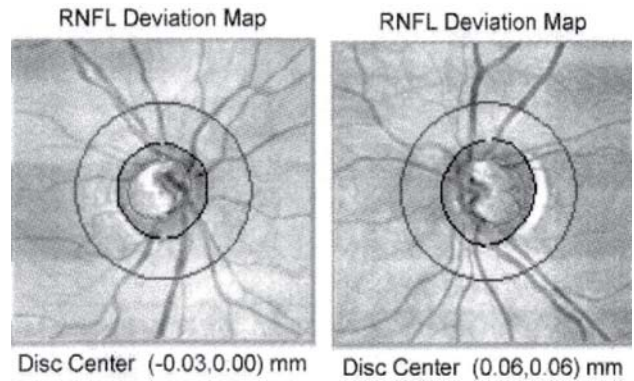


Fig.8. Optic nerve and retinal nerve fiber layer (RNFL) deviation map (normal values).

by an otorhinolaryngologist who indicated a rhinoscopy, an otoscopy and a faryngoscopy – no change at these levels too.

The brain MRI (3T) showed no pathological changes in brain structures.

We started treatment with Tab. Furosemid 40 mg per day for 14 days, in parallel with Tab. Lamotrigin 25 mg: 1/2 tab per day for 7 days, after that 1/2 tab twice a day for 2 months.

During this period, symptoms regressed. Now, after 8 months since the symptoms onset, the patient continues treatment and is migraine seizures free.

CONCLUSIONS:

Our patient’s symptoms were included in the persistent migraine aura without infarction, due to the following positive criteria: bilateral aura that lasts longer than 1 week (more than 20 days before the consult), no radiographic evidence of infarction (normal brain MRI).

DISCUSSIONS

The International Headache Society defines various subtypes of migraines, including “persistent migraine aura without infarction” [9,13]

Migraine auras are also a risk factor for cardiovascular disease. [32]

The persistent hyperexcitability to cortical spreading depression reverberations, showed in magneto-encephalographic studies [35], suggests that persistent visual aura, in terms of cortical spreading depression frequency, is a form of migraine with aura with extreme severity. [34]

Luda et al were the first (1991) to report Persistent migraine aura in a 65-year-old patient with a history of migraine. She experienced a sustained visual aura for over 12 months, despite treatment, following a typical MA attack. [19]

Lance and Goadsby distinguished two types of Persistent migraine aura. First is Persistent migraine aura with typical aura (PMA-TA), in which patients experience a persistent typical migraine aura with oscillation, scotoma, and fortification in one hemi field. The second type is called persistent primary visual disturbance (PMA-PPVD). These

patients describe “visual snow” or “television static” in the whole visual field of both eyes, in addition to intermittent scotoma or oscillating lights. [17,29]

Since 3000 BC and the days of Hippocrates, migraines have been known to be directly linked with vision. Both migraine triggers and symptoms are often largely visual. [8]

Visual field defects can present with variable diversity and frequency. A number of retinal conditions, including retinal infarcts and artery occlusions; neuro-ophthalmic complications, including a range of pupillary defects, optic neuropathies, and ophthalmoplegia; and normal tension glaucoma have been documented in association with migraine. That is why it is also important to keep in mind that many severe systemic and ocular conditions can present with very similar signs and symptoms to migraine, so recognizing key subtle differences becomes important for the differential diagnosis. [14]

In general terms, auras include scintillating scotoma, bilateral central scotoma, tunnel vision, temporal crescent involvement, dyschromatopsia, amaurosis fugax, altitudinal loss of vision, transient hemianopsia, inability to focus the eyes, and diplopia. [7]

Patterns of visual disturbance can be assessed by applying the Visual Aura Rating Scale (VARS) to a population of migraine individuals belonging to the study group. The greater the score assigned on the VARS (i.e., > than 5) the greater diagnostic weight for migraine visual phenomena. [5]

INVESTIGATIONS AND DIFFERENTIATE DIAGNOSIS

Accurate history taking is the most important diagnostic tool. A normal neurologic, as well as ophthalmologic examination is required to diagnose PMA, although visual field exam could be abnormal because of negative symptoms (i.e., scotoma) as part of the aura. [29]

There is no radiographic evidence of infarction, but functional neuro-imaging studies (perfusion MRI, or single photon emission computed tomography (SPECT) have demonstrated cortical blood hypoperfusion in certain cerebral areas. [24], like left fronto-parieto-occipital and right occipital lobe. A perfusion MRI, performed 7 months after symptom onset and almost complete extinction of symptoms, was normal. [24]

A magneto-encephalographic study showed that the visual cortex in patients with persistent visual aura maintains a steady-state hyperexcitability without significant dynamic modulation. In terms of the other migraine spectrum disorders, persistent aura differed from episodic migraine in the presence of ictal potentiation. Persistent aura further differed from chronic migraine in the absence of interictal potentiation in chronic migraine. Persistent visual aura can be further differentiated from chronic migraine and ictal migraine in excitability by degree of potentiation. [34]

Evoked potential studies have shown that both migraine with aura and migraine without aura in the interictal state are characterized by the lack of habituation and that the cortical responses to repetitive sensory stimulations may be potentiated. [31]

It is intriguing that during the peri-ictal or ictal state of migraine, the habituation phenomenon and serotonin transmission correspondingly normalize. [15]

An [18]-F labeled deoxyglucose PET study of two patients with persistent visual aura showed a sustained metabolic activation in the medial occipital cortex [21].

Obtaining an MR of the brain is necessary to exclude infarction and other pathology. [9]

In addition to imaging studies, electroencephalography (EEG), is indicated to discard “status epilepticus migrainosus”. [22]

CURRENT THEORIES IN MIGRAINE PATHOPHYSIOLOGY

The pathophysiology of prolonged visual aura is not definitely understood, but several mechanisms are probably involved, including sustained reverberating waves of Leao’s cortical spreading depression. [26] Cortical spreading depression is a neuronal depolarization wave originating from the occipital cortex with subsequent suppression of electrical activity. [34]

First, persistent potentiation in persistent visual aura may lead to enduring and excessive neuronal stress, and the accumulation of metabolites such as lactate and protons that may induce repetitive cortical spreading depression. [30]

Given the protective nature of habituation, persistent potentiation leads to brain sensory overload, depletes the cortical energy reserve and finally leads to neuronal stress and a biochemical shift that triggers cortical spreading depression [3,23].

On the other hand, the excitatory waves piloting each cortical spreading depression propagation and the detrimental effects of repetitive cortical spreading depression upon intracortical inhibition [16] may regulate cerebral excitability and eventually increase vulnerability to cortical spreading depression. [11]

The association between cortical spreading depression and hyperexcitability here is further supported by a clinical observation that 45% of patients with persistent visual aura had worsening headache during aura persistence [33].

Therefore, single cortical spreading depression propagation per se (hence migraine aura) cannot explain the persistent potentiation in persistent visual aura. The culprit should be, again, the complex interaction between cortical spreading depression reverberations and central excitability. [34]

TREATMENT (LITERATURE DATA)

A broad range of medication is mentioned in the literature, including acetaminophen, acetazolamide, amitriptyline, atenolol, buspirone, butalbital, carbamazepine, citicoline, clonazepam, codeine, cyproheptadine, diazepam, diclofenac, dothiepin, duloxetine, ergotamine, flubiprofen, flunarizine, fluoxetine, gabapentin, ibuprofen, indometacin, ketamine, methylphenidate, methylprednisolone, metoprolol, naproxen, nortriptyline, phenobarbital, phenytoin, pizotifen, prochlorperazine, promethazine,

propranolol, sertraline, sumatriptan, topiramate, valproic acid, and verapamil. Most drugs seemed to have little effect. [6,19,18,27] Acetylsalicylic acid, baclofen, divalproex sodium, furosemide, lamotrigine, nifedipine, nimodipine and sertraline seemed to have some effect, completely resolving the symptoms in some cases. [29]

Drugs that act on cortical spreading depression, such as lamotrigine, was proposed to be of value [2,13]. A study presented lamotrigine as the most effective, with average efficacy at a dosage of 75 mg. [29]

The first Brazilian case reported in the literature, demonstrated a clinical recovery following treatment with oral furosemide. 40 mg of Furosemide p.o. daily was prescribed, with subsequent complete resolution of the visual symptoms in five days. [25] The rationale for using furosemide is its effect on potassium, a key element in the first steps of cortical spreading depression [27]. Furosemide affects the levels of potassium, which is necessary for the initiation of CSD. [13]

A very recent study showed that bilateral greater occipital nerve anaesthetic block with bupivacaine 0.5% could be an effective symptomatic treatment for prolonged or persistent migraine aura, but randomised controlled trials are still required to confirm these results [20].

REFERENCES

- Ambrosini A., Schoenen J. Electrophysiological response patterns of primary sensory cortices in migraine. *J Headache Pain*, 2006; 7: 377-388.
- Chen W.T., Fuh J.L., Lu S.R., Wang S.J. Persistent migrainous visual phenomena might be responsive to lamotrigine. *Headache*, 2001; 41: 823-825.
- Coppola G., Pierelli F., Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem*, 2009; 92: 249-259.
- Cutrer F.M., Huerter K. Migraine aura. *Neurologist*, 2007; 13: 118-125.
- Eriksen M.K., Thomsen L.L., Olesen J. The visual aura rating scale (VARS) for migraine aura diagnosis. *Cephalalgia*, 2005; 25: 801-810.
- Evans R.W., Lay C.L. A persistent migraine aura. *Headache*, 2000; 40: 696-698.
- Fuh J.L., Chen W.T., Wang S.J. The visual aura rating scale as an outcome predictor for persistent visual aura without infarction. *Cephalalgia*, 2008; 28: 1298-1304.
- Harle D.E., Evans B.J. The optometric correlates of migraine. *Ophthal Physiol Opt*. 2004; 24: 369-383.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*, 2004; 24: 25-36.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013; 33: 629-808.
- Holland P.R., Akerman S., Goadsby P.J. Cortical spreading depression-associated cerebral blood flow changes induced by mechanical stimulation are modulated by AMPA and GABA receptors. *Cephalalgia*, 2010; 30: 519-527.
- Jacome D.E. Migrainous Binocular Peripheral Oscillopsia: A typical Persistent Visual Aura Without Infarction. *Webmed Central Neurology*, 2013; 4(2): 39-84.
- Jisun L., Kwang D.J., Moon K.L. Persistent negative visual aura in migraine without headache: a case report. *J Med Case Rep*, 2014; 8: 61.
- Jocelyn C. Ocular Manifestations of Migraines and Their Clinical Implications in the Optometric Setting. *Optometry & Visual Performance Journal*, 2015; 3(3): 178-184.
- Judit A., Sandor P.S., Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia*, 2000; 20: 714-719.
- Kruger H., Luhmann H.J., Heinemann U. Repetitive spreading depression causes selective suppression of GABAergic function. *Neuroreport*, 1996; 7: 2733-2736.
- Lance J.W., Goadsby P.J. Mechanism and Management of Headache, 7th edition. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2004.
- Liu G.T., Schatz N.J., Galetta S.L., Volpe N.J., Skobieranda F., Kosmorsky G.S. Persistent positive visual phenomena in migraine. *Neurology*, 1995; 45: 664-668.
- Luda E., Bo E., Sicuro L. Sustained visual aura: A totally new variation of migraine. *Headache*, 1991; 31: 582-583.
- María L.C., Angel A.S., Pedro L.R. Greater occipital nerve block for the acute treatment of prolonged or persistent migraine aura. *Cephalalgia Journal*, 2016. [Epub ahead of print].
- Mathew N.T., Mullani N.A., Gould K.L. Migraine with persistent visual aura:sustained metabolic activation in the median occipital cortex measured by PET. *Neurology*, 1998; 50 (4): 350-351.
- Perucca P., Terzaghi M., Manni R. Status epilepticus migrainous: clinical, electrophysiological and imaging characteristics. *Neurology*, 2010; 75: 373-374.
- Rankin C.H., Abrams T., Barry R.J. Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol Learn Mem*, 2009; 92: 135-138.
- Relja G., Granato A., Ukmar M. Persistent aura without infarction: description of the first case studied with both brain SPECT and perfusion MRI. *Cephalalgia*, 2004; 25: 56-59.
- Roldão F.A., Ines A.T.L., Joao B.L.G. Migraine with persistent visual aura: response to furosemide. *Clinics*, 2009; 64 (4): 375-376.
- Rothrock J.F. Successful treatment of persistent migraine aura with divalproex sodium. *Neurology*, 1997; 48: 261-262.
- Rozen T.D. Treatment of a prolonged migrainous aura with intravenous furosemide. *Neurology*, 2000; 55: 732-733.
- Russell M.B., Rasmussen B.K., Thorvaldsen P. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol*, 1995; 24: 612-618.
- Sam T., Iris G.V., Tobien H.S. Persistent Migraine Aura: New Cases, a Literature Review, and Ideas About Pathophysiology. *Headache Journal*, 2014; 54(8): 1290-1309.
- Scheller D., Kolb J., Tegtmeier F. Lactate and pH change in close correlation in the extracellular space of the rat brain during cortical spreading depression. *Neurosci Lett*, 1992; 135: 83-86.
- Schoenen J., Ambrosini A., Sandor P.S. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiological significance. *Clin Neurophysiol*, 2003; 114: 955-972.
- Schurks M., Rist P.M., Bigal M.E. Migraine and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009; 339: 3914.
- Wang Y.F., Fuh J.L., Chen W.T. The visual aura rating scale as an outcome predictor for persistent visual aura without infarction. *Cephalalgia*, 2008; 28: 1298-1304.
- Wei-Ta C., Yung-Yang L., Jong-Ling F., Matti S. Sustained visual cortex hyperexcitability in migraine with persistent visual aura. *Brain*, 2011; 134: 2387-2395.

PSEUDO-REFRACTORY EPILEPSY. CLINICAL CASE

DANIELA CATERENIUC^{1, 2, 3}, DANU GLAVAN^{1, 2, 5}, STANISLAV GROPPA^{1, 2, 3, 4}

¹Emergency Institute Of Medicine, Chisinau, Republica Moldova

²Medical and Pharmaceutical State University «Nicolae Testemitanu»

³Laboratory of Neurobiology and medical genetics

⁴National Center of Epilepsy from Moldova

⁵Laboratory of Cerebrovascular diseases and Epilepsy

SUMMARY

Pseudo-refractory epilepsy. Clinical case

We present a case of a female patient with pseudo-refractory epilepsy with multiple seizures per day, during almost 20 years, with poor response to treatment and who became seizure-free after the our management.

Key words: pseudo-refractory epilepsy, seizure, resistant epilepsy, compliance, adherence.

INTRODUCTION

Poor adherence to prescribed treatment is considered one of the most serious obstacles to the management of epilepsy [13]. Recently, the International League Against Epilepsy defined drug-resistant epilepsy as uncontrolled seizures despite the adequate trials of at least two tolerated, appropriately chosen and appropriately used antiepileptic drug schedules [8].

Therefore, the diagnosis of drug resistant epilepsy is very important, but pseudo-refractory epilepsy is not uncommon [2, 6]. The differentiation between pseudo-refractory and true refractory epilepsy is very important in avoiding unnecessary treatment, and future management of true refractory epilepsy [7].

CASE REPORT

Female, 61 years old, presents at epileptologists' consultation.

The patient relates generalized tonic-clonic seizures with onset at 42 years.

Seizures manifest by sight fixation and deviation of eye-balls and head to the right, right upper limb tonic contractions evolving to generalized tonic-clonic. In the post-ictal period, the patient is disoriented in time and space, has anterograde amnesia, headache. Seizures are often caused by psycho-emotional exhaustion and/or strenuous physical effort. Seizure frequency is variable over the years, from several in a week to several per day. When addressing, the patient relates a frequency of a few number of seizures per week.

The patient suffered a possible head trauma at 22 years. She had four pregnancies and one abortion. The patient is hypertensive since many years, receiving regular anti-hypertensive treatment, blood pressure values remaining within normal limits.

Neurologic status of the patient - within the norm.

EEG shows left frontotemporal epileptiform activity, with irradiation towards the right frontotemporal region (Fig.1), with a tendency to generalize during functional tests (Fig.2).



Fig.1. Epileptiform activity on the left frontotemporal site, with irradiation towards the right.

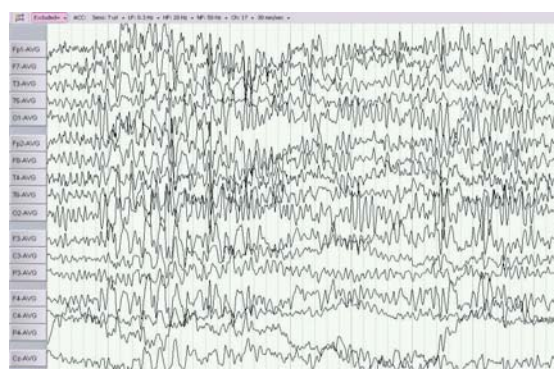


Fig.2. Generalized epileptiform activity on functional tests.

3T Angio-MRI identifies signs of cerebral angiopathy, presented by single outbreaks of gliosis (up to 4mm), in the periventricular white matter.

✉ Correspondence address: Daniela Catereniuc, MD
GSM: +373 69683098

e-mail: catereniuc.daniela@gmail.com

General blood and urine analysis, biochemical analysis, coagulation, ultrasound examination of the internal organs, rheumatic tests, EKG - without pathologic changes.

Diagnosis: Focal motor tonic seizures, progressing into bilateral tonic-clonic seizures.

Up to 2010, the patient has not received antiepileptic treatment. Thereafter, for three years (2010-2012) she took Sodium valproate 1000 mg / day. Between 2012-2014 on the background of persistent seizures, she added to her daily intake Phenobarbital 375 mg / day. Seizures persisted for 5-7 times per month.

Since our intervention, from 2014 to present, the patient administers Sodium valproate 1000 mg / day and Lamotrigine 150 mg / day and she became seizure free, for 13 months till this point.

DISCUSSIONS

The main causes of pseudo-refractory epilepsy are incorrect diagnosis, incorrect treatment, poor compliance, and inappropriate life style of patients [7] (Fig.3).

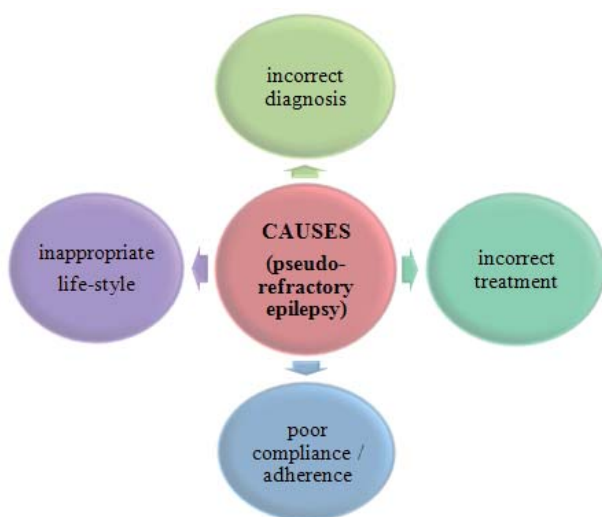


Fig.3. Causes of pseudo-refractory epilepsy.

The term compliance has fallen into discredit as it suggests an element of passive obedience. Adherence has replaced compliance, as it is a more exact term in the meaning of the implementation of an agreed medical treatment, its initiation and execution as prescribed. Persistence denotes maintenance of treatment without stopping it against medical advice [1].

Adherence can be measured by subjective and objective methods, as well as by direct and indirect approaches [3].

Subjective methods, such as self-reporting, obviously rely heavily on the patient's perception of his or her own adherence. It has been demonstrated that many patients who self-report as adherent, in fact are not [10]. The best-known patient self-report scales are the Morisky Medication Adherence Scale (four or eight items) [13] and the Medication Adherence Rating Scale (10 items) [4].

In terms of objective methods of adherence measuring, in a recent study based on therapeutic drug monitoring in

consecutive emergency hospital admissions for seizures, more than 40% of obviously non-adherent patients who were specifically asked for medication failure, claimed regular intake [12].

Therapeutic drug monitoring stands out as the single best way of measuring adherence. It is direct, objective, and easy to understand, whereas costs, availability, individual pharmacokinetic variability as well as so-called "white-coat adherence" prior to scheduled visits, constitute relative disadvantages [12]. The method of using series of concentration/dose ratios introduces a new standard for measuring non-adherence over time even with changed dosing, provided there is approximate linear pharmacokinetics of the analyzed drugs [9].

Lack of adherence may be intentional or non-intentional. Non-adherence can be categorized as non-initiation, poor execution (accidental or intentional) or non-persistence and are related to clinical characteristics and health care barriers [1].

Several studies have shown that adolescents and young adult patients with epilepsy are at particular risk of non-adherence. A recent study demonstrated that non-adherence was more prevalent among adults with generalized epilepsy compared to those with focal epilepsy [12].

The association between social support and adherence has recently been demonstrated in economically disadvantaged people with epilepsy [13].

Moreover, uncontrolled seizures may cause discouragement and mistrust. One study demonstrated that people with epilepsy were less likely to be adherent after a recent seizure [14].

Unpleasant adverse reactions and concerns about the long-term effects of AEDs influence the willingness to continue treatment [3, 4].

Comorbid depression and anxiety are common in epilepsy. Depression is associated with non-adherence [5, 15].

Missed drug intake is often thought to be due to simple forgetfulness. However, in a recent study adherence correlated with mood rather than with objective memory measures [10], a finding which should receive attention.

The drug burden in the form of polytherapy, multiple dosing and side effects are obvious obstacles. Poor understanding of the principles of prophylactic treatment as well as drug costs may be important in people with low socioeconomic status. In people with multihandicaps, failed oral intake may be due to behavioral or physical problems, as well as insufficient education of the caregivers [1].

Non-adherence to antiepileptic drugs is associated with severe clinical consequences, including mortality. Frequent generalized tonic-clonic seizures stand out as the most well-established risk factor for sudden unexplained death in epilepsy [11].

In our patient, the first was to identify adherence failure [1].

The pseudo-refractory epilepsy was determined according to the following criteria [7]: 1. She did not have enough control of seizures despite at least 2 different AED regimens before being admitted to our department. 2. She

had no seizure at least one year after the revision of the diagnosis and/or treatment of epilepsy.

After recognition of the problem, the second step consisted in assessing the individual pattern of non-adherence [1].

According to Kutlu G. [7] and the listed main causes of pseudo-refractory epilepsy, the individual pattern of non-adherence of our patient is poor compliance / treatment adherence (new term).

The third step was identifying the various causes in the individual patient [1].

Multiple factors combined in the described case, such as the discouragement and mistrust due to uncontrolled seizures for more than 20 years, even with polytherapy, depressive syndrome as comorbidity, mood changes, low socioeconomic status and poor understanding of the principles of prophylactic treatment.

The forth/ final step - tailoring interventions accordingly [1].

The patient was consulted by a psychiatrist and attended psychotherapy. She and her family were explained in details the need of the prophylactic treatment and the possible risks of non-adherence. The daughter of the patient took responsibility of drugs intake and monthly appointments were scheduled during the last year, to improve patient-doctor communication and monitoring.

The patient became seizure free, and it lasts for 13 months till this point.

CONCLUSIONS:

Adherence to treatment in epilepsy is the crucial link between an effective prescribed treatment and a successful clinical outcome.

The management of patients with suspected pseudo-refractory epilepsy due to non-adherence should focus on the individual non-adherence pattern, tailoring the intervention to the patient profile and follow the described four steps.

Education is the most significant contributor to patient self-management.

BIBLIOGRAPHY

1. Brodtkorb E, Samsonsen C, Sund JK, Bråthen G, Helde G, Reimers A. Treatment non-adherence in pseudo-refractory epilepsy. *Epilepsy Res*, 2016; 122: 1-6.
2. Catereniuc D., Glavan D., Groppa St. "Epilepsia pseudo-farmacorezistentă." În: Culegere de rezumate. Cea de a XXIV-a Conferința Națională a Societății Române Impotriva Epilepsiei (SRIE), București, România, 2016, p. 27-28.
3. Chapman, S.C., Horne, R., Chater, A., Hukins, D., Smithson, W.H., Patients' perspectives on antiepileptic medication: relationships between beliefs about medicines and adherence among patients with epilepsy in UK primary care. *Epilepsy Behav*, 2014; 31: 312-320.
4. Chapman, S.C., Horne, R., Eade, R., Balestrini, S., Rush, J., Sisodiya, S.M. Applying a perceptions and practicalities approach to understanding nonadherence to antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2015; 56: 1398-1407.
5. Groppa S., Glavan A., Glavan D., "Stigmatul social si impactul asupra calitatii vietii in epilepsie", *Buletinul Academiei de Știința Moldovei, Științe Medicale, Revistă științifico-practică*, Chișinău, R. Moldova, 2016; 3:57-59.
6. Groppa, S.; Mișina, L. Epilepsia farmacorezistentă: concept, bazele neurobiologice. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2015; 50,2(supl.1):193-196. ISSN 0041-6940.
7. Kutlu G, Erdal A, Gomceli YB, Inan LE. Pseudo-refractory epilepsy. *Neurosciences (Riyadh)*, 2013; 18(3):284-286.
8. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshé, S.L., Perucca, E., Wiebe, S., French, J., Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010; 51:1069-1077.
9. Lie, I.A., Hoggen, I., Samsonsen, C., Brodtkorb, E. Treatment non-adherence as a trigger for status epilepticus: an observational, retrospective study based on therapeutic drug monitoring. *Epilepsy Res*, 2015; 113:28-33.
10. McAuley, J.W., Passen, N., Prusa, C., Dixon, J., Cotterman-Hart, S., Shneker, B.F. An evaluation of the impact of memory and mood on antiepileptic drug adherence. *Epilepsy Behav*, 2015; 43: 61-65.
11. Ryvlin, P., Nashef, L., Tomson, T. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: a realistic goal? *Epilepsia*, 2013; 54 (2): 23-28.
12. Samsonsen, C., Reimers, A., Bråthen, G., Helde, G., Brodtkorb, E. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: an observational, prospective study. *Epilepsia*, 2014; 55: 125-128.
13. Shallcross, A.J., Becker, D.A., Singh, A., Friedman, D., Jurd, R., French, J.A., Devinsky, O., Spruill, T.M. Psychosocial factors associated with medication adherence in ethnically and socioeconomically diverse patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015; 46:242-245.
14. Smithson, W.H., Hukins, D., Buelow, J.M., Allgar, V., Dickson, J. Adherence to medicines and self-management of epilepsy: a community-based study. *Epilepsy Behav*, 2013; 26: 109-113.
15. Sung-Pa Park. Depression and anxiety in people with epilepsy: Why should we identify? *Journal of Epileptology*, 2016; 24: 57-62.

STIMULAREA NONINVAZIVĂ ȘI KINETOTERAPIA ÎN RECUPERAREA PACIENȚILOR CU AVC ISCHEMIC ACUT

ION PÎRȚAC^{1, 2, 3, 4}, ELENA SAMOTIUC¹, ALEXANDRU GASNAȘ^{1, 2, 3}, STANISLAV GROPPA^{1, 2, 3, 4, 5}, SERGIU DANAIL⁶

¹ Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

² IP Universitatea de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemitanu»

³ Laboratorul de Neurobiologie și genetică medicală

⁴ Laboratorul de Boli cerebrovasculare și Epilepsie

⁵ Centrul Național de Epileptologie Moldova

⁶ Universitatea de Stat de Educație Fizică și Sport

SUMMARY

Noninvasive stimulation and physical therapy in recovery of patients with acute ischemic stroke

This study is randomized and was performed on a sample of 84 patients with acute ischemic stroke, which was divided into two groups of 42 patients each.

Recovery program in the control group included respiratory fitness, posture, stretching, passive mobilization, orthotics and therewith were selected items proprioceptive neuromuscular facilitation and other approaches made by Bobath, Brunnstrom and Rood. In the experimental group, the recovery program consisted of group control program plus repetitive transcranial magnetic stimulation.

Rehab repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy in patients with acute ischemic stroke, contribute substantially to reducing the recovery time and increase functional independence compared to the control group, which represents an important factor in the process of social reintegration.

Key words. repetitive transcranial magnetic stimulation, physiotherapy, stroke, early neurorehabilitation.

REZUMAT

Stimularea noninvasivă și kinetoterapia în recuperarea pacienților cu AVC ischemic acut.

Acest studiu este randomizat și a fost efectuat pe un esanțion de 84 pacienți cu AVC ischemic acut, ce a fost divizat în două grupe a câte 42 pacienți.

Programul recuperator la grupa martor a inclus gimnastică respiratorie, posturări, întinderi, mobilizări pasive, ortezare și totodată au fost selectate elemente din facilitarea neuro-proprioceptivă și alte abordări realizate de către Bobath, Brunnstrom și Rood. În grupa experimentală programul de recuperare a fost compus din programul grupei martor, plus stimulare magnetică transcraniană repetitivă.

Tratamentul recuperator prin stimulare magnetică transcraniană repetitivă și kinetoterapie la pacienții cu AVC ischemic acut, contribuie substanțial la micșorarea perioadei de recuperare precum și la creșterea independenței funcționale comparativ cu grupa martor, ceea ce reprezintă un factor important în procesul de reintegrare socială.

Cuvinte-cheie. stimulare magnetică transcraniană repetitivă, kinetoterapie, accident vascular cerebral, neuroreabilitare precoce

ACTUALITATEA TEMEI

Leziunile creierului cauzate de AVC pot duce la pierderea funcției cerebrale, iar odată cu pierderea funcției unei zone ale creierului ce implică dirijarea activității motrice, partea corpului care a fost interconectată cu această arie cerebrală de asemenea este afectată[18]. Iar majoritatea supraviețuitorilor după AVC prezintă deficiențe fizice precum slabiciune musculară, control motor scăzut și instabilitate în menținerea echilibrului, care în mod semnificativ compromite mobilitatea lor funcțională, independența în desfășurarea activităților de zi cu zi, reintegrarea în comunitate și calitatea vieții[2, 3, 13, 15].

Gravitatea tulburărilor motrice și totodată recuperarea după AVC este influențată de o serie de factori intrinseci și extrinseci precum: dimensiunile și localizarea leziunii ce-

rebale, gradul de dereglare a excitabilității interemisferice, vârsta, starea medicală și funcțională pre-morbidă, motivarea, precum și capacitatea compensatorie a ariilor cerebrale neafectate[6, 7, 9, 10].

Potrivit datelor din literatura de specialitate, dereglarea funcționalității membrului superior reprezintă una dintre cele mai frecvente dizabilități cauzate de accidentul vascular cerebral. Doar o treime din pacienți recapătă utilizarea funcțională a membrului superior, care are un primordial impact asupra independenței, stării de spirit și participării[2, 3, 13, 15]. Iar dereglarea funcționalității membrului inferior ce implică în mare măsură și ridicarea din șezând în picioare reprezintă o importantă sarcină funcțională, și totodată este o condiție prealabilă pentru mobilitatea verticală în timpul activităților zilnice[11,12].

Pentru educarea și reeducarea neuromotorie a paci-

enților cu AVC au fost elaborate o serie de metode, tehnici și concepte, care pe parcurs s-au evidențiat cu diferit grad de eficacitate [1, 4, 8, 16].

Rezultatele obținute pînă în prezent evidențiază necesitatea de noi elaborări, ce vor permite minimalizarea perioadei de recperare și totodată creșterea independenței funcționale.

SCOPUL CERCETĂRII

Elaborarea unui algoritm etapizat de recuperare prin kinetoterapie și stimulare magnetică transcraniană, pentru pacienții cu AVC ischemic acut.

MATERIALE ȘI METODE

Studiul a fost realizat în cadrul secției Boli Cerebro-Vasculare a Institutului de Medicină Urgentă, pe un esantion de 84 pacienți ce a fost divizat în grupa martor și experimental, fiecare a câte 42 pacienți. Pentru selectarea pacienților și omogenizarea grupurilor au fost elaborate criterii stricte de includere și excludere în cercetare. Criterii de includere: 1) Pacienți adulți cu diagnosticul de AVC ischemic, confirmat prin CT sau RMN; 2) Vechimea maladiei să fie de pînă la 72 ore de la debut; 3) Examen NIHSS mai mic sau egal cu 18 puncte; 4) Acordul pacientului sau familiei / reprezentantului legal la participare în studiu. Criterii de excludere: 1) Participarea într-un alt studiu al neuroplasticității; 2) Prezența implanturilor metalice sau electrice în corp; 3) Prezența unei intervenții neurochirurgicale în anamneză; 4) Prezența unei traume craniocerebrale severe în anamneză; 5) Prezența obiectelor metalice pe față sau cap care nu pot fi înlăturate în timpul experimentului (e.g. piercing); 6) Utilizarea aparatelor auditive de amplificare; 7) Sarcina și perioada de alăptare; 8) Prezența unei patologii cerebrale nedeterminate; 9) Refuzul pacientului sau a reprezentantului legal de a lua parte în acest studiu.

În grupul-martor pacienții au beneficiat de kinetoterapie începând cu a doua, a patra zi.

În grupul experimental recuperarea a fost inițiată în primele 72 ore de la debut, iar programul a inclus stimulare magnetică transcraniană, gimnastică respiratorie, posturări, întinderi, mobilizări pasive, ortezare și totodată au fost selectate elemente din facilitarea neuro-proprioceptivă și alte abordări realizate de către Bobath, Brunnstrom și Rood.

Stimularea magnetică transcraniană a fost inițiată în primele 72 ore și a constituit 5 proceduri.

Înregistrarea potențialului evocat motor (MEP) a fost efectuată bilateral de la mușchiul primului dorsal interoseu (FDI), folosind electrozi cu diametrul de 28 x 20 mm și cu suprafața din AgCl. Electrocul activ era plasat pe pulpa mușchiului, iar electrocul de referință la nivelul articulației metacarpo-falangiene a degetului indicator.

În cadrul studiului am folosit un aparat TMS „Mag-Pro R30 + Option (MagVenture A/S, Danem carca)” ce are un puls de configurație bifazic, cu timpul de amplificare de 280μs, conectat cu o bobină fluture cu răcire statică tip MCF-B65 ce are un diametru extern de 75mm. Inițial

s-au determinat ariile motorii ale mâinilor la nivelul M1 pe stînga și dreapta, ca fiind punctul în care stimularea a evocat cel mai mare MEP de la mușchiul FDI contralateral. Poziția optimală pentru activarea mușchiului FDI era găsită prin mișcarea bobinei în pași de 0,5 cm în jurul ariei motorii a mîinii de la nivelul cortexului motor pentru fiecare emisferă. Regiunile unde stimulii de intensitate ușor suprapragală produceau permanent cele mai mari MEP-uri cu cele mai adânci unde în mușchiul FDI, corespunzător erau marcate cu un marker.

Emisfera ipsilaterală s-a stimulat cu: 5 Hz, 100 pulsuri în bloc, 20 blocuri, intervalul între blocuri 5 sec. Total-2000 pulsuri. 110% PMR, iar emisfera contralaterală: 1 Hz, 60 pulsuri în bloc, 10 blocuri, intervalul între blocuri 5 sec. Total-600 pulsuri. 90% PMR.

Programul de recuperare prin kinetoterapie în grupul experimental a fost divizat în 5 etape: I Susținerea funcțiilor vitale, II Restabilirea funcției de auto posturare în decubit, III Ridicarea la marginea patului, IV Ortostatismul, V Mersul.

În prima etapă de recuperare a fost pus accentul în special pe exerciții de respirație, însă conținutul a fost format și din exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a membrului superior (MS) afectat și exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a membrului inferior (MI) afectat.

Conținutul programei de recuperare în a doua etapă a fost format din exerciții de respirație, exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a trunchiului, exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a hemicorpului afectat în ansamblu, iar accentul a fost pus pe exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MS afectat și totodată pe exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MI afectat.

În a treia etapă accentul rămîne pe același tip de exerciții ca și în etapa anterioară. Aici sunt incluse exercițiile din etapa I-II și exerciții pentru dezvoltarea echilibrului trunchiului din șezînd.

Accentul în etapa a patra a fost pus pe tehnicile de însușire inițială, consolidare și perfecționare a controlului, echilibrului, coordonării și paternelor corecte în acțiunile motrice. În această etapă au mai fost incluse și exercițiile din etapa trei.

Iar în etapa a cincea programul de recuperare a inclus toate „Conținuturile educaționale în procesul tratamentului kinetic, și scopurile lor”, enumerate în programele etapelor I-IV și totodată au fost incluse variațiile de mers, pe care s-au pus accent în această etapă.

Cura de tratament în grupa experiment a inclus în total 20 ședințe de kinetoterapie cu durata de 30 minute fiecare, iar ședințele au fost efectuate cîte două pe zi, în decurs de zece zile.

REZULTATE

Lotul stabilit de noi a fost evaluat prin intermediul scalelor internaționale de evaluare clinică. Ele au făcut posibilă constatarea și apoi evidențierea evoluției stării

Tab.1. Datele statistice comparative ale testărilor grupei martor (M) și grupei experiment (E)

Testele clinice	Grupul	Etapile evaluării								
		Ziua a 1-a			Ziua a 5-a			Ziua a 10-a		
		x ± m	t	P	x ± m	t	P	x ± m	t	P
NIHSS	M	9,00 ±0,57	0,49	>0,05	8,21 ±0,53	0,98	>0,05	6,57 ±0,39	2,12	<0,05
	E	9,38 ±0,53			7,52 ±0,46			5,40 ±0,39		
Barthel	M	33,45 ±0,88	0,60	>0,05	36,43 ±1,06	2,04	<0,05	49,52 ±1,42	2,74	<0,01
	E	32,62 ±1,06			39,76 ±1,24			55,36 ±1,59		
PASS	M	11,55 ±0,81	0,79	>0,05	16,93 ±0,74	1,19	>0,05	23,17 ±0,67	2,33	<0,05
	E	10,64 ±0,81			18,31 ±0,88			25,38 ±0,67		
FMA A-D	M	15,40 ±0,96	0,44	>0,05	17,64 ±0,99	1,07	>0,05	23,64 ±1,24	2,01	<0,05
	E	14,83 ±0,88			19,40 ±1,31			27,60 ±1,52		
Rankin	M	4,48 ±0,07	0,90	>0,05	3,93 ±0,07	1,19	>0,05	3,00 ±0,07	2,62	<0,05
	E	4,55 ±0,04			3,81 ±0,07			2,74 ±0,07		

neurologice(NIHSS-apreciază progresul prin punctaj în descreștere de la 45-0), independenței funcționale(Barthel-apreciază progresul prin punctaj în creștere, de la 0-100), capacității de control a posturii în spațiu(PASS-apreciază progresul prin punctaj în creștere, de la 0 la 36), recuperării membrului superior (FMA A-D-apreciază progresul prin punctaj în creștere, de la 0-66), și gradului de dizabilitate(Rankin- apreciază progresul prin punctaj în descreștere de la 5-1).

Evaluările pacienților au fost efectuate în prima, a cincea și a zecea zi de tratament diferențiat (**Tab. 1**).

În urma evaluărilor s-a evidențiat o ameliorare la toate funcțiile evaluate în ambele grupe, însă în grupa experimentală aceste modificări au fost mai pronunțate (**Tab. 1**).

Datele statistice obținute la etapa inițială (ziua a 1-a) a experimentului ne demonstrează omogenitatea veridică a grupelor examinate la nivelul pragului $P > 0,05$ pentru toate testările realizate de noi.

În evaluările din ziua a 5-a se evidențiază creșterea rezultatelor în ambele grupe, însă sunt veridice la nivelul pragului $P < 0,05$ doar evaluările cu scala Barthel. Rezultatele evaluărilor cu scala NIHSS, PASS, FMA A-D și Rankin nu sunt veridice la nivelul pragului $P > 0,05$. Datele obținute evidențiază faptul că în primele 5 zile nu au fost înregistrate schimbări esențiale în grupele experimentale comparativ cu grupele martor la majoritatea funcțiilor testate.

O creștere mai accentuată a indicilor scadelor de evaluare în grupa experiment comparativ cu grupa martor se observă la evaluarea din ziua a 10-a, unde sunt statistic veridice la nivelul pragului $P < 0,05$ toate funcțiile testate, de aici putem concludiona că diferențele sunt semnificative pentru pragul de semnificație (autenticitate) 5% și că în cazul desfășurării a o sută de experimente, folosind această metodă, în 95 din cazuri vom obține aceleași rezultate.

Datele obținute în urma evaluărilor etapizate au fost analizate statistic prin testul Student.

DISCUȚII

Până în prezent încă multe nu se cunosc despre modul în care compensează creierul pentru prejudiciul cauzat de un accident vascular cerebral. În unele cazuri, celulele creierului pot fi doar temporar deteriorate.

În alte cazuri, creierul poate reorganiza propria funcționare - o regiune a creierului „preia” funcția unei regiuni detereorate de AVC sau experiența din domeniu evidențiază recuperări remarcabile și neanticipate care nu pot fi explicate.

CONCLUZII

În acest studiu a fost evaluat progresul ce poate fi obținut în decursul a 10 zile de tratament diferențiat. Până

în ziua a 5-a se evidențiază o creștere nesemnificativă a indicilor scalelor de evaluare, iar în următoarele cinci zile progresul continuă cu o creștere mai accentuată.

Necâtând la faptul că recuperarea funcțională a membrului superior la majoritatea pacienților cu AVC decurge într-un ritm scăzut, în studiul nostru evaluările cu scala FMA compartimentul A-D rezultatele sunt statistic veridice la nivelul pragului $P < 0,05$.

În rezultatele finale ale studiului, „t” calculat este mai mare decât „t” critic pentru numărul de pacienți incluși în studiu la toate evaluările efectuate, de aici putem concluziona că rezultatele sunt statistic veridice.

Datele obținute în acest articol evidențiază o micșorare substanțială a perioadei de recuperare precum și o creștere a independenței funcționale mai mari în grupul experiment comparativ cu grupul martor. Aceste aspecte necesită a fi abordate și în continuare, în scopul obținerii unor rezultate mai ample.

BIBLIOGRAFIE

1. Abreu B. C. The effect of environmental regulations on postural control after stroke. *Am. J. Occup. Ther.*, 1995; 49(6): 517-525.
2. Basmajian J.V., Gowland C.A., Finlayson A.J. Stroke treatment: comparison of integrated behavioral-physical therapy vs traditional physical therapy programs. *Arch Phys Med Rehabil.*, 1987; 86: 267-272.
3. Brauer S.G., Broome A., Stone C. Simplest tasks have greatest dual task, interference with balance in brain injured adults. *Hum Mov Sci.*, 2004; 23: 489-502.
4. Brown A. W., Schultz B. A., Recovery and Rehabilitation after Stroke. *Stroke*, Ed. Flemming K. D., *Semin Neurol.*, 2010; 30: 511-517.
5. Cicinelli P., Pasqualetti P., Zaccagnini M. Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke*, 2003; 34: 2653-2658.
6. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies. *Annals of neurology*, 2008; 63: 549-560.
7. Hauck L.J., Carpenter M.G., Frank J.S. Task-specific measures of balance efficacy, anxiety, and stability and their relationship to clinical balance performance. *Gait & Posture*, 2008; 27(4): 676-682.
8. Indredavik B., Bakke R.P.T., Slordahl S.A. Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important? *Stroke*, 1999; 30: 917-923.
9. Kwakkel G., Kollen B., Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: Facts and theories. *Restorative Neurology & Neuroscience*, 2004; 22: 281-299.
10. Lee R.G., Donkelaar P. Mechanisms underlying functional recovery following stroke. *Can J Neurol Sci.*, 1995; 22: 257-263.
11. Lomaglio M.J., Eng J.J. Muscle strength and weight-bearing symmetry relate to sit-to-stand performance in individuals with stroke. *Gait Posture*, 2005; 22: 126-131.
12. Marcu V., Dan M. *Kinetoterapie/Physioterapy*. Ed. Universității din Oradea, 2007; 217-219.
13. Mayo N.E., Wood-Dauphinee S., Cote R. Activity, participation, and quality of life 6 months poststroke. *Arch Phys Med Rehabil.*, 2002; 83: 1035-1042.
14. Murase N., Duque J., Mazzocchio R. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol.*, 2004; 55: 400-409.
15. Patterson S.L., Forrester L.W., Rodgers M.M. Determinants of walking function after stroke: differences by deficit severity. *Arch Phys Med Rehabil.*, 2007; 88: 115-119.
16. Perennou D.A., Amblard B., Leblond C., et al. Biased postural vertical in humans with hemispheric cerebral lesions. *Neurosci Lett*, 1998; 252: 75-78.
17. Talelli P., Greenwood R.J., Rothwell J.C. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.*, 2006; 117: 1641-1659.
18. Zavoreo I., Basic-Kes V., Demarin V. Stroke and neuroplasticity. *Periodicum Biologorum.*, 2012; 114(3): 393-396.

DRENAJUL VENTRICULAR CU IRIGARE CONTINUA CA METODA DE PREVENIRE A COMPLICATIILOR INFECTIOASE LEGATE DE SUNT

DAN LISII, VALERIU TIMIRGAZ, LIUBA MUNTEANU

Institutul de Neurologie si Neurochirurgie, Chişinău, Republica Moldova

SUMMARY

Intraventricular drainage with irrigation in prevention of secondary central nervous system infection.

One of the greatest issue in the neurosurgical management of the acute hydrocephalus is the maintaining the ventricular drainage exempt of infection, especially in the acute hemorrhagic insults or yet infectious pathology. One of the current procedure is the placement of impregnated drain or instillation of antibiotics in the ventricular cavity. Still, the risks of the drainage infection remain rather high, estimated at 70% after 3-4 days in some reports. We aimed to reduce the infection related to intraventricular drainage by introducing a novel design of the drainage systems, which allows the administration of the antibiotics via the micro-tube placed in the same drainage tube. First, it assures the continuous liquid flow to prevent bacterial deposition, and second, creates an elevated gradient of antibiotics in the drainage tube but not in the ventricular cavity. We present our first data.

Key word: acute hydrocephalus, external drainage, meningitis

REZUMAT

Drenajul ventricular cu irigare continua ca metoda de prevenire a complicatiilor infectioase legate de sunt

Prezentam una din metodele elaborate in clinica pentru a mis-cora riscul dezvoltarii infectiei pe sunt ventricular extern. Complicatiile principale ale drenajului ventricular extern sunt ocluzia datorita cheagului de sange sau a depunerilor proteice, cat si cele infectioase care se dovedesc a fi fatale in aproximativ 30-40% de cazuri. Riscurile principale de dezvoltare a infectiei sunt interventia pe craniu deschis de lunga durata, hematumul intraventricular sau tamponada ventriculara, infectiile intercurrente in special cele pulmonare, ale aparatului urogenital. Din diverse metode disponibile si tehnici, drenajul ventricular cu irigare ar prezenta facilitate utilizarii si costul redus. Sunt enuntate date preliminare din clinica de Neurochirurgie si Anestezie si Reanimare a Institutului de Neurologie si Neurochirurgie.

Cuvinte cheie: drenaj ventricular extern, meningita, hidrocefalie acuta.

INTRODUCERE

Drenajul ventricular cerebral este recunoscut drept o metoda eficace de tratament a hidrocefaliei acute obstructive si cronice, pentru a evita angajarea si riscul iminent de deces al pacientului. Drenajul ventricular consta in derivarea lichidului cerebrospinal din ventriculele tensionate in exterior, cu ajutorul unui tub de silicon, inert, si care este instalat prin metoda chirurgicala folosind reperele clasice (după Arendt). Lichidul sub presiune este derivat extracranial si colectat in punga sterila, eventual cuplat la un captor de tensiune pentru a monitoriza presiunea intracraniana si a regla debitul.

Una din problemele majore ale acestei metode si a utilizării este riscul dezvoltării a ventriculitei, a meningitei secundare. Rata infecției legate de drenaj ventricular extern este de 10 % in prima zi, si creste exponențial la 70 % in următoarele 3-4 zile (1). Pentru a diminua riscul infecției drenajul ventricular este asociat de regula unui tratament antibacterian intravenos profilactic.

Pentru a diminua riscul infecției unii autori au propus modificarea geometriei găurilor de drenaj pentru a facilita fluxul lichidian si prin urmare împiedicarea aderării microbiene la peretele tubului de silicon. Codman propune

pentru utilizare un drenaj din silicon impregnat cu antibiotic din grupa tetraciclinelor (Bactiseal).

METODA SI REZULTATE

Esența invenției sistem drenaj-irigare consta in asocierea evacuării pasive al lichidului cerebrospinal tensionat cu irigare activa in scopul diminuării riscului infecției (meningita, ventriculita). Irigarea prin tub micro introdus in interiorul drenajului din silicon asigura un flux continuu lichidian care împiedica aderarea la suprafața sistemului a particulelor microbiene sau a particulelor de fibrina care constituie mediu prielnic pentru dezvoltarea infecției. In același timp, aceasta metoda asigura permeabilitatea șuntului, diminuând necesitatea schimbării cat si a reviziei șuntului. Irigarea se propune a fi realizata cu ser fiziologic sau alt ser după componenta similar lichidului cefalorahidian. Volumul perfuzat in irigare va fi extras in aceeași cantitate prin drenaj, pentru monitorizarea exacta a volumului extras. Au fost operati prin metoda respectiva 7 pacienti, cu urmatoarele patologii: 5 cu hematom intracerebral si tamponada ventriculara, 2 pacienti cu hemoragie subarahnoidiana cu instalarea unei hidrocefalii prin deficit de rezorbtie si dependent de sunt. In toate cazurile durata

✉ **Correspondence address:** Dan Lisii, MD, PhD
GSM: +373 68454544

e-mail: lisii.dan@gmail.com

tratamentului prin sunt a constituit in mdiu 14 zile, de la 7 la 20 zile. Nu s-a dezvoltat in nici un caz complitatii de tip infectie a suntului, semnele meningiene au fost monitorizate in continuu cu diminuarea progresiva a rigiditatii cefei, si cu examenul citologic la LCR a fost in limitele normei. La examenul bacteriologic a fost indreptat tubul de drenaj la extragerea lui din cavitate in 2 cazuri cu rezultate la crestere a culturii parvenite negative.

DISCUTIE

Rezultatul obtinut prin implementarea metodei prin sistem drenaj irigare consta in diminuarea substantiala a ratei infectiei secundare legate de utilizarea şuntului.

Avantajele metodei revendicate fata de solutiile existente sunt:

- Prevenirea infectiei secundare
- Prevenirea obstructiei drenajului si deci necesitatea reviziei sau schimbului drenajului
- Posibilitatea aplicarii acestei metode si in caz de meningita deja instalate.
- Menţinerea şuntului pe o perioada îndelungata, cu posibilitatea de a realiza testul dependentei de sunt
- Eficacitate antibacteriana asigurat la un preţ relativ necostisitor

Sistemul drenaj-irigare este demonstrat prin **figura 1**:

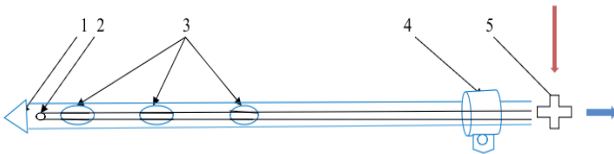


Fig. 1 Aspectul general al drenajului ventricular

Drenajul ventricular extern constituie metoda de referință deja dela debutul neurochirurgiei moderne. Nici-una din ultimele realizari in planul diminuari riscului infctios nu si-au demonstrate eficacitatea pe termen lung, ceea ce reprezinta 7-14 zile si mai mult de aceasta perioada. Una din cele mai promitatoare este plasarea unui sunt impregnate cu antibiotice, injectarea profilactica intravenoasa a perfuziei de antibiotic pe durata interventiei, sunt acoperit cu praf de argint. Avantajul acestor sunturi este deja demonstrate, cu reducerea ratei complicatiilor cu 20-30%, dar pretul prohibitiv impiedica utilizarea lor pe scara larga.

Pentru a reduce rata infectiilor intraoperatorii si post-operatorii cu complicatiile suntului pe termen lung s-au efectuat studii in raport cu diverse mecanisme posibile care ar favoriza rata complicatiilor, cum sunt de altfel durata interventiei, modul de plasament al suntului pe traiectul lui subcutanat, dar si schimbul frecvent al manusilor chirurgicale.

Pe un numar nu prea mare de pacienti, intr-un lot a fost demonstrata diminuarea riscului infectiei la schimbarea

frecventa a manusilor de cel putin trei ori, la etapele principale care sunt introducerea subcutanata la nivel cranian, la exteriorizarea suntului si la introducerea intraventriculara. De asemenea se speculeaza, dar fara sa se aduca cifre care ar demonstra semnificatia statistica, plasarea suntului in pozitie subcutana pe un traiect subcutanat cit mai lung, ceea ce ar determina exteriorizarea suntului la o distanta cat mai mare de orificiul de trepan. Cu siguranta ca mai exista si alte tertipuri care sunt determinate de specialist dar nu au facut obiectul de studio si deci reprezinta o eficacitate dubioasa.

In cazul serivicului nostru, utilitatea suntului impregnate a fost demonstrate in mod practic, dar costul acestora ne limiteaza sa practicam aceasta metoda pe scara larga.

Astfel, a fost propus un design relative simplu al suntului cu microirigare care este mentionat mai sus in text. Ca solutie de instilare poate fi considerate orice solutie izotonica, cu sau fara adaus de antibiotic. Rata destul de mica de introducere a lichidului care este de altfel imediat sustras prin drenajul extern nu exercita schimbari care sa produca tulburari de homesotaza la nivelul ventricular.

Pentru a monitoriza si a demosntra eficacitatea metodei propuse este necesara efectuarea unui studio pe un lot de pacienti mai larg si prin compararea cu un lot reprezentativ tratat prin alte metode, cum ar fi suntul impregnate cu antibiotice.

BIBLIOGRAFIE

- British Society Group. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *Br J Neurosurg.* 2000;14:7-12.
- Muralidharan R. External ventricular drains: Management and complications. *Surg Neurol Int.* 2015; 6(Suppl 6): S271-S274
- Parker S., McGirt MJ, Murphy JA, Megerian JT, Stout M, Engelhart L. Cost savings associated with antibiotic-impregnated shunt catheters in the treatment of adult and pediatric hydrocephalus. *World Neurosurg.* 2015;83(3):382-6
- Robertson EJ1, Wolf JM, Casadevall A. EDTA inhibits biofilm formation, extracellular vesicular secretion, and shedding of the capsular polysaccharide glucuronoxylomannan by *Cryptococcus neoformans*. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78(22):7977-84
- Hepburn-Smith M1, Dynkevich I, Spektor M, Lord A, Czeisler B, Lewis A.. Establishment of an External Ventricular Drain Best Practice Guideline: The Quest for a Comprehensive, Universal Standard for External Ventricular Drain Care. *J Neurosci Nurs.* 2016; 48(1):54-65.
- Kitchen WJ1, Singh N, Hulme S, Galea J, Patel HC, King AT. External ventricular drain infection: improved technique can reduce infection rates. *Br J Neurosurg.* 2011; 25(5):632-5.

PERTURBĂRILE REȚELELOR CEREBRALE DUPĂ UN ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL: STUDII A CONECTIVITĂȚII CEREBRALE

GASNAȘ ALEXANDRU^{1, 2, 3}

¹ Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

² IP Universitatea de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemitanu»

³ Laboratorul de Neurobiologie și genetică medicală

SUMMARY

Cerebral network disorders after stroke: cerebral connectivity studies.

Stroke causes a sudden disruption of physiological brain function which leads to impairments of functional brain networks involved in voluntary movements. In some cases, the brain has the intrinsic capacity to reorganize itself, thereby compensating for the disruption of motor networks. In humans, such reorganization can be investigated *in vivo* using neuroimaging.

Recent developments in connectivity analyses based on functional neuroimaging data have provided new insights into the network pathophysiology underlying neurological symptoms. Here we review recent neuroimaging studies using functional resting-state correlations, effective connectivity models or graph theoretical analyses to investigate changes in neural motor networks and recovery after stroke. The data demonstrate that network disturbances after stroke occur not only in the proximity of the lesion but also between remote cortical areas in the affected and unaffected hemisphere. The reorganization of motor networks encompasses a restoration of interhemispheric functional coherence in the resting state, particularly between the primary motor cortices. Furthermore, reorganized neural networks feature strong excitatory interactions between fronto-parietal areas and primary motor cortex in the affected hemisphere, suggesting that greater top-down control over primary motor areas facilitates motor execution in the lesioned brain. In addition, there is evidence that motor recovery is accompanied by a random network topology with reduced local information processing.

In conclusion, Stroke induces changes in functional and effective connectivity within and across hemispheres which relate to motor impairments and recovery thereof. Connectivity analyses may hence provide new insights in to the pathophysiology underlying neurological deficits and may be further used to develop novel, neurobiologically informed treatment strategies.

Key words: stroke, neural networks, neuroplasticity, structural reorganization

INTRODUCERE

Mișcările voluntare depind de interacțiunea bine pusă la punct de influențele excitatorii și inhibitorii dintre neuronii cortexului motor primar (M1), cortexul premotor lateral (CPM) și aria motorie suplimentară (AMS), precum și în zonele subcorticale, cum ar fi ganglionii bazali, talamus, cerebel și nucleii trunchiului cerebral [28]. În plus, zonele fronto-parietale sunt implicate în procesarea exe-

REZUMAT

Perturbările rețelelor cerebrale după un accident vascular cerebral: studii a conectivității cerebrale

Accidentul vascular cerebral cauzează o întrerupere bruscă a funcției fiziologice a creierului care duce la deficiențe ale rețelelor funcționale ale creierului implicate în mișcările voluntare. În unele cazuri, creierul are capacitatea intrinsecă de a se reorganiza, compensând astfel întreruperea rețelelor motorii. La om, o astfel de reorganizare pot fi investigată *in vivo* folosind tehnici neuroimaging.

Descoperirile recente ale conectivității bazate pe datele neuroimaging funcționale au oferit noi perspective în fiziopatologia rețelelor neurologice care stau la baza simptomatologiei. Datele demonstrează că tulburările rețelelor neuronale după un accident vascular cerebral apar nu numai în vecinătatea leziunii, ci și în zonele îndepărtate corticale în emisfera afectată și în cea neafectată. Reorganizarea rețelelor presupune o restaurare funcțională interhemisferică în starea de repaus, în special între aria corticală motorie primară. În plus, rețelele neuronale reorganizate dispun de interacțiuni excitante puternice între zonele fronto-parietale și cortexul motor primar în emisfera afectată, ceea ce sugerează că un control mai mare de inhibiție asupra zonei motorii primare facilitează execuția motorie în creierul lezat. În plus, există dovezi că recuperarea motorie este însoțită de o topologie de rețea mai aleatoare cu procesarea de informații locale reduce.

În concluzie, accidentul vascular cerebral induce schimbări în conectivitatea funcțională și cea efectivă în cadrul ambelor emisfere care induce deficiențe motorii și de recuperare. Analizele conectivității pot furniza, prin urmare, noi perspective în fiziopatologia deficitelor neurologice.

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral, rețele neuronale, neuroplasticitate, reorganizare structurală

cutivă, somatosensorie și viziospațială sunt strâns legate la această „rețea motorie primară” [9,41]. Leziunile focale induse de accidentul vascular cerebral (AVC) care afectează sau neuronii corticali și subcorticali sau tracturile fibrelor descendente, pot în mod critic perturba procesarea neuronală în această rețea [40,45].

Accidentul vascular cerebral este cel mai frecvent consecință a ischemiei, adică a lipsei alimentării cu sânge

a țesutului cerebral, cauzată de tromboembolism / ocluzie embolică a unei artere cerebrale.

În Republica Moldova, leziunile cerebrale după un accident vascular cerebral sunt o cauza comună pentru invaliditate permanentă [42,18]. Cu toate acestea, în special pacienții cu deficit motor inițial ușor până la moderat pot prezenta semne de recuperare motorie substanțială în primele 3 luni de la debutul AVC [10,22]. Acest mecanism de recuperare timpurie a funcției motorie este determinată în principal de plasticitatea neuronală și de reorganizarea structurală [6,30]. Astfel de procese pot afecta organizarea creierului la nivelul unui singur neuron (microscală), unei populații neuronale (mezoscală) sau la nivelul interacțiunilor dintre diferite regiuni (macroscală) [39]. Modelele pe animale la care au fost indus AVC-uri, au furnizat dovezi pentru o cascadă complexă de evenimente care inițiază modificări în conexiunile structurale și în transmisia sinaptică. Aceste schimbări au loc nu numai în vecinătatea leziunii, dar, de asemenea, în regiunile îndepărtate leziunii cerebrale [8].

Leziunile cortexului sensomotor sunt asociate cu formarea de noi conexiuni care se extind de la cortexul neafectat spre striatul ipsilateral și cortexul peri-infarct [29]. De asemenea, studiile imunohistochimice și autoradiografice au furnizat dovezi pentru o inhibiție a receptorilor acidului γ -amino-butiric inhibitor (GABA) [33,38] și o creștere a excitabilității a N-metil-D-aspartat (NMDA) în locurile de legare a receptorilor din ambele emisfere [32]. Aceste procese, care sunt detectabile în primele câteva ore după accidentul vascular cerebral, sunt cel mai pronunțate după 3-7 zile și pot facilita „restabilirea legăturilor” dintre neuroni și prin urmare, reorganizarea corticală [30].

SCHIMBĂRILE ÎN ACTIVITATEA CREIERULUI DUPĂ UN ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

Studiile neuroimagistice funcționale la pacienții cu AVC au raportat frecvent creșterea activității într-o serie de zone cerebrale, cum ar fi M1, PMC, SMA, parietal, cortexul prefrontal, striatum, talamus și cerebelul în timpul mișcării membrului paretic atât în emisfera afectată cât și în cea neafectată [14,46]. O meta-analiză a arătat că, în special activarea zonelor premotorii și a M1 contralateral este o constatare frecventă în mai multe experimente [35]. Cu toate acestea, sensul funcțional al acestei „activități excesive” pentru recuperarea motorie este încă o chestiune de dezbateri. Toate aceste zone sunt implicate în mod crucial în planificarea motorie și în controlul motor al mișcărilor voluntare [20, 3]. Mișcărilor de atingere și în special de apucare, depind de activarea zonelor parietale posterioare în timpul integrării sensomotorie și controlul vizual-motor [2,16]. Cortexul prefrontal dorsolateral a fost raportat a fi implicat în acțiunea de selecție, învățare motorie și controlul de atenție la stimuli comportamentali relevanți [37]. Mai mult decât atât, studiile de monitorizare a tractelor au determinat proiecții cortico-corticale dense intra și interemisferice între CMP, AMS, zonele parietale posterioare și M1, care ar putea facilita ieșirea motorie la neuronii măduvei spinării [20,26,41].

Foarte importante sunt experimentele longitudinale de RMNf care au arătat că activitatea acestor zone crește bilateral deja în primele zile și săptămâni după accident vascular cerebral concomitent cu recuperarea motorie precoce, în special la pacienții cu afecțiuni severe [36]. Cu toate acestea, această supra-activitate de obicei revine la nivelele fiziologice după 6-12 luni la pacienții post recuperare [3,46]. În consecință, pacienții cu supra-activitate persistentă în stadiile cronice, în special în zonele motorii neafectate, sunt adesea cei cu deficite motorii mai mari [45], precum și cu leziuni mai mari ale tractului corticospinal [38,40,46]. În plus, pacienții cu afectare mai severă, cu activitate bilaterală prezintă o integritate redusă a tractelor fibrelor trans-calozale între zonele motorii, care ar putea duce la o degenerare secundară a fibrelor conectate la zona leziunii [44].

Unii autori au sugerat că intensificarea activității contralaterale la pacienții cu accident vascular cerebral cronic sprijină funcțiile motorii ale mâinii paretice [24]. Această interpretare este, totuși discutabilă din cauza constatărilor că suprimarea activității în emisfera neafectată prin stimulare magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) sau stimulare directă cu curent continuu îmbunătățește performanța motorie a mâinii paretice [12,8]. Aceste dovezi presupun că emisfera afectată ar putea fi implicată în diminuarea performanței motorie după accident vascular cerebral. Datele neuroimagistice sugerează că recuperarea funcției motorii după un accident vascular cerebral duce la schimbări intracerebrale în activitatea neuronală. Cu toate acestea, simpla localizare a activității nu explică modul în care au loc activări regionale neuronale în întreaga rețea. Această întrebare este importantă deoarece chiar unele forme simple de comportament se bazează pe interacțiunea mai multor regiuni ale creierului care formează o rețea [13]. Mai mult decât atât, așa cum s-a subliniat mai sus, leziunile în accident vascular cerebral declanșează mai multe procese de creier larg pentru a se potrivi pentru pierderea de țesut.

Abordări noi în neuroștiințele computaționale permit estimarea interacțiunilor funcționale dintre diferite regiuni ale creierului pe baza de date neuroimagistice funcționale. Astfel de modele de conectivitate permit luarea în considerare a reorganizării, după un accident vascular cerebral dintr-o perspectivă de rețea, care pare a fi mai aproape de neurobiologie și care stă la baza recuperării funcției cerebrale.

CONECTIVITATEA FUNCȚIONALĂ DE REPAOS DUPĂ UN ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

Constatări din abordările de conectivitate funcțională de repaus pot fi rezumate prin două modele majore de modificări după un accident vascular cerebral: (1) conectivitatea funcțională interemisferică diminuată dintre zonele motorii corticale, care corelează cu severitatea deficitelor motorii; și (2) reducerea globală a eficienței rețelelor neuronale, chiar și la pacienții cu o recuperare clinică bună (Fig. 1.).

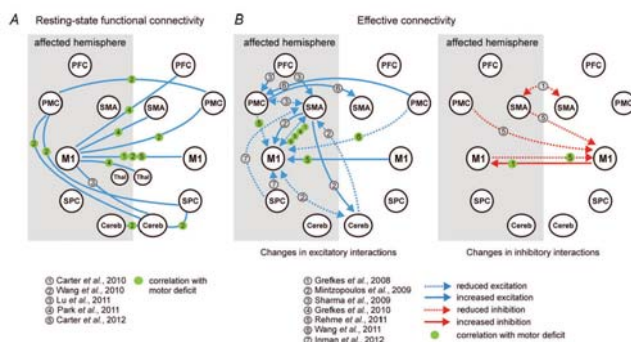


Fig. 1. Modificările în rețelele motorii după un AVC.
(Adaptat după Rehme, 2012)

Conectivitate funcțională - schimbări regionale.

Cele mai importante constatări din studiile pe animale și de repaos la subiecții umani este acela că accidentul vascular cerebral conduce la modificări ale conectivității funcționale interemisferice în special în zonele homotopice din ambele emisfere [5,3,45]. Van Meer et al. (2010) au analizat corelațiile circuitelor neuronale cu datele RMNf de repaos pentru a investiga conectivitatea funcțională a cortexului primar senzomotor la șobolani în faza de recuperare după un accident vascular cerebral experimental. La aceste animale, conectivitatea interemisferică de repaos între cortexul sensomotor primar ipsilezional și regiunea omoloagă contralezională este diminuată în mod semnificativ în primele câteva zile și crește ulterior, în următoarele 70 de zile, în timp ce funcțiile sensomotorii se recuperează.

Cu toate acestea, conectivitatea interemisferică rămâne redusă în comparație cu evaluările obținute înainte de accidentul vascular cerebral [43]. În conformitate cu aceste constatări, studii de repaos la pacienții cu accident vascular cerebral au furnizat dovezi pentru modificări în conectivitatea interemisferică. Carter și colegii săi (2010) au calculat corelațiile pe baza de serii de RMNf într-o rețea sensomotorie din zonele M1, SMA, cortexul secundar somatosenzorial, cerebel, putamen și talamus din ambele emisfere. [4]

Autorii au raportat că conectivitatea în special a zonei interemisferice M1 corelează pozitiv cu performanță motorie în stadiul subacut după un accident vascular cerebral. Astfel, la pacienții cu o funcție motorie diminuată în mâna afectată, s-a determinat o reducere a conectivității M1-M1 interemisferice. Pe lângă afectarea conectivității interemisferice a zonei M1 ipsilezionale au fost, de asemenea, raportate modificări pentru conexiuni la CPM contralezional și cortexul parietal posterior [45]. În plus, o conectivitate mai puternică interemisferică a zonelor ipsilezionale M1 și contralezionale, cum ar fi talamus, AMS și cortexul prefrontal mijlociu în primele câteva zile, prezice o recuperare mai bună motorie în următoarele 6 luni post-accident vascular cerebral [31]. Aceste fenomene nu au fost raportate exclusiv pentru sistemul motor. De asemenea, pacienții cu deficit de atenție [4,17] și afazie caracteristică [47], au prezentat reducerea conectivității interemisferice între zonele legate de atenție în cortexul parietal sau zonele de limbaj în cortexul frontal inferior.

Foarte important, se pare că există o relație structură-funcție strânsă că, de exemplu, deficiențele motorii nu sunt legate de conectivitatea interemisferică printre regiunile legate de atenție [4]. Mai degrabă, integritatea fibrelor corticospinale corelează cu tulburările interemisferice ale conectivității zonei M1 de repaos după accident vascular cerebral, atât la oameni cât și la șobolani [4, 43]. Conectivitatea de repaos interemisferică redusă, de asemenea, coincide cu degenerarea secundară a fibrelor mielinice transcalosale între cortexurile motorii primare la șobolani [43]. O relație similară de structură-funcție a fost găsită pentru tractul cortico-ponto-cerebelos de către Lu et al. (2011), care au raportat reducerea funcțională a conectivității între M1 și cerebelul contralateral la pacienții cu leziuni pontine.

CONCLUZIE - AVC ȘI CONECTIVITATEA DE REPAOS

Studiile au arătat în mod constant că leziunile induse de accidentul vascular cerebral provoacă un dezechilibru în semnalele spontane sincronizate dintre zonele senzomotorii ale ambelor emisfere. Cu toate că conectivitatea de repaos este asociată cu conectivitatea anatomică [19], a fost detectată conectivitate de repaos chiar și în absența legăturilor anatomice directe [24]. Cu toate acestea, leziunile accidentului vascular cerebral nu reduc global conectivitatea în toate sistemele funcționale ale creierului, ci doar modifică în mod specific conectivitatea zonelor din vecinătatea acelei leziuni. Astfel de modificări afectează în mod tipic comunicarea în rețelele funcționale date și sunt strâns legate de deficitul comportamental după un accident vascular cerebral.

În consecință, deteriorarea regiunilor conectate are cel mai puternic impact asupra transferului de informații la nivel local și la nivel global. În plus, mai multe rețele aleatorii locale, par să promoveze re-învățarea abilităților sensomotorii și, la fel, explică de ce performanța este adesea instabilă, chiar și la pacienții cu o recuperare bună.

CONECTIVITATEA EFECTIVĂ DUPĂ UN ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

Spre deosebire de conectivitatea funcțională, modelele de conectivitate efectivă estimează influențele cauzale pe care o arie își exercită influență asupra unei alte zone [13]. În principiu toate studiile imagistice publicate pe conectivitate efectivă după un accident vascular cerebral au utilizat fie SEM sau DCM. Două constatări cheie pot fi rezumate din studiile de conectivitate efectivă: (1) O influență redusă din zonele fronto-parietale, în special din cortexul premotor asupra activității M1 din emisfera afectată; și (2) Deteriorarea conectivității interemisferice dintre cortexurile motorii primare, care depinde de timpul scurs de la accidentul vascular cerebral și insuficiența motorie (Fig.2.).

CONECTIVITATEA EFICIENTĂ ÎN EMISFERA AFECTATĂ

În timp ce corelațiile funcționale ale conectivității de repaos relevă o reducere a conexiunilor interemisferice

după un accident vascular cerebral, cele mai mari modificări în conectivitatea efectivă se referă la interacțiunile intraemisferice reduse în emisfera ipsilezională. Grefkes și colab. (2008) au înregistrat în timpul străngerii ritmice a pumnului, cu mâna stânga sau dreapta pentru a estima conectivitatea efectivă între zonele motorii corticale. La subiecții sănătoși, strângerea pumnului, cu mâna stânga sau dreapta au fost asociate cu cuplaje pozitive de lateralizare spre M1 în emisfera contralaterală mâinii în mișcare, cu puternice influențe din AMS și CMP ventral. În același timp, zonele din emisfera ipsilaterală, în special M1 ipsilateral, sunt inhibitate.

La pacienții cu accident vascular cerebral au fost demonstrate o serie de modificări patologice în cuplajul zonelor motorii în ambele emisfere. În primele zile după accident vascular cerebral, pacienții care suferă de deficiențe motorii dispun de o reducere puternică a influențelor excitanti din regiunile premotorii ipsilezionale M1, cu toate că leziunile nu afectează în mod direct aceste regiuni, ci mai degrabă suferă fibrele corticospinale în substanță albă profundă [35]. În următoarele 3-6 luni, recuperarea motorie la acești pacienți a fost asociată cu o creștere de cuplare dintre zonele premotorii și M1 ipsilezional. Astfel de modificări de cuplare inter-regionale ar putea rezulta din procesele neurobiologice legate de creșterea și de formarea de noi sinapse [6].

Influențarea activității M1 contralezional prin intermediul stimulării magnetice transcraniene a crescut cuplajele ipsilezionale dintre AMS-M1 și a îmbunătățit semnificativ deficitul motor [16]. Efecte similare au fost determinate asupra cuplajelor ipsilezionale dintre AMS-M1 la amplificarea performanței motorie prin stimulare noradrenergică la pacienții cu accident vascular cerebral cronic [44]. Împreună, aceste date sugerează că deficitul motorii după accident vascular cerebral, nu sunt cauzate numai de perturbarea directă a căilor descendente motorii, dar poate depinde, de asemenea, de o comunicare mai puțin efectivă între zonele premotorii și M1 din emisfera afectată.

PERTURBĂRILE DE CONECTIVITATE EFECTIVĂ DINTRE EMISFERE

Similar cu constatările conectivității de repaos, perturbări de conectivitate efectivă au fost determinate între emisfere, în special pentru interacțiunile transcalosale M1-M1. Grefkes et al. (2008b) au arătat că subiecții sănătoși comparați cu pacienții cu accident vascular cerebral cu deficit motor au o influență de inhibiție de la aria M1 contralezională la cea ipsilezională în timpul mișcărilor mâinii paretice. Aceste constatări sunt susținute de studiile de stimulare magnetică transcraniană repetative care au determinat niveluri anormale de inhibare interemisferică de la aria M1 contralezională spre M1 ipsilezională în timpul mișcării [44]. Ipoteza că această inhibare poate contribui la deficitul motor al pacienților este demonstrată de cercetările care au arătat că reducerea influențelor inhibitoare din M1 contralezional prin intermediul stimulării magnetice transcraniene repetitive induce îmbunătățiri semnifica-

tive ale performanței motorii în mâna paretică [16]. Este de menționat că, efectele stimulării magnetice pot varia în mod considerabil între studii, cu unii pacienți care nu prezintă nici un răspuns la inhibarea M1 contralezională [47] sau chiar la deteriorarea performanței [24]. Un factor care pare să determine rolul funcțional al M1 contralezional pentru performanța motorie a mâinii afectate de accident vascular cerebral este timpul scurs de la debutul AVC. Un studiu longitudinal cu recuperarea pacienților după un AVC au arătat că influențele inhibitorii interemisferice de la ariile motorii ipsilezionale la aria M1 contralezională sunt diminuate în mod semnificativ în primele câteva zile [35]. După 2 săptămâni, această dezinhibiție aparentă a M1 contralezional este însoțită de o influență de la M1 contralezional la cel ipsilezional, în special la pacienții cu deficite motorii severe. Astfel, în faza subacută, M1 contralezional pare să influențeze activitatea motorie din ariile emisferei afectate. Cu toate acestea, după 3-6 luni, această influență de susținere se transformă în una de inhibiție la acei pacienți cu recuperare motorie incompletă, confirmând rezultatele lui Grefkes et al. (2008) [15].

REZUMAT - ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ȘI CONECTIVITATEA EFECTIVĂ

Restaurarea comunicării eficiente în emisfera afectată pare a fi un factor important de inducere a recuperării motorie după un accident vascular cerebral. Interacțiunile dintre zonele premotorii și M1 sunt direct legate de recuperare și de rezultatul final. De asemenea, interacțiunile dintre zonele fronto-parietale și M1 sunt modificate după un accident vascular cerebral, deși corelația cu insuficiență motorie nu este întotdeauna clară. Corelația pozitivă a interacțiunilor din cortexul premotor-prefrontal și recuperarea motorie sugerează că conectivitatea efectivă amplifică recuperarea funcției motorii după un accident vascular cerebral. Aportul activității ariei M1 contralezionale în recuperarea motorie după accident vascular cerebral, rămâne o chestiune de dezbatere. Analiza conectivității relevă că rolul funcțional al M1 contralezional depinde de timpul de la AVC și de deficitul neurologic. Pare să existe un rol de sprijin în primele câteva săptămâni, după care se pot transforma și activa procesele de inhibiție la pacienți, ceea ce duc la deficite motorii persistente.

Modificările microstructurale ale conectării neuroanale după un AVC experimental par să urmeze o cronologie foarte asemănătoare celor descrise anterior. De exemplu, studiile pe șobolani au demonstrat că germinarea axonală în aria M1 contralezională este inițiată în primele 3 zile de o fază de declanșare a descărcărilor neuronale sincronizate, care este urmată de inițierea și menținerea germinării timp de 7-14 zile înainte de formarea noilor conexiuni anatomice ce pot fi detectate la aproximativ 28 de zile post-accident vascular cerebral [4]. Cu toate acestea, rămâne de elucidat dacă mecanismele neurobiologice similare sunt adevărate pentru schimbările observate în conectivitatea analizată prin RMNf.

CONCLUZII - EFECTELE REȚELOR NEURONALE DUPĂ UN ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

Conectivitatea funcțională de repaus și cea efectivă furnizează dovezi că pacienții ce suportă un accident vascular cerebral cu deficiențe motorii dispun de modificări în interacțiunile interemisferice și au un control motor redus în emisfera afectată. Foarte important, au fost demonstrate schimbări în interacțiunile cortico-corticale, observate la pacienții cu leziuni predominant subcorticale, ce presupune că dereglările de conectivitate cortico-corticale pur și simplu rezultă din deteriorarea fibrelor cortico-corticale. Astfel de modificări în interacțiunile inter-regionale, care afectează, de asemenea, zone îndepărtate ale creierului, au fost raportate ca „diaschisis” (von Monakow, 1914 Andrews, 1991) [1].

Constatările că normalizarea interacțiunilor perturbate intra- și inter-emisferice este însoțită de îmbunătățiri motorii, implică faptul că conectivitatea este un factor fiziopatologic important care contribuie la deficitele neurologice după un accident vascular cerebral. De asemenea, cercetările pe modelele animale și studiile neuroimagistice la oameni sugerează că persoanele cu handicap motor după AVC cu leziuni focale sunt mai degrabă consecința modificărilor survenite în întreaga rețea motorie, decât afectarea unei singure componente [23].

BIBLIOGRAFIE

1. Andrews R.J. Transhemispheric diaschisis. A review and comment. *Stroke*, 1991; 22: 943–949.
2. Bodegard A., Geyer S., Herath P. Somatosensory areas engaged during discrimination of steady pressure, spring strength, and kinesthesia. *Hum Brain Mapp*, 2003; 20: 103–115.
3. Calautti C., Leroy F., Guincestre J.Y. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm. *Stroke*, 2001; 32: 2534–2542.
4. Carter A.R., Astafiev S.V., Lang C.E. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann Neurol*, 2010; 67: 365–375.
5. Carter A.R., Patel K.R., Astafiev S.V. Upstream dysfunction of somatomotor functional connectivity after corticospinal damage in stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012; 26: 7–19.
6. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol*, 2008; 63: 272–287.
7. Culham J.C., Cavina-Pratesi C., Singhal A. The role of parietal cortex in visuomotor control: what have we learned from neuroimaging? *Neuropsychologia*, 2006; 44: 2668–2684.
8. Dafotakis M., Grefkes C., Wang L., et al. The effects of 1 Hz rTMS over the hand area of M1 on movement kinematics of the ipsilateral hand. *J Neural Transm*, 2008; 115: 1269–1274.
9. Dum R.P., Strick P.L. Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci*, 2005; 25: 1375–1386.
10. Duncan P.W., Goldstein L.B., Horner R.D. Similar motor recovery of upper and lower extremities after stroke. *Stroke*, 1994; 25: 1181–1188.
11. Eickhoff S.B., Grefkes C., Fink G.R. Functional lateralization of face, hand, and trunk representation in anatomically defined human somatosensory areas. *Cereb Cortex*, 2008; 18: 2820–2830.
12. Fregni F., Boggio P.S., Mansur C.G. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport*, 2005; 16: 1551–1555.
13. Friston K. Functional integration and inference in the brain. *Prog Neurobiol*, 2002; 68: 113–143.
14. Gerloff C., Bushara K., Sailer A. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain*, 2006; 129: 791–808.
15. Grefkes C., Nowak D.A., Eickhoff S.B. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 2008; 63: 236–246.
16. Murase N., Duque J., Mazzocchio R. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*, 2004; 55: 400–409.
17. He B.J., Snyder A.Z., Vincent J.L. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*, 2007; 53: 905–918.
18. Heuschmann P.U., Wiedmann S., Wellwood I. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology*, 2011; 76: 159–165.
19. Honey C.J., Sporns O., Cammoun L. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009; 106: 2035–2040.
20. Jenkins I.H., Jahanshahi M., Jueptner M. Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain*, 2000; 123: 1216–1228.
21. Johnson P.B., Ferraina S., Bianchi L. Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex*, 1996; 6: 102–119.
22. Kwakkel G., Kollen B., Twisk J. Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke*, 2006; 37: 2348–2353.
23. Lemon R.N. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci*, 2008; 31: 195–218.
24. Lotze M., Markert J., Sauseng P. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci*, 2006; 26: 6096–6102.
25. Lu J., Liu H., Zhang M. Focal pontine lesions provide evidence that intrinsic functional connectivity reflects polysynaptic anatomical pathways. *J Neurosci*, 2011; 31: 15065–15071.
26. Luppino G., Matelli M., Camarda R. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 1993; 338: 114–140.
27. Marshall R.S., Zarahn E., Alon L. Early imaging correlates of subsequent motor recovery after stroke. *Ann Neurol*, 2009; 65: 596–602.
28. Middleton F.A., Strick P.L. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000; 31: 236–250.
29. Napieralski J.A., Butler A.K., Chesselet M.F. Anatomical and functional evidence for lesion-specific sprouting of corticostriatal input in the adult rat. *J Comp Neurol*, 1996; 373: 484–497.
30. Nudo R.J. Mechanisms for recovery of motor function fol-

- lowing cortical damage. *Curr Opin Neurobiol*, 2006; 16: 638–644.
31. Park C.H., Chang W.H., Ohn S.H. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke*, 2011; 42: 1357–1362.
 32. Que M., Schiene K., Witte O.W. Widespread up-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors after focal photothrombotic lesion in rat brain. *Neurosci Lett*, 1999; 273: 77–80.
 33. Redecker C., Wang W., Fritschy J.M. Widespread and long-lasting alterations in GABAA-receptor subtypes after focal cortical infarcts in rats: mediation by NMDA-dependent processes. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002; 22: 1463–1475.
 34. Rehme A.K., Eickhoff S.B., Rottschy C. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *Neuroimage*, 2012; 59: 2771–2782.
 35. Rehme A.K., Eickhoff S.B., Wang L.E. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *Neuroimage*, 2011; 55: 1147–1158.
 36. Rehme A.K., Fink G.R., Cramon D.Y. The role of the contralateral motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI. *Cereb Cortex*, 2011; 21: 756–768.
 37. Ridderinkhof K.R., Wildenberg W.P., Segalowitz S. Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn*, 2004; 56: 129–140.
 38. Schaechter J.D., Perdue K.L., Wang R. Structural damage to the corticospinal tract correlates with bilateral sensorimotor cortex reorganization in stroke patients. *Neuroimage*, 2008; 39: 1370–1382.
 39. Sporns O., Tononi G., Kotter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, 2005; 1: 42.
 40. Stinear C.M., Barber P.A., Smale P.R. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*, 2007; 130: 170–180.
 41. Strick P.L., Kim C.C. Input to primate motor cortex from posterior parietal cortex (area 5). I. Demonstration by retrograde transport. *Brain Res*, 1978; 157: 325–330.
 42. Taylor T.N., Davis P.H., Torner J.C. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke*, 1996; 27: 1459–1466.
 43. Van Meer M.P., Otte W.M., Marel K. Extent of bilateral neuronal network reorganization and functional recovery in relation to stroke severity. *J Neurosci*, 1997; 32: 4495–4507.
 44. Wang L.E., Tittgemeyer M., Imperati D. Degeneration of corpus callosum and recovery of motor function after stroke: A multimodal magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp*, 2012; 33(12): 2941–2956.
 45. Ward N.S., Newton J.M., Swayne O.B. The relationship between brain activity and peak grip force is modulated by corticospinal system integrity after subcortical stroke. *Eur J Neurosci*, 2007; 25: 1865–1873.
 46. Ward N.S., Newton J.M., Swayne O.B. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain*, 2006; 129: 809–819.
 47. Warren J.E., Crinion J.T., Lambon Ralph M.A. Anterior temporal lobe connectivity correlates with functional outcome after aphasic stroke. *Brain*, 2009; 132: 3428–3442.

POTENȚIALUL DE REABILITARE PRECOCE AL PACIENȚILOR CU AVC ISCHEMIC PRIN APLICAREA KINETOTERAPIEI ÎNCEPÎND CU PERIOADA ACUTĂ

PÎRȚAC ION

IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Laboratorul Boli cerebrovasculare și Epilepsie

SUMMARY

Potential for early rehabilitation of patients with ischemic stroke by applying physical therapy beginning with acute period

The study was designed after a thorough analysis of motor disability in stroke, particularly during acute pathology and contemporary methodology of learning and re-learning of motric activities. We tried to develop and to structure a recovery program that can be adapted to the needs of each patient, depending on their specific features.

Recovery program through physical therapy in the experimental group was divided into 5 stages: I Support of vital functions II Restoring the function of auto posture in decubitus, III Raising at bedside, IV Orthostatism, V Walking.

According to study results, clinical improvement was more significant in the group where the rehabilitation program has been improved. This was proved in particular in 10th day of the evaluation. In clinical evaluation of patients have been used the following international scales: NIHSS, Barthel, PASS, FMA A-D, Rankin.

Key words. physicaltherapy, stroke, early neurorehabilitation

REZUMAT

Potențialul de reabilitare precoce al pacienților cu AVC ischemic prin aplicarea kinetoterapiei începând cu perioada acută

Studiul a fost conceput după o analiză minuțioasă a dizabilităților motorii în AVC, în special perioada acută a patologiei și metodologia contemporană de învățare și reinvățare a activităților motrice.

Am încercat să elaborăm și să structurăm un program de recuperare ce poate fi adaptat necesităților fiecărui pacient, în dependență de particularitățile acestora.

Programul de recuperare prin kinetoterapie în grupul experimental a fost divizat în 5 etape: I Susținerea funcțiilor vitale, II Restabilirea funcției de auto posturare în decubit, III Ridicarea la marginea patului, IV Ortostatismul, V Mersul.

Conform rezultatelor studiului, îmbunătățirea clinică a fost mai semnificativă în grupul în care programul de reabilitare a fost perfecționat. Ceia ce s-a evidențiat în special la evaluarea din ziua a 10-a. Pentru evaluarea clinică a pacienților au fost utilizate următoarele scale internaționale: NIHSS, Barthel, PASS, FMA A-D, Rankin.

Cuvinte cheie. kinetoterapie, accident vascular cerebral, neuroreabilitare precoce.

După accidentul vascular cerebral (AVC) reabilitarea trebuie inițiată cât mai precoce posibil. Programul individual de reabilitare necesită a fi elaborat după stabilizarea pacientului și conceput în funcție de necesitățile specifice ale fiecăruia[11].

Tratamentul de reabilitare prin kinetoterapie inițiat precoce este vital pentru pacienții ce au suferit AVC, deoarece acesta favorizează creșterea probabilității de a obține o recuperare totală sau parțială, și în unele cazuri poate chiar salva vieți. Recuperarea poate ajuta pacientul să-și recapete cât mai multă independență posibil, să permită revenirea competențelor pierdute și totodată să învețe noi competențe și să descopere metode de a gestiona orice handicap[6, 11, 13].

Conform "National Stroke Association,, [11]:

- 10% din supraviețuitorii ce suportă AVC, au o recuperare aproape completă;
- 25% au o recuperare cu deficiențe minore;

- 40% exprimă deficiențe de la moderate până la severe, care necesită îngrijire specială;
- 10% necesită îngrijire într-un azil de bătrâni sau alte facilități de îngrijire pe termen lung;
- 15% mor la scurt timp după accidentul vascular cerebral.

Aceste date evidențiază necesitatea continuării studiilor în domeniul reabilitării pacienților cu AVC, ce vor influența la micșorarea perioadei de reabilitare și totodată la creșterea independenței funcționale.

Scopul cercetării. Evaluarea eficacității programului etapizat de kinetoterapie, aplicat la pacienții cu AVC ischemic acut.

Materiale și metode. Studiul a fost efectuat pe un esanșion de 84 pacienți, ce a fost divizat în două grupe: martor și experimental a câte 42 pacienți.

Pentru selectarea pacienților și omogenizarea grupurilor au fost elaborate criteriile stricte de includere și exclu-

dere în cercetare. Criterii de includere: 1) Pacienți cu diagnosticul de AVC ischemic, confirmat prin CT sau RMN; 2) Vechimea maladiei să fie de până la 72 ore de la debut; 3) Examen NIHSS mai mic sau egal cu 18 puncte; 4) Acordul pacientului sau familiei / reprezentantului legal la participare în studiu. Criterii de excludere: 1) Participarea într-un alt studiu al neuroplasticității; 2) Prezența implanturilor metalice sau electrice în corp; 3) Prezența unei intervenții neurochirurgicale în anamneză; 4) Prezența unei traume craniocerebrale severe în anamneză; 5) Prezența obiectelor metalice pe față sau cap care nu pot fi înlăturate în timpul experimentului (e.g. piercing); 6) Utilizarea aparatelor auditive de amplificare; 7) Sarcina și perioada de alăptare; 8) Prezența unei patologii cerebrale nedeterminate; 9) Refuzul pacientului sau a reprezentantului legal de a lua parte în acest studiu.

În grupul-martor pacienții au beneficiat de kinetoterapie începând cu a doua, a patra zi, iar în grupul experimental recuperarea a fost inițiată în primele 72 ore de la debut și programul a inclus gimnastică respiratorie, posturări, întinderi, mobilizări pasive, ortezare și totodată au fost selectate elemente din facilitarea neuro-proprioceptivă și alte abordări realizate de către Bobath, Brunnstrom și Rood.

Programul de recuperare prin kinetoterapie în grupul experimental a fost divizat în 5 etape: I Susținerea funcțiilor vitale, II Restabilirea funcției de auto posturare în decubit, III Ridicarea la marginea patului, IV Ortostatismul, V Mersul (**Tab. 1**).

Tab. 1. Programul de recuperare divizat pe etape și minute

Conținuturi educaționale în procesul tratamentului kinetic, și scopurile lor	Divizarea pe etape și minute				
	Etapa I	Etapa II	Etapa III	Etapa IV	Etapa V
Exerciții de respirație	12,8	7	3	4	2
Exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MS afectat.	8,6	7,2	7	6	6
Exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MI afectat.	8,6	7,2	5,8	3	2
Exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a trunchiului.	-	7	6,2	1,5	1,5
Exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a hemicorpului afectat în ansamblu.	-	1,6	4	1,5	2
Exerciții pentru dezvoltarea echilibrului trunchiului din șezând.	-	-	4	2	0
Tehnici de însușire inițială, consolidare și perfecționare a controlului, echilibrului, coordonării și paternelor corecte în acțiunile motrice.	-	-	-	12	6,5
Variații de mers.	-	-	-	-	10
În total minute	30	30	30	30	30

În **tabelul 1** este prezentată dozarea conținuturilor educaționale în procesul tratamentului kinetic, și scopurile lor pentru fiecare etapă de recuperare în parte.

Cura de tratament în grupul experiment a inclus în total 20 ședințe de kinetoterapie cu durata de 30 minute fiecare, iar ședințele au fost efectuate câte două pe zi, în decurs de zece zile.

În prima etapă de recuperare a fost pus accentul în special pe exerciții de respirație - 12,8', însă conținutul a fost format și din exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a membrului superior (MS) afectat - 8,6' și exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a membrului inferior (MI) afectat - 8,6'.

A doua etapă a fost formată din exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a trunchiului - 7', exerciții de respirație - 7', exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a hemicorpului afectat în ansamblu - 1,6', iar accentul a fost pus pe exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MS afectat - 7,2' și pe exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MI afectat - 7,2'.

Etapa a treia poate fi caracterizată ca fiind una de intensificare a activității fizice, inclusiv și prin schimbarea posturii din decubit în șezând. Această etapă conține exerciții pentru dezvoltarea echilibrului trunchiului din șezând - 4', exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a hemicorpului afectat în ansamblu - 4', exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a trunchiului - 6,2' și totodată exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MI afectat - 5,8' și exerciții de respirație - 3'. Cel mai mult timp se acordă exercițiilor pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MS afectat - 6,2'.

Conținutul programei de recuperare în a patra etapă a fost format din exerciții de respirație - 3', exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MS afectat - 7', exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MI afectat - 3', exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a trunchiului - 1,5', exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a hemicorpului afectat în ansamblu - 1,5', exerciții pentru dezvoltarea echilibrului trunchiului din șezând - 2' și tehnici de însușire inițială, consolidare și perfecționare a controlului, echilibrului, coordonării și paternelor corecte în acțiunile motrice - 12', cărora le-au revine cel mai mult timp din programa de recuperare la această etapă.

Datorită implicării MI și în alte exerciții, timpul acordat exercițiilor pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MI afectat a fost redus.

Iar în etapa a cincea programul de recuperare a inclus toate „Conținuturile educaționale în procesul tratamentului kinetoterapeutic”, enumerate în programele etapelor I-IV și totodată au fost incluse variațiile de mers - 10', cărora li s-au acordat cel mai mult timp în această etapă.

REZULTATE

Lotul stabilit de noi a fost evaluat prin intermediul scadelor internaționale de evaluare clinică în prima, a cincea și a zecea zi de tratament diferențiat.

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) - apreciază evoluția stării neurologice, Barthel Index (Barthel) - independența funcțională, Postural Assessment Scale for Stroke (PASS) - capacitatea de control a posturii în spațiu, Fugl-Meyer Assessment (FMA A-D) - recuperarea membrului superior, Rankin - gradul de dizabilitate.

După tratamentul de recuperare s-a constatat o ameliorare la toate funcțiile evaluate în ambele grupe, însă în grupa experimentală aceste modificări au fost mai pronunțate (tabelul 2).

La compararea „t” calculat cu „t” critic, datele statistice obținute la etapa inițială - ziua a 1-a a experimentului ne demonstrează omogenitatea veridică a grupelor examinate la toate testările realizate de noi la nivelul pragului $P > 0,05$.

Necăținând la faptul că rezultatele obținute la evaluarea intermediară - ziua a 5-a evidențiază o creștere mai accentuată în grupul experimental comparativ cu grupul martor la toate scalele de evaluare, rezultatele nu sunt veridice la nivelul pragului $P > 0,05$. Dacă la această etapă „t” calculat este mai mic de cât „t” critic aceste date evidențiază faptul că în primele 5 zile nu au fost înregistrate schimbări esențiale în grupul experimental comparativ cu grupul martor.

La evaluarea din ziua a 10-a diferența datelor la testările realizate este statistic veridică la nivelul pragului $P < 0,01$ la evaluările independenței funcționale - scala Barthel, iar la nivelul pragului $P < 0,05$ la evaluările evoluției stării neurologice - scala NIHSS, capacității de control a posturii în spațiu - scala PASS și gradului de dizabilitate - scala Rankin.

Restabilirea membrului superior este cea mai bine de-

finită de rezultatele evaluării cu scala FMA A-D, care a evidențiat recuperarea ambelor grupuri luate în studiu. Rezultatele obținute în grupul experimental sunt mai mari-32,64 comparativ cu grupul martor-22,40, însă „t” calculat este mai mic de cât „t” critic.

Datele obținute în urma evaluărilor etapizate au fost analizate statistic prin testul Student (Tab. 2).

DISCUȚII

Independența în mersul pe jos are o deosebită importanță pentru menținerea autonomiei și calității vieții[3, 5, 6], iar în cazul în care se dorește ca un pacient cu accident vascular cerebral să îmbunătățească capacitatea de mers pe jos, el / ea ar trebui să exerseze mersul pe jos, în special la începutul tratamentului de reabilitare. Ne cătind la faptul că în staționar se oferă oportunitatea de a practica mersul pe jos, cantitatea de mers pe jos zilnic din relațiile completate de persoanele cu AVC în timpul reabilitării este scăzută[2, 8, 14].

CONCLUZII

În acest studiu, îmbunătățirea clinică a fost mai semnificativă în grupul în care programul de reabilitare a fost perfecționat. Ceia ce s-a evidențiat în special la evaluarea din ziua a 10-a.

Efectele terapeutice ale tratamentului au fost determinate prin impactul rezultatelor obținute în grupa martor cu rezultatele grupei experiment, care a evidențiat o micșorare substanțială a perioadei de recuperare precum și o creștere

Tabelul 2. Datele statistice comparative ale testărilor grupei martor(M) și grupei experiment(E)

Testele clinice	Grupul	Etapele evaluării								
		Ziua a 1-a			Ziua a 5-a			Ziua a 10-a		
		x ± m	t	P	x ± m	t	P	x ± m	t	P
NIHSS	M	9,14 ±0,60	0,17	>0,05	8,69 ±0,53	0,63	>0,05	7,79 ±0,46	2,01	<0,05
	E	9,00 ±0,57			8,21 ±0,53			6,57 ±0,39		
Barthel	M	32,86 ±1,24	0,39	>0,05	34,05 1,24	1,46	>0,05	43,93 ±1,24	2,97	<0,01
	E	33,45 0,88			36,43 ±1,06			49,52 ±1,42		
PASS	M	12,05 ±0,81	0,43	>0,05	16,00 ±0,74	0,88	>0,05	20,76 ±0,71	2,46	<0,05
	E	11,55 ±0,81			16,93 ±0,74			23,17 0,67		
FMA A-D	M	15,93 ±0,96	0,39	>0,05	17,29 ±0,96	0,26	>0,05	22,40 ±1,17	0,73	>0,05
	E	15,40 ±0,96			17,64 ±0,99			23,64 ±1,24		
Rankin	M	4,57 ±0,07	0,95	>0,05	4,00 ±0,07	0,71	>0,05	3,21 ±0,07	2,14	<0,05
	E	4,48 ±0,07			3,93 ±0,07			3,00 ±0,07		

a independenței funcționale mai mari în grupa experiment comparativ cu grupa martor.

La majoritatea funcțiilor testate, rezultatele din ziua a 10-a sunt statistic veridice la nivelul pragului $P < 0,05$, de aici putem concluziona că diferențele sunt semnificative pentru pragul de semnificație (autenticitate) 5% și că în cazul desfășurării a o sută de experimente, folosind această metodă, în 95 din cazuri vom obține aceleași rezultate.

Sunt necesare studii pe termen lung, cu urmărirea evoluției clinico-funcționale, deoarece datele obținute în acest articol evidențiază aspecte ce necesită a fi abordate și în continuare.

BIBLIOGRAFIE

1. Bates B., Choi J.Y., Duncan P.W., Glasberg J.J., Graham G.D., Katz R.C., Lamberty K., Reker D., Zorowitz R. Veterans Affairs/Department of Defense clinical practice guideline for the management of adult stroke rehabilitation care: executive summary. *Stroke*. 2005; 36: 2049-2056.
2. Bernhardt J., Chan J., Nicola I., Collier J.M. Little therapy, little physical activity: rehabilitation with the first 14 days of organized stroke unit care. *J Rehabil Med*. 2007; 39: 43-48.
3. Béthoux F., Calmels P., Gautheron V. Changes in the quality of life of hemiplegic stroke patients with time: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil*. 1999; 78: 19-23.
4. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies. *Annals of neurology*. 2008; 63: 549-560.
5. Langhammer B., Stanghelle J.K., Lindmark B. Exercise and health-related quality of life during the first year following acute stroke. A randomized controlled trial. *Brain Inj*. 2008; 22: 135-145.
6. Lord S.E., McPherson K.M., McNaughton H.K., Rochester L., Weatherall M. Community ambulation after stroke: how important and obtainable is it and what measures appear predictive? *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85: 234-239.
7. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: Facts and theories. *Restorative Neurology & Neuroscience*. 2004; 22: 281-299.
8. Manns P.J., Baldwin E. Ambulatory activity of stroke survivors: measurement of options for dose, intensity, and variability of activity. *Stroke*. 2009; 40: 864-867.
9. Marcu V., Dan M. *Kinetoterapie*. Ed. Universității din Oradea, 2006: 257 p.
10. Marsden J., Greenwood R. Physiotherapy after stroke: define, divide and conquer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 465-466.
11. National Stroke Association. 2017: <http://www.stroke.org/we-can-help/stroke-survivors/just-experienced-stroke/rehab>
12. Onose G., Pădure L. Compendiu de neuroreabilitare la adulți, copii și vârstnici. Ed. Universitară Carol Davila București. 2008: 646 p.
13. Pound P., Gompertz P., Ebrahim S. A patient-centred study of the consequences of stroke. *Clin Rehabil*. 1998; 12: 338-347.
14. Prajapati S.K., Gage W.H., Brooks D., Black S.E., McIlroy W.E. A novel approach to ambulatory monitoring: investigation into the quantity and control of everyday walking in patients with subacute stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25: 6-14.
15. Twitchell T.E. The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain*. 1951; 74: 443-480.
16. Young J., Forster A. Review of stroke rehabilitation. *BMJ*. 2007; 334: 86-90.

BOLILE CEREBROVASCULARE ÎN CADRUL PATOLOGIEI AUTOIMUNE REUMATISMALE

CRISTINA DAMIAN^{1 2}, EUGEN NIGULEANU¹

¹ Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

² USMF "Nicolae Testemitanu"

SUMMARY

Cerebrovascular diseases at patients with autoimmune rheumatic disorders.

The article represents the case of a patient with stroke, previously diagnosed with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and antiphospholipid syndrome, in order to reflect the pathophysiological connection between autoimmune rheumatic disorders and cerebrovascular diseases. A literature review was made for elucidation of pathogenetic basis of rheumatic diseases as cardiovascular risk factor.

Key words: autoimmune, chronic inflammation, stroke, cardiovascular risk.

REZUMAT

Bolile cerebrovasculare în cadrul patologiei autoimune reumatismale.

Această lucrare a fost efectuată cu scopul evidențierii legăturii fiziopatologice dintre maladiile reumatologice autoimune și bolile cerebro-vasculare. Cu acest scop, a fost prezentat cazul unei paciente internate cu accident vascular cerebral, aflată anterior la evidență cu lupus eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă și sindrom antifosfolipidic. De asemenea, a fost efectuat un review al literaturii de specialitate, pentru elucidarea substratului patogenetic al bolilor reumatologice ca factor de risc cardiovascular.

Cuvinte cheie: autoimun, inflamație cronică, accident vascular cerebral, risc cardiovascular.

INTRODUCERE

În pofida perfecționării diagnosticului și tratamentului maladiilor reumatologice, aceste boli încă contribuie la micșorarea speranței de viață. Rata mare de mortalitate este cauzată predominant de complicațiile cardiovasculare. S-a stabilit o incidență de 6-10% de evenimente cardiovasculare printre pacienții reumatologici, comparativ cu populația sănătoasă (1,5%) [1,6]. Alte studii sugerează un risc de a dezvolta boli cerebrovasculare de 50 de ori mai mare pentru pacienții cu maladii reumatologice autoimune. [5] Complex și multifactorial, riscul cardiovascular din bolile reumatice inflamatorii implică deopotrivă factori de risc tradiționali și non-tradiționali. Astfel, riscul crescut se datorează prevalenței crescute a factorilor de risc convenționali, dar și „poverii” inflamatorii, ca factor de risc independent.¹ [7] Spre exemplu, riscul cardiovascular în poliartrita reumatoidă egalează riscul cardiovascular întâlnit la pacienții cu diabet zaharat de tip II. Mai mult, studiile clinice au arătat că în PR, speranța de viață scade cu 3-18 ani, iar mortalitatea prin boli cardiovasculare crește pe măsură ce durata bolii este mai mare. [12]

OBIECTIVELE STUDIULUI DE CAZ

Evaluarea corelației clinice și fiziopatologice dintre bolile cerebrovasculare și patologia autoimună reumatologi-

că, precum și influența asupra riscului cardiovascular în baza analizei literaturii de specialitate și prezentării unui caz clinic.

DESCRIEREA CAZULUI CLINIC ȘI METODE DE INVESTIGAȚIE:

Pacienta F., în vârstă de 57 de ani, cu AVC ischemic masiv cu elemente de transformare hemoragică în teritoriul ACM stânga cu hemiplegie pe dreapta și afazie senso-motorie. Metode de examinare: examenul neurologic, investigații de laborator, electrocardiografie, CT cerebral, Ultrasonografia Doppler-duplex extra/intracranial, radiografie pulmonară, ultrasonografie abdominală în cadrul Institutului de Medicină Urgentă.

STUDIUL DE CAZ

Pacienta F., 57 de ani, a fost internată de urgență în secția Terapie Intensivă Stroke a Institutului de Medicină Urgentă, în stare gravă, cu dereglare de conștiență de tip sopor. Se manifesta lipsa mișcărilor în member pe dreapta la stimuli doli. La internare i s-a efectuat CT cerebral, care a pus în evidență zonă ischemică masivă în tot teritoriul art. cerebri medii sinistra cu focar extins temporo-fronto-parietal pe stânga, cu extindere în ganglionii bazali și edem intrafocal sporit.

✉ **Correspondence address:** Cristina Damian, MD
GSM: +373 068005274

e-mail: kristina.damian@gmail.com

Anamneză: Pacienta se afla la evidență la medicul reumatolog cu LES, evoluție cronică, activitate maximală, SLEDAI=28/105, cu afectare preponderentă a tegumentelor (fotosensibilitate, alopeție), vaselor periferice (livedo reticularis, sindrom Raynaud, capilarită palmară), sistemului locomotor (artrite, mialgii, miastenie), plămânilor (vasculită pulmonară, în antecedente- pneumonită bilaterală, pneumofibroza difuză, IR II), cordului (lupus cardiac, stenoza ușoară a VAO, insuficiență a VAO gr.I, insuf. VM gr. II, insuf. VTr gr. II, IC III NYHA), sistemului nervos (cefalee, neuropatie periferică), sistemului reticulo-endothelial (hepatosplenomegalie, limfadenopatie - în antecedente), cu dereglări hematologice (anemie) și imunologice (Anti SS-A pozitiv- 115,5 UI/ml, Anti SS-B 63,0 UI/ml, anti-dsADN pozitiv- în antecedente, LE celule). De asemenea, pacienta mai prezenta **sindrom antifosfolipidic** (în antecedente- Ac antifosfolipidici și anticardiolipinici pozitivi, avorturi spontane, tromboze venoase repetate, preponderent la gamba dreaptă, sindrom posttromboflebitic a membrului inferior pe dreapta, tromboza venei oftalmice pe dreapta cu pierderea vederii) și **poliartrită reumatoidă** seropozitivă, evoluție lent progresivă, persistentă, activitate maximală, DAS 28=6,7, stadiul Rg III, IFA III și cu dereglări imune (Anti CCP pozitiv- repetate rânduri, acum 32,93 U/ml, FR- 128,7 UI/ml). Pacienta administra regulat tab. Metipred 8 mg/zi și tab. Metotrexat 15 mg/săptămână per os.

Concomitent, se afla la evidență cu următoarele patologii: sindrom Cushing iatrogen, hipertensiune arterială gr.III, cu evoluție în salturi tensionale, osteoartroză deformantă secundară- gonartroză bilaterală, st. Rg III, IFA III și coxartroză bilaterală st. Rg I-II, hepatită cronică de etiologie virală HBV cu activitate minimală, faza HBs Ag negativ, AntiHBcor sumar pozitiv, obezitate gr.III și TBC în anamneză.

Obiectiv: La momentul internării, starea generală a pacientei era foarte gravă, poziția pasivă. Faciesul- corticosteroid, în "lună plină", iar tegumentele roz-pale, cu hiperemie facială. La evaluarea sistemului respirator, pacienta prezenta dispnee mixtă, cu murmur vezicular înăsprit și diminuat bazal. Tensiunea arterială la internare era 130/80 mmHg, FCC 90/min.

Examenul neurologic: conștiența 9 puncte GCS, NIHSS 24 p. Fantele palpebrale OD=OS. Pupilele rotunde, D=S, fotoreacția vie bilateral. Motilitatea globilor ocular în volum deplin. Convergența inexaminabilă- nu înțelege exercițiul. Nistagmus spontan absent. Fata asimetrică pe D - pareză de tip central a n.facial pe dreapta. Afazie motorie, parțial sensorie. Deglutiția păstrată. Limba nu protruzionează. Sensibilitatea inexaminabilă. Mișcările active în membre - hemiplegie pe dreapta. Tonusul muscular - hipotonie de tip pyramidal pe dreapta. In p. Romberg - inexaminabilă. Probele de coordonare nu îndeplinește. ROT superioare și inferioare D > S, vii. Reflexele patologice- r. Babinski pozitiv pe D. Reflexele automatismului oral pozitive. Semnele meningiene- redoarea cefei 2 degete, semne de elongare nu se provoacă.

Examen complementare: hemoleucograma-leucocitoză ($14,1 \cdot 10^9/l$) și VSH crescut (29 mm/h). Analiza bio-

chimică a sângelui- nivele majorate ale acidului uric (657 mkmol/l), ALAT (94 U/e), ASAT (44 U/e), fosfataza alcalină (160 U/e), GGTP (95 U/e) și dislipidemie. Nivelul PCR era de 241,53 mg/L, CRP-HS 514,42 mg/L, iar FR 129,3 UI/ml. Au fost depistate celule LE- 7:1000 leucocite.

Electrocardiografie: Ritmsinusal, f.c.c. 78. AEC- deviere axială stângă. Hipertrofia ventriculului stâng cu suprasolicitarea miocardului.

CT cerebral: hipodensitate ischemică extinsă temporo-fronto-parietal pe stânga, cu extindere în ganglionii bazali cu elemente de transformare hemoragică, sindrom de dislocare și edem perilezional extins (Fig.1).

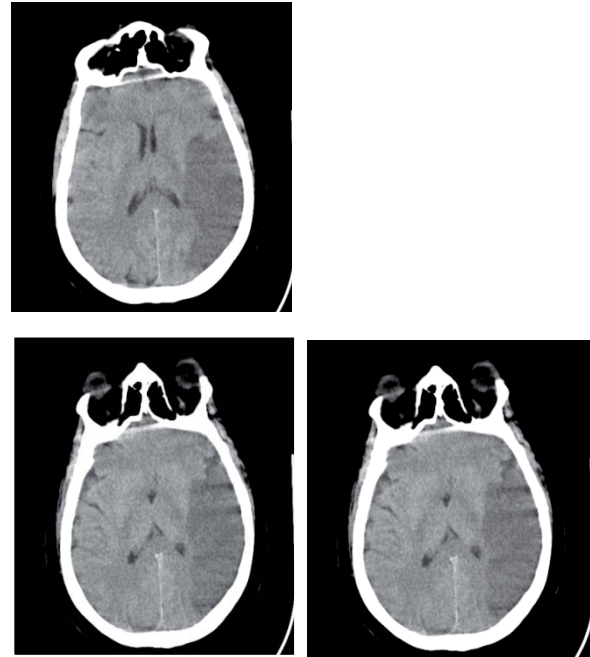


Fig.1. Imagini CT cerebral la pacienta examinată.

Ultrasonografia Doppler-duplex a vaselor magistrale extra- și intra-craniene: Pe stânga la nivel ACI și ACE porțiunea proximală- structure hipocogene cu localizare centrală (mase trombotice recent formate). Flux la nivel ACI și ACE în porțiunea proximală vizualizat numai parietal, moderat turbulent, stenoza până la 70 - 75%. Semne de ateromatoză nu se vizualizează (vizualizare redusă). La nivel ACM- flux asimetric.

Radiografie pulmonară: Ariile pulmonare fără modificări infiltrative vizibile, hidrotorace bazal pe stânga.

Ultrasonografie abdominală: Steatoză hepatică grad III. Lipomatoza difuză considerabilă a pancreasului, fără dereglarea pasajului prin ductul Wirsung .Colecistul- nu se vizualizează. În rest, organelle examinate-fără modificări ecopatologice semnificative.

Scintigrafia osoasă: Analiza imaginilor nu evidențiază fixarea patologică a RF la nivelul sistemului osos, suspecte pentru patologie secundară. Se evidențiază o fixare intensiv solitară în art. radiocarpală pe stânga și art. cubitală pe dreapta. Fixare intens-moderată a RF la nivelul coloanei vertebrale dorsale, articulațiilor ileo-sacrale, articulațiilor genunchilor, articulațiilor mici tarsiene și nesemnificativ la articulațiile humerale, caracteristice pentru modificări degenerativ-inflamatorii- artrită reumatoidă.

Diagnosticul: AVC ischemic masiv cu elemente de transformare hemoragică în teritoriul ACM stânga cu hemiplegie pe dreapta și afazie senso-motorie.

Tratamentul administrat: sol. Prednisolon 30 mg, sol. Fraxiparină 2850 UI anti-Xa/0,3 ml, sol. Magneziu sulfat sol.inj.25%-10ml, comp. Cardiopirin 325 mg ½ comp./zi, sol. perf. Refortan N plus 10%- 500 ml, sol. Ringer 500 ml, sol. inj. Ronocit 500mg-4ml.

DISCUȚII

Mecanismele patogenetice care stau la baza creșterii riscului cardiovascular din reumatismele inflamatorii sunt legate în principal de procesul de ateroscleroză. Inflamația cronică sistemică accelerează procesul de ateroscleroză și destabilizează plăcile de aterom, contribuind astfel la o frecvență crescută a evenimentelor cardiovasculare fatale asociate procesului aterosclerotic, cum ar fi accidentul vascular cerebral. [5] Un rol important îl au numeroasele celule inflamatorii (macrofagele și limfocitele T), prezente în placa de aterom. Astfel, macrofagele activate au efect proinflamator prin producerea de citokine inflamatoare ca IL6 sau TNF- α , dar contribuie și la destabilizarea plăcii prin sinteza enzimelor proteolitice, ca matrix-metaloproteinazele (MMP), care lizează colagenul. Limfocitele T CD4+CD28 (care infiltrază atât membrane sinovială reumatoidă, cât și placa aterosclerotică), au efecte pro-inflamatorii marcate și determină distrucții tisulare. Un alt aspect patogenetic al aterosclerozei este disfuncția endotelială, care de cele mai multe ori este consecința inflamației sistemice și nu a vasculitei și se asociază cu creșterea grosimii intima-media. Crește expresia moleculelor de adeziune de pe celulele endoteliale. Un alt mecanism patogenetic din bolile autoimune care duce la formarea aterosclerozei ar fi alterarea metabolismului lipidic și rezistența insulinică periferică. [6]

S-a dovedit că bolile reumatice, prin caracterul lor inflamator, modifică riscul cardiovascular la pacienți. Spre exemplu, la pacienții cu poliartrită reumatoidă au fost identificate mai multe morți subite sau infarct miocardic nerecunoscut și AVC. [4] Deși riscul cardiovascular e mai mare la cei cu boală veche, el începe precoce (după aproximativ 2 ani). Riscul cardiovascular e mai mare la cei cu un număr crescut de articulații afectate și la pacienții cu manifestări extraarticulare. [5]

Nivelul proteinei C-reactive la debut este, de asemenea, un factor de predicție pentru bolile cardiovasculare, independent de alți factori de severitate a bolii. [1] De altfel, disfuncția endotelială (predictor al evenimentelor cardiovasculare) este asociată cu nivelul proteinei C-reactive la pacienții cu maladii reumatologice și este ameliorată de tratamentul cu imunosupresoare sintetice și agenți anti-TNF- α . [13]

Ținând cont de toate aceste aspecte, este ușor de înțeles de ce evaluarea riscului cardiovascular în cazul maladiilor reumatologice este dificil de realizat. Au existat numeroase încercări de a măsura riscul cardiovascular la acești pacienți, dar cea mai pe larg acceptată modalitate este cea bazată pe SCORE (Systematic Coronary Risk Evalu-

ation). Scorul de risc (incluzând algoritmul factorilor de risc tradiționali) trebuie adaptat pentru pacienții reumatologici. Spre exemplu, pentru pacienții cu poliartrită reumatoidă se include un factor de multiplicare de 1,5 când pacientul îndeplinește cel puțin două din următoarele trei criterii: durata bolii mai mare de 10 ani, factor reumatoid sau ACPA (Anticorpi Anti Peptide Citrulate) pozitivi, manifestări extraarticulare. [2]

Raportul colesterol/HDL-colesterol trebuie utilizat odată cu sistemul SCORE, fiind un important indicator de prognostic pentru boala cardiovasculară și în cazul poliartritei reumatoidă. Pacienții cu artrite inflamatorii, în special cei cu boala activă, au niveluri scăzute de HDL-colesterol, rezultând un raport colesterol total/ HDL-colesterol crescut și niveluri mari de trigliceride. Se pare că aceste modificări nefavorabile ale lipidelor sunt prezente cu cel puțin 10 ani înainte de debutul poliartritei reumatoidă. [9]

Există argument că un control adecvat al activității bolii reumatologice printr-un tratament precoce și eficace scade riscul cardiovascular (cele mai bune dovezi sunt pentru tratamentul cu blocante TNF- α și cu Metotrexat). [13] Efectele adverse cardiovasculare ale antiinflamatoarelor nonsteroidiene (AINS) sunt bine cunoscute și impun prudență la pacienții cu boală cardiacă ischemică certă, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă sau la pacienții peste 75 de ani. Utilizarea coxibilor la aceste categorii de pacienți este contraindicată, iar dintre AINS neselective, naproxenul are cele mai convingătoare date în privința siguranței cardiovasculare. [3] Tratamentul glucocorticosteroid se conturează ca factor de risc cardiovascular, creșterea duratei tratamentului și a dozelor administrate fiind asociate cu progresia aterosclerozei în LES, dar și în alte artropatii inflamatorii. Corticosteroizii influențează riscul cardiovascular în două moduri diferite: cresc riscul datorită efectelor dăunătoare asupra lipidelor, toleranței la glucoză, producției și rezistenței la insulină, tensiunii arteriale și obezității și scad riscul aterosclerozei și al bolilor cardiovasculare prin suprimarea inflamației. [10] Agenții anti-TNF- α sunt asociați cu o creștere tranzitorie a colesterolului total și a HDL-colesterolului, însoțită de o îmbunătățire a raportului colesterol total/HDL-colesterol, după primele luni de tratament. Într-o metaanaliză recent publicată, în care sunt analizate efectele tratamentului asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu PR, APs și psoriazis, se arată că inhibitorii TNF sunt asociați cu scăderea riscului de evenimente cardiovasculare și nu au efecte semnificative asupra insuficienței cardiace (fiind totuși contraindicate în clasele III și IV de insuficiență cardiacă). În aceeași publicație, metotrexatul este asociat cu o scădere semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare totale și infarct miocardic, dar nu e asociat cu scăderea riscului de accident vascular cerebral și nu influențează riscul de insuficiență cardiacă. [10] Similar statinelor, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei-II pot avea, de asemenea, un efect favorabil asupra markerilor inflamatori și funcției endoteliale în PR. La acestea se adaugă toate măsurile care se impun pentru diminuarea factorilor de risc cardiovasculari tradiționali. [8]

CONCLUZIE:

Maladiile autoimune și medicația acestora prezintă factori de risc pentru accidentul vascular cerebral. Pacienții cu boli reumatologice autoimune necesită evaluare clinică neurologică pentru a preveni și diminua riscul înalt de dezvoltare a maladiilor cerebrovasculare. De asemenea, se impune și necesitatea aprecierii riscului cardiovascular și asocierii cu alți factori pentru stabilirea precoce a diagnosticului.

BIBLIOGRAFIE:

1. Ambrosino P. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *ThrombHaemost* 2015;113 (5).
2. Arts E. E. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis* 2015;Feb 17. pii: annrheumdis-2014-206879. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206879.
3. Bhala N., Emberson J. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-779.
4. Crowson C.S.. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013;166:622-662.
5. Levy L. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *ClinExpRheumatol* 2008;26:673-679.
6. Montecuco F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology* 2009;48:11-12.
7. Nurmohamed M.T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and diabetes: how does it compare and when does it start? *Ann Rheum Dis* 2011;70:881-883.
8. Peters M. J. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-331.
9. Pozzi F.S. Plasma kinetics of an LDL-like non-protein nanoemulsion and transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) in patients with rheumatoid arthritis. *J ClinLipidol* 2015 Jan-Feb;9(1):72-80 doi: 101016/jjacl201410004 Epub 2014 Nov 4 2015.
10. Roubille C. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;Published Online First: January 6, 2015; doi:10.1136/annrheumdis-2014-206624.
11. Shoenfeld Y. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;22;112:3337-3347.
12. Van Doornum S.. Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-873.
13. Wu J.J. Association between tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) therapy and changes in C-reactive protein (CRP), blood pressure, and alanine aminotransferase (ALT) among patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or rheumatoid arthritis. *J Am AcadDermatol* 2015;Mar 4. pii: S0190-9622(15)00123-1.

RELAȚIA ÎNTRE MODIFICĂRILE ARTERIALE ȘI RISCUL DE EVENIMENTE VASCULARE LA POPULAȚIA CU SINDROM METABOLIC

NATALIA CIOBANU^{1,2}, STANISLAV GROPPA^{1,2}

¹Laboratorul de Boli cerebrovasculare și Epilepsie, IMSP Institutul de Medicină Urgentă

²Catedra Neurologie Nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

The relationship between vascular changes and risk of vascular events in subjects with metabolic syndrome

There is growing interest in metabolic diseases which are directly responsible for the approximately 32 million deaths caused by vascular diseases, which are recorded annually [1, 2]. Metabolic syndrome (MS) is considered today as one of the most important causes of morbidity and mortality caused by vascular diseases in developed and developing countries, several studies demonstrating that the presence of MS increases the risk for diabetes, cardiac disease, and stroke [3, 5, 8]. According to literature data more than 50% of patients with acute vascular events meet the criteria for MS [5, 6, 7], and the presence of its constituent disorders influences the unfavorable development of cardiovascular diseases [6].

Key words: metabolic syndrome, vascular risk, score, intima-media thickness.

REZUMAT

Relația între modificările arteriale și riscul de evenimente vasculare la populația cu sindrom metabolic.

În ultimul timp am asistat la o creștere a interesului pentru bolile metabolice, ele fiind principalele incriminate de cele aproximativ 32 milioane de decese de cauză vasculară care se înregistrează anual [1, 2]. Sindromul metabolic (SM) este considerat astăzi ca fiind una din cele mai importante cauze de morbiditate și mortalitate vasculară în țările dezvoltate, dar și în curs de dezvoltare, deoarece mai multe studii au demonstrat că SM crește riscul de diabet zaharat și patologie vasculară cardiacă de 3-5 ori, iar de accident vascular cerebral de 2-4 ori [3, 5, 8]. Conform datelor din literatura de specialitate peste 50% din pacienții cu evenimente vasculare acute respectă criteriile SM [3, 5], iar prezența dereglărilor constituente ale SM infleuțează evoluția nefavorabilă a bolilor vasculare [6].

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, risc vascular, scor, complex intimă-medie.

INTRODUCERE

Sindromul metabolic (SM) reprezintă un cluster de factori de risc vasculari ce cuprinde obezitatea centrală, dislipidemia, hipertensiunea arterială (HTA) și hiperglicemia [4, 7]. Acest grup de factori interdependenți cresc riscul global de eveniment vascular acut prin favorizarea dezvoltării bolii vasculare aterosclerotice și a diabetului zaharat tip II [8]. Riscurile cardiovasculare importante și costurile uriașe pe care le implică fac din această patologie o țintă actuală a cercetărilor clinice și fundamentale.

În prezent există mai multe sisteme de estimare a riscului global de evenimente vasculare care evaluează efectul combinațiilor diferitor factori de risc și ajută la alegerea unei strategii terapeutice adecvate. Cel mai cunoscut și cel mai utilizat este scorul Framingham, cel mai comod și cel mai frecvent utilizat la noi în țară este diagrama SCORE, iar în ultimul timp este intens promovată și scorul Reynolds ce include valorile proteinei C-reactive înalt sensibile [11, 12].

Mai multe studii au constatat că modificările aterosclerotice asimptomatice reprezintă un predictor independent

al riscului vascular. O evaluare recentă a indicat ca utilă folosirea ecocardiografiei în stratificarea precisă a nivelului de risc la pacienții hipertensivi [14]. Relația dintre indicele intimă-medie și evenimentele cardiovasculare este directă, dar o valoare $\geq 0,9$ mm poate fi considerată ca o estimare conservatoare a alterării semnificative a vasului [15-20].

Există însă puține studii în literatură care să analizeze concomitent utilizarea scorurilor de estimare a riscului vascular global și markerii ecografici ai aterogenezei subclinice în populația cu sindrom metabolic.

În acest context ne-am propus evaluarea markerilor de aterogeneză (complexul intimă-medie, prezența plăcilor ateromatoase), într-un lot de subiecți cu SM pentru identificarea unor posibile asocieri între parametrii ecografici, scorurile de estimare a riscului cardiocerebrovascular, caracteristicile antropometrice, clinice și ceilalți factori de risc de tip metabolic pentru afectarea vasculară.

MATERIALE ȘI METODE:

Au fost studiate persoanele adulte din satul Mereni, r-nul Anenii Noi. Studiul a analizat inițial datele culese pentru 300 de subiecți care au participat în "Proiectul de

prevenire a Accidentului Vascular Cerebral”, derulat în perioada octombrie-noiembrie 2015. Apoi s-au reevaluat elementele clinice care definesc SM pentru populația dată cu selectarea ulterioară a 108 de persoane.

Pentru a defini SM s-a utilizat ultima definiție existentă la nivel mondial propusă în 2009 de American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute și International Diabetes Federation care prezintă 5 criterii de diagnostic [4].

Pentru fiecare participant s-a completat câte o fișă de examinare care a cuprins: vârsta; sexul; parametri antropometrici; tensiunea arterială sistolică și diastolică; parametri biochimici: glicemia à jeun, hemoglobina glicolizată A1c, colesterolul total, HDL colesterol, LDL colesterol, trigliceridele serice; rezultatele examinării ecografice al segmentului extracranian carotidian și pentru fiecare subiect s-a apreciat nivelul de risc prin 2 scoruri diferite (SCORE și Framingham). Rezultatele analizei prin ecografie carotidiană au fost apreciate prin corelație cu aceste scoruri de estimare a riscului vascular.

REZULTATE:

Date demografice.

Prevalența sindromului metabolic în rândul populației studiate este 36%, nesemnificativ mai mare la bărbați (38,33% vs. 34,44%) ($p=0,51$). Prevalența SM crește semnificativ către vârsta de 50-60 ani (fig. 1).

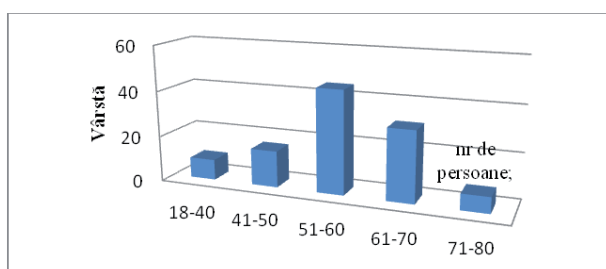


Fig. 1 Distribuiția participanților în funcție de vârstă.

Din cei 108 subiecți, majoritatea au fost de sex feminin (57,4%), raportul femeii/ bărbați fiind 1,35:1 (fig. 2), vârsta medie a lotului studiat este 56,4 ani \pm 0,98 (CI_{95%}, 54,44÷58,36 ani), iar peste 50% dintre participanți au avut vârste de peste 50 ani (76,85%). Nu a existat o diferență semnificativă statistic între vârsta femeilor 56,7 \pm 1,28 ani (CI_{95%}, 54,14÷59,26 ani) și a bărbaților 56,2 \pm 1,56ani (CI_{95%}, 53,08÷59,32 ani) ($p=0,8$).

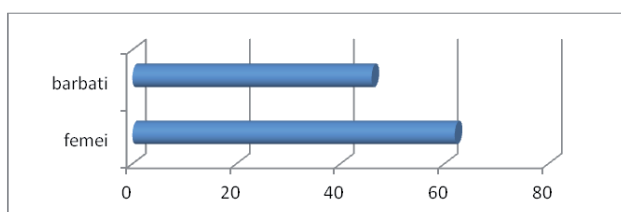


Fig. 2 Distribuiția participanților pe sexe.

Peste 88,8% dintre subiecți au fost căsătoriți. Având în vedere că studiul s-a efectuat în mediul rural, 64,8% dint-

re participanți au avut studii medii, iar salariații au fost cel mai bine reprezentați (48,15%), urmați de pensionari (35,2%).

Majoritatea participanților au prezentat 3 criterii din cele 5 pentru definirea SM (62%, fig. 3)

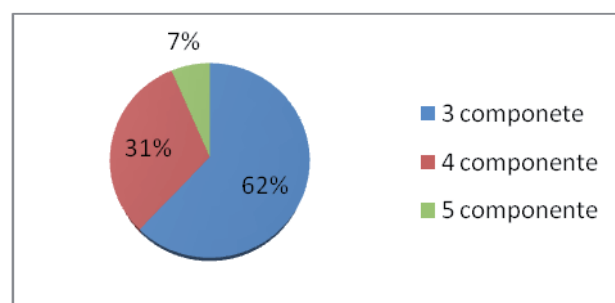


Fig. 3 Distribuția populației cu SM în funcție de numărul factorilor de risc.

Analiza nivelurilor de risc pentru evenimente vasculare la participanții cu SM

Riscul cardiocerebrovascular global a fost estimat folosind diagrama SCORE pentru țările europene cu risc înalt și scorul Framingham printr-un program automat de calcul pe cvdriskchecksecure.com.

S-a determinat o corelație puternică între cele 2 scoruri ($r=0,83$) (fig. 4).

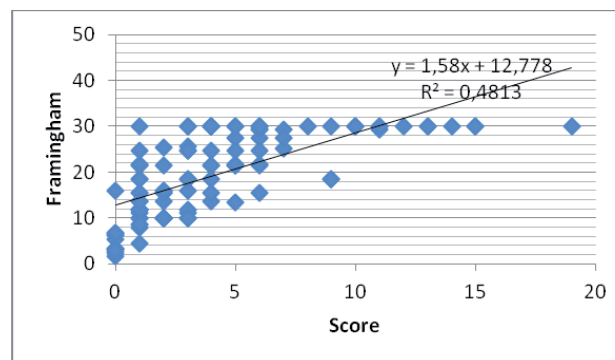


Fig. 4 Corelația scorului de risc Framingham și SCORE.

Tabelul 1. Descrierea loturilor din punct de vedere al scorurilor de risc vascular global.

	total		bărbați		femei	
	media	Dev. stand	media	Dev. stand	media	Dev. stand
SCORE	4,14	3,95	5,98	4,7	2,77	2,57
Framingham	19,32	9,0	22,13	8,59	17,23	8,79

Participanții de sex masculine au prezentat risc semnificativ mai înalt comparative cu femeile atât în urma estimării riscului prin intermediul scării Framingham ($p=0,0046$), cât și SCORE ($p=0,005$) (tabelul 1), rezultate

asemănătoare fiind obținute și în alte studii similare [22, 23, 24].

Tabelul 2. Descrierea lotului prin scoruri de estimare a riscului vascular față de categorii de greutate.

Scorul SCORE	total	bărbați	femei
Normoponderali	2	2	1
Supraponderali	4,56	5,6	3,33
Obezitate gr. 1	5,04	5,9	3,6
Obezitate gr. 2	5,3	6	3,66
Obezitate gr. 3	4,42	5,75	3,5
Scorul Framingham			
Normoponderali	18,06	20	8,6
Supraponderali	19,74	21,6	16,18
Obezitate gr. 1	29,71	24,6	17
Obezitate gr. 2	29	30,62	21,4
Obezitate gr. 3	19	21,8	17,12

S-a analizat corelația dintre IMC, CA și scorurile de estimare a riscului cardiocerebrovascular global, gășind o corelație pozitivă de intensitate medie a IMC cu scala SCORE ($r=0,20$) și cu scorul Framingham ($r=0,36$), pe când între circumferința abdominală, harta SCORE ($r=0,43$) (**tabelul 2, fig. 5**) și scorul Framingham ($r=0,45$) (**fig. 6**) s-a remarcat o relație mai intensă. Deci CA reprezintă un predictor mai puternic decât IMC în evaluarea riscului vascular, nu în zadar s-au elaborat recomandări ca circumferința abdominală să înlocuiască indicele masei corporale ca marker clinic de apreciere al obezității [11, 12, 13].

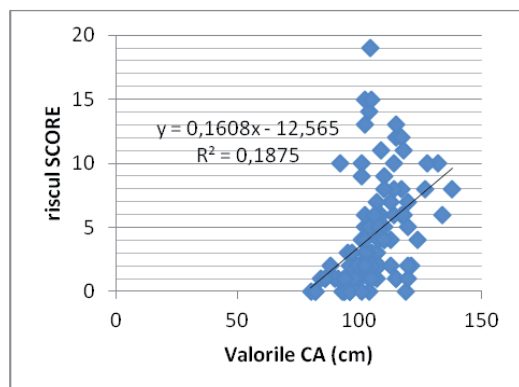


Fig. 5 Relația dintre valorile circumferinței abdominale și riscul SCORE.

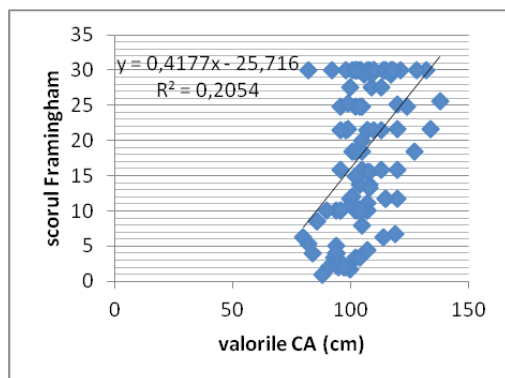


Fig. 6 Relația dintre valorile circumferinței abdominale și scorul Framingham.

Grosimea intimă-medie a corelat pozitiv cu gradul HTA ($r=0,14$), cu CA ($r=0,22$), cu IMC ($r=0,18$), cu diagrafa SCORE ($r=0,26$), evidențiind o relație de intensitate mai puternică între grosimea intimă-medie și scorul Framingham ($r=0,67$) (**tabelul 3, fig. 9**).

Tabelul 3. Corelații între parametrii ecografici ai aterogenezei subclinice și caracteristicile clinico-metabolice ale lotului de studiu.

	CIM
HTA	$r=0,14$
CA	$r=0,45$
IMC	$r=0,3$
Diagrafa SCORE	$r=0,26$
Scorul Framingham	$r=0,67$
LDL-colesterol	$r=0,27$
HDL-colesterol	$r=-0,09$
Colesterol total	$r=0,13$
Trigliceride	$r=0,37$
Hemoglobina glicată A1c	$r=0,36$
Glicemie	$r=0,11$
Acid uric	$r=0,08$

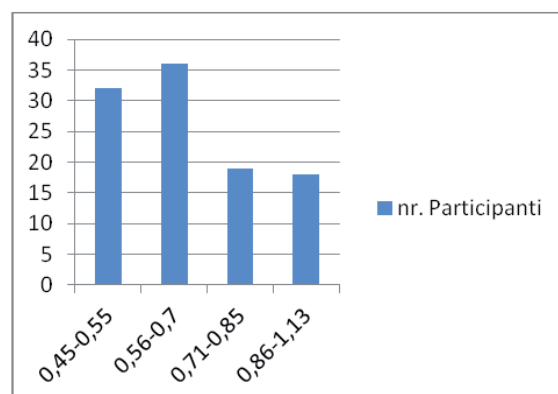


Fig. 7 Repartizarea participanților în funcție de valorile CIM.

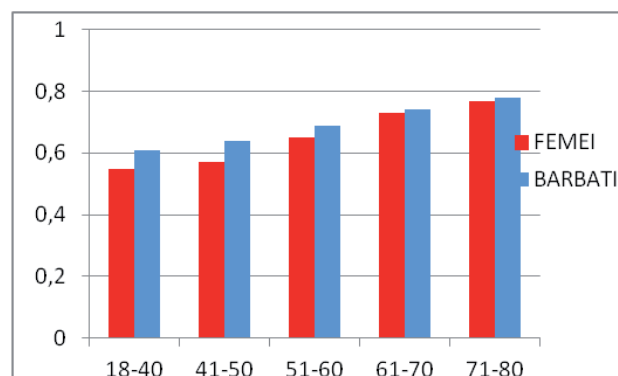


Fig. 8 Dinamica CIM în funcție de vârstă.

Valorile medii ale CIM la populația studiată au fost $0,67 \pm 0,015$ mm ($CI_{95\%}$, 0,64-0,7 mm). În **fig. 7** se prezintă

repartizarea participanților în funcție de valorile CIM și în **fig. 8** - dinamica CIM în funcție de vârstă.

S-a căutat legătura dintre valorile complexului intimă-medie și profilul lipidic stabilindu-se o relație negativă cu HDL-col ($r=-0,27$), pozitivă cu LDL-col ($r=0,09$), cu Colesterol total ($r=0,13$), cea mai bună corelație stabilindu-se cu Hemoglobina glicată A1c ($r=0,36$) (**fig. 10**) și cu nivelul trigliceridelor ($r=0,37$) (**tabelul 3**).

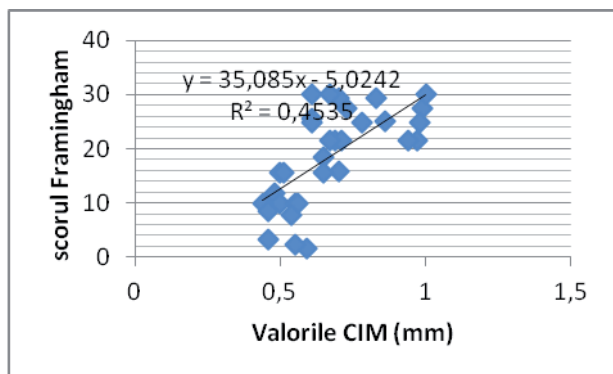


Fig. 9 Corelația între valorile CIM și scorul Framingham.

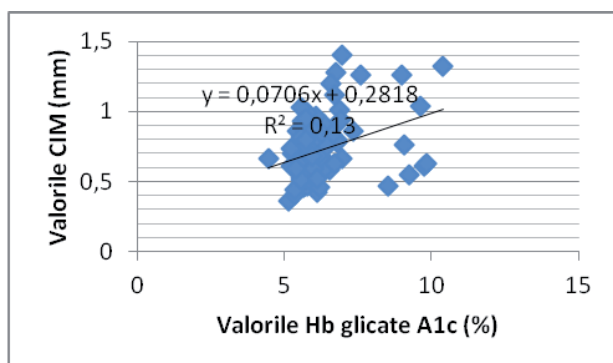


Fig. 10 Corelația între valorile CIM și valorile Hemoglobinei glicate A1c.

S-a încercat evidențierea legăturii dintre valorile CIM, IMC și CA constatând o corelație mai slabă cu IMC vs. CA ($r=0,3$ vs. $r=0,45$) (**tabelul 3**), ceea ce confirmă că distribuția pe regiuni a țesutului adipos are o mai mare importanță pentru riscul cardiovascular decât greutatea corporală totală, măsurarea acestui parametru fiind o metodă ieftină și universală [21]. Repartizarea participanților în funcție de valorile CIM este prezentată în **fig. 7**. S-a observat majorarea CIM în funcție de vârstă (**fig. 8**).

Ateromatoza carotidiană a fost identificată la 34 (31,5%) participanți cu ușoară predominare la bărbați (32,6% vs. 30,65%), aceștia fiind clasificați prin scoruri predominant în nivelele de risc mediu și mare pentru evenimente vasculare (SCORE-5,91%, Framingham-24,12%), valorile medii ale CIM fiind $0,75 \pm 0,02$ mm ($CI_{95\%}$, 0,71-0,79). S-au comparat valorile medii ale CIM la populația cu SM și fără plăci aterosclerotice (CIM= $0,64 \pm 0,015$ mm, $CI_{95\%}$,

$0,61 \pm 0,67$ mm) și valorile CIM la subiecții cu SM și plăci constatându-se valori mai mari, semnificative statistic ale CIM la populația cu ateromatoză carotidiană ($p < 0,05$). S-a constatat că CIM al foștilor fumători și al fumătorilor ($0,72 \pm 0,022$ mm, $CI_{95\%}$, $0,68 \pm 0,76$ mm) este semnificativ statistic mai mare decât al nefumătorilor ($0,67 \pm 0,017$ mm, $CI_{95\%}$, $0,63 \pm 0,7$ mm) ($p < 0,05$).

La subiecții cu SM și plăci aterosclerotice la ecografia carotidiană am determinat prezența unei corelații slabe între valorile CIM și harta SCORE ($r=0,06$), dar corelații mai intense cu scorul Framingham ($r=0,3$) și cu vârsta subiecților cu SM ($r=0,35$).

DISCUȚII:

1. Din rezultatele obținute în cadrul studiului nostru reiese că SM se manifestă cu un procentaj de 36% pentru eșantionul investigat. Comparativ cu valorile înregistrate la alte populații pe plan mondial, putem aprecia că, la nivelul satului Mereni, incidența SM este relativ mare.

2. În evaluarea riscului de evenimente vasculare utilizarea examenului Doppler-duplex al segmentului extracranian al carotidelor completează informațiile obținute prin scoruri de risc.

3. Studiul nostru demonstrează o corelație semnificativă între dimensiunile circumferinței abdominale, scorul Framingham și harta SCORE, precizând că obezitatea abdominală este un factor de risc mai important pentru patologii vasculare, decât IMC, CA fiind ușor de determinat, dar poate fi predispusă la erori de măsurare. Nivel optim de măsurare este jumătatea distanței între rebordul costal și spina iliacă antero-superioară [21].

4. S-a constatat o corelație puternică între valorile trigliceridelor serice și CIM, ceea ce ar putea influența alegerea medicației hipolipemiante la această categorie de pacienți în favoarea fibraților, acidului nicotinic, acizilor grași omega 3, statinelor și contraindicarea sechestrantilor de acizi biliari.

5. S-a stabilit o corelație puternică între valorile Hemoglobinei glicate A1c și CIM, astfel explicându-se relația dintre controlul glicemic nesatisfăcător și modificările morfologice vasculare.

6. S-a evidențiat prezența unei corelații mai bune între valorile CIM și scorul Framingham vs. harta SCORE.

7. S-au determinat valori mai mari, semnificative statistic ale CIM la populația cu ateromatoză carotidiană vs. populația cu SM, dar fără plăci aterosclerotice în segmentul extracranian carotidian. Valorile CIM la persoanele cu SM și ateromatoză carotidiană au corelat cu vârsta și nivelul de risc conform scorului Framingham.

8. Din punct de vedere al markerilor aterosclerozei subclinice, s-a constatat că CIM al fumătorilor și al foștilor fumători este statistic semnificativ mai mare decât al nefumătorilor ($p < 0,05$) în populația cu SM.

9. Propunem următorul algoritm de evaluare al riscului vascular și de management al riscului la subiecții cu sindrom metabolic (**fig. 11**):

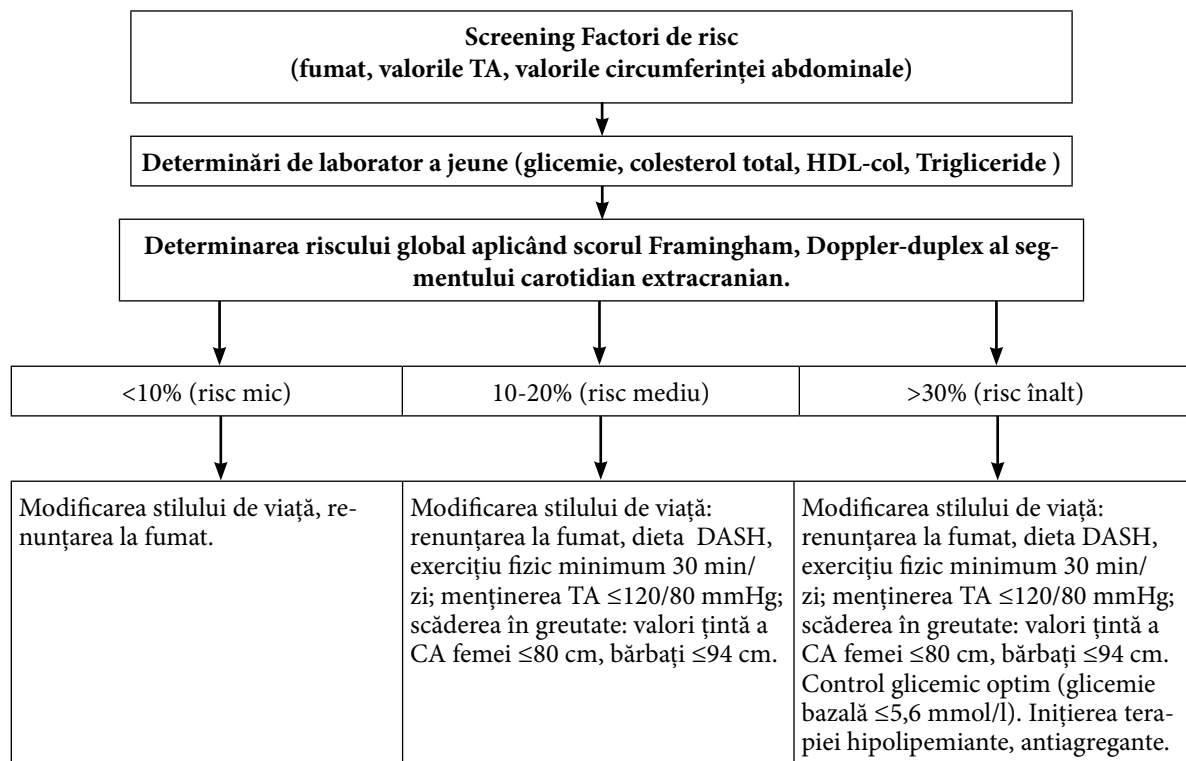


Fig. 11 Algoritm de evaluare și management al riscului vascular la subiecții cu sindrom metabolic

CONCLUZII:

Studiul de față a relevat existența unei corelații între valorile CIM și scorul Framingham, astfel se poate aprecia că 45,0% din variația grosimii intimă-medie este explicată de variația scorului Framingham ($r^2 = 0,45$). Totuși aceste date ne sugerează că în evaluarea riscului de evenimente vasculare utilizarea examenului Doppler-duplex al segmentului extracranian al carotidelor completează informațiile obținute prin scoruri de risc și poate impune modificări semnificative de conduită terapeutică.

BIBLIOGRAFIE:

- World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2004: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
- Hossain P., Kavar B., El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. *N Engl J Med.* 2010; 356:213-215.
- Jabed I., Mahmudur R. Association Between Acute Stroke and Metabolic Syndrome. *J Med.* 2010; 11:124-127.
- Rakesh M., Viswanathan M. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(1):7-12.
- Feresteh A., Salari M., Aminoroaya A., Khademi B., Moeini M. Metabolic syndrome in ischemic stroke. A case control study. *J Res Med Sci.* 2012; 17(2):167-170.
- Băjenaru O. Relația între sindromul metabolic și funcțiile cerebrale în condiții normale și patologice. *Revista Română de Neurologie.* 2008: <https://www.emcb.ro/article.php?story=20080801122725301>.
- Grib L. Aspecte din istoria și evoluția conceptelor privind sindromul metabolic. *Revista științifico-practică. Chișinău.* 2009;1 (28):44-49.
- Pischon T., Frank B. Inflammation, the metabolic syndrome, and risk of coronary heart disease in women and men. *Atherosclerosis.* 2008; 197(1):392-399.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 2012: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/05/02/eurheartj.ehs092>.
- Tzoulaki I., Liberopoulos G., Ioannidis J. P. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *Jama.* 2009; 302(21): 2345-2352.
- Haffner S. M., Despres J. P., Balkau B., Deanfield J. E., Barter P., Bassand J. P., Smith S. C. Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(suppl A): 842-846.
- Van Gaal L. Body fat mass distribution. Influence on metabolic and atherosclerotic parameters in non-insulin dependent diabetics and obese subjects with and without impaired glucose tolerance. Influence of weight reduction. *Verh K Acad Geneesk Belg.* 1989; 51(1):47-80.
- Fox C. S., Massaro J. M., Hoffmann U., Pou K. M., Maurovich-Horvat P., Liu C. Y., D'Agostino R. B. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 116(1):39-48.
- Cuspidi C., Ambrosioni E., Mancia G., Pessina A. C., Trimarco B., Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens.* 2002; 20:1307-1314.
- Salonen J. T., Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation.* 1993; 87 (suppl III):II56-II65.

16. Bots M. L., Hoes A. W., Koudstaal P. J., Hofman A., Grobbee D. E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*.1997; 96:1432–1437.
17. Hodis H. N., Mack W. J., LaBree L., Selzer R. H., Liu C.R., Liu C. H., Azen S. P. The role of carotid arterial intima–media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998; 128:262–269.
18. Zanchetti A., Agabiti Rosei E., Dal Palu C., Leonetti G., Magnani B., Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens*.1998; 16:1667–1676.
19. O’Leary D. H., Polak J. F., Kronmal R. A., Manolio T. A., Burke G. L., Wolfson S. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med*. 1999; 340:14–22.
20. Zanchetti A., Bond M. G., Hennig M., Neiss A., Mancia G., Dal Palu C., Hansson L., Magnani B., Rahn K. H., Reid J. L., Rodicio J., Safar M., Eckes L., Rizzini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*.2002; 106:2422–2427.
21. Ghidul European de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică: rezumat. *Jurnalul European de Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară*. 2007; 14:E1-E40.
22. Yousefzadeh G., Shokoohi M., Najafipour H., Shadkamfarokhi M. Applying the Framingham risk score for prediction of metabolic syndrome: The Kerman Coronary Artery Disease Risk Study, Iran. *ARYA atherosclerosis*. 2015;(3):179.
23. Yu H., Guo Z. R., Hu X. S., Zhou Z. Y., Wu M. A comparison between the metabolic syndrome score and the Framingham risk score in the prediction of cardiovascular disease. 2010; (2):208-212.
24. Rutter M. K., Meigs J. B., Wilson P.W. Cardiovascular risk and the metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2006;(4):252-260.

VISUAL EVOKED POTENTIALS: CLINICAL USE IN DIABETES MELLITUS AND MULTIPLE SCLEROSIS

PAVEL LEAHU^{1, 2, 4}, ALEXANDRU MATEI^{1, 2, 4}, ALEXANDRU GASNAȘ^{1, 2, 3}, STANISLAV GROPPA^{1, 2, 3, 4, 5}

¹*Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova*

²*Medical and Pharmaceutical State University "Nicolae Testemitanu"*

³*Laboratory of Neurobiology and medical genetics*

⁴*Laboratory of Cerebrovascular diseases and Epilepsy*

⁵*National Center of Epilepsy from Moldova*

SUMMARY

Visual Evoked Potentials: clinical use in Diabetes Mellitus and Multiple Sclerosis.

This article presents the visual evoked potentials and their use in the neurological practice in our clinic. We also intended to describe technical and clinical parts of data acquisition and analysis of VEPs based on recent publications and recommendations provided by international organizations and task forces. Characteristics of visual evoked potentials in specific pathologies such as diabetes mellitus and multiple sclerosis have also been provided.

Key words: visual evoked potentials, VEP, flash, pattern, diabetes mellitus, multiple sclerosis, montage, stimulation.

INTRODUCTION

Among the recently advancing neurologic diagnostic tools, the role of evoked potential studies has been ascending during the past few decades. The evoked potentials (EPs) are bioelectric signals produced by the central nervous system triggered by a specific external stimulus. Nowadays, evoked potentials have evolved from a sophisticated technological tool to a routinely utilized investigation in the field of clinical neurology. Eventually recording the spontaneous electrical activity of the brain from electrodes overlying the scalp has become a routine clinical practice for neurologists [14].

The responses elicited by visual stimuli were recorded for the first time in 1930, in animals right from the surface of the pia mater. It was recognized then that the alpha rhythm observed in normal electroencephalographic traces could be enhanced by exposure of the eyes to a flashing light at constant frequency. If the eyes get exposed to repetitive flashes of changing frequencies, the electrical changes produced from the scalp electrodes become diminutive and more or less get vanished against the backdrop of the usual spontaneous activity of the brain.

The problem of identifying these minute electrical signals has been largely taken care of by the launch of averaging techniques. When there is averaging of the responses to a multitude of similar visual stimuli, the discrimination from irrelevant cortical events can be greatly enhanced. From the applied point of view, the advent of signal averaging is a crucial development as it allows recording of VEPs as tiny as 2 to 3 μ V. Moreover, the kind of response, its waveform pattern, and amplitude can be associated with the type of visual stimulus in truly astounding manner [11].

Visual evoked potentials (VEPs) are visually evoked electrophysiological signals extracted from the electroencephalographic activity in the visual cortex recorded from the overlying scalp.

As visual cortex is activated primarily by the central visual field, VEPs depend on functional integrity of central vision at all levels of the visual pathway including the eye, retina, the optic nerve, optic radiations and the occipital cortex. While being noninvasive studies, VEPs allow a quantitative determination of visual function and are highly sensitive to lesions of the optic nerve and anterior chiasm but relatively insensitive to ophthalmologic disorders. They are usually performed in cooperative patients with good visual acuity.

When used in the management of a neurological patient, the main role and purpose of VEPs is to provide a quantitative determination of visual function through the visual conduction pathways and to assess for clinical or subclinical lesions in the optic nerve or anterior chiasm, such as when evaluating a patient with multiple sclerosis (MS).

Considering the fact that stimuli and recording conditions for performing VEP analysis may vary from case to case, researchers have used different ways to acquire Visual Evoked Potentials:

1. Pattern-reversal VEPs elicited by checkerboard stimuli with large 1 degree ($^{\circ}$) and small 0.25 $^{\circ}$ checks.

2. Pattern onset/offset VEPs elicited by checkerboard stimuli with large 1° and small 0.25° checks.

3. Flash VEPs elicited by a flash (brief luminance increment) which subtends a visual field of at least 20°.

Before describing data regarding acquisition and analysis of VEPs, one must first understand the structural and physiological mechanisms involved and thus determine the site of a possible lesion (**Fig.1**).

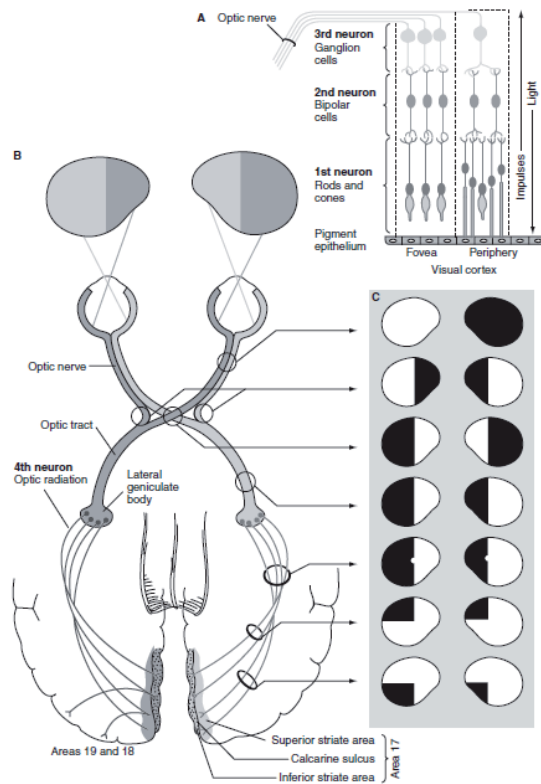


Fig. 1. Neuroanatomy and possible lesions of central visual pathways [6].

ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL BASIS OF VEP

The visual receptors, rods and cones present in the retina, are stimulated by light impulses and synapse with the inner nuclear or bipolar layers, which in turn synapses with the ganglion cell layer. The axons of the ganglion cell form the optic nerve which joins the retina with the brain. At the origin in the retina and optic nerve head, the unmyelinated nerve as they pass through the lamina cribosa becomes myelinated. The two optic nerves from both sides unite over the sella turcica to form the optic chiasma where decussation of the medial fibers occurs while the lateral fibers proceed as such, forming the optic tracts which terminate in the Lateral Geniculate Body (LGB), while some fibers project to the Edinger Westphal nucleus [12]. Projections from the LGB form the Optic radiation which passes posteriorly and end in the striate cortex in the occipital lobe (Area 17). From this primary visual cortex, the fibers project to the visual association areas (Area 18, 19)

and Mid-Temporal (MT). From areas 17 and MT, it gets transmitted to the posterior parietal cortex (Fig.1). The optic nerve fibers primarily carry the visual impulses and also impulses responsible for accommodation and reflex responses to light and other stimuli. There is a larger cortical representation of the foveal area than the peripheral retina which is known as the foveal magnification. The upper half of the retinal fibers relay superior and the lower half inferior to the calcarine fissure. Segregation of the visual information starts from the neuronal circuitry of the retina itself. Here, particular features such as color, contrast, luminance, and other parameters of the stimuli are extracted and processed. Out of the 10 cortical visual areas described in humans, over one-third of the cerebral cortex is devoted primarily to visual function [6].

RECORDING

Skin electrodes such as sintered silver–silver chloride, standard silver–silver chloride or gold cup electrodes are recommended for recording VEPs. The skin should be prepared by cleaning, and a suitable paste or gel used to ensure good, stable electrical connection. The electrode–skin contact impedances should be below 5 kΩ as measured between 20 and 40 Hz [1]. To reduce electrical interference, electrode–skin contact impedances should differ by no more than 1 kΩ between electrodes [5].

ELECTRODE PLACEMENT

The scalp electrodes should be placed relative to bony landmarks, in proportion to the size of the head, according to the International 10/20 system (**Fig. 2**). The anterior/posterior midline measurements are based on the distance between the nasion and the inion over the vertex. The active electrode is placed on the occipital scalp over the visual cortex at Oz with the reference electrode at Fz. A separate electrode should be attached and connected to the ground. Commonly used ground electrode positions include the forehead, vertex (Cz), mastoid, earlobe (A1 or A2) or linked earlobes [1, 2].

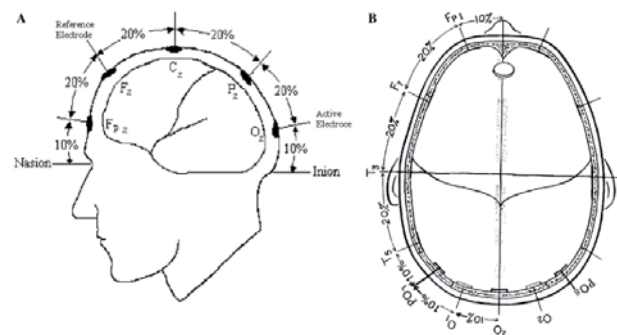


Fig. 2. Electrode locations. **A.** Location of active and reference electrodes for standard responses. The active electrode is located along the midline at Oz. The reference electrode is located at location Fz. **B.** Locations of the lateral active electrodes, O1, O2, PO7 and PO8 are indicated along with the midline active electrode location, OZ.

STIMULATION

Pattern-reversal stimuli

For the pattern-reversal protocol, the black and white checks change phase (reverse) abruptly (i.e., black to white and white to black) with no overall change in the luminance of the screen. To meet this requirement, there must be equal numbers of light and dark checks in the display. Displays used for standard VEP testing must be synchronized with the averager and designed to avoid transient luminance artifacts. Standard pattern-reversal VEPs should be obtained using a reversal rate of 2.0 ± 0.2 reversals per second (rps) (this corresponds to 1.0 ± 0.1 Hz, as a full cycle includes two reversals). Reversal rate must be reported in rps, not in Hz. For a specific standard pattern-reversal VEP test, users should specify check width (for both large and small checks), stimulus rate (in reversals per second), number of reversals averaged, mean luminance, Michelson contrast and field size [2,3].

Pattern onset/offset stimuli

For pattern onset/offset, the checkerboard pattern is abruptly exchanged with a diffuse gray background. The mean luminance of the diffuse background and the checkerboard must be identical with no change of luminance during the transition from pattern to diffuse blank screen. This is difficult to achieve with cathode ray tube (CRT) displays, and it is not possible with unmodified liquid crystal displays (LCDs). Pattern onset duration should be 200 ms separated by 400 ms of diffuse background. This temporal pattern ensures that the VEP waveform to pattern onset is not contaminated by the pattern offset response. The ISCEV standard is based on the onset portion of the VEP waveform to onset/offset stimulation. The data acquisition system must indicate the appearance of the stimulus. At least two pattern element sizes should be used: checks of 1° and 0.25° per side [11].

Flash stimulus

The Standard flash VEP is elicited by a brief flash (≤ 5 ms) that subtends a visual field of at least 20° , presented in a dimly illuminated room. The strength (time-integrated luminance) of the flash stimulus should be 3 photopic candelas seconds per meter squared ($\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$). The acceptable range for the standard flash strength is 2.7 to $3.4 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$, which matches the ISCEV standard flash for full-field ERG testing. For VEPs, the standard flash may be presented on a flashing screen, by a handheld stroboscopic light or by positioning an integrating bowl (ganzfeld), such as that used for ERG tests, in front of the patient. The flash rate should be 1 per second (1.0 Hz, range 0.9 to 1.1 Hz) [13].

Flash VEPs are more variable than pattern VEPs across typical subjects, but are usually similar between eyes of an individual subject. They are useful with patients who are unable or unwilling to cooperate for pattern VEPs, and when optical factors, such as media opacities, prevent the valid use of pattern stimuli. Flash VEPs can give useful clinical information to complement that available from pattern VEPs.

The typical VEP to Standard flash stimulation consists of a series of negative and positive waves. The earliest de-

tectable component has a peak time of approximately 30 ms post-stimulus, and components are recordable with peak times of up to 300 ms. Peaks are designated as negative and positive in a numerical sequence (Fig. 3). This nomenclature is recommended to differentiate the flash VEP from the pattern-reversal VEP. The most consistent and robust components of the flash VEP in typical adults are the N2 and P2 peaks. Measurements of P2 amplitude should be taken from the positive P2 peak at around 120 ms to the preceding N2 negative peak at around 90 ms.

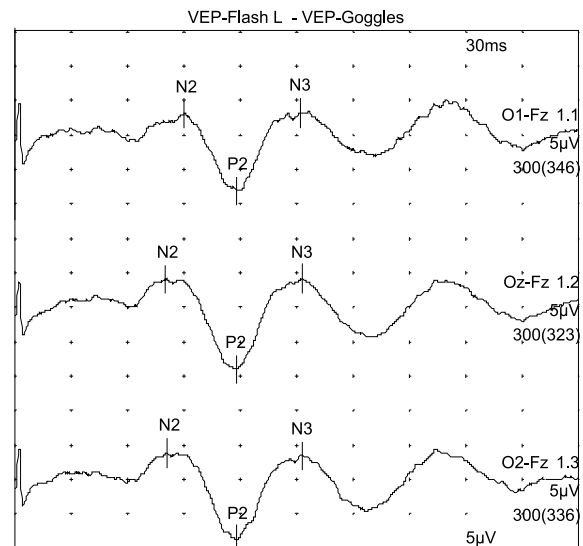


Fig. 3. A normal flash VEP, recorded on stimulation of the left eye.

VEPS IN DIABETES MELITUS

The prevalence of diabetes mellitus (DM) in adult populations is 6.6% worldwide and an estimated 438 million people will be affected by DM in the year 2030. Considering vasculopathy and neuropathy associated with DM, it is reasonable to expect dysfunction to occur along the visual pathway upstream from the retina. Visual deficits in DM appear to result from both vascular disease and metabolic abnormalities which can affect the retina, optic nerve and visual pathways. Metabolic abnormalities in DM can involve ganglionic and preganglionic elements in the entire retina and the macular region. In addition, neural conduction may be delayed along post-retinal central visual pathways. Optic neuropathy manifesting as optic atrophy due to DM alone is estimated to occur in about 0.6% of cases.

Transient full-field VEPs are highly sensitive to anterior visual conduction lesions. Unilateral P100 abnormalities indicate a visual conduction defect anterior to the optic chiasm. An abnormal interocular difference in P100 (P2) latency when both P100 (P2) values are normal suggests an optic nerve lesion on the side of the increased value. Bilateral increased P100 latency values can be found with bilateral optic nerve lesions, a chiasmatic lesion, or bilateral retrochiasmatic lesions. However, if the interocular difference is abnormal when both P100 latencies are prolonged, bilateral retrochiasmatic lesions are less likely [4].

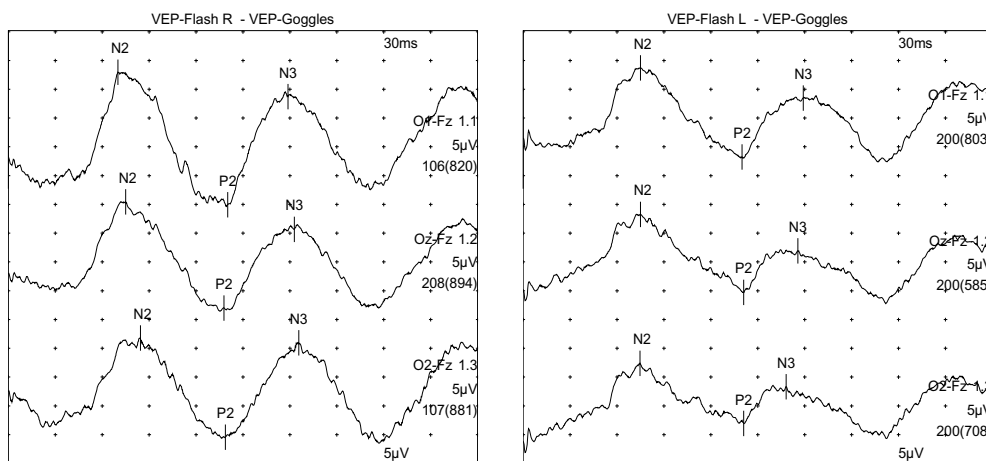


Fig. 4. Flash VEP performed in our clinic of a 59 years old diabetic patient showing bilateral increase in latencies of P2 waves (right: 138-141 ms, left: 140-142 ms).

Studies conducted by Varkonyi et al, Dolu et al, Azal et al, Szabela et al, and Li et al have shown a delay in the P100 latencies in all diabetic patients as compared to the controls. A certain reduction in N75-P100 amplitude of diabetic patients has been observed by Azal et al (1998), Li et al (2001), Atilla et al (2006), Karlica et al (2010).

The exact pathophysiology of the central nervous dysfunction in diabetes mellitus is not clear, but it seems to be multifactorial, involving metabolic and vascular factors, which is similar to the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. Before the onset of microvascular lesions in diabetic retinopathy, the neural retina of diabetic eyes undergoes subtle functional changes not found to be detectable by fundus photography. Delay of the latency to the major positive wave P100 (P2) in Visual Evoked Potential (**Fig. 4**) is a very sensitive method of detecting demyelination in the optic nerve [7].

Demyelinated fibers cannot conduct trains of impulses at physiological frequency, resulting in a block. Excess glucose is shunted into the polyol pathway and is converted to sorbitol and fructose by the enzymes aldose reductase and sorbitol dehydrogenase respectively. The nerve cell membrane is relatively impermeable to sorbitol and fructose, which tend to accumulate within the nerve. Fructose and sorbitol both being osmotically active compounds lead to increase in the water content in the nerves. It leads to a cascade of events like a reduced membrane Na^+ - K^+ ATPase activity, intra-axonal sodium accumulation which reduces nerve conduction velocity and brings about structural breakdown of the nerve. Vascular hypothesis (Ischemic/Hypoxic) stresses on the early development of reduced endoneurial blood flow, increased endoneurial vascular resistance and reduced endoneurial oxygen tension as causative of Diabetic neuropathy [10].

Analysis of pattern VEP responses may provide early diagnosis of such diabetic changes providing the subclinical evidence of visual dysfunctions which might help in avoiding the development of diabetic retinopathy by strict glycemic control [8]. Also, prognosis of the condition can be determined during the treatment.

VEPS IN MULTIPLE SCLEROSIS

The most common neurologic disease associated with a unilateral P100 abnormality is demyelinating disease. An alteration of VEPs may be identified in patients with a history of optic neuritis who characteristically have no abnormality on physical examination [16]. The sensitivity of VEPs may be superior to that of magnetic resonance imaging (MRI) of the optic nerves in patients with optic nerve lesions due to demyelinating disease. VEPs should be used to complement other neurodiagnostic studies and should be correlated with the clinical presentation before the diagnosis of demyelinating disease is made. VEPs may be useful diagnostically in demonstrating a lesion in the optic nerve in patients with suspected MS, who have disease localized to the cerebral hemispheres or spinal cord. VEPs are abnormal in 85% of patients with clinically definite MS, 58% of those with probable MS, and 37% of those with possible MS. VEPs will detect clinically unsuspected lesions in approximately 37%–41% of patients with MS. The most common VEP abnormality in patients with optic neuritis is an ipsilateral P100 latency prolongation. This may be shown by an abnormality in the absolute P100 latency or with a prolonged interocular difference. The amplitude of the P100 wave may be normal even when the latency is markedly prolonged, especially after recovery from acute optic neuritis. Virtually all patients with clinically demonstrated optic neuritis have unilateral or bilateral abnormalities in VEPs.

In acute optic neuritis with severe alteration in visual acuity, a P100 wave may not be recorded. VEP amplitudes usually recover within 3 months after an episode of acute optic neuritis and parallel the recovery in visual acuity. The VEP may remain abnormal even years after the optic neuritis has resolved; however, improvement may also occur over time. Possible mechanisms for this improvement in latency include ion channel redistribution in the demyelinated optic nerve, partial re-myelination of the optic nerve, or cortical reorganization in the occipital cortex. Patients may also experience gradual prolongation of P100 (P2 in

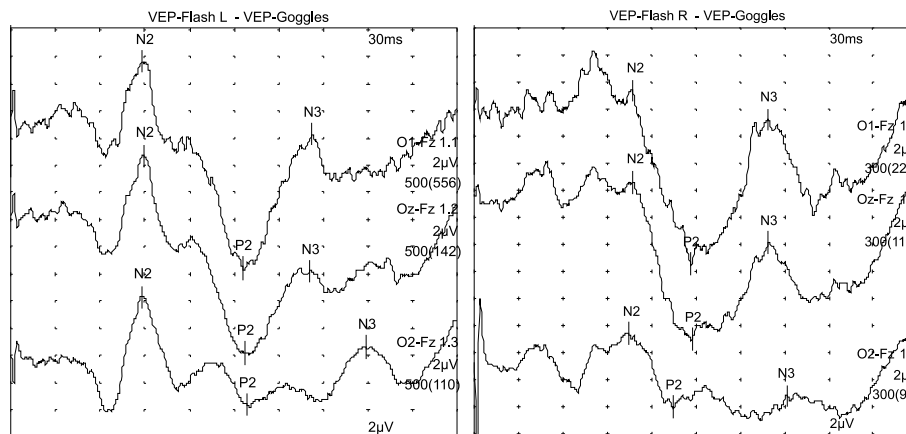


Fig. 5. Flash VEPs in a patient with Multiple Sclerosis.

case of flash visual evoked potentials) latencies over time in the absence of new clinical attacks of optic neuritis [9].

This situation is suggestive of a chronic progressive optic neuropathy and resembles the progressive worsening in other functional systems that occurs during the progressive phases of MS. Patients with optic neuritis may have a “bifid” P100 (P2) waveform, also known as a “W” waveform, where there is a small negative peak in the middle of the large positive deflection. While this finding can be seen in normal individuals, it appears to be more common in MS according to some authors [15].

The presented flash VEPs (Fig. 5) are recorded from a patient with confirmed diagnosis of Multiple Sclerosis showing increased latencies of P2 waves in all derivations and a bilateral bifid P2 wave in O2-Fz.

VEPs have been incorporated into the McDonald Criteria for the diagnosis of MS (2001) and the revised McDonald Criteria (2005). A “positive” VEP is defined as a “delayed but well-preserved” waveform. VEPs are most useful in the McDonald Criteria in the diagnosis of primary progressive MS, where they formed one of the criteria for dissemination of lesions in space, providing evidence for a second objective lesion in the central nervous system, however the inclusion of a positive VEP in the diagnostic criteria had been discussed and eventually VEPs had been transferred to additional diagnostic findings by the latest revised McDonald Criteria (2010).

REFERENCES

1. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 5: guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23:107–110.
2. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9B: Guidelines on Visual Evoked Potentials. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23:138–156.
3. Association of Neurophysiological Technologists of Australia. VEP Guideline version 2. 2016: <http://anta.asn.au/wp-content/uploads/2016/06/ANTA-Inc-VEP-Guideline-v2-2016.pdf>
4. Avachar KN, Sonawane NP, Mundewadi SA, Shrinivas JK. Visual evoked potential changes in diabetes mellitus. *International Journal of Biomedical and Advance Research* 2015; 6(07): 537-540.
5. Brigell M, Bach M, Barber C, Moskowitz A, Robson J. Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Doc Ophthalmol* 2003; 107:185–196. Daube JR, Rubin DI. *Clinical neurophysiology* Third Edition. Oxford University Press, 2009: 886 p.
6. Gregori B, Galie E, Pro S, Clementi A, Accornero N. Luminance and chromatic visual evoked potentials in type I and II diabetes: relationships with peripheral neuropathy. *Neurol Sci* 2006; 27: 323-327.
7. Heravian J, Ehyaei A, Shoeibi N, Azimi A, Yekta AA. Pattern Visual Evoked Potentials in Patients with Type II Diabetes Mellitus. *J Ophthalmic Vis Res* 2012; 7 (3): 225-230.
8. Jones, SJ, Brusa A. Neurophysiological evidence for long-term repair of MS lesions: Implications for axon protection. *Journal of the Neurological Sciences* 2003; 206(2):193–8.
9. Karlica D, Galetović D. Visual evoked potential can be used to detect a prediabetic form of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus type I. *Coll Antropol.* 2010; 34(2):525-9.
10. Kothari R, Bokariya P, Singh S, Singh R. A Comprehensive Review on Methodologies Employed for Visual Evoked Potentials. *Scientifica* 2016; 2016: 1-9.
11. Misra UK, Kalita J. *Clinical Neurophysiology* 2006; 2: 309-24.
12. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder G, McCulloch D, Mizota A, Tormene AP. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol* 2016; 133:1–9.
13. Phurailatpam J. Evoked potentials: Visual evoked potentials (VEPs): Clinical uses, origin, and confounding parameters. *J Med Soc* 2014; 28: 140-4.
14. Polman, CH, Reingold SC, Edan G. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology* 2005; 58:840–6.
15. Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (2):16–22.

SINDROMUL BURNOUT ÎN ANESTEZIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

TATIANA TĂZLĂVAN^{1,2}, LIA BEJENARU¹

¹*Catedra Anesteziologie și reanimatologie N1 "Valeriu Ghereg", USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova*

²*IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova*

SUMMARY

Burnout in anesthesia and intensive care

The aim of the study was to determine burnout rate and risk factors for burnout syndrome in anesthesia and intensive care physicians. Our investigation revealed a burnout rate of 36%. Risk factors for burnout are: female sex, working more than 5 *nightshifts* each month, *inability* to schedule days off according to personal wishes, *conflicts in the workplace*, less than 10 years of experience, lack of hobbies and serious diseases among close relatives. Burnout was associated with increased prevalence of insomnia, irritability, *thoughts* about leaving the job, eating problems, depression and wasting money.

Key words: burnout, risk factors, anesthesia and intensive care.

REZUMAT

Sindromul burnout în anestezie și terapie intensivă

Scopul studiului a constat în determinarea ratei și factorilor de risc pentru apariția sindromului burnout în rândul medicilor anesteziști și de terapie intensivă. Cercetările au pus în evidență o rată a burnout-ului de 36%. Factori de risc pentru dezvoltarea sindromului burnout sunt: genul feminin, efectuarea a peste 5 gărzi pe lună, imposibilitatea de a alege zile libere, situațiile conflictuale la serviciu, vechimea în muncă de până la 10 ani, absența unui hobby și maladii serioase în rândul apropiaților. Consecințele sindromului burnout sunt creșterea semnificativă a ratei insomniei, iritabilității, dorinței de a schimba profesia, problemelor de alimentație, depresiei și risipirii banilor.

Cuvinte cheie: burnout, factori de risc, anestezie și terapie intensivă.

INTRODUCERE

Termenul de "burnout" a fost descris pentru prima dată în anii 70 ai secolului trecut de către psihoanalistul Herbert Freundberger, iar mai târziu Căstina Maslach, profesor emerit în psihologie, a introdus definiția acestui sindrom și instrumentul pentru măsurarea lui. Conform C.Maslach (1), burnout-ul este un sindrom psihologic caracterizat prin epuizare emoțională, depersonalizare și reducerea împlinirilor personale care apare la locul de muncă.

Sindromul burnout are consecințe negative asupra sănătății mentale și fizice a angajaților, relațiilor interpersonale și performanței la locul de muncă.

Mai multe studii au demonstrat că sindromul burnout reprezintă un factor de risc pentru cardiopatia ischemică [2], diabetul zaharat tip II [3], sindromul metabolic [4], afecțiuni musculo-scheletale [5], răceală și tulburări gastrointestinale [6]. Burnout-ul are efecte negative și asupra sănătății mentale. Persoanele cu ardere emoțională au stări depresive, anxietate, dereglări de somn, consum exagerat de alcool, dependență de droguri [7], idei suicidale [8]. Victimele burnout-ului au un comportament violent și conflictual, devin cinice, comit mai multe erori, au un nivel scăzut al satisfacției în muncă și un absentism nejustificat, doresc să abandoneze serviciul [9,10,11].

Scopul studiului a constat în determinarea ratei și a factorilor de risc pentru apariția sindromului burnout în rândul medicilor anesteziști și de terapie intensivă.

Material și metode. Studiul a fost realizat în rândul medicilor care activează în secțiile de Anestezie și Terapie Intensivă din 5 clinici universitare din orașul Chișinău: IMSP Institutul de Medicină Urgentă, IMSP Institutul Oncologic, Spitalul Internațional Medpark, IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”.

În studiu au fost incluși medicii cu o vechime în muncă mai mare de 2 ani și care și-au exprimat dorința de a participa la studiu. Chestionarele au fost înmânate respondenților individual, însoțite de o scrisoare în care se explica esența sindromului burnout, scopul studiului și se garanta anonimitatea absolută a participantului, urmând să fie întoarse în plicuri sigilate. Chestionarul a inclus date socio-demografice, cum ar fi genul, starea civilă, statutul parental, caracteristici profesionale (vechimea în muncă, numărul gărzilor efectuate lunar, posibilitatea de a alege zilele libere, tratarea pacienților muribunzi, situații conflictuale), precum și unele particularități individuale, cum ar fi convingerile religioase, hobby-ul, dar și divorț, maladii grave și decese în rândul apropiaților).

✉ **Correspondence address:** Tatiana Tăzlăvan, MD, PhD
Tel: (+37322) 205-332
GSM: +373 69998828

e-mail: ttazlavan@gmail.com

În chestionar a fost inclus și inventarul Maslach Burnout – tradus în limbile română și rusă. Inventarul conține 22 de itemi ce măsoară 3 dimensiuni:

1. epuizarea emoțională (9 itemi);
2. depersonalizarea (5 itemi);
3. realizarea personală (8 itemi).

Respondenții au fost rugați să indice frecvența cu care resimt stările descrise în itemi, folosind o scală Likert de 7 puncte (0 = niciodată, 1 = de câteva ori pe an, 2 = o dată pe lună, 3 = câteva ori pe săptămână, 4 = o dată pe săptămână, 5 = câteva ori pe săptămână, 6 = zilnic). Pentru fiecare din cele 3 dimensiuni a fost calculat un scor care indică nivelul sindromului epuizării profesionale: mare, mediu și mic. Astfel, scorurile pentru epuizarea emoțională ≥ 27 sunt considerate mari, 19-26 – moderate și ≤ 18 mici. Scorurile pentru depersonalizare ≥ 10 sunt considerate mari, 6-9 – moderate și ≤ 5 – scăzute. Pentru realizarea personală scorurile ≤ 33 sunt considerate reduse, 34-39 – moderate și ≥ 40 – mari.

Sindromului burnout îi corespund scoruri mari pe scala epuizării emoționale combinate cu un scor mare pe scala depersonalizării și un scor redus pe scala realizărilor personale.

Variabilele categorice au fost comparate utilizând testul exact Fisher. Diferențele au fost considerate statistic semnificative pentru $p < 0,05$.

REZULTATE

Studiul dat s-a bazat pe analiza a 80 de chestionare repartizate medicilor anesteziști și de terapie intensivă din 5 clinici universitare din orașul Chișinău. Analizând chestionarele completate, am exclus 4 dintre ele din cauza răspunsurilor incomplete.

Conform rezultatelor inventarului Maslach Burnout, propus participanților, s-a stabilit că numărul medicilor afectați de sindromul burnout este de 28 de persoane, iar 48 de medici nu manifestă simptome de epuizare, deci sunt considerați burnout negativi. Analizând datele obținute am constatat că frecvența sindromului burnout în rândul medicilor anesteziști și de terapie intensivă constituie 36%.

În conformitate cu rezultatele obținute, participanții la studiu au fost divizați în două loturi. Primul lot a fost constituit din medicii care manifestă sindrom burnout, iar al doilea lot a inclus persoanele fără acest sindrom. În continuare vom prezenta analiza comparativă a celor două loturi de studiu, în baza unor criterii comune de comparație.

Din totalul de 76 de participanți la studiu, femeile au constituit 38% ($n=29$) iar bărbații - 62% ($n=47$). În primul lot de studiu, al medicilor cu sindrom burnout, se remarcă prevalența persoanelor de gen feminin asupra celor de gen masculin, raportul procentual fiind de 57% (16 persoane) versus 43% (12 persoane). În lotul medicilor fără sindrom burnout, se înregistrează prevalența persoanelor de gen masculin - 73% (35 persoane), comparativ cu cele de gen feminin, care constituie doar 27% (13 persoane) din lotul de studiu, $p=0,014$. Conform rezultatelor obținute, concluzionăm că femeile sunt mai expuse sindromului de epuizare decât bărbații.

Repartizarea medicilor după starea familială nu prezintă variații majore între cele 2 loturi comparate. Astfel, în rândul medicilor cu sindrom burnout depistat, persoanele căsătorite constituie 71% (20 medici) din numărul persoanelor incluse în lot, iar cele necăsătorite – 29% (8 medici). În rândul medicilor fără sindrom burnout manifest, persoanele căsătorite sunt în proporție de 69% (33 medici), iar celibatarii constituie 31% (15 medici), diferențele fiind ne semnificative ($p=1,0$).

Prezența copiilor într-o familie poate fi privită din două perspective. În primul rând, copiii sunt sursa de bucurie și refugiu unui părinte încărcat de problemele cotidiene. Pe de altă parte, părinții poartă responsabilitatea pentru educația și întreținerea copiilor, lucru deloc ușor, care poate fi considerat un factor de stres suplimentar.

Medicii participanți la acest studiu au fost chestionați asupra prezenței sau absenței copiilor în familie. În primul lot, burnout pozitiv, 61% ($n=17$) din medici dispun de statut parental, iar 39% ($n=11$) nu au copii. În lotul fără sindrom burnout, 67% ($n=32$) dintre medici au copii și 33% ($n=16$) nu sunt părinți. Cele două loturi de studiu nu prezintă deosebiri esențiale în ceea ce privește statutul parental al medicilor. Valorile procentuale sunt similare la medicii – părinți care manifestă sindrom burnout și la cei neafecțați de sindromul epuizării (61% și 67%), iar diferențele sunt ne semnificative – $p=0,627$.

Unul din criteriile de includere a medicilor în acest studiu, a fost condiția ca stagiul în specialitate al participantului să depășească 2 ani de activitate. Pentru evidențierea influenței vechimii în specialitate la apariția sindromului burnout, s-au ales convențional două dimensiuni: stagiul de lucru mai mic și mai mare de 10 ani. În lotul de medici identificați cu sindrom burnout, predomină persoanele tinere, cu vechimea în specialitate mai mică de 10 ani. Aceștia constituie 71% (20 medici) din totalul persoanelor incluse în lot. Procentul medicilor care depășesc 10 ani de activitate și care manifestă sindromul arderii emoționale este de 39% (8 medici). În lotul medicilor fără sindrom burnout, persoanele cu vechimea în muncă mai mică de 10 ani sunt minoritare și constituie doar 44% (21 medici) din lot, în timp ce medicii cu vechimea în specialitate mai mare de 10 ani ocupă 56% (27 medici) din numărul total, diferențele fiind semnificative ($p=0,031$). Concluzionăm că persoanele tinere, cu vechimea în muncă până la 10 ani, sunt mai expuse sindromului burnout.

Pentru a aprecia influența numărului de gărzi efectuate lunar ca și posibilă cauză de inducere a epuizării emoționale, cele 2 loturi de studiu au fost raportate la un număr mai mare și mai mic de 5 gărzi pe lună. În lotul medicilor cu sindrom burnout, repartitia participanților conform numărului de gărzi efectuate lunar se prezintă ca un raport echivalent de 50%:50% (14:14). În lotul medicilor fără sindrom burnout, marea majoritate a acestora (75%) efectuează până la 5 gărzi pe lună și doar 12 medici (25%) efectuează mai mult de 5 gărzi. Concluzionăm că numărul de gărzi lunare în număr mai mare de 5, ar putea fi o cauză de inducere a epuizării medicilor ($p=0,044$).

Posibilitatea de a alege zile libere după propria dorință este considerată de unii un lux sau o necesitate, iar de alții

drept sursă potențială de instalare a haosului și dezorganizării. Deși păreri sunt împărțite, marea majoritate și-ar dori să beneficieze de o astfel de posibilitate.

Am repartizat cele 2 loturi de studiu conform posibilității medicilor de a-și alege zilele libere: cei care beneficiază de acest avantaj și cei care nu pot să-și aranjeze graficul de lucru conform dorințelor proprii. În lotul medicilor cu sindrom burnout, marea majoritate a acestora – 82% (23 persoane), nu au posibilitatea de a-și alege singuri zilele libere. Medicii neafecțați de sindromul epuizării prezintă rapoarturi aproape echivalente în privința posibilității de a alege zilele libere, 44% (n=21) din ei beneficiind de această oportunitate și 56% (n=27) – nu, diferențele fiind semnificative ($p=0,026$).

Situațiile conflictuale sunt inevitabile în activitatea de zi cu zi a medicilor anesteziști și de terapie intensivă. Premiile pentru crearea unor stări de conflict sunt datorate faptului că aceștia interacționează cu un număr mare și divers de persoane, începând de la asistentele medicale, colegii medici de alte specialități, pacienții și rudele acestora. În studiul nostru, am cercetat corelația dintre diversele conflicte ce intervin în activitatea medicală și frecvența sindromului burnout.

În situațiile conflictuale ce intervin între medicii anesteziști și cei de terapie intensivă și colegii lor de alte specialități sunt implicați circa 20 (71%) de persoane afectate de sindromul burnout, pe când în lotul celor fără burnout, numărul medicilor implicați într-un conflict intercollegial este considerabil mai mic, constituind 21 (44%) de persoane incluse în lot ($p=0,031$).

Colaborarea medicilor cu asistentele medicale stârnesc situații de conflict în 57% cazuri (n=16) în lotul medicilor cu burnout, comparativ cu cel de-al doilea lot, unde disputele cu asistentele medicale au o frecvență de doar 31% (n=15), $p=0,032$.

Relațiile conflictuale cu șeful secției reprezintă și ele un factor stresogen pentru starea emoțională a medicului. În lotul celor cu burnout, circa 25% (n=7) din medici sunt sau au fost implicați recent într-o situație tensionată cu șeful, pe când în lotul celor fără burnout, doar 6% (3 persoane) din medici au întâmpinat dificultăți în colaborarea cu superiorii ($p=0,032$).

În ceea ce privește comunicarea medicilor cu apărtașorii pacienților, cele 2 loturi de studiu prezintă variații considerabile în frecvența situațiilor conflictuale intervenite la acest nivel. Medicii afectați de burnout sunt implicați mai frecvent într-un astfel de conflict, numărul acestora constituind 36% (n=10) din totalul persoanelor incluse în lot. De cealaltă parte, raportul procentual al medicilor fără burnout implicați într-un conflict cu rudele pacienților este de numai 8% (n=4), diferențele fiind semnificative ($p=0,005$).

Analizând rezultatele obținute, am ajuns la concluzia că orice situație conflictuală, indiferent că este implicat un alt medic, asistent medical, șeful secției etc., reprezintă un factor de inducere a sindromului epuizării profesionale, întrucât lotul medicilor cu burnout se caracterizează prin cote înalte ale persoanelor implicate în conflicte, comparativ cu lotul participanților fără burnout.

Un sfert din numărul medicilor participanți la acest studiu, activează concomitent în două instituții medicale. Pentru a stabili dacă acest regim de lucru poate fi considerat factor de influență în declanșarea sindromului burnout, am urmărit repartizarea acestor medici în cele 2 categorii de studiu.

În rândul medicilor cu sindrom burnout, numărul celor care activează în 2 instituții medicale concomitent constituie 18% (n=5) din persoanele incluse în lot pe când 82% (n=23) activează doar într-un singur spital. În lotul medicilor fără burnout, medicii angajați în 2 instituții medicale reprezintă 29% (n=14) din numărul celor incluși în lot, iar cei care activează într-un singur spital 71% (n=34) din lot, $p=0,411$.

Una din particularitățile profesiei de medic anestezișt și de terapie intensivă constă în interacțiunea frecventă a medicului cu cazuri clinice complicate, pacienți gravi, uneori în stadii terminale, care necesită implicarea activă a medicului pentru restabilirea și menținerea funcțiilor vitale. Una din teoriile care explică etiologia sindromului burnout, se bazează pe ipoteză că anume lipsa feedback-ului pozitiv în activitatea medicului, conduce la neîncredere în sine, depersonalizare și instalarea sindromului burnout în cele din urmă. Or, tratamentul pacienților muribunzi în secțiile ATI, rareori se soldează cu restabilire completă și feedback pozitiv pentru medic. Iată de ce considerăm oportună studierea influenței acestei particularități, de a trata pacienți muribunzi, ca factor implicat în declanșarea sindromului burnout.

Medicii din ambele loturi de studiu, sunt implicați în proporții majore în tratamentul pacienților muribunzi de 96% (27 medici) pentru cei cu sindrom burnout și 98% (47 medici) pentru cei fără. Valorile obținute prin compararea celor 2 categorii: medici cu și fără sindrom burnout sunt similare, aproape identice, diferențele fiind nesemnificative ($p=1,0$).

Convingerile religioase influențează modul de gândire al oamenilor, atitudinea față de ceea ce se întâmplă în jurul lor și își lasă amprenta asupra acțiunilor efectuate de aceștia. Între medicină și religie întotdeauna au exestat disconcordanțe, din cauza că prima se bazează pe principii reale, demonstrate științific, pe când religia vorbește despre lucruri a căror existență nu poate fi demonstrată. Iată de unde și apare dilema în alegerea medicului de a fi sau nu credincios.

Conform rezultatelor obținute, în ambele loturi de studiu predomină persoanele religioase. În rândul medicilor depistați cu burnout, au fost identificate 4 persoane atee, ceea ce constituie 14% din numărul total al medicilor din lot. Printre medicii lotului fără sindrom burnout au fost identificate 11 persoane atee (23%). Diferențele obținute nu sunt semnificative ($p=0,394$) și nici relevante pentru declanșarea sindromului burnout.

Persoanele care practică anumite activități de relaxare (muzică, sport, lectură) după terminarea programului de lucru, sunt mai puțin supuse riscului de a dezvolta sindromul burnout. Convertirea emoțiilor negative acumulate pe parcursul zilei de muncă cu ajutorul unor activități preferate, ajută la restabilirea echilibrului psiho-emoțional,

previn apariția conflictelor interpersonale și familiale și îmbunătățesc calitatea vieții.

Analizând rezultatele obținute, remarcăm că în lotul persoanelor burnout pozitive, frecvența medicilor care dețin un hobby personal constituie 57% (n=16), pe când în lotul celor neafecțați de acest sindrom, circa 83% (n=40) din medici practică un hobby personal (p=0,016).

Am considerat oportună chestionarea participanților la studiu asupra unor particularități familiale (divorțul, maladiile severe sau chiar decesul rudelor) în ultimele 3 luni.

Prin procedura de divorț au trecut 4% (n=1) din medicii cu sindrom burnout și 6% (n=3) din cei fără burnout (p=1,0). Maladii severe în rândul rudelor au menționat 13 persoane (46%) din lotul medicilor cu sindrom burnout și 10 medici (21%) din lotul cu burnout negativ (p=0,037). Astfel, suportarea maladiilor grave în rândul rudelor, poate fi considerată drept premisă pentru declanșarea epuizării profesionale. Cazuri de deces al apropiaților s-au depistat la 18% medici (n=5) din lotul burnout pozitiv și la 8% (n=4) din medicii fără sindrom burnout (p=0,276).

În continuare ne-am propus să determinăm consecințele sindromului burnout asupra vieții cotidiene. Rezultatele cercetărilor noastre sunt prezentate în **tabelul 1**.

Tabelul.1 Consecințele sindromului burnout

	Medici cu sindromul burnout n=28	Medici fără sindromul burnout n=48	P
Insomnie	16	14	0,028
Iritabilitate	21	23	0,030
Dorința de a schimba profesia	9	5	0,030
Probleme de alimentație	10	6	0,022
Risipirea banilor	15	13	0,028
Dereglări de memorie	14	16	0,233
Scăderea libidoului	5	5	0,484
Semnede depresie	18	10	0,0006

După cum se observă din tabel, insomnia are o frecvență de 57% (16 persoane) în rândul medicilor cu sindrom burnout și de 29% (14 persoane) printre medicii fără burnout (p=0,028).

Iritabilitatea se întâlnește la 21 de medici (75%) afectați de sindromul epuizării și la 23 de medici (48%) din lotul fără sindromul burnout (p=0,030).

Ideea de a schimba profesia este admisă de circa 32% din medicii afectați de burnout (n=9) și doar de 10% din rândul medicilor (n=5) fără burnout (p=0,030).

Probleme de alimentație se atestă la 10 persoane (36%) din numărul medicilor afectați de sindromul burnout în comparație cu doar 6 medici (13%) din lotul fără sindromul burnout (p=0,022).

De părerea că cheltuiesc excesiv banii sunt circa 54% (15 persoane) din numărul medicilor cu sindrom burnout.

Aceeași părere este împărtășită și de către 13 medici (27%) fără sindrom burnout (p=0,028).

Simptome de afectare a memoriei au fost resimțite de către 14 medici (50%) din lotul celor cu sindrom burnout. În lotul medicilor fără burnout afectarea memoriei a fost înregistrată la 16 medici (33%) (p=0,233).

Scăderea libidoului se atestă la 18% (n=5) din medicii cu burnout și la 10% (n=5) din medicii fără sindromul burnout, p=0,484.

Simptome de depresie, o severă complicație a sindromului de epuizare, se atestă la circa 64% din numărul medicilor (n=18) depistați cu burnout în comparație cu doar 21% (n=10) din numărul medicilor fără burnout (p=0,0006).

DISCUȚII

Cercetările noastre au demonstrat că rata sindromului burnout în rândul medicilor de anestezie și terapie intensivă este de 36%. Datele literaturii de specialitate ne oferă o rată a sindromului burnout în rândul personalului angajat în secțiile de terapie intensivă situată între 4,4% și 71% [12, 13].

Analizând repartizarea medicilor în funcție de gen, remarcăm că în lotul medicilor cu sindrom burnout prevalează femeile – 57% în comparație cu 27% în lotul medicilor fără sindrom burnout. Literatura medicală pune la dispoziție mai multe studii, efectuate în rândurile medicilor anesteziști și celor de terapie intensivă din diverse instituții medicale în diferite țări, dar care expun concluzii similare în ceea ce privește prevalența sindromului burnout la persoanele de gen feminin asupra celor de gen masculin [14, 15, 16]. Echilibrul emoțional al femeii disociază între două mari responsabilități: familia (copiii) și pacienții.

Cercetările noastre nu au pus în evidență diferențe semnificative în ceea ce privește starea familială sau statutul parental a medicilor cu și fără sindrom burnout. Astfel în ambele loturi valorile procentuale ale persoanelor necăsătorite au fost practic identice (29% în lotul medicilor cu burnout și 31% în lotul medicilor fără burnout). Similar, și procentul medicilor fără copii este aproximativ același în ambele loturi (39% și 33%). Concluzionăm că starea familială și absența copiilor nu reprezintă factori de risc pentru declanșarea sindromului burnout ceea ce diferă de rezultatele a mai multor studii din diferite țări care demonstrează că persoanele singure, fără angajamente, care nu au familie [17, 18] sau cei fără copii [19, 20] au un risc crescut pentru dezvoltarea sindromului burnout.

Mai multe studii confirmă faptul că prevalența burnoutului este crescută în rândul medicilor și asistentelor medicale de terapie intensivă cu puțină experiență, fapt demonstrat și în studiul nostru, iar sindromul de epuizare debutează încă din cursul instruirii prin rezidențiat [21]. Acest fenomen ar putea fi explicat prin lipsa de experiență și teama de a eșua. Persoanele cu o vechime în muncă mai mare sunt mai competente, mai încrezute în sine, iar responsabilitățile înalte contribuie la creșterea gradului de satisfacție.

Nivelul înalt al sindromului burnout se află în strân-

să corelație cu numărul mare de ore petrecute la serviciu. Persoanele ambițioase și carieriste, care se implică activ în procesul de lucru și care investesc o mare parte din timpul personal pentru a îndeplini obligațiile de serviciu, se află în topul clasamentelor pentru burnout. O altă particularitate a profesiei de medic anestezișt și de terapie intensivă este aceea de a lucra în gărzi, 24 de ore de lucru neîntrerupt. Anume acest regim de lucru este considerat vinovat de apariția tulburărilor de somn și de memorie, a disritmiilor cardiace, frecvent întâlnite la medici [22]. Studiul nostru a demonstrat, că suprasolicitarea la locul de muncă, efectuarea a peste 5 gărzi de 24 ore pe lună reprezintă un important factor al burnout-ului. Rezultate similare au fost obținute și de către Shanafelt și col. [23] care au demonstrat că turele frecvente de 24 ore și timpul insuficient pentru odihnă corelează cu niveluri înalte al burnout-ului, iar Galvan M.E. și colab. [20] a pus în evidență creșterea riscului de burnout la personalul care muncește peste 36 ore pe săptămână.

Un rol important în instalarea sindromului burnout are mediul organizational. În studiul multicentric efectuat de către Ponset M.C. și colab. [24] pe un lot de 2393 asistente medicale de terapie intensivă se arată că posibilitatea stabilirii orarului de muncă și alegerii zilelor libere conform dorinței proprii precum și participarea în grupuri de lucru a scăzut semnificativ riscul dezvoltării sindromului burnout, fapt confirmat și în studiul nostru. Implementarea în activitatea unităților de terapie intensivă a unor măsuri simple precum crearea unor grupuri de cercetare științifică, workshop-urilor pentru combaterea stresului reduc semnificativ rata burnout-ului. Cercetările noastre au arătat că conflictele cu colegii de alte specialități, asistentele medicale, șeful secției cât și cu aparținătorii prezintă un risc pentru instalarea sindromului de epuizare profesională. Potrivit mai multor studii, relațiile tensionate la locul de muncă sunt asociate cu creșterea riscului de burnout [12, 24]. Conflictele în unitățile de terapie intensivă au fost obiectivul de studiu a mai multi savanți [25, 26] iar prevenirea lor și îmbunătățirea comunicării ar putea reduce semnificativ riscul dezvoltării burnout-ului.

Mai multe studii au demonstrat o corelație inversă între convingerile religioase, practicarea unor activități relaxante (hobby, sport, lectură) și sindromul burnout [27, 28, 29, 30]. Persoanele credincioase consideră că este voia lui Dumnezeu pentru toate evenimente stresante din viață și le fac față într-o manieră mult mai calmă. Cercetările noastre au atestat faptul că medicii care dețin un hobby au un risc scăzut de a dezvolta sindromul burnout și, surprinzător, nu s-a dovedit că convingerile religioase au rol protector în declanșarea sindromului arderii emoționale. Explicația ar fi gradul diferit de implicare al persoanelor în activități religioase și percepția subiectivă a spiritualității.

Situațiile tensionate în familie, divorțul, maladiile severe sau chiar decesul rudelor apropiate sunt o sursă suplimentară de stres și epuizare psiho-emoțională a medicilor. Consecințele acestor evenimente sunt resimțite nu doar la nivel individual, dar și de persoanele cu care interacționează medicul: colegi de serviciu și pacienți. În aceste circumstanțe scade calitatea serviciilor acordate,

productivitatea și realizarea profesională și pot constitui premisa necesară instalării sindromului burnout cu toate manifestările acestuia. Studiul nostru a demonstrat, că maladiile serioase în rândul apropiaților suportate în ultimele 3 luni reprezintă o sursă suplimentară pentru instalarea sindromului burnout, fapt confirmat și de alți cercetători [31].

CONCLUZII

Frecvența sindromului burnout în rândul medicilor anesteziști și de terapie intensivă a constituit 36%. Factorii de risc pentru dezvoltarea sindromului burnout sunt: genul feminin, efectuarea a peste 5 gărzi pe lună, imposibilitatea de a alege zile libere, situațiile conflictuale la serviciu, vechimea în muncă de până 10 ani, absența unui hobby și maladii serioase în rândul apropiaților. Consecințele sindromului burnout sunt creșterea semnificativă a ratei insomniei, iritabilității, dorinței de a schimba profesia, problemelor de alimentație, depresiei și risipirii banilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *J Occup Behav.* 1981;2: 99–113.
2. Toker S, Melamed S, Berliner S, Zeltser D, Shapira I. Burnout and risk of coronary heart disease: A prospective study of 8838 employees. *Psychosom Med.* 2012;74 (8):840-47.
3. Melamed S, Shirom A, Toker S, Shapira I. Burnout and risk of type 2 diabetes: a prospective study of apparently healthy employed persons. *Psychosom Med.* 2006;68(6),863-9.
4. Merces MC das, Silva DS e, Lua I, Oliveira DS, Souza MC de, D'Oliveira Júnior A. Burnout syndrome and abdominal adiposity among primary health care nursing professionals. *Psicol. Refl. Crít.* 2016;29:44.
5. Armon G, Melamed S, Shirom A, Shapira I. Elevated burnout predicts the onset of musculoskeletal pain among apparently healthy employees. *J Occup Health Psychol.* 2010;15:399-408.
6. Acker GM. The challenges in providing services to clients with mental illness: Managed care, burnout and somatic symptoms among social workers. *Community Ment Health J.* 2010;46(6):591–600.
7. Brooks S, Gereda C, Chalder T. Review of the literature on the mental health of doctors: Are specialist services needed? *J Mental Health.* 2011;20:146-56.
8. Zwack J, Schweitzer J. If every fifth physician is affected by burnout, what about the other four? Resilience strategies of experienced physicians. *Acad Med.* 2013;88:382-89.
9. Peterson U, Bergstrom G, Demerouti E, Gustavsson P, Asberg M, Nygren A. Burnout levels and self-rated health prospectively predict future long-term sickness absence: A study among female health professionals. *JOEM.* 2011;53:788–93.
10. Shanafelt TD, Balch CM, Bechamps GJ, Russell T, Dyrbye L, Satele D, Collicott P, Novotny PJ, Sloan J, Freischlag JA. Burnout and career satisfaction among American surgeons. *Ann Surg.* 2009;250(3):463-7.
11. Suñer-Soler R, Grau-Martín A, Flichtentrei D, Prats M, Braga F, Font-Mayolas S, Gras E. The consequences of burnout syndrome among healthcare professionals in Spain and Spanish speaking Latin American countries. *Burnout Res.* 2014(1):82–9.

12. Meynaar IA, van Saase JLCM, Feberwee T, Aerts TM, Bakker J, Thijssen W. Burnout among Dutch intensivists – a nationwide survey. *Neth J Crit Care*. 2016; 24 (1):12-17.
13. Garcia TT, Garcia PC, Molon ME, Piva JP, Tasker RC, Branco RG, Ferreira PE. Prevalence of burnout in pediatric intensivists: an observational comparison with general pediatricians. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(8):347-53.
14. Michalsen A, Hillert A. Burnout in anesthesia and intensive care medicine. Part 1. Clarification and critical evaluation of the term. *Anaesthesist*. 2011;60:23-30.
15. Embriaco N, Azoulay E, Barrau K, Kentish N, Pochard F, Loundou A, Papazian L. High level of burnout in intensivists: prevalence and associated factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:686-92.
16. Raggio B, Malacarne P. Burnout in intensive care unit. *Minerva Anesthesiol*. 2007; 73(4):195-200.
17. Teixeira C, Ribeiro O, Fonseca AM, Carvalho AS. Burnout in intensive care units - a consideration of the possible prevalence and frequency of new risk factors: a descriptive correlational multicentre study. *BMC Anesthesiology*. 2013;13:38-52.
18. Chen SM, McMurray A. Burnout in intensive care nurses. *J Nurs Res*. 2001;9:152-64.
19. Merlani P, Verdon M, Businger A, Domenighetti G, Pargger H, Ricou B. Burnout in ICU caregivers: a multicenter study of factors associated to centers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1140-6.
20. Galvan ME, Vassallo JC, Rodríguez SP, Otero P, Montonati MM, Cardigni G, Buamscha DG, Rufach D, Santos S, Moreno RP, Sarli M. Professional burnout in pediatric intensive care units in Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110:466-73.
21. Ishak WW, Lederer S, Mandili C, Nikraves R, Seligman L, Vasa M, Ogunyemi D, Bernstein CA. Burnout during residency training: a literature review. *J Grad Med Educ*. 2009;1(2):236-42.
22. Parshuram C, Dhanani S, Kirsh J, Cox P. Fellowship training, workload, fatigue and physical stress: a prospective observational study. *CMAJ* 2004;170:965-70.
23. Shanafelt TD, Bradley KA, Wipf JE, Back AL. Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Ann Intern Med* 2002;136:358-67.
24. Poncet MC, Toullic P, Papazian L, Kentish Barnes N, Timsit JF, Pochard F, Chevret S, Schlemmer B, Azoulay E. Burnout syndrome in critical care nursing staff. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:698-704.
25. Van Keer RL, Deschepper R, Francke AL, Huyghens L, Bilsen J. Conflicts between healthcare professionals and families of a multi-ethnic patient population during critical care: an ethnographic study. *Crit Care*. 2015;19:441.
26. Wujtewicz M, Wujtewicz MA, Owczuk R. Conflicts in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(4):360-2.
27. Kovacz B, Kezdy A. Religious belief and burnout. *Eur J Mental Health*. 2008;3(2):253-65.
28. Wachholtz A, Rogoff M. The relationship between spirituality and burnout among medical students. *J Contemp Med Educ*. 2013;1(2):83-91.
29. Salmoirago-Blotcher E, Fitchett G, Leung K, Volturo G, Boudreaux E, Crawford S, Ockene I, Curlin F. An exploration of the role of religion/spirituality in the promotion of physicians' wellbeing in Emergency Medicine. *Prev Med Rep*. 2016;3:189-95.
30. Hastings R, Brown T. Coping strategies and the impact of challenging behaviors on special educators burnout. *Ment Retard*. 2002;40(2):148-56.
31. Brusaferrro S, Agnoletto AP, Gubian F, Balestrieri M. Use of the Maslach Burnout Inventory to support health care workers management in hospital. *J Prev Med Hyg*. 2000;41:18-23.

MANAGEMENTUL EMBOLIEI PULMONARE CU INSTABILITATE HEMODINAMICĂ

TATIANA TĂZLĂVAN^{1,3}, ION JERU²

¹*Catedra Anesteziologie și reanimatologie N1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova*

²*Catedra Oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova*

³*IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova*

SUMMARY

Management of pulmonary embolism with haemodynamic instability

Pulmonary embolism with haemodynamic instability is associated with high mortality rate despite the progress made in recent years. The article deals with pathophysiology of acute respiratory and cardiovascular failure as well as diagnostic strategy for unstable patients with pulmonary embolism. Treatment includes respiratory and haemodynamic support, anticoagulation, *thrombolytic therapy* as well as surgical embolectomy or percutaneous catheter-directed interventions.

Key words: pulmonary embolism, anticoagulants, thrombolysis, surgical embolectomy.

REZUMAT

Managementul emboliei pulmonare cu instabilitate hemodinamică

Embolia pulmonară cu instabilitate hemodinamică reprezintă o cauză importantă de mortalitate. În articol sunt elucidate mecanismele fiziopatologice ale insuficienței cardiace și respiratorii cât și algoritmul de diagnostic al pacienților cu embolie pulmonară și instabilitate hemodinamică. Terapia intensivă constă în asigurarea unui suport respirator și hemodinamic, administrarea anticoagulantelor și tromboliticelor, efectuarea embolectomiei chirurgicale sau a intervențiilor percutane direcționate pe cateter.

Cuvinte cheie: embolie pulmonară, anticoagulante, tromboliză, embolectomie chirurgicală.

INTRODUCERE

Embolia pulmonară reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în ciuda progreselor din ultimii ani. Statisticile arată că mortalitatea prin embolie pulmonară variază și este în funcție de vârstă, comorbidități și indicii hemodinamici la prezentare. În Statele Unite aproximativ 300.000 de persoane decedea în fiecare an din cauza emboliei pulmonare [1] iar în șase țări din Europa cu o populație de 454,4 milioane în 2004 au fost înregistrate 370.000 decesuri [2].

Fiziopatologie. Obstrucția mecanică a vaselor pulmonare determină creșterea rezistenței vasculare pulmonare și hipertensiune pulmonară care este accentuată de eliberarea substanțelor vasoactive (serotonină, tromboxan) și hipoxie. Având în vedere că pereții ventriculului drept sunt de două ori mai subțiri decât cei ai ventriculului stâng, ei nu pot pompa sângele contra unei presiuni înalte din artera pulmonară. Consecutiv, apare dilatarea ventriculului drept, scăderea volumului sistolic, creșterea presiunii telediastolice, regurgitarea tricuspidiană, dilatarea atriului drept, creșterea presiunii intraatriale dreapta și a presiunii venoase centrale. Dilatarea ventriculului drept cauzează devierea spre stânga a septului interventricular și aceasta contribuie la scăderea umplerii ventriculului stâng și implică a debitului cardiac. Hipotensiunea arterială sistemică reduce fluxul sanguin coronarian, care este deja compromis ca urmare a stresului parietal crescut.

Hipoxemia la bolnavii cu embolie pulmonară și instabilitate hemodinamică de obicei corelează cu gradul obstrucției pulmonare în absența maladiilor cardiovasculare preexistente. Mecanismele hipoxemiei sunt afectarea raportului ventilație/perfuzie și șuntul dreapta/stânga. În regiunile unde circulația este blocată raportul ventilație/perfuzie este crescut, în timp ce redirecționarea fluxului sanguin către arterele neafectate determină scăderea raportului ventilație/perfuzie, adică ventilația ar putea fi insuficientă pentru oxigenarea sângelui. Șuntul dreapta/stânga apare fie la nivel pulmonar (alveolele sunt colabate/umplute cu lichid, însă perfuzate) sau intracardiac (la bolnavii cu foramen ovale patent). În plus, debitul cardiac scăzut contribuie la hipoxemie prin creșterea extracției de oxigen din sângele arterial, iar sângele venos cu o presiune parțială a oxigenului foarte scăzută nu dovedește să se îmbogățească cu oxigen la traversarea prin plămânul afectat.

Manifestările emboliei pulmonare sunt extrem de ne-specifiche și pot varia foarte mult – de la lipsa simptomelor până la șoc. Semnele care ridică suspiciuni de embolie pulmonară sunt dispneea, durerea toracică, hemoptizia, pierderea cunoștinței [3].

Diagnostic. Ghidului recent pentru diagnosticul și managementul embolismului pulmonar [4] recomandă evaluarea rapidă a bolnavilor cu suspiciuni de embolie pulmonară și identificarea bolnavilor cu hipertensiune arterială (definită ca tensiune arterială sistolică < 90 mm Hg

✉ **Correspondence address:** Tatiana Tăzlăvan, MD, PhD
Tel: (+ 37322) 205-332
GSM: +373 69998828

e-mail: ttazlavan@gmail.com

sau scăderea ei cu peste 40 mm Hg față de valorile inițiale cu o durată mai mult de 15 min) sau șoc ca având risc înalt de mortalitate precoce (definită ca mortalitatea intraspitalicească sau la 30 zile), iar în lipsa acestora bolnavii nu comportă risc crescut de evoluție negativă. Această divizare permite adaptarea strategiilor de diagnostic și tratament conform riscului de deces.

Este foarte important să se stabilească diagnosticul cât mai precoce și să fie evitate metodele de diagnostic inutile deoarece s-a demonstrat că 50% din bolnavi decedază la 30 minute, 70% la o ora și peste 85% la 6 ore de la debutul simptomelor [5].

Metoda de elecție în diagnosticul bolnavilor cu risc înalt de deces este angiografia pulmonară prin tomografie computerizată, care permite detectarea trombilor la nivelul arterelor pulmonare principale, lobare, segmentare și subsegmentare, având o specificitate și sensibilitate înaltă. Dacă rezultatele angiografiei prin tomografie computerizată sunt pozitive se inițiază tratamentul specific emboliei pulmonare iar dacă sunt negative se vor căuta alte cauze de instabilitate hemodinamică. În situațiile când angiografia pulmonară prin tomografie computerizată nu este imediat disponibilă sau starea pacientului este gravă încât nu permite examinarea prin angiografie pulmonară, metoda recomandată de investigație este ecocardiografia transtoracică la patul bolnavului. Dacă examenul ecocardiografic pune în evidență semne de supraîncărcare ventriculară dreaptă și bolnavul este stabilizat hemodinamic atunci se recomandă angiografia pulmonară prin tomografie computerizată. Dacă însă pacientul rămâne în continuare hemodinamic instabil sau alte teste nu sunt disponibile (ecocardiografia transesofagiană, ecografia venoasă cu compresie), se recomandă tratamentul specific emboliei pulmonare.

TERAPIA INTENSIVĂ

Supportul hemodinamic și respirator. Obiectivele terapiei intensive ale bolnavilor cu embolie pulmonară și instabilitate hemodinamică sunt scăderea rezistenței vasculare pulmonare, creșterea debitului cardiac cât și asigurarea unei bune oxigenări.

Recomandarea tradițională pentru tratamentul pacienților cu șoc de etiologie neidentificată este administrarea de cristaloi. Datele experimentale sugerează, însă, că infuzia de fluide în caz de embolism pulmonar poate accentua dilatarea ventriculului drept, ischemia miocardică, devierea septului interventricular și scăderea volumului telediastolic al ventriculului stâng [6]. Prin urmare, fluidele trebuie administrate cu precauție, iar suportul vasopresor instalat cât mai precoce.

Mai multe studii au demonstrat eficiența epinefrinei, norepinefrinei și a dopaminei pentru stabilizarea indicilor hemodinamici la bolnavii cu șoc secundar emboliei pulmonare [7, 8, 9]. În prezent se consideră ca medicamentul de primă linie este norepinefrina [10] care acționează predominant asupra α_1 -adrenoreceptorilor, iar efectele asupra β_1 -adrenoreceptorilor sunt modeste, determinând vasoconstricție și efect inotrop moderat. Norepinefrina crește tensiunea arterială sistemică și îmbunătățește astfel perfuzia miocardului și lucrul mecanic al ventricu-

lului drept [11]. Dobutamina este un agonist al β_1 , β_2 și α_1 -adrenoreceptorilor, iar administrarea este asociată cu creșterea debitului cardiac dar și scăderea rezistenței vasculare sistemice [12]. Administrarea concomitentă de norepinefrină și dobutamină determină creșterea contractilității miocardului și efect minim asupra vasodilatației periferice vasculare.

Hipoxemia se tratează prin administrare de oxigen iar la necesitate se va recurge la ventilație mecanică. Dacă bolnavul necesită suport ventilator mecanic, se va lua în considerație că ventilația cu presiune pozitivă reduce întoarcerea venoasă, presarcina și debitul cardiac și astfel poate accentua hipotensiunea arterială. Prin urmare ar trebui utilizate volume curente scăzute și o presiune pozitivă redusă la sfârșitul expirului [13].

Tratamentul anticoagulant. Anticoagulatele nu dizolvă trombii deja existenți dar previn formarea de noi trombi, iar chiagurile prezente sunt lizate de către sistemul fibrinolitic endogen. Anticoagulatele aprobate pentru tratamentul emboliei pulmonare sunt heparina nefracționată, heparinele cu masă moleculară mică (enoxiparina, tinze-parina, dalteparina, nadroparina) și fondaparina. Avantajele heparinelor cu masă moleculară mică sau fondaparinei sunt acelea că nu necesită monitorizarea efectului anticoagulant, au biodisponibilitate bună și risc minor de complicații hemoragice sau trombocitopenie.

Tratamentul de primă linie la bolnavii cu risc înalt este tromboliza sistemică iar pentru realizarea anticoagularii se recomandă heparina nefracționată avantajele fiind efectul anticoagulant rapid după administrare în bolus, timp de injumătățire plasmatic redus, posibilitatea monitorizării efectului anticoagulant prin determinarea timpului parțial al tromboplastinei activate și ajustarea dozelor, neutralizarea rapidă în caz de supradozare, în timp ce biodisponibilitatea heparinelor cu masă moleculară mică este redusă datorită hipoperfuziei tisulare. Mai mult, tratamentul cu heparină nefracționată ar trebui început cât mai repede posibil până la stabilirea definitivă a diagnosticului. Doza recomandată este de 80 U/kg în bolus intravenos urmată de 18 U/kg/oră infuzie continuă. Monitorizarea tratamentului se face determinând timpul parțial al tromboplastinei activate obiectivul fiind o valoare 1,5-2,3 ori față de valoarea de referință a laboratorului.

Tratamentul trombolitic. La bolnavii normotensivi fără disfuncție ventriculară dreaptă riscul de deces este scăzut iar tratamentul trombolitic nu este indicat deoarece comportă un risc majorat de hemoragie [14]. Dimpotrivă, bolnavii cu embolie pulmonară și instabilitate hemodinamică au un risc înalt de mortalitate, iar tratamentul trombolitic îmbunătățește indicii hemodinamici și ameliorează semnificativ rata supraviețuirii. Agenții trombolitici activează transformarea plasminogenului în plasmină, o protează serică care lizează trombi. Tromboliticele restabilesc rapid fluxul sanguin în artera pulmonară, funcția ventriculului drept și oxigenarea, ceea ce poate contribui la scăderea mortalității. O importantă metaanaliză a evaluat datele pentru pacienții cu embolie pulmonară și instabilitate hemodinamică incluși în 5 studii clinice randomizate [15]. Terapia trombolitică a redus semnificativ recurența tromboembolismului pulmonar

și decesul (9,4% în comparație cu 19,0% în lotul bolnavilor tratați doar cu heparină). Rezultatele acestei metaanalize sunt în concordanță cu un studiu mai recent efectuat pe 21.390 pacienți instabili hemodinamic care a relevat că folosirea tromboliticelor în asociere cu heparina a scăzut semnificativ rata mortalității (15% în comparație cu 47% în lotul bolnavilor care au primit doar heparină)(16). Rezultate mai bune sunt obținute dacă tratamentul trombolitic este inițiat cel mult la 48 ore de la debutul simptomelor, dar este eficient dacă se aplică și după 6-14 zile (17). Medicamentele trombolitice aprobate pentru tratament sunt streptokinaza, urokinaza și activatorul recombinant al plasminogenului tisular [4]. Regimurile recomandate de tromboliză sunt următoarele: streptokinaza – doza de încărcare 250.000 UI în 30 min, urmată de perfuzie intravenoasă de 100000 UI/ oră pentru 12-24 ore, urokinaza – doza de încărcare 4400 UI/kg în 10 min apoi 4400 UI/kg/oră pentru 12-24 ore și activatorul recombinant al plasminogenului tisular 100 mg în 2 ore, iar cele accelerate - streptokinaza 1,5 milioane UI în 2 ore, urokinaza - 3 milioane UI în 2 ore. În cazul folosirii streptokinazei sau urokinazei infuzia de heparină se întrerupe iar la sfârșitul administrării tromboliticelor este necesar să se verifice valoarea timpului parțial al tromboplastinei activate. Dacă este mai mică decât dublul valorii superioare a normalului atunci se va relua administrarea de heparină; dacă, însă, este mai mare atunci se va determina valoarea acestui test fiecare 4 ore, iar infuzia intravenoasă de heparină se va relua doar când va fi mai mic decât dublul valorii superioare a normalului.

Efectele adverse de temut ale terapiei trombolitice sunt evenimentele hemoragice majore și hemoragiile intracraniene. O metaanaliză care a cuprins 16 trialuri a demonstrat o rată a evenimentelor hemoragice majore semnificativ mai mare în lotul bolnavilor care au primit trombolitice (9,24%) în comparație cu bolnavii care au primit doar anticoagulante (3,42%), precum și o rată semnificativ mai mare a hemoragiilor intracraniene (1,46% în comparație cu 0,19%) [18]. Aceste date sunt în concordanță cu rezultate obținute dintr-un trial recent multicentric randomizat dublu-orb pe 1006 pacienți la care s-au urmărit complicațiile hemoragice la bolnavii care au primit tenecteplază și heparină și la cei care au primit placebo și heparină. Hemoragii majore au fost înregistrate la 11,5% pacienți din lotul cu tenecteplază și doar la 2,4% pacienți din lotul placebo, hemoragii minore la 32,6% și 8,6%, accidente cerebrovasculare – la 2,4% și 0,2% respectiv [19].

Terapia trombolitică este absolut contraindicată pacienților cu istoric de accident vascular cerebral hemoragic sau de cauză neclară, accident vascular cerebral ischemic în ultimele 6 luni, hemoragie digestivă în ultima lună, hemoragii active, intervenții chirurgicale, traumatisme majore, traumatisme cranio-cerebrale în ultimele 3 săptămâni, coagulopatii, disecție de aortă și tumori cerebrale.

La această categorie de pacienți precum și la cei cu terapia trombolitică eșuată sau la cei cu trombi intracardiaci, foramen ovale patent opțiunile alternative sunt embolectomia chirurgicală sau intervențiile percutane direcționate pe cateter [20, 21].

Tratamentul chirurgical și intervențional. Embolec-

tomia chirurgicală constă în efectuarea toracotomiei, incizia arterei pulmonare și îndepărtarea trombului. Pentru prima dată embolectomia a fost realizată de către Trendelenburg în 1872 dar bolnavii au decedat la scurt timp după intervenție, și doar în 1924 Martin Kirschner a raportat prima embolectomie de succes. Analizând rezultatele intervențiilor chirurgicale efectuate la mijlocul secolului XX – începutul sec.XXI, s-a constatat o mortalitate chirurgicală de 27-40% [22, 23, 24]. Mai multe studii recente au demonstrat o rată înaltă a supraviețuirii și acest lucru ar putea fi explicat prin alegerea atentă a bolnavilor, abordarea multidisciplinară, utilizarea tehnicilor moderne de diagnostic și tratament chirurgical. Astfel Aklog L. și colab. [25] au analizat datele obținute de la 29 bolnavi cărora li s-au efectuat embolectomie chirurgicală și au constatat o supraviețuire de 89%. Rezultate similare au fost obținute de către Takashi H. și colab. [26] într-un studiu de cohortă care a inclus 24 pacienți cu colaps circulator (rata supraviețuirii a fost de 87,5%).

Într-un studiu recent au fost incluși 80 pacienți cu embolie pulmonară masivă, dintre care 52 au primit tratament trombolitic, iar 28 au suportat embolectomie chirurgicală. Rata mortalității precoce a fost de 3,6% în lotul cu embolectomie chirurgicală și 13,5% în cel cu tratament trombolitic. Bolnavii la care tratamentul trombolitic nu a dat rezultate pozitive și au necesitat embolectomie chirurgicală au avut o mortalitate de 27% [27].

O alternativă pentru embolectomia chirurgicală sunt intervențiile percutane direcționate pe cateter. Ele reduc semnificativ hipertensiunea pulmonară, contribuie la refacerea rapidă a funcției ventriculului drept, ameliorează starea clinică a bolnavilor, îmbunătățesc rata de supraviețuire și sunt indicate pacienților cu contraindicații absolute ale trombolizei sistemice și comorbidități severe, ceea ce face imposibilă embolectomia chirurgicală.

Opțiunile intervenționale sunt următoarele:

a) fragmentarea trombilor – se realizează cu un cateter pigtail sau cateter cu balon pentru angioplastie. Această tehnică comportă un risc crescut de embolizare distală a fragmentelor de tromb și deteriorarea hemodinamicii;

b) tromboctomia reolitică – un jet de ser fiziologic cu viteză mare fragmentează trombul generând în același timp o presiune negativă la vârful cateterului ceea ce permite înlăturarea fragmentelor de tromb;

c) aspirația trombului pe cateter de calibrul mare;

d) tromboctomia rotațională – trombul este fragmentat de către o spirală sinusoidală care se rotește o viteză de 40.000 rotații/min iar fragmentele de tromb sunt aspirate.

La pacienții fără contraindicații absolute ale trombolizei pot fi utilizate tromboliza pe cateter sau tromboliza farmacomecanică. În tromboliza pe cateter agentul fibrinolitic este administrat la nivelul trombului printr-un cateter ghidat imagistic. Această metodă asigură o liza mai bună a chiagului deoarece se realizează o concentrație crescută a agentului trombolitic iar dozele reduse determină o rată scăzută a hemoragiilor. Tromboliza farmacologică combină metodele de fragmentare mecanică a trombului și administrarea agentului trombolitic pe cateter.

Nu există studii clinice randomizate referitoare la efi-

ciența intervențiilor percutane direcționate pe cateter în comparație cu terapia anticoagulantă sau tratamentul fibrinolitic. O metaanaliză a 6 studii prospective și 29 retrospective asupra a 594 pacienți cu embolie masivă având ca obiectiv evaluarea eficienței intervențiilor moderne percutane direcționate pe cateter a pus în evidență un succes clinic de 86,5% și o rată a complicațiilor chirurgicale minore de 7,9% și a celor majore de 2,4%. Este de menționat că 546 pacienți au primit trombolitice pe cateter, iar autorii concluzionează că terapia trombolitică pe cateter reprezintă o metodă sigură și eficientă de tratament al emboliei pulmonare masive și recomandă ca tratament de primă intenție în centrele cu laboratoare/secții de radiologie intervențională [28].

BIBLIOGRAFIE

1. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2008;358:1037-52.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Motter D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.
3. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-6.
4. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JSR, Huisman M, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack Ch, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Noordegraaf AV, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-80.
5. Stulz P, Schlapfer R, Feer R, Habicht J, Grädel E. Decision making in the surgical treatment of massive pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8:188-93.
6. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1989;80(1):178-88.
7. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest*. 1997;111:218-24.
8. Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle. Pathways for diagnosis and management. *Chest*. 2005;128:1836-52.
9. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care* 2010;14(5):R169.
10. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(5):870-4.
11. Ventetuolo CE, Klinger JR. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(5):811-22.
12. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med*. 1985;13:1009-12.
13. Marshall PS, Mathews KS, Siegel MD. Diagnosis and management of life-threatening pulmonary embolism. *J Int Care Med*. 2011;26(5): 275-94.
14. Marti C, John G, Konstantinides S, Combesure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;36:605-14.
15. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110: 744-9.
16. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012;125(5):465-70.
17. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):184-8.
18. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky R, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311: 2414-21.
19. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Eng J Med*. 2014;370:1402-11.
20. Kuo WT. Endovascular therapy for acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(2):167-79.
21. Neely RC, Byrne JG, Gosev I, Cohn LH, Javed Q, Rawn JD, Goldhaber SZ, Piazza G, Aranki SF, Shekar PS, Leacche M. Surgical embolectomy for acute massive and submassive pulmonary embolism in a series of 115 patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(4):1245-52.
22. Stein PD, Matta F. Case fatality rate with pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolism. *Am J Med*. 2012;125(5):471-7.
23. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol*. 2007;99(3):421-3.
24. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Yuh DD. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:373-7.
25. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy. *Circulation*. 2002;105:1416-9.
26. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:785-91.
27. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaearai H, Weber A, Schmidli J, Carrel T. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy-should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(1):90-4.
28. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(11):1431-40.

ANEVRISMUL FISTULEI ARTERIO-VENOASE PENTRU HEMODIALIZĂ PROGRAMATĂ: ASPECTE CONTEMPORANE

ANDREI VASILIEV^{1,2}, DUMITRU MASTAK¹, VLADISLAV VASILIEV³

¹ IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

² Catedră „Urgențe Medicale”, USMF „Nicolae Testemitanu”,

³ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”

SUMMARY

Aneurysm of arteriovenous fistula for hemodialysis: modern aspects

Aneurysm is a late complication of arteriovenous fistula which influences functionality and durability of vascular passability and represents a danger for the patients. The frequency of aneurysm development in arteriovenous fistula varies considerably from 6 to 60%. The aim of this article was a review of the specialized literature regarding etiology, evolutionary processes and therapy tactics of aneurysm in arteriovenous fistula on dialyzed patients, as well as personal experience in this area.

Key words: aneurysm of arteriovenous fistula, aneurysm classification, surgical treatment

REZUMAT

Anevrismul fistulei arterio-venoase pentru hemodializă programată: aspecte contemporane.

Anevrismul reprezintă o complicație tardivă al fistulei arterio-venoase care influențează la funcționalitatea și longevitatea accesului vascular și reprezintă pericol pentru pacienți. Frecvența dezvoltării aneurismul al FAV variază considerabil de la 6 până la 60%. Scopul acestui articol a fost revista literaturii de specialitate privind etiologie, procesele evolutive și tactica de tratament a aneurismului FAV la pacienți dializați, precum și experiența personală în acest domeniu.

Cuvinte cheie: aneurism al fistulei arterio-venoase, clasificarea aneurismului, tratament chirurgical

INTRODUCERE

Formarea unui acces arterio-venoas autolog (cu utilizarea vaselor native) reprezintă cea mai frecventă procedură chirurgicală la pacienții cu Boală Cronică Renală (BCR) în stadiu terminal. Este bine cunoscut, că fistula arterio-venoasă cu vasele native (FAV) este considerată metodă de elecție în formarea accesului vascular pentru hemodializă programată și poate să funcționeze timp îndelungat (ani, decenii), dar în acest context trebuie să ținem cont de apariția eventualelor complicații. Conform datelor literaturii rata potenței primare (primary patency rate) a FAV în primele 5 ani după formare constituie numai 40-50%, iar rata intervențiilor chirurgicale reconstructive în cazul complicațiilor este în creștere [1-3]. Complicațiile FAV reprezintă cota semnificativă de morbiditate și letalitate în lotul pacienților dializați, valoarea acestor indici fiind de circa 50%, iar 36-39% de pacienți necesită spitalizarea din cauza complicațiilor legate de acces vascular [4-6].

Dintre complicațiile, care contribuie la pierderea funcționalității FAV, aneurismul este complicație care influențează la funcționalitatea și longevitatea FAV și reprezintă pericol pentru pacienți. În studiile recente frec-

vența aneurismul al FAV variază considerabil de la 6 până la 60%, cu alte cuvinte aneurismul este diagnosticat practic la fiecare al 5-lea pacient [7].

Spre deosebire de alte complicații a accesului vascular pentru hemodializă, care sunt descrise în mod clar, datele despre mecanismul de formarea și clasificarea aneurismelor ale FAV, precum și definițiile acestora nu sunt elucidate complet. De asemenea, indicațiile pentru tratamentul chirurgical, volumul și tipul intervenției sunt controversate.

Cele menționate anterior demonstrează că, aneurismul al FAV native reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații ale AVF, dar datele contradictorie despre procesele evolutive a aneurismului și tactica chirurgicală, argumentează elucidarea acestui tip de complicații al FAV.

SCOPUL

Revista literaturii de specialitate privind etiologie, procesele evolutive și tactica de tratament a aneurismului FAV la pacienți dializați, precum și experiența personală în acest domeniu.

MATERIAL ȘI METODE

Revista literaturii de specialitate. Sursele accesibile de informație au fost completate de cautare în baza de date PubMed (via Medline). Formula de cautare utilizată - articole cu denumire: „Aneurysm” AND „Arteriovenous” AND „Hemodialysis”. După identificarea titlurilor propuse, rezumatele corespunzătoare au fost citite on-line pentru a selecta articole pentru analiză aprofundată. Căutarea exercitată depistat 66 de articole relevante.

DEFINIȚIA ANEURISMULUI

Conform recomandărilor Societății de Chirurgie Vasculară (The Society for Vascular Surgery, 2008), un aneurism adevărat al FAV reprezintă o dilatare limitată a celor trei straturi vasculare, spre deosebire de pseudoaneurism care reprezintă o dilatarea sau tumefacție locală în proiecția vasului, iar peretele pseudoaneurismului sunt formați de țesuturile adiacente din regiunea vasului sau graftului [8]. FAV nativă poate fi complicată cu ambele tipuri de aneurisme. În recomandările NKF K / DOQI aneurismul al FAV este definit ca dilatarea vasculară anormală, ca urmare traumatismului peretelui venos în locurile punțiilor multiple în cadrul hemodializei [9].

O definiție interesantă de experți a fost propusă de către Vesely, care recomandă utilizarea termenului aneurism al FAV native numai atunci, când factorul etiologic este reprezentat de presiunea intraluminală crescută în urmă unei stenozei venoase distale. În cazul pseudoaneurismului, după părerea lui, factorul determinant este reprezentat de procese degenerative a peretelui venos, cauzate de punțiile repetate [10]. Cu toate acestea, în pofida faptului, că aceste definiții sunt logice și corecte, utilizarea lor în practica este dificilă, deoarece acești factori determinanți sunt prezenți în formarea cât aneurismului veridic, atât și cel fals.

Definiția aneurismului al FAV bazată pe dimensiunea este controversată, fiind-că nu există nici un criteriu exact în aprecierea și interpretarea acestui parametru. O parte de cercetători propuneau aprecierea diametrului aneurismului al FAV în comparație cu diametrul venos normal în această regiune, iar creșterea de 3-4 ori diametrului venei fistulare, comparativ cu diametrul venos normal, a fost considerat un criteriu important caracteristic pentru aneurism al FAV [11]. Dar, experiența acumulată pe parcursul ultimelor ani a demonstrat, că aprecierea diametrului aneurismelor conform acestor propuneri este una subiectivă și a fost propus un criteriu obiectiv cum ar fi: majorarea diametrului venei fistulare mai mult de 20 mm.

Este bine cunoscut, că prezența unui drenaj venos adecvat și liber reprezintă una din cele importante cerințe în formarea accesului vascular. Segmentul venos în componența FAV, destinat pentru punțiile repetate este numit ca segmentul de punție, și trebuie se corespundă următoarelor cerințe [9,12]:

- diametrul ≥ 6 mm
- localizare < 6 mm de la suprafața pielii
- viteza fluxul sanguin la nivelul segmentul de punție cel puțin ≥ 600 ml / min

În literatura de specialitate, acest concept este cunoscut ca „regula de „6” (*rule of 6's*). Cu alte cuvinte, după formarea FAV diametrul venei fistulare devine mai mult de trei ori diametrul venei normale. În acest context este necesar de menționat, că indicațiile pentru intervenție reconstructivă în cazul aneurismelor, majoritatea autorilor indică diametrul dintre 19,5 până la 80mm.

Astfel pe baza datelor menționate anterior, se poate de a accepta definiție aneurismului FAV propusă recent: „Aneurismul FAV reprezintă o dilatare a tuturor celor trei straturi peretelui venos cu diametrul minimal de 18 mm, care reprezintă extinderea mai mult de trei ori unei vene fistulare ($3 \times 6 = 18$ mm) [10, 13].

MECANISMUL DE DEZVOLTARE A ANEURISMULUI VENOS AL FAV

Conform datelor din literatura un factor declanșator în dezvoltarea aneurismului, poate fie considerat momentul formării FAV. Această ipoteză a fost confirmată de Martin și colaboratorii, care în procesul studierii hemodinamicii în FAV brahială, au constatat că, după formarea accesului vascular, diametrul v.cefalica și a.brahialis peste 8 săptămâni după intervenție, crește semnificativ și constituie respectiv: 2.29-6.31 mm și 3.76-5.39 mm. Astfel, formarea aneurismului al FAV este condiționată de dilatarea peretelui elastic al venei din cauza creșterii presiunii parietale și a turbulenței fluxului sanguin în FAV [14]. În timp peretele venei se îngroașă, lamina elastică internă se fragmentează și se atrofiază, traiectul venei devine sinuos.

Un alt factor important, care generează formarea aneurismului, este stenoza venoasă proximală și caracterizează prin apariția stenozei venoase pe traiect, începând de la regiunea juxta-anastomotică până la venele centrale. Stenozele limitate, între zonele de punții, pot fi cauzate de un traumatism venos în stadiul predialitic, cu manifestare imediat după formarea FAV în urmă creșterii fluxului sanguin. Stenozele extinse pot reflecta transformarea fibroasă a peretelui venos ca răspuns la punțiile repetate [15].

Utilizarea pe larg a cateterelor venoase centrale, poate determina dezvoltarea stenozei venoase centrale (SVC). Factorul primordial de apariție a SVC este trauma mecanică a vasului și țesuturilor înconjurătoare în urma cateterizării și mișcării repetate de durată a cateterului în lumenului vascular în timpul respirației. Acești factori provoacă deteriorarea endoteliului, răspunsului hiperplastic al intimei și dezvoltarea fibrozei [16-17]. Alt factor incriminat este modificarea fluxului sanguin după formarea AV la membrul superior insilateral CVC și inducerea modificărilor specifice în peretele vascular.

Paralel, aneurismul se dezvoltă în locurile punțiilor multiple în timpul HD, fiind rezultatul subțierii peretelui venos și transformării în țesut fibros. Traumatismul peretelui venos, cauzează leziuni tisulare locale, necroza și cicatrizarea peretelui venos. Acest defect în peretele venos este acoperit cu fibrina, care ulterior se înlocuiește cu țesutul conjunctiv cu extinderea pe circumferință venei.

CLASIFICARE ANEVRIȘMULUI AL FAV

Până în prezent, anevrismele FAV au fost clasificate după localizare, formă și numărul dilatărilor anevrismale. Actualmente, cercetări în acest domeniu au demonstrat, că clasificările existente nu sunt suficiente, iar pentru descrierea corectă a acestui tip de complicații și utilizarea în practică este necesar includerea în clasificare unor elemente importante, cum ar fie [10,13,18]:

1. Tipul accesului vascular. Tipul accesului vascular trebuie să fie definit corect, în conformitate cu nomenclatura internațională propusă în recomandările Societății Internaționale de Chirurgie Vasculară (SVC).

2. Diametrul anevrismei. Anevrișmul FAV reprezintă o dilatare a tuturor celor trei straturi peretelui venos cu diametrul minimal de 18 mm.

3. Colectorul venos în care este prezent anevrișm.

4. Tipul anevrismei. Tipul anevrismelor sunt definite în conformitate prezenței stenozei și trombozei, identificați prin Duplex ecografie sau venografie (Fig.1-4).

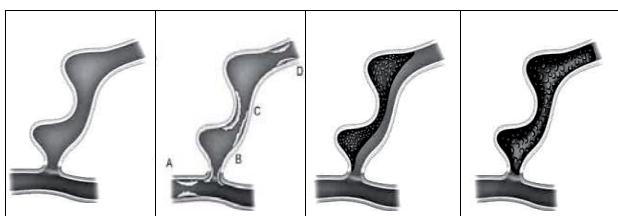


Fig.1. Tipul I Fig.2. Tipul II Fig.3. Tipul III Fig.4. Tipul IV

Tipul I – anevrișm al FAV fără stenoza și tromboza

Tipul II – anevrișm al FAV cu stenoza hemodinamic semnificativă ($\geq 50\%$):

- A - în artera de aflus (inflow artery)
- B - în regiunea anastomozei arterio – venoase
- C - în locurile punțiilor repetate
- D - în vena centrală

Tipul III – anevrișm al FAV cu tromboza parțială cu ocluzie mai mult de 50% din lumenului venos

Tipul IV – anevrișm al FAV cu tromboza

Clasificarea anevrismelor FAV după localizarea: se împart în următoarele tipuri [19-20]:

1. în regiunea anastomozei
2. anevrișm venos parțial
3. în locul punției

După formă dilatărilor anevrismale:

1. anevrișm fusiform
2. anevrișm saciform
3. ectazia venoasă (Fig.5)

După numărul dilatărilor anevrismale:

1. anevrișm venos multiplu - 2-3 dilatări anevrismale ale FAV (Fig.6-7)
2. anevrișm venos solitar

Indicațiile pentru tratament chirurgical

Actualmente managementul anevrismelor ale FAV este controversat. Corecția disfuncției FAV complicate cu dilatări anevrismale în majoritatea cazurilor se efectuează prin



Fig. 5. Ectazia venoasă

Fig. 6. Anevrișm fusiform

Fig. 7. Anevrișm venos multiplu

metode chirurgicale prin rezecția anevrismului cu diferite variante de reconstrucție a FAV.

În literatura de specialitate se menționează că prezența anevrismului a FAV necesită rezolvare individuală în funcție atât de dimensiuni, prezența complicațiilor (ruptură spontană, hemoragie, sindrom algic ș.a.), cât și a posibilităților de restabilire a fluxului sanguin adecvat în FAV pentru efectuarea hemodializei. Dilatățile anevrismale cu dimensiunile < 4 cm, fără infectare și semne de disfuncție a FAV nu necesită tratament chirurgical, ci doar supraveghere [21]. Conform recomandărilor indicațiile absolute pentru tratamentul chirurgical pentru anevrișmul FAV sunt [8, 9, 22]:

- 1) Dilatarea progresivă;
- 2) Diametrul anevrismului/pseudoanevrismului ce depășește de două ori diametrul venei;
- 3) Prezența schimbărilor trofice ale pielii și/sau infectarea;
- 4) Micșorarea progresivă a zonei pentru punționare;
- 5) Hemoragia persistentă din locurile de punție.

Trebuie de remarcat faptul că reconstrucția chirurgicală constă nu numai în restabilirea funcționalității FAV, dar și în menținerea lungimii suficiente a venei pentru punțiile repetate, precum și minimalizarea instalării cateterului venos central. Baza acestui principiu este prevenirea apariției fenomenului de recirculare în acces cu respectarea strictă a distanței dintre acele de punție, care nu ar trebui să fie mai mică de 5cm.

Experiența acumulată în tratamentul chirurgical al anevrismelor FAV a evidențiat avantajele rezecției anevrismului cu prezervarea FAV native sau formarea accesului vascular nou în același segment [23-30]. În acest context prezentăm cazuri clinice de eficacitate acestui principiu în tratamentul anevrismelor ale FAV.

Caz clinic nr. 1. Pacientul B., 52 ani, a fost internat în s/hemodializă al IMSP IMU pe 4.04.2016. *Diagnosticul:* Boală polichistică renală. BCR st. V (KDOQI). Tratament prin hemodializă din martie 2015. Anevrișm masiv al FAB brahio-basilice (tip II-C) a membrului superior drept.

Antecedente: FAV nativă (potența primară – 9,5 luni), date clinice și anamnestice obiective referitor la utilizarea CVC – pozitive. Tentative nereușite de formarea FAV la antebrațului drept. FAV brahio-basilică în reg. cubitală fără efectuarea etapei de transpoziției venoase. Frecvența HD



Fig. 8-9. Aneurism masiv al FAB brahio-basilice (tip II-C) a membrului superior drept.

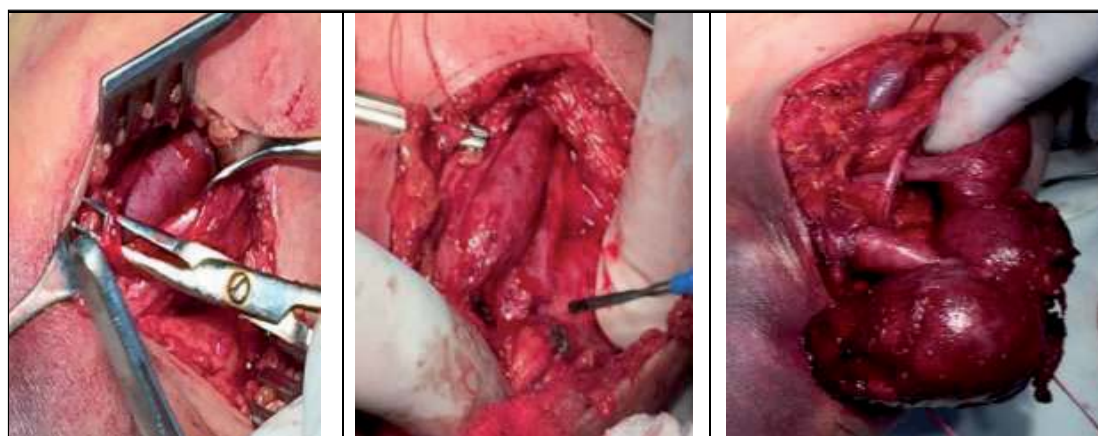


Fig.10. Mobilizarea a.brahialis.

Fig.11. Mobilizarea v.basilice cu secționare fasciei brahiale.

Fig.12. Aneurism mobilizat.

– 2 ședințe săptămânal, fluxul sanguin prin FAV în timpul dializei – 280-300 ml/min. Hemoragie din locurile de puncții a FAV.

DE membrele superioare (30.03.2016): caracteristica fluxului sanguin la nivelul FAV – flux turbulent, debitul fluxului sanguin – 7600 ml/min, diametrul anastomozei – 5.3 mm, diametrul a.brahialis – 5.8 mm, diametrul v.basilice proximal de anastomoză – 28.2 mm.

Prezența FAV cu hiperdebit și aneurism venos masiv complicat (dimensiunile – 19 cm) cu predispunere la hemoragii în locurile puncției FAV și pericol de ruptura spontană a aneurismului, au fost indicațiile pentru intervenție chirurgicală complexă: rezecția aneurismului cu preservarea FAV existente (**Fig.8-9**). Pe 5.04.2016 sub anestezie generală s-a efectuat rezecția aneurismului cu restabilirea integrității FAV și transpoziție v. basilice.

Etapele intervenției:

1. Rezecția aneurismului. În timpul intervenției s-a constatat prezența anastomozei dintre a.brahială și v. mediană cubiti care în continuare anastomozează cu v. bazilică. V. bazilică pe traiectul său până la penetrarea venei fasciei brahiale este complicată cu un aneurism masiv (**Fig.10-12**). Cauze principale apariției aneurismului în acest caz sunt: a) creșterea semnificativă a fluxului sanguin la nivelul FAV; b) prezența obstacolului pe traiectul venos (zona penetrării v.basilice fasciei) și c) puncțiile multiple FAV cu aceeași localizare.

2. Restabilirea continuității FAV prin aplicarea anastomozei venoase termino-terminale (**Fig.13-14**).

3. Efectuarea transpoziției v.basilice după Dagher. Dreanarea spațiului șanțului bicipital median (**Fig.15-16**).

Pentru continuarea tratamentului prin HD, pacientu-

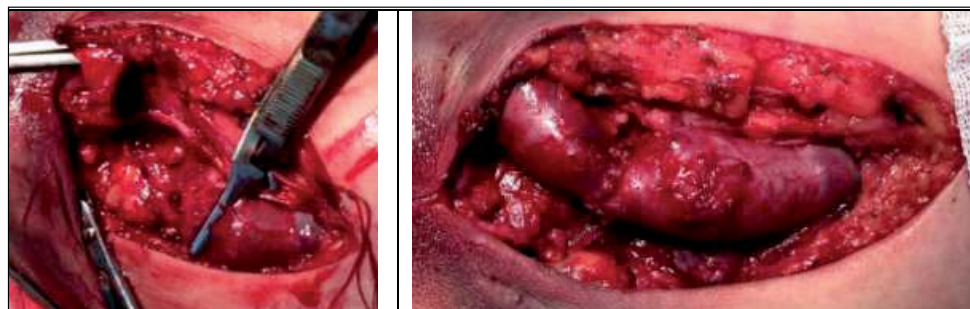


Fig.13. Aspect intraoperator după rezecție aneurismului.

Fig.14. Anastomoza venoasă termino-terminale finisată.



Fig.15. Mobilizarea v.basilica pe tot traiectul.



Fig.16. Formarea buzunarului subcutanat



Fig.17. Aspectul postoperatoriu.



Fig.18. FAV brahio-bazilică funcțională la 11 luni după intervenție reconstructivă.

lui s-a efectuat puncția și cateterizarea v. subclavia stângă. Perioadă postoperatorie favorabilă. Peste 18 zile după intervenție s-a efectuat prima puncție FAV. Pacientul externat pentru continuarea tratamentului la centrul de dializă. Follow-up constituie 11,2 luni (Fig.17-18).

Caz clinic nr. 2. Pacientul P., 34 ani, a fost internat în s/hemodializă al IMSP IMU pe 12.12.2012. *Diagnosticul:* Glomerulonefrită cronică difuză. BCR st. V (KDOQI). Tratament prin hemodializă din septembrie 2009. Hepatită virală C. Aneurism masiv al FAB radio-cefalica (tip IV) la antebrațul stâng (Fig. 19-20).

Antecedente: FAV nativă (potența primară – 34 luni), date clinice și anamnestice obiective referitor la utilizarea CVC – pozitive. Tentative nereușite de formarea FAV la antebrațului drept și stâng. FAV radio-cefalică în reg. proximală a antebrațului stâng. Frecvența HD – 2 ședințe săp-

tămânal, fluxul sanguin prin FAV în timpul dializei – 200-210 ml/min. Din cauza lipsei informației referitor la tipul FAV, starea sistemului venos periferic, precum și din cauza creșterii progresive a aneurismului și apariției edemului membrului superior distal pe 13.12.2012 este efectuată 3D-CT angiografia membrelor superioare (studiu în fazele arterială și venoasă) cu introducerea i/v a soluției Ultravist –150 ml.

3D-TC angiografia a membrelor superioare: din stângă – se vizualizează FAV radio-cefalică în 1/3 proximală a antebrațului cu un sac aneurismal situat distal de anastomoză (1/3 medie) care confirmă prezența FAV retrograde. Zona anastomozei cu porțiunea v.cefalice se contrastează satisfăcător. Aneurismul și venele în direcțiile distale și proximale nu se contrastează. La distanță de circa 2-4 cm distal de anastomoză vasculară se observă calcinoză în reg. anastomozei și v.cefalice.. Din dreaptă – lipsa totală a contrastării v. cefalica și v.basilica. (Fig. 20-21).

În baza examinărilor efectuate a fost decis de a efectua rezecția aneurismului FAV radio-cefalice la antebrațului



Fig.19-20. Aneurism masiv al FAB radio-cefalica (tip IV) la antebrațul stâng.



Fig.20. 3D-TC angiografia: Contrastarea anastomozei porțiunea v.cefalice. calcinoză în reg. anastomozei și v.cefalice. Lipsa contrastării aneurismului și a fazei venoase distal și proximal.

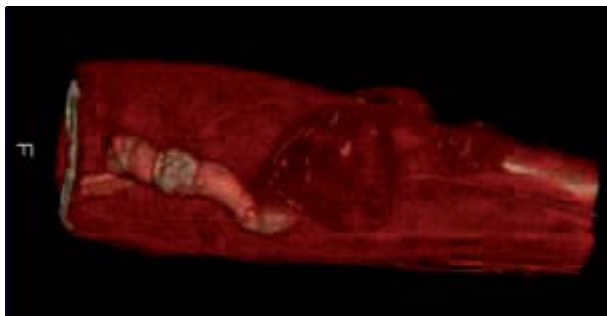


Fig.21. 3D-TC angiografia: Tromboza la nivelul aneurismului.

stâng. Pe 14.12.2012 sub anestezie regională s-a efectuat rezecția aneurismului. La examinarea macroscopică a piesei postoperatorii s-a confirmat tromboza totală a aneurismului, precum și prezența calcinatelor în peretele venos (Fig. 22-24).

Pacientului instalat cateter venos central în v. subclavia stângă. Pe 2.02.2013 s-a efectuat FAV sintetică cu utilizarea greșii sintetice Venaflor II (Bard®) la brațul drept (din cauza lipsei rezervelor vasculare). Follow-up al FAV sintetice constituit 21,3 luni (Fig. 25-26).



Fig.22. Macropreparat: Aneurism rezecat cu l ~19 cm.



Fig.23. Tromb organizat în lumenul sacului aneurismal.



Fig.24. Depuneri de calciu în peretele venos.



Fig.25. Aspectul postoperatoriu.



Fig.26. FAV sintetică la brațul drept: greșă sintetică Venaflor II (Bard®).

CONCLUZII

Rezultatele la distanță a intervențiilor reconstructive au demonstrat, că tactica medico-chirurgicală în cazurile prezentate a fost corectă și adecvată. În primul caz s-a reușit efectuarea intervenției radicale pentru un aneurism complicat cu prezervarea FAV existente. În al 2-lea caz din cauza epuizării rezervelor vasculare pacientul a beneficiat FAV sintetică cu potență primară 21,3 luni. Așa dar, trebuie de menționat faptul, că aneurismul este complicație frecventă și practic inevitabilă în evoluția FAV. Este dovedit, că stenoza venoasă la diferite nivele este un factor principal în dezvoltarea aneurismului, dar traumatismul venos în urmă punțiilor repetate cu aceeași localizare generează creșterea

aneurismului și apariția complicațiilor. Toate cele expuse și prezentate, sugerează necesitatea dezvoltării strategiilor raționale în managementul acestor pacienți, efectuarea intervențiilor la timp cu prezervarea accesului vascular existent, precum și efectuarea punțiilor corecte a FAV.

BIBLIOGRAFIE

1. Hernandez T, Saudan P, Berney T, Merminod T, Bednarkiewicz M, Martin PY. Risk factors for early failure of native arteriovenous fistulas. În: Nephron Clin Pract. 2005; 101:39-44.
2. Chih L, Yang WC. Prognostic factors influencing the patency of hemodialysis vascular access: literature review and

- novel therapeutic modality by far infrared therapy. *În: J Chin Med Assoc.* 2009; 72: 109-16.
3. Asif A, Roy-Chaudhury P, Beathard GA. Early arteriovenous fistula failure: a logical proposal for when and how to intervene. *În: Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 332-9.
 4. Berardinelli L, Vegeto A. Lessons from 494 permanent accesses in 348 haemodialysis patients older than 65 years of age: 29 years of experience. *În: Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(suppl 7):73-77.
 5. Kim HS, Park JW, Chang JH, Yang J, Lee HH, Chung W, Park YH, Kim S. Early vascular access blood flow as a predictor of long-term vascular access patency in incident hemodialysis patients. *În: J Korean Med Sci.* 2010; 25:728-33.
 6. Salahi H, Fazelzadeh A, Mehdizadeh A, Razmkon A, Malek-Hosseini SA. Complications of arteriovenous fistula in dialysis patients. *În: Transplant Proc.* 2006; 38: 1261-4.
 7. Bachleda P, Utikal P, Zadrazil J, Grosmanová T. Aneurysm as a complication of arteriovenous anastomoses for hemodialysis. *În: Rozhl Chir.* 1998; 77: 541
 8. Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, Allon M, Jennings WC, Padberg FT Jr, Murad MH, Montori VM, O'Hare AM, Calligaro KD, Macsata RA. The Society for Vascular Surgery: Clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access; *În: J Vasc Surg* 2008; 48 Suppl: 2S-25S.
 9. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *În: Am J Kidney Dis* 2006; 48 Supl: 248S-272S.
 10. Vesely TM. Vascular access terminology. *Semin Dial.* 2007;20(4):372-3.
 11. Georgakarakos EI, Kapoulas KC, Georgiadis GS, Tsangaris AS, Nikolopoulos ES, Lazarides MK. An overview of the hemodynamic aspects of the blood flow in the venous outflow tract of the arteriovenous fistula. *În: J Vasc Access.* 2012; 13:271-8.
 12. Beathard GA. A Practitioner's resource guide to physical examination of dialysis vascular access. *În: Fistula First Project;* 2004:20 p
 13. Balaz P, Björck M. True aneurysm in autologous hemodialysis fistulae: definitions, classification and indications for treatment. *Vasc Access.* 2015;16(6):446-53.
 14. Martin AG, Grasty M, Lear PA. Haemodynamics of brachial arteriovenous fistula development. *J Vasc Access.* 2000;1(2):54-9
 15. Rajput A, Rajan DK, Simons ME, Sniderman KW, Jaskolka JD, Beecroft JR, Kachura R, Tan KT. Venous aneurysms in autogenous hemodialysis fistulas: is there an association with venous outflow stenosis. *Vasc Access.* 2013;14(2):126-30
 16. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Zhang J, Narayana A, Desai P, Melham M, Duncan H, Heffelfinger SC. Hemodialysis vascular access dysfunction: from pathophysiology to novel therapies. *În: Blood Purif.* 2003; 21: 99-110.
 17. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *În: J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1112-27.
 18. Sidawy AN, Gray R, Besarab A, Henry M, Ascher E, Silva M Jr, Miller A, Scher L, Trerotola S, Gregory RT, Rutherford RB, Kent KC. Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. *În: J Vasc Surg.* 2002; 35: 603-10.
 19. Misović S, Drasković M, Tomić A, Sarac M. Anastomotic aneurysm in forearm AV fistula for hemodialysis access—a late complication. *În: Med Pregl.* 2005; 58: 200-2.
 20. Bachleda P, Utikal P, Zadrazil J, Grosmanová T. Aneurysm as a complication of arteriovenous anastomoses for hemodialysis. *În: Rozhl Chir.* 1998; 77: 541-4.
 21. Georgiadis GS, Lazarides MK, Panagoutsos SA, Vargemezis VA, Lambidis CD. Surgical revision of complicated false and true vascular access-related aneurysms. *În: J Vasc Surg.* 2008; 47:1284-91.
 22. Ohira S, Naito H, Amano I, Azuma N, Ikeda K, Kukita K, Goto Y, Sakai S, Shinzato T, Sugimoto T, Takemoto Y, Haruguchi H, Hino I, Hiranaka T, Mizuguchi J, Miyata A, Murotani N; Japanese Society for Dialysis Therapy. 2005 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for vascular access construction and repair for chronic hemodialysis. *În: Ther Apher Dial.* 2006; 10: 449-62
 23. Balaz P, Rokosny S, Klein D, Adamec M. Aneurysmorrhaphy is an easy technique for arteriovenous fistula salvage. *În: J Vasc Access.* 2008; 9: 81-4.
 24. Belli S, Parlakgumus A, Colakoglu T, Ezer A, Yildirim S, Moray G, Haberal M. Surgical treatment modalities for complicated aneurysms and pseudoaneurysms of arteriovenous fistulas. *În: J Vasc Access.* 2012; 13: 438-45.
 25. Berard X, Brizzi V, Mayeux S, Sassoust G, Biscay D, Ducasse E, Bordenave L, Corpataux JM, Midy D. Salvage treatment for venous aneurysm complicating vascular access arteriovenous fistula: use of an exoprosthesis to reinforce the vein after aneurysmorrhaphy. *În: Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 40:100-6.
 26. Georgiadis GS, Lazarides MK, Lambidis CD, Panagoutsos SA, Kostakis AG, Bastounis EA, Vargemezis VA. Use of short PTFE segments (<6 cm) compares favorably with pure autologous repair in failing or thrombosed native arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg.* 2005; 41(1):76-81.
 27. Karabay O, Yetkin U, Silistreli E, Uskent H, Onol H. Surgical management of giant aneurysms complicating arteriovenous fistulae. *În: J Int Med Res.* 2004; 32:214-7.
 28. Lo HY, Tan SG. Arteriovenous fistula aneurysm—plicate, not ligate. *În: Ann Acad Med Singapore.* 2007; 36: 851-3.
 29. Mudoni A, Cornacchiari M, Gallieni M, Guastoni C, McGrogan D, Logias F, Ferramosca E. Aneurysms and pseudoaneurysms in dialysis access. *Clin Kidney J.* 2015;8(4):363-7.
 30. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R. EBPG on Vascular Access. *În: Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 Suppl: 88S-117S.

CORIOCARCINOMUL METASTATIC: CAUZĂ A HEMORAGIEI SEVERE ÎN PERIOADA POSTPARTUM

LUMINIȚA MIHALCEAN¹, HRISTIANA CAPROȘ¹, MIHAI SURGUCI¹,
VICTORIA VOLOCEAI¹

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu"

SUMMARY

Metastatic choriocarcinoma: cause of severe postpartum hemorrhage.

The subject of this article is choriocarcinoma, an aggressive, rare malignant tumor that occurs in 0.2-0.83 cases in every 10,000 pregnancies. Choriocarcinoma is a form of gestational trophoblastic disease, which occurs as a result of abnormal trophoblastic activity, comprising a spectrum of benign and malignant diseases. Forms of gestational trophoblastic disease include complete or partial hydatidiform mole, invasive mole, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor, and epithelioid trophoblastic tumor. Usually, clinically choriocarcinoma remains asymptomatic for a long period of time, first symptom of choriocarcinoma in 80% of cases being dyspnea, sign indicating the presence of metastases in the lungs. Choriocarcinoma mainly affects women aged over 40 years and still younger than 19 years. It can occur during pregnancy, after childbirth or abortion. The tumor is highly responsive to chemotherapy with an overall remission rate of more than 90%. This case study shows a patient of 38 years old, with a single pregnancy finished at term and the postpartum period was complicated by repeated uterine bleeding. Based on histological investigations, radiological and HCG levels was found metastatic choriocarcinoma. The patient undergo chemotherapy and the results have already markedly improved after the first 2 doses of methotrexate.

Key words: choriocarcinoma, postpartum period, uterine bleeding.

REZUMAT

Coriocarcinomul metastatic: cauză a hemoragiei severe în perioada postpartum.

Subiectul acestui articol este coriocarcinomul, o tumoare malignă agresivă, rară, care se întâlnește în 0.2 – 0,83 cazuri din 10.000 de sarcini. Coriocarcinomul este o formă a bolii trofoblastice gestaționale, care survine în rezultatul activității anormale trofoblastice care cuprinde un spectru de maladii benigne și maligne. Formele de boală trofoblastică gestațională includ: mola hidatiformă completă sau parțială, mola invazivă, coriocarcinomul, tumora trofoblastică a lojei placentare și tumora trofoblastică epitelioidă. De regulă, evoluția clinică timp îndelungat rămâne asimptomatică, primul simptom al coriocarcinomului în 80% din cazuri fiind dispneea, semn ce indică prezența metastazelor în plămâni. Coriocarcinomul afectează preponderent femeile cu vârsta mai mare de 40 de ani și mai tînee de 19 ani. Poate să apară în timpul sarcinii sau după naștere sau avort. Este o tumoare extrem de receptivă la chimioterapie, cu o rată globală de remisie mai mare de 90%. Acest studiu de caz prezintă o pacientă de 38 de ani, primipară, primigestă la care perioada postpartum s-a complicat cu hemoragie uterină repetată iar în baza investigațiilor histologice, radiologice și HCG s-a constatat coriocarcinom metastatic. Pacienta a urmat chimioterapie și rezultatele s-au ameliorat simțitor deja după primele 2 doze de metotrexat.

Cuvinte cheie: coriocarcinom, perioadă postpartum, hemoragie uterină

INTRODUCERE

Coriocarcinomul reprezintă un proces tumoral malign care provine din epiteliul trofoblastic, evidențiindu-se atât elemente citotrofoblastice, cât și sincitotrofoblastice [2].

Conform clasificării histologice a Organizației Mondiale a Sănătății coriocarcinomul face parte din Boala Trofoblastică Gestațională și este o nozologie extrem de rară, în literatura de specialitate fiind raportate doar cazuri sporadice. Incidența coriocarcinomului în SUA a fost estimată la 1 din 19,920 de nașteri cu nou-născuți vii, pe când în Asia s-a constatat o incidență mult mai înaltă, 1 din 6000-8000 de sarcini [5, 6]. Riscul major pentru coriocarcinom îl prezintă cazurile recente de molă hidatiformă, care conform datelor literaturii a fost detectată în 29% de cazuri din 83%

de cazuri de coriocarcinom gestațional [10]. Alți factori de risc pot fi vârsta mamei de 40 de ani și mai mult sau 19 ani și mai puțin, rasa negroidă, sarcinile obținute de la părinți cu grupe sanguine A și O, dietele sărace în proteine, excesul de estrogen endogen și noxele profesionale [4, 7]. Poate apărea în sarcini mature cu feți viabili, premature, avorturi la orice termen, sarcină ectopică. În literatură se cunosc foarte puține cazuri de coriocarcinom a placentei la o sarcină matură [1,5].

Stabilirea cât mai precoce a diagnosticului este considerată cel mai important factor de prognostic [3,9]. Prezentăm un caz clinic de coriocarcinom la o pacientă cu sarcină matură cu deces antenatal al fătului constatat la 2 luni după naștere.

MATERIALE ȘI METODE

Pe baza secțiilor obstetricale nr.1 și ginecologie, terapie de intensivă și reanimare a Spitalului Clinic Municipal nr 1 și secție de ginecologie a Institutului Oncologic a fost efectuată cercetarea în dinamică a unui caz de coriocarcinom în perioada postpartum.

Pacienta, în vârstă de 38 de ani, a fost internată în mod urgent în secția de ginecologie aseptice a Spitalului Clinic Municipal nr. 1 din orașul Chișinău cu acuze la hemoragie abundentă din căile genitale. Din antecedente personale: pacienta primigestă, primipară a născut cu 58 de zile în urmă un făt mort, matur de 3250 grame, cu semne de macerație de diferit grad. Postnatal a fost efectuată ultrasonografia uterului și s-au excizat resturi de țesut placentar sau cheaguri, fiind externată la domiciliu în stare satisfăcătoare. Din relatările pacientei peste 30 de zile de la naștere spontan au apărut eliminări sanguine abundente, cu cheaguri din căile genitale. Pacienta a fost internată în secția de ginecologie aseptice, unde s-a efectuat cu scop de hemostază chirurgicală chiuretajul cavității uterine, obținându-se raclat abundent care a fost expedit la examen histologic.

Rezultatul examenului histologic ne releva tabloul morfologic caracteristic pentru polip endometrial cu modificări trombo-hemoragice și necrotice, prezența țesutului decidual în regresie caracteristic perioadei postpartum și mase fibrinoase cu component sincitotrofoblastic fără displazie (**figura 1**).

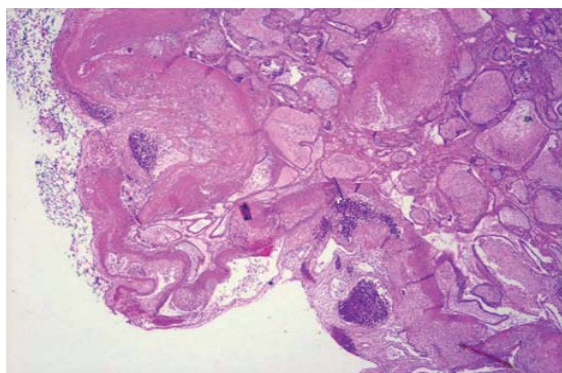


Fig. 1. Examenul histologic al raclatului obținut în rezultatul primului chiuretaj uterin (Polip placentar, țesut constând în principal din degenerări a vilozităților corionice, mase fibrinoase cu component sincitotrofoblastic fără displazie) X20, Colorație hematoxilină/eozină.

Pacienta a urmat postoperator tratament uteroton și în stare satisfăcătoare a fost externată la domiciliu. La 58 de zile după naștere pacienta se internează repetat în secția de ginecologie aseptice cu metroragie în stare de șoc hemoragic gradul I-II. A fost stabilizată hemodinamic și s-a efectuat repetat chiuretajul cavității uterine. S-a obținut raclat abundent de țesut decidual și cheaguri de sânge care a fost trimis la examen histologic. Histologic s-au constatat diagnosticul de coriocarcinom cu prezența de trofoblaste intermediare și sincitotrofoblaste, semne de necroză extinsă și hemoragie (**figura 2**).

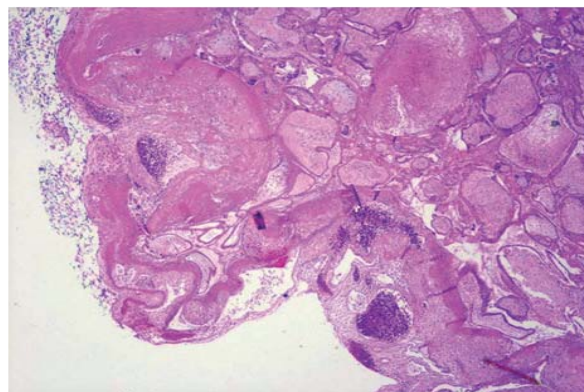


Fig. 2. Examenul histologic al raclatului obținut în rezultatul chiuretaj uterin repetat (sincitotrofoblastele formează un "capac" în jurul grupurilor de citotrofoblaste într-o încercare de a imita arhitectura vilozităților placentare imature). X20, Colorație hematoxilină/eozină.

Paralel examenului histologic s-a controlat nivelul β HCG care la intervalul de 2 zile a fost în creștere (**figura 3**).

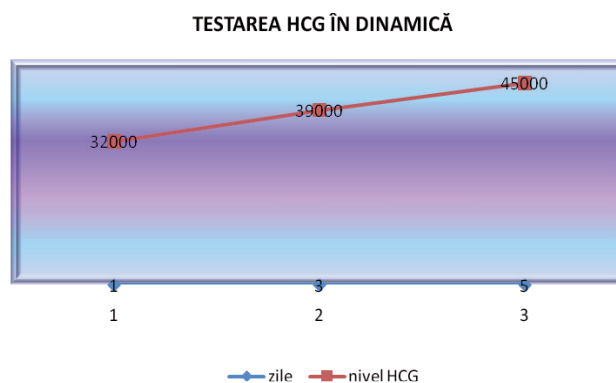


Fig. 3. Nivelul β HCG în dinamică prin analiza radioimunologică (mIU/ml).

Pentru aprecierea gradului de diseminare a procesului tumoral s-a efectuat radiografia cutiei toracice în urma căreia s-au constatat metastaze pulmonare (**figura 4**).

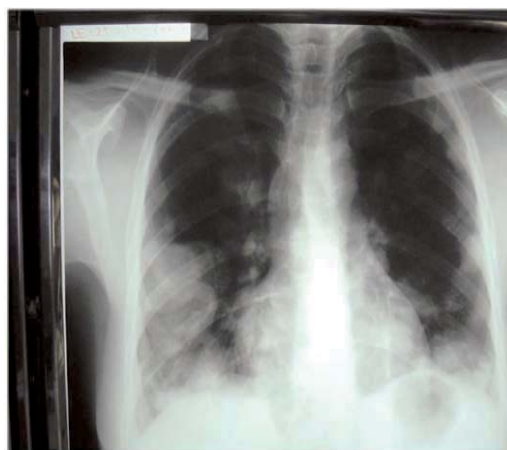


Fig. 4. Radiografia cutiei toracice – Coriocarcinom cu metastaze pulmonare

Pacienta a fost transferată la Institutul Oncologic pentru tratament specializat unde a urmat tratament chimioterapic cu metotrexat 200 mg/m², i/v timp de 12 ore și repetat de 4 ori la interval de 12 ore. Peste 2 săptămâni nivelul βHCG a fost de 400 mIU/ml. Pacienta a mai repetat 2 ședințe de chimioterapie cu metotrexat în aceeași doză. Nivelul βHCG a fost de 20 mIU/ml. Radiografia cutiei toracice efectuată la o lună de la prima ședință de chimioterapie a arătat desen pulmonar clar, cu regresia metastazelor tumorale. Pacienta la 2 luni de la ultimul episod de hemoragie uterină este asimptomatică.

Coriocarcinomul reprezintă un proces tumoral malign care provine din epiteliul trofoblastic, evidențiindu-se atât elemente citotrofoblastice, cât și sincitotrofoblastice, fără stromă și fără irigație sanguină intrinsecă. Nu se pot identifica vilozități coriale. Tumora are proprietatea de a invade vasele sanguine ale miometrului [9]. Procesul tumoral este precedat de un antecedent obstetrical: după un avort spontan sau indus, postmolar, postnatal sau după o sarcină nedignificată. Incidența coriocarcinomului pe studii largi populaționale variază între 0,2 – 0,83 de cazuri la 10 000 de sarcini [1]. Patogenia coriocarcinomului nu este încă clară drept urmare, au fost invocate mai multe teorii care ar explica dezvoltarea acestei tumori, una din ele fiind vârsta mamei de peste 40 de ani, având drept explicație materialul genetic matern frecvent defect. O altă teorie este apartenența la un anumit grup etnic, dar datele sunt neconcludente. O altă teorie explică creșterea considerabilă a riscului coriocarcinomului în corelație cu anamneza obstetricală, în special cu numărul mare de avorturi în antecedente, dar tumora la fel poate fi identificată după nașteri la termen sau mole hidatiforme. Oricum, riscul apariției coriocarcinomului după mola hidatiformă este de 1000 de ori mai mare decât după o naștere la termen [9]. Teoria genetică explică apariția coriocarcinomului după o naștere la termen se face pe terenul unui produs de concepție diploid și heterozig, cu contribuție genetică haploidă din partea fiecărui părinte. Teoria după antigenele HLA arată că există un risc sporit pentru dezvoltarea coriocarcinomului la femeile cu o mai mare compatibilitate cu soțul în ceea ce privește antigenii locusului B. În cazul descris pacienta este la o vârstă cu risc sporit pentru coriocarcinom și are în anamneză o naștere. Simptomatologia poate varia în dependență de gradul de invazie a coriocarcinomului în miometru și localizarea metastazelor, dar cel mai comun semn clinic este metroragia, ceea ce a fost prezent și în cazul descris.

Diagnosticul de coriocarcinom pe baza materialului obținut la chiuretajul uterului poate fi adeseori dificil deoarece:

a) Sincitotrofoblastul erodează în mod obișnuit vasele sanguine iar celulele izolate infiltrează constant endometrul adiacent și înlocuiesc local celulele endoteliale din vasele sanguine;

b) Celulele trofoblastului au aspect imatur sau nediferențiat. Chiar și în normă, din cauza bazofiliei citoplasmice și abundenței de cromatină nucleară aceste celule au unele caracteristici specifice celulelor tumorale;

c) Maturitatea celulară și proprietatea de invazie pentru stabilirea diagnosticului de patologie malignă poate fi apreciată de către un anatomopatolog cu experiență.

Pe lângă aceste dificultăți, pentru ca examenul histologic să fie informativ, el trebuie să îndeplinească după Herzig și Sheldon niște cerințe:

- a) chiuretajul endometrului trebuie să fie examinat separat;
- b) trebuie să fie supus examenului histologic întreg țesutul recoltat;
- c) examinarea microscopică să se facă pe lame multiple [9].

Diagnosticul precoce de coriocarcinom în cazul descris s-a datorat metroragiilor abundente repetate, deși, datele literaturii spun că tumora deseori pe o perioadă lungă de timp poate rămâne asimptomatică și simptomele clinice să fie cauzate de metastaze, care nu sunt localizate la nivelul sistemului genital și în 30% de cazuri nu sugerează diagnosticul de coriocarcinom. Cel mai frecvent coriocarcinoma metastazează în plămâni, SNC și vagin, dar au fost constatate metastaze și în rinichi, splină, ficat și bazinul mic [10].

Studiile recente arată metastazare primară în plămâni în 100% de cazuri ca urmare a diseminării hematogene a procesului tumoral, ceea ce s-a constatat și în cazul pacienței descrise în studiu.

Conform datelor literaturii coriocarcinomul corelează preponderent cu nivelul de βHCG și mai puțin cu nivelul de lactogen placentar, reflectând componența sincitotrofoblastică a neoplasmului. [10]. Având în vedere dificultatea diagnosticului histologic, în cazul descris un rol important l-a avut și stabilirea nivelului de βHCG. Gonadotropina corionică umană are un rol important nu doar în stabilirea diagnosticului, dar și pentru aprecierea eficienței terapeutice a tratamentului determinarea remisiunii și prognosticului la pacientele cu boala trofoblastică gestațională [3].

CONCLUZII

Precocitatea stabilirii diagnosticului în caz de coriocarcinom are un rol vital în eficiența terapeutică și pronosticul bolii. Determinarea HCG este necesară pentru diagnosticul, tratamentul, determinarea remisiunii și supravegherea pacientelor cu coriocarcinom. Este important faptul că cazurile de coriocarcinom depistate precoce, chiar și cu metastazare a procesului în alte organe răspund bine la tratament chimioterapic, pe când cazurile diagnosticate tardiv, cu tumori mici, tind să fie chimiorezistente.

BIBLIOGRAFIE

1. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole, *Am J ObstetGynecol.* 2010; 203(6):531-9.
2. Soper J.T. Mutch D.G., Schink J.C. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53, 2004; 93(3):575-85.

3. Noal S., Joly F., Leblanc E. Management of gestational trophoblastic disease, *GynecolObstet Fertil.* 2010; 38(3):193-8.
4. Ngan H.Y., Kohorn E.I., Cole L.A. Trophoblastic disease. *Int J GynaecolObstet* 119, 2012; (Suppl 2): 130-6.
5. Altieri A., Franceschi S., Ferlay J. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *LancetOncol*, 2003; 4 (11): 670-8.
6. Altman A.D., Bentley B., Murray S. Maternal age-related rates of gestational trophoblastic disease. *ObstetGynecol*, 2008; 112: 244-50.
7. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C. C. Gestational trophoblastic tumors, *AJCC Cancer Staging Manual*, 2010: 439 p.
8. Lewis H. S., Perrin E. *Pathology of the placenta*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone.1999: 284-285.
9. Munteanu I., *Boala trofoblastică gestațională,Tratat de obstetrică*, 2000: 350 p.
10. Lewis H. S., Perrin E., *Choriocarcinoma, Pathology of the placenta*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone. 1999: 284-285.

UTILIZAREA SURFACTANTULUI ÎN MANAGEMENTUL SDR LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR ÎN DEPENDENȚA DE NIVELUL MATERNITĂȚII

LARISA CRIVCEANSCAIA

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

Surfactant use in RDS management in preterm babies depending by maternity level

LISA method for surfactant administration is safe and reduce the exposure to mechanical ventilation comparing to standard treatment. Now, one of the main goal in respiratory management in preterm newborns is to avoid intubation, especially in first day of life, in the way to reduce pulmonary damages associated with mechanical ventilation. More, early surfactant administration has a better effect than late administration to newborns with RDS. Decision to give surfactant to patients with spontaneous respirations is difficult and sometimes is postponed for reason to avoid intubation and mechanical ventilation through endotracheal tube. Even with INSURE method, it is necessary a short period of ventilation with positive pressure and sometimes quickly extubation couldn't be performed.

Key words: surfactant, preterm, LISA

REZUMAT

Utilizarea surfactantului în managementul SDR la nou-născutul prematur în dependent de nivelul maternității

Metoda LISA de administrare a surfactantului este sigură și scade expunerea la ventilație mecanică în comparație cu tratamentul standard. În prezent, evitarea intubației este unul din scopurile de bază în managementul respirator la prematuri, în special în primele ore de viață, în direcția scăderii raportului dintre leziunile pulmonare asociate ventilației mecanice și boala pulmonară cronică. Mai mult, administrarea precoce a surfactantului are efect mai bun decât administrarea tardivă la pacienții cu SDR. Decizia de a administra surfactant la pacienții cu respirație spontană este dificilă și ocazional este aminată pentru a evita intubarea și ventilația mecanică prin sondă endotraheală. Chiar și cu metoda INSURE, este necesară o perioadă scurtă de ventilație cu presiune pozitivă și uneori extubarea rapidă nu poate fi efectuată.

Cuvinte cheie: surfactant, prematur, LISA.

INTRODUCERE

În ultimele 2 decenii, nici un domeniu din medicină nu a obținut un asemenea progres ca în medicina neonatală, în special în îngrijirea nou-născuților prematuri cu suferință respiratorie. Aceasta se datorează studierii profunde a mecanismelor care determină dezvoltarea normală a sistemului respirator, precum și modificările care pot duce la dezvoltarea insuficienței respiratorii și a multiplelor complicații care duc la consecințe nefavorabile. Cele mai bune rezultate au fost obținute de la momentul introducerii regionalizării sistemului perinatal în RM și inițierea în managementul sindromului de detresă respiratorie a terapiei de substituție cu surfactant [1].

Metodele de administrare a surfactantului au o importanță majoră în prognosticul bolii [2,7]. Administrarea invazivă cu intubare și ventilare artificială a pulmonilor - INSURE, ducea la dezvoltarea complicațiilor legate de tehnica efectuării procedurii (introducerea surfactantului și ventilația mecanică), introducerea surfactantului într-un singur pulmon cu atelectazierea celuilalt pulmon, pneumotorax, emfizem, aflarea de lungă durată la suport respirator VAP este asociată cu pneumonii postventilatorii, apariția bronhodisplaziei pulmonare, care mai târziu favorizează dezvoltarea astmului bronșic greu corijabil, apariția ROP legată de expunerea de lungă durată la diferite concentrații de oxigen.

tarea astmului bronșic greu corijabil, apariția ROP legată de expunerea de lungă durată la diferite concentrații de oxigen.

Cu scopul evitării efectelor negative ale ventilației mecanice, a fost introdusă recent o tehnică nouă de administrare a surfactantului endotraheal la nou-născuții prematuri cu respirații spontane, prin plasarea unei sonde gastrice sau cateter arterial printre corzile vocale [3, 4, 5]. Studiile demonstrează că metoda LISA, aplicată la nou-născuții cu vârste de gestație cuprinse în intervalul 28-32 săptămâni, are o rată înaltă de succes, cu complicații ne semnificative determinate de procedura propriu-zisă [6].

MATERIALE ȘI METODE

Pentru realizarea studiului, cazurile incluse în studiu au fost repartizate în trei loturi astfel:

Lotul I - 476 nou-născuți prematuri din IMSP IMȘIC Chișinău (maternitate de nivel III);

Lotul II - 240 nou-născuți prematuri transferați din maternități de nivel I și II prin linia AVIASAN și

Lotul III - 34 nou-născuți prematuri din IMSP IMȘIC Chișinău cărora li s-a administrat surfactant prin metoda LISA (Lessinvasive surfactant administration).

Datele au fost analizate folosind soft-ul SPSS V.21. (IBM StatisticalPackage for the Social Sciences, Chicago, Illinois).

✉ **Correspondence address:**

Larisa Crivceanscaia M.D., PhD.
GSM: +373 69253257

e-mail: crivceanscaialarisa@yahoo.com

Indicația administrării surfactantului

Tabelul 1. Indicația administrării surfactantului în loturile de studiu

	Nu s-a administrat	Profilactic	Curativ precoce	Curativ tardiv	Total
Nivel III	299	115	59	3	476
	62.82%	24.16%	12.39%	0.63%	
Nivel 2	203	3	18	16	240
	84.58%	1.25%	7.50%	6.67%	
Nivel III - LISA	0	30	0	4	34
	0.00%	88.24%	0.00%	11.76%	
Total	502	148	77	23	750

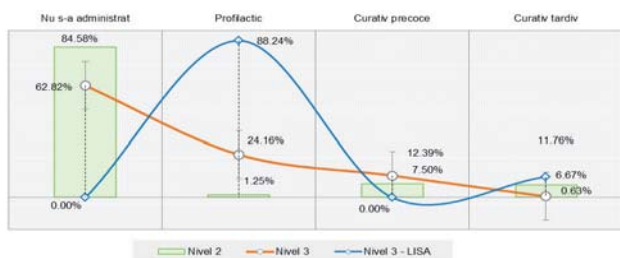


Fig. 1. Indicația administrării surfactantului în loturile de studiu

Tabelul 2. Parametrii estimați în testarea asocierii indicație de administrarea a surfactantului vs loturi de studiu

df=6	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	197.3850	p=0.0000
M-L Chi-square	213.9371	p=0.0000
Coefficient de corelație (Spearman Rank R)	-.40103	p=.027270

Administrarea surfactantului s-a făcut la nou-născuții cu terapia LISA profilactic la 88.24% și la 11.76% curativ tardiv. În lotul nou-născuților proveniți din maternități de nivel I sau II la 1.25% administrarea s-a făcut profilactic, iar la 7.5% s-a făcut curativ precoce, în acest lot 84.58% din nou-născuți nu au primit surfactant. În lotul 1 24.16% au primit surfactant profilactic iar 12.39% au primit curativ precoce. (Tabel 1, Fig. 1) Rezultatele au demonstrat o aso-

Metoda de administrare a surfactantului

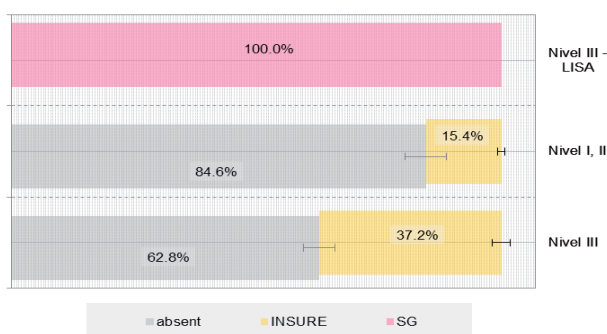


Fig. 2. Modul de administrare a surfactantului în loturile de studiu

ciere semnificativă între modul de administrare a surfactantului și loturile studiate ($\chi^2=197.38$, $p<<0.01$, $r = -0.401$, 95% CI). (Tabelul 2)

Tabelul 3. Modul de administrare a surfactantului în loturile de studiu

	Mod de administrare			
	Absent	INSURE	SG	
Nivel III	299	177	0	476
	62.82%	37.18%	0.00%	
Nivel I, II	203	37	0	240
	84.58%	15.42%	0.00%	
Nivel III - LISA	0	0	34	34
	0.00%	0.00%	100.00%	
Total	502	214	34	750

Tabelul 4. Parametrii estimați în testarea asocierii modului de administrarea a surfactantului vs. loturi de studiu

df=4	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	787.7927	p=0.0000
M-L Chi-square	315.6124	p=0.0000
Coefficient de corelație (Spearman Rank R)	46371	p=.00899

Modul de administrare a surfactantului (Tabel 3, Fig. 2) a fost INSURE pentru 15.4% din nou-născuții din lotul 2 și pentru 37.18% din nou născuții lotului 1 ($\chi^2=787.7$, $p<<0.01$, $r=-0.463$, 95%CI) (Tabelul 4)

Tabelul 5. Tipul surfactantului în loturile de studiu

	Tipul surfactantului			
	Absent	curosurf	survanta	
Nivel III	299	63	114	476
	62.82%	13.24%	23.95%	
Nivel I, II	203	11	26	240
	84.58%	4.58%	10.83%	
Nivel III - LISA	0	18	16	34
	0.00%	52.94%	47.06%	
Total	502	91	156	750

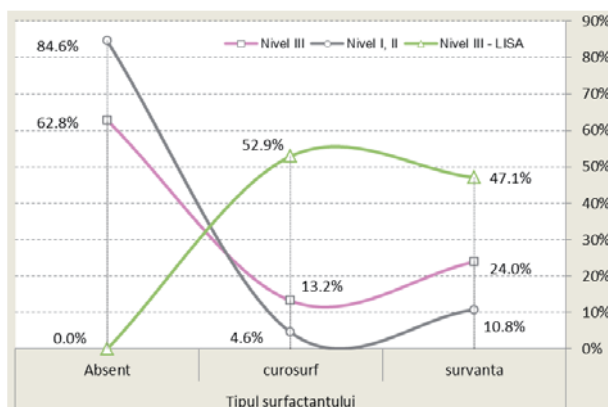


Fig. 3. Tipul surfactantului în loturile de studiu

Curosursul a fost administrat la 13.24% din nou-născuții proveniți din maternitate de nivel III, iar în cazul LISA s-a folosit curosurf la 52.94% din cazuri. Surfactantul de tip Survanta a fost folosit cel mai frecvent în lotul 3 (23.95%), în lotul 2 10.83% au primit acest tip de surfactant, iar în lotul 3 47.06%. (Tabelul 5, Fig. 3). Rezultatele au indicat nivelul ridicat de utilizare a curosurfului în LISA și a survantei în lotul 1 și 2 ($\chi^2=120.29$, $p<<0.01$, $r=-0.705$, 95%CI). (Tabel 6)

Tabelul 6. Parametrii estimați în testarea asocierii modului de administrarea a surfactantului vs loturi de studiu

df=4	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	120.2921	p=0.0000
M-L Chi-square	124.4830	p=0.0000
Coefficient de corelație (Spearman Rank R)	-.070589	p=.05332

CONCLUZII

Postnatal, administrarea surfactantului are rol major în dezvoltarea SDR la prematuri. Administrarea tardivă a acestuia, în lotul 2 de studiu (nivelul I și II) se asociază cu frecvența crescută a incidenței SDR în dinamică ($p=0.01$).

Metoda LISA de administrare a surfactantului este sigură și scade expunerea la ventilație mecanică în comparație cu tratamentul standard. În prezent, evitarea intubației este unul din scopurile de bază în managementul respirator la prematuri, în special în primele ore de viață, în direcția scăderii raportului dintre leziunile pulmonare asociate

ventilației mecanice și boala pulmonară cronică. Mai mult, administrarea precoce a surfactantului are efect mai bun decât administrarea tardivă la pacienții cu SDR. Decizia de a administra surfactant la pacienții cu respirație spontană este dificilă și ocazional este amînată pentru a evita intubarea și ventilația mecanică prin sondă endotraheală. Chiar și cu metoda INSURE, este necesară o perioadă scurtă de ventilație cu presiune pozitivă și uneori extubarea rapidă nu poate fi efectuată.

BIBLIOGRAFIE

1. Kanmaz H.G., Erdevce O., Canpolat F.E., Mutlu B., Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;131(2):e502–e509
2. Vento M., Cheung P.Y., Aguar M. The first golden minutes of the extremely-low-gestational-age neonate: a gentle approach. *Neonatology*. 2009; 92: 286–98
3. Morley C.J., Davis P.G., Doyle L.W.. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008; 358: 700–8.
4. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1970–9
5. Wyckoff M.H., Salhab W.A., Heyne R.J., Kendrick D.E., Stoll B.J., Laptook A.R. Outcome of extremely low birthweight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation. *J Pediatr*. 2012; 160: 239–44.
6. Kribbs A. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with n CPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants. *Pediatr Anesthes*. 2007; 17: 364–9.
7. Bancalari E. Newborn lungs – problems and conflicts in neonatology. [Банкалари Э. Легкие новорожденных - проблемы и противоречия в неонатологии.] Ed. Logosfera, Moscova, 2015: 672 p.

COMPLICAȚIILE MATERNE ȘI FETALE ÎN NAȘTEREA CU FĂT MACROSOM

MIHAI SURGUCI¹, LUMINIȚA MIHALCEAN¹, HRISTIANA CAPROȘ¹, VICTORIA VOLOCEAI¹

¹ *Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu"*

SUMMARY

Maternal and fetal complications in case of birth with macrosomic fetus.

The birth of macrosomic fetus is one of the primary issues in the multitude of medical problems. Recognizing the particular risks of the tasks associated with macrosomic fetuses, obstetricians try to find proper way to prevent excessive fetal growth and are looking for solutions in order to optimize maternal and fetal outcomes. In the article are given the results of a retrospective study performed on the analysis of 1,528 women in postpartum period in No.1 Clinical Medical Hospital during 2013 year.

Key words: macrosomic fetus, birth, complications.

REZUMAT

Complicațiile materne și fetale în nașterea cu făt macrosom.

Nașterea cu făt macrosom se înscrie printre primele locuri în mulțimea problemelor medicale din domeniul obstetrical. Recunoscând riscurile speciale ale sarcinilor asociate cu feți macrosomi, medicii obstetricieni încearcă să găsească căi corecte pentru a preveni creșterea fetală și caută soluții pentru a optimiza rezultatele materne și fetale. În articolul dat sînt prezentate rezultatele unui studiu retrospectiv, efectuat pe analiza a 1528 parturiente care au născut în SCM nr.1 pe parcursul anului 2013.

Cuvinte cheie: făt macrosom, naștere, complicații.

INTRODUCERE

Macrosomia fetală este definită ca creșterea greutății fetale peste percentila 90 sau cu peste 2 deviații standard față de greutatea medie statistică specifică vârstei gestaționale și tipului de populație dat sau ca și o greutate fetală peste 4000 grame [1].

Incidența macrosomiei variază în funcție de regiunea geografică. În țările scandinave aceasta este de 20%, în SUA de 9.2%, în Taiwan de 1-2%, iar în Thailanda de 1%. În România se înregistrează o incidență între 6-8% a nașterilor cu feți macrosomi [3, 4, 5, 6].

Complicațiile sarcinii cu făt macrosom sînt: iminență de avort spontan, polyhydramnios, preeclampsie, insuficiență fetoplacentară cronică. [7, 8, 9]. Morbiditatea și mortalitatea perinatală a feților și nou-nascuților cu greutate de 4000 g este mult mai mare decât a copiilor cu greutate medie. Gravidele care nasc feți macrosomi sunt predispușe la naștere prin operație cezariană sau asistată, travaliu prelungit, rupturi uterine și perineale, hemoragii și anemie, iar feții pot prezenta asfixie perinatală, aspirație meconială și traumatisme obstetricale (distocie de umăr, fracturi ale humerusului sau claviculei, paralizii ale plexului brahial sau faciale). [1, 2, 10].

Scopul lucrării constă în studierea incidenței, structurii, factorilor de risc și complicațiilor materno-fetale în nașterea cu făt macrosom.

MATERIALE ȘI METODE

Studiul reprezintă o cercetare retrospectivă, în cadrul careia au fost utilizate o serie de metode de evaluare: prelevarea datelor din documentația medicală, analiza matematică și statistică a rezultatelor obținute. Au fost studiate 8415 fișe de observație obstetricală a pacientelor internate în secțiile obstetricale nr.1, 2 și 3. A Spitalului Clinic Municipal Nr.1 pe perioada anului 2013. Din totalitatea cazurilor clinice studiate au fost constatate 764 de cazuri clinice cu făt macrosom, constituitnd lotul de bază și au fost selectate 764 cazuri clinice cu făt eutrof care au constituit lotul de control. În studiu au fost aplicate tehnicile matematico-statistice: rate, indicatori de proporție, valori medii, eroare standart, riscul relativ-RR, test t-Student.

Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru reflectă faptul că incidența macrosomiei constituie 9.08%. Proporția destul de mare a nașterilor cu făt macrosom, ne relevă importanța studiului, marcat prin severitatea complicațiilor grave materno-fetale care pot surveni și prin necesitatea diagnosticării precoce pentru a putea aplica managementul adecvat în timpul travaliului. În scopul evaluării unor particularități ale nașterilor cu făt macrosom, a fost analizată vârsta pacientelor incluse în studiu. Vârsta medie în grup de bază este de 29.00±0.6 ani dar în lotul de control 26.87±2.19 ani. Unul dintre principalele obiective ale acestui studiu a fost evidențierea corelației dintre dezvoltarea fătului macrosom și ponderea gravide-

✉ **Correspondence address:**

Luminița Mihalcean, MD
GSM: +373 693 61 461

e-mail: luminita.mihalcean@yahoo.com

lor, deaceia am studiat trei grupe de femei: normoponderale, supraponderale și obeze (gr I, II, III). La 45.16% din paciente s-a constatat surplus ponderal, ceea ce poate plasa aceste femei în grupul de risc major pentru dezvoltarea fătului macrosom și ca urmare pentru dezvoltarea complicațiilor materno-fetale. În cadrul studiului, au fost evaluate date despre patologia extragenitală a parturientelor. În lotul de bază predomină patologia sistemului endocrin (RR=2.89), urmat de infecții generale suportate (RR=1.63).

Analizând funcția reproductivă am constatat, că nașterea cu făt macrosom a avut următoarea incidență: paciente primipare – 45.68%, secundipare – 40.31%, multipare – 14.01%. Reieșind din datele obținute putem constata faptul că, paritatea sporește riscul de dezvoltare a fătului macrosom RR=1.25 la secundipare și RR=1.23 la multipare. La factorii de risc pentru dezvoltarea fătului mare se referă, conform datelor literaturii de specialitate, numărul de sarcini în anamneză, pentru că fiecare următoare sarcina sporește riscul nașterii cu făt macrosom. Rata de una și mai multe sarcini este mai mare în grupul de bază, ceea ce reflectă faptul, că fiecare următoare sarcina sporește nașterea cu făt macrosom RR=1.19 la o sarcină în anamneză, la 2 sarcini RR=1.20, la 3 și mai multe sarcini RR=1.24. Rata complicațiilor în lotul de bază este mai mare, ceea ce plasează sarcina cu făt macrosom în grupul de risc RR=1.36. Complicațiile cele mai des întâlnite sînt iminența de avort spontan RR=1.07 și anemia feriprivă RR=1.15. Sarcinile prelungite și supramature au incidența mai mare în lotul de bază RR=1.68 și respectiv 1.64. Rata nașterilor per vias naturalis a constituit 84.95% cazuri, iar a operațiilor cezariene -15.05% de cazuri, o parte fiind efectuate în mod urgent. Indicația majoră pentru operații urgente a fost insuficiența forțelor de contracție și bazinul clinic strîmtat iar pentru operațiile cezariene planice – cicatrice pe uter și suspexție la făt macrosom. O deosebită atenție merită complicațiile care pot apărea în timpul nașterii. În studiul nostru au fost agravate 109 de nașteri, ceea ce constituie 14.27% de cazuri, din care insuficiența forțelor de contracție – 10,47% de cazuri, bazin clinic strîmtat – 1,44% de cazuri, distocia de umăr – 2,36% de cazuri. În lotul de control au fost agravate 17 nașteri, ceea ce constituie 2.22% de cazuri, din care insuficiența forțelor de contracție – 1.83% de cazuri, bazin clinic strîmtat – 0.39% de cazuri, distocia de umăr nu s-a stabilit nici într-un caz. Totodată, cu apariția complicațiilor apare necesitatea de a le rezolva cu efectuarea manevrelor adecvate. Astfel, vacuum extracție s-a efectuat în 69 de cazuri versus 7, epiziotomie – 60 de cazuri versus 15, manevre în distocia umerășilor – 15 cazuri versus nici un caz în lotul de control. Aplicația forcepsului nu a fost utilizată din motivul, că intervenția cu forceps este dureroasă, incomodă și necesită recuperarea mai lungă a zonei periniale afectate. Complicațiile perioadei a III reprezintă cea mai importantă cauză de deces matern. (Figura 1) Deaceia ne-am propus să studiem minuțios complicațiile perioadei a III-a a nașterii. Hemoragia hipotonă s-a întâlnit în 39 (5.1%) de cazuri versus 9 (1.18%) de cazuri în lotul de control, decolarea manuală a placentei – 7 (0.92%) de cazuri versus 8 (1,05%), traumatismul obstetrical – 265 (34.69%) de cazuri versus – 96 (12.57%) și hemoragie pe

fon de resturi placentare – 30 (3.93%) de cazuri versus 6 (0.79%). Hemoragia hipotonă RR=1.77, traumatismul obstetrical RR=1.71, și hemoragia pe fon de resturi placentare RR=1.69, prezintă un risc sporit în nașterea cu făt macrosom. În studiul nostru structura traumatismului obstetrical este următoarea: iminența de ruptură și ruptura de uter – 41 (5.36) versus – 3 (0.38%), ruptura de col uterin – 65 (8.51) versus 26 (3.40), ruptura căilor moi de naștere – 159 (20.81) versus 67 (8.76%).

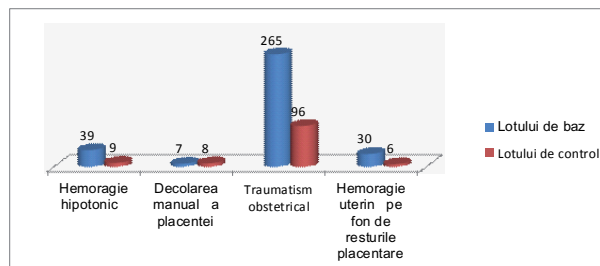


Fig. 1. Complicațiile perioadei a III-a la parturiente.

În cadrul studiului prezent, starea nou-născuților a fost apreciată prin stabilirea viabilității, scorului Apgar, greutatea la naștere. Au decedat 2 copii din cei 764 copii macrosomi, toți fiind născuți per vias naturalis, cauza decesului s-a stabilit a fi în ambele cazuri trauma natală. Ceea ce privește repartizarea după gen, rezultatele au fost următoare: masculin – 563, feminin – 201 în lotul de bază, și masculin – 377, feminin – 387 în lotul de control. Analiza consecințelor perinatale în lotul de bază demonstrează o incidență mai mare de traumatism craniocerebral - 14,27% de cazuri urmat de hipoxie fetală – 6,15%, aspirarea lichidului amniotic – 0,65% de cazuri și fractura de claviculă – 0,26%, circulara de cordon ombilical 35.21% de cazuri, cordon anatomic scurt – 2.49% de cazuri. În lotul de control am obținut următoarele rezultate: traumatism craniocerebral – 1,31% de cazuri, hipoxie fetală – 1,83% de cazuri, aspirarea lichidului amniotic – 0% de cazuri, fractura de claviculă – 0% de cazuri, circulația de cordon ombilical – 10.60% de cazuri, cordon anatomic scurt 1.83% de cazuri. (Figura 2)

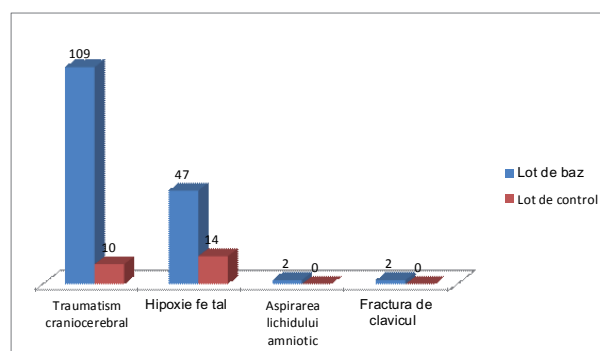


Fig. 2. Complicațiile postnatale a nou-născuților.

Reesind din datele figurei 2 putem menționa faptul că feții cu greutatea ≥ 4000 gr sunt supuși de 10 ori mai mult traumatismului craniocerebral în timpul nașterii RR=1.97 și se nasc de 3 ori mai frecvent în asfixie sau cu dereglări circulatorii cerebrale comparativ cu feții cu greutatea < 4000 gr.

CONCLUZII

Sarcina cu făt macrosom prezintă un risc crescut de complicații atât pe parcursul sarcinii cât și în timpul nașterii în raport cu femeile care au sarcina cu făt eutrof. Factori principali de risc pentru dezvoltarea fătului macrosom constituie: obezitatea RR=1.48; patologia sistemului endocrin RR=4.06; nașteri repetate RR=1.46; naștere cu făt macrosom în anamneza RR=1.65; sexul fetal fiind masculin RR=1.75. Cele mai frecvente complicații materne sunt reprezentate de: insuficiența forțelor de contracție – 10,47%; bazinul clinic strâmtat – 1,44%; distocia umerășilor–2,36%; traumatismul căilor moi de naștere 34.69±0.72%; polihidroamnioză; hemoragii uterine hipotonice 5.1±0.80% cu rata operației cezariene de 15.05%. Feții cu greutatea ≥4000 gr sunt supuși mai frecvent traumatismului în timpul nașterii RR=1.58 și se nasc mai frecvent în asfixie sau cu dereglări circulatorii cerebrale, comparativ cu feții cu greutatea <4000 gr.

BIBLIOGRAFIE

1. Stănescu A. D., Conea I. M. Distocia umerală coord., Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2012: 2-5.
2. Saleh A., Al-Sultan A. M., Moria A. M. Fetal macrosomia greater than or equal to 4000 grams. Comparing maternal and neonatal outcomes in diabetic and nondiabetic women, *Saudi Med. J.*, 2008; 29: 1463-1469.
3. Kiel D. W. et al. *Obstet Gynecol.*, 2007; 10(4): 752–758.
4. Jaipaul J.V., Newburn-Cook C.V, O'Brien B. Modifiable risk factors for term large for gestational age births, *Health Care Women Int.*, 2009; 30 (9): 802-803.
5. Paladi Gh., Cernețchi O. *Obstetrică patologică*, 2007: 495-496.
6. Melamed N., Yogev Y., Meizner I. Prediction of fetal macrosomia: effect of sonographic fetal weight-estimation model and threshold used, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2011; 38 (1):74-81.
7. Wojcicki J. M., Hessol N. A., Heyman M. B. Risk factors for macrosomia in infants born to Latina women. *J. Perinatol.*, 2008; 28 (11):743.
8. Weissmann-Brenner A., Simchen M.J., Zilberberg E. Maternal and neonatal outcomes of macrosomic pregnancies. *Med Sci Monit.*, 2012; 18:77–81.
9. Grishhenko V.I., Jakovcev A.F. Крупный плод. [Грищенко В.И., Яковцев А.Ф. Крупный плод], *Здоровье*, 2007; (3): 35-39.
10. Huraseva A. B. Prognozirovanie massy ploda v zavisimosti ot massy tela roditelej pri ih rozhdenii. [Хурасева А. Б. Прогнозирование массы плода в зависимости от массы тела родителей при их рождении. Репродуктивное здоровье детей и подростков], 2007; (1): 74-78.

MATERNAL COMORBIDITIES AS RISK FACTORS FOR PREMATURE BABIES

LARISA CRIVCEANSCAIA

Medical University "Nicolae Testemitanu" Department of Pediatrics and Neonatology

SUMMARY

Maternal comorbidities as risk factors for premature babies.

In this study we found a lot of maternal comorbidities that can influence the initiation of premature birth. The most common are gestational diabetes, premature rupture of the membranes, anaemia, urinary tract infection. These pathologies can be considered predictors for gestational age of the newborn and these pregnant women should be carefully monitored, and if is suspected a premature delivery, dexamethasone, tocolytic and antibiotic therapy should be taken in consideration, as well as transportation of the fetus *in utero* to the IIIrd level of perinatal care centre.

Key words: maternal comorbidities, risk factors, premature babies

INTRODUCTION

In recent years there has been a growing recognition of the importance of maternal health and the uterine environment in the later health of children. Many women experience chronic or acute health conditions while pregnant [1, 7].

A selective meth analysis performed between 1997-2007 years, demonstrated the influence of maternal comorbidities in premature delivery. Premature births occurs more common in pregnant women with extragenital or genitale pathologies diagnosed prenatally, triggering the birth most common in the mother's interest. Extragenital pathologies that indirectly triggers premature births by premature rupture of the amniotic membranes may be mentioned preeclampsia (15%), anemia [2, 3, 4, 5]. Modern management in this case include administration of antenatal corticosteroids, tocolysis and antibiotic therapy [6].

Treatment with dexamethasone presented a maximum frequency in case of IIIrd level maternity (80.5% - lot 1; 76.5% - lot 3). In case of newborns at level I or II frequency of cases when mother received corticosteroids (dexamethasone) treatment was significantly lower.

– 31.7% ($\chi^2=167.2$, $p<<0.01,95\%CI$).

In group 1 and 3, 56.5% and respectively 52.9% received complete dexamethasone, in group 2 only 9,2% of mothers received complete dexamethasone. There was a significant association between complete or incomplete dexamethasone and study groups. ($\chi^2=197.06$, $p<<0.01,95\%CI$). De-

xamethasone treatment being mostly performed in births that occurred at level III. In case of newborns from level I or II, only 31,7% of mothers received dexamethasone, from these 9,2 received complete cure and 22,5% incomplete cure. (Table 1, Fig.1)

Dexamethasone course

Table 1. Dexamethasone course in study group

Study groups		group 1	group 2	group 3	Total
Level of maternity		level III	level I, II	level III - LISA	
Dexamethasone	absent	93	164	8	265
		19.54%	68.33%	23.53%	
	present	383	76	26	485
		80.46%	31.67%	76.47%	
Chi-square $\chi^2=167.2296$, $p<<0.01$					
Complete course		269	22	18	309
		56.51%	9.17%	52.94%	
Incomplete course		114	54	8	176
		23.95%	22.50%	23.53%	
Total		476	240	34	

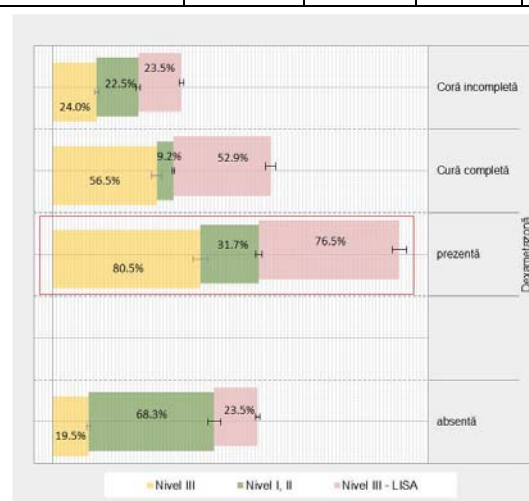


Fig. 1. Dexamethasone course in study group

Intrapartum antibiotic therapy

In our study antibiotic therapy was performed in 63.2% of cases. (Table 2, Fig.2)

Table 2. Intrapartum antibiotics in study groups

study groups		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Total
Level of the maternity		Level III	Level I, II	Level III - LISA	
Intrapartum antibiotics	present	230	30	16	276
		48.32%	12.50%	47.06%	
absent		246	210	18	474
		51.68%	87.50%	52.94%	
Total		476	240	34	

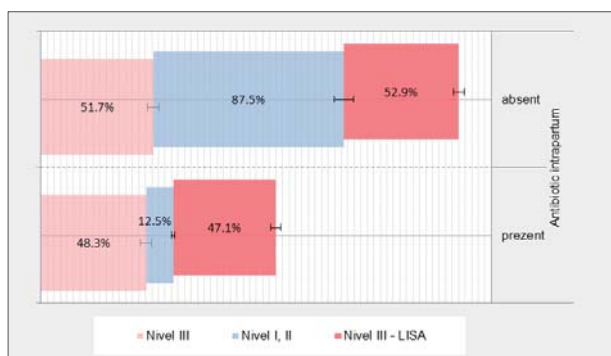


Fig. 2. Intrapartum antibiotics in study groups

We found a lower frequency of receiving antibiotics intrapartum for newborns transferred from level I or II, what show us a significant association between these two. ($\chi^2=89.63, p<<0.01, 95\%CI$). (Table 3)

Table 3. Estimated parameters of testing intrapartum antibiotic combination vs. study group

df=2	Chi-square c^2	P 95% interval de oncredere
Pearson Chi-prtrat - c^2	89.63034	0.000
M-L Chi-square	99.61982	0.000
Corelational coefficient (Spearman Rank R)	.5661582	0.000

Histological aspect of the placenta

Table 4. Histopathological aspects of the placenta in the studied groups

Study groups		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Total
Level of the maternity		Level III	Level I, II	Level III - LISA	
Histopathological aspects of the placenta	absente	237	235	26	498
		49.89%	97.92%	76.47%	
prezente		238	5	8	251
		50.11%	2.08%	23.53%	
Total		476	240	34	

Placental histological findings were more common for cases from group I (level III) - 50.1% andand group III (level III - LISA) - 23.5%. In group 2 (level I or II) there was an incidence on histological findings by 2,1%, (Table 4, Fig.3) but there's a lower significance comparing to the others groups. ($\chi^2=166.61, p<<0.01, 95\%CI$). (Table 5)

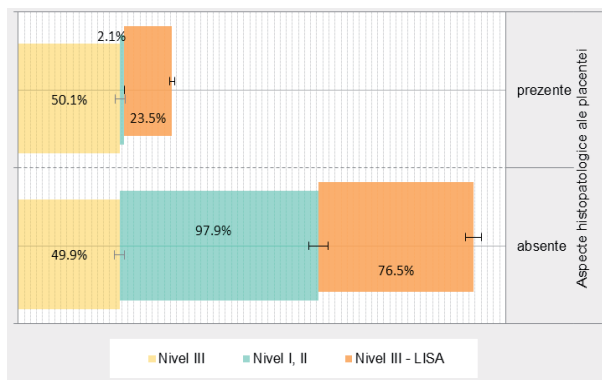


Fig. 3. Histopathological aspects of the placenta in the studied

Table 5. Estimated parameters in testing histopathological aspects association of the placenta vs. study group

df=2	Chi-square c^2	P 95% confidence interval
Pearson Chi-square- c^2	166.6135	0.000
M-L Chi-square	211.1407	0.000
Correlational coefficient (Spearman Rank R)	-.852371	0.000

Maternal pathology

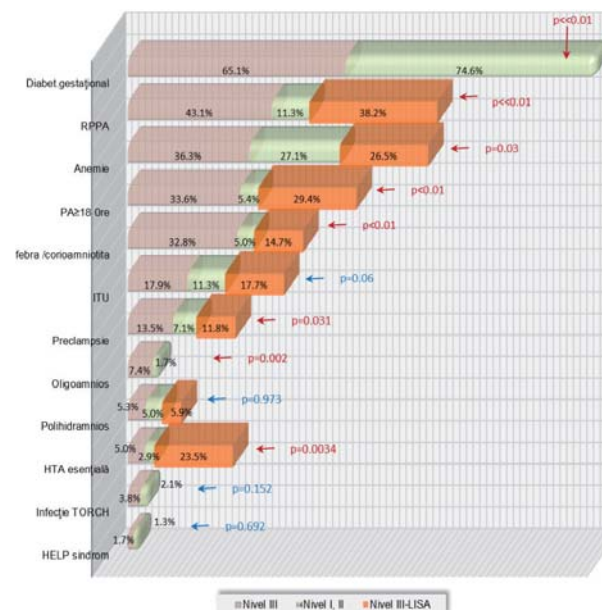


Fig. 4. Maternal pathologies

In the second group, with newborns transferred from level I or II, the most common maternal risk factor was represented by gestational diabetes (74.6%), anemia (27.1%), urinary tract infection (11.3%), PRM (premature rupture of the membranes 11.3%), preeclampsia (7.1%).

A lower incidence had fiver (5%), polyhydramnios (5%) TORCH infection (2.11%). (Fig.4)

In group 1 and 3 the most common maternal risk factors was represented by gestational diabetes (65.1%), premature rupture of the membranes (43.1% lot 1 / 38.2% lot 3), anemia (36.3% / 26.5%), PA≥18h (33.6% / 29.4%), fiver (32.8% / 14.7%), urinary tract infection (17.9% / 17.7%)

Table 6. Maternal pathologies

Pathology	group 1	group 2	group 3	Level III	Level I, II	Level III-LISA	Chi-square ² /p 95% confidence interval	
	N			%				
Essential HTA	24	7	8	5.04%	2.92%	23.53%	16.00083	0.0034
Preeclampsia	64	17	4	13.45%	7.08%	11.76%	6.915672	0.03150
RPPA	205	27	13	43.07%	11.25%	38.24%	73.93571	<0.001
PA≥18 ore	160	13	10	33.61%	5.42%	29.41%	69.25392	<0.001
Anemia	173	65	9	36.34%	27.08%	26.47%	6.981506	0.03048
fiver / chorioamniotitis	156	12	5	32.77%	5.00%	14.71%	70.75421	<0.001
ITU	85	27	6	17.86%	11.25%	17.65%	5.351969	0.06005
Gestational diabetes	310	179	0	65.13%	74.58%	0.00%	73.01550	<0.001
TORCH infection	18	5	0	3.78%	2.08%	0.00%	2.674595	p=.15270
Cytomegalovirus	9	2	0	1.89%	0.83%	0.00%		
Toxoplasmosis	8	3	0	1.68%	1.25%	0.00%		
Herpes simplex	1	0	0	0.21%	0.00%	0.00%		
Polyhydramnios	25	12	2	5.25%	5.00%	5.88%	.0531945	p=.97326
Oligoamnios	35	4	0	7.35%	1.67%	0.00%	12.41878	p=.00201
HELP syndrome	8	3	0	1.68%	1.25%	0.00%	.7349000	p=.69250

and preeclampsia (13.5% / 11.8%). The other maternal risk factors in group I and III were less than 10%. These 2 groups include newborns from level III of perinatal care. (Table 6)

Maternal risk factors showed significant difference between all tree analyzed groups, with a higher incidence at level III. A only exception is represented by gestational diabetes, which has a higher incidence in level 1 or 2 maternity (74.6%) There were no significant differences between maternal risk factors in case of urinary tract infection (p=0.06, 95%CI), polyhydramnios (p=0.937), TORCH infection (p=0.152) and HELP syndrom (p=0.692).

Gestational age

Table 7. Gestational age in study group

Study groups	Maternity level	GA [≤ 28 săpt.]	GA [29-31 săpt.]	GA [32-34 săpt.]	Total
Group 1	Level III	131	169	176	476
		27.52%	35.50%	36.97%	
Group 2	Level I, II	44	81	115	240
		18.33%	33.75%	47.92%	
Group 3	Level III - LISA	13	16	5	34
		38.24%	47.06%	14.71%	
Total		188	266	296	750

From all newborns from level I and II, 18.33% were less than 28 gestational weeks, but this % is significant lower than in other groups. As well, the frequency of the newborns with gestational age 29-31 weeks from group 2 (level I, II) – 33.75%, is comparable with the same category of in-

fant from group I and III (47.06% and respectively 35.5%). (Table 7, Fig.5)

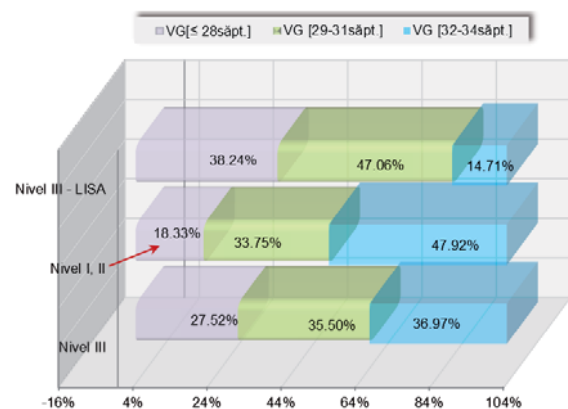


Fig. 5. Gestational age in study group

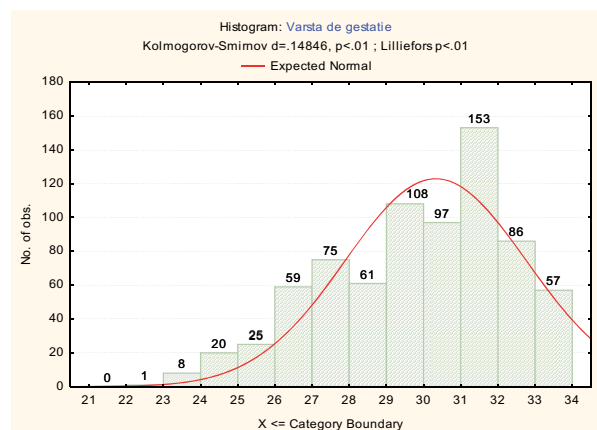


Fig. 6. Values of gestational age in study groups

Mean values for gestational age was 30.2 g.a. ±2.4DS with minimum values 23 g.a and maximum 34 g.a. (Fig.6)

Table 8. Class intervals of gestational age in preterm newborn with GA<34weeks.

Gestational age	Count	%	% cumulative
22<VG<=23	1	0.13333	0.1333
23< VG <=24	8	1.06667	1.2000
24<VG<=25	20	2.66667	3.8667
25<VG<=26	25	3.33333	7.2000
26<VG<=27	59	7.86667	15.0667
27<VG<=28	75	10	25.0667
28<VG<=29	61	8.13333	33.2000
29<VG<=30	108	14.40000	47.6000
30<VG<=31	97	12.93333	60.5333
31<VG<=32	153	20.40000	80.9333
32<VG<=33	86	11.46667	92.4000
33<VG<=34	57	7.60000	100.0000

In our groups minimal gestational age was 23 g.a and maximal 34 g.a. Statistical values shows that 50% of newborns have g.a. lower than 31 g.a, but 25% have gestational age less than 28 g.a. Maximal frequency was registered for newborns with gestational age 30-32 g.a (47.7%). (Table 8)

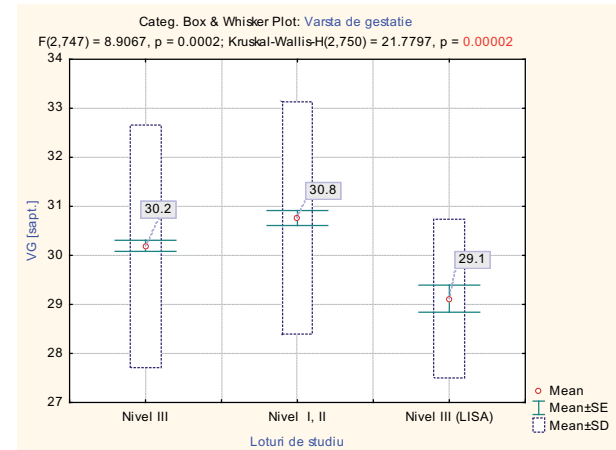


Fig. 7. Medium values o gestational age in study groups

Groups were homogeneous by point of view of gestational age (FLevene=5.75, p=0.003, 95%CI), and this allow us to compare gestational with nonparametric tests. (test Kruskal-Wallis). (Table 9, Fig.7)

Mean values of gestational weeks was significantly lower (HK-W=8.906, p=0.0001, 95%CI) in case of new-

Table 9. Statistical values for gestational age in study groups

Lot	Media VG	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
Nivel III	30.2	30.0	30.4	2.5	0.1	23.0	34.0	28.0	31.0	32.0
Nivel I, II	30.8	30.5	31.1	2.4	0.2	24.0	34.0	29.0	31.0	33.0
Nivel III-LISA	29.1	28.6	29.7	1.6	0.3	26.0	32.0	28.0	29.0	30.0

borns who received surfactant via LISA method, this being 29.1±1.6 g.a.

Depending on level of maternity were birth occurred, there are observed as well significant difference, values for gestational being a little higher in group of babies transferred from level I and II (MVG NI, II =30.8±2.4g.a) comparatively with g.a of the babies born at level III (MVGNI-II =30.2±2.5SD). (Fig. 8)

Mean values of a gestational age of the newborns transferred from level I and II was 30.8spt.±2.4 g.a. without any significant differences (p=0.052) comparing to newborn from level III. This does not correspond with regionalization in which is stipulated that infants less than 32 g.a should be born at a third level, transport „in utero” being the best way of transportation. (Table 10)

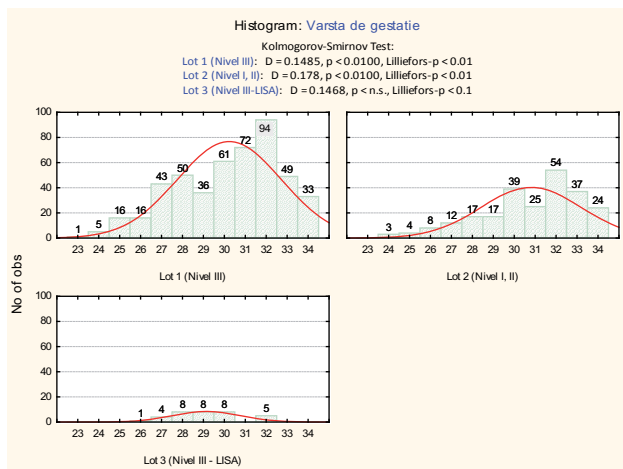


Fig. 8. The histogram of gestational age values in the study groups

Table 10. Comparative analysis Post-hoc of gestational age vs study group

Analiza Post - hoc - Scheffe Test	
Mean GA _{group 1} vs. Mean GA _{group 2}	0.052478
Mean GA _{group 2} vs. Mean GA _{group 3}	0.001038
Mean GA _{lot3} vs. Mean GA _{group 1}	0.012394

Multivariate analysis of predictive factors of premature birth

Multiple regression is a method of predicting a dependent variable values from more independent variables.

Thus, multivariate analysis has allowed a model to define significant predictive factors influencing the gestational age of the newborn. Taking in consideration literature mentions that maternal pathology represents an important

Table 11. Coefficients calculated in multiple linear regression

VG	β	S.E.	Wald	Sig. p-value	Hazard Ratio (HR) Exp(β)	95% CI for EXP(β)	
						Lower	Upper
Gestational diabetes	-3.961	8.692	10.146	0.0055	6.2578	3.302	7.231
Premature rupture of membrane	-7.201	5.773	9.607	0.0283	4.58715	2.162	5.516
PA \geq 18 h	-6.705	8.918	3.453	0.0056	3.44728	2.030	4.098
fiver / chorioamnionitis	-5.826	3.954	9.133	0.0278	3.2646	2.185	9.729
Essential HTA	-8.407	2.090	11.378	0.0054	3.0199	1.584	5.338
Preeclampsia	-7.958	1.234	5.103	0.0172	2.5087	1.854	3.649
Oligoamnios	-1.626	0.815	7.457	0.0767	2.5472	1.022	5.533
Anemia	-2.859	0.390	4.837	0.0581	1.0571	0.098	5.073

CI – confidence interval, df-free degree, HR-hazard rate (risk), SE- standard error

factor influencing prematurity, our study aims to estimate default risk presented by each pathology.

Applying a generalized model has enabled modeling dependence of variables continuous response (g. a.) to one or more explanatory variables called “predictors”, which can be categorical or continuous, in this case the presence of maternal pathology.

The degree of prediction was modeled as a mathematical equation as a collection of predictor variables. Modeling can be a single stage, which includes all the covariates simultaneously (maternal pathologies), or may be performed in steps (Sequential multiple regression), including a number of gradually predictors or gradual exclusion of some.

Checking real potential prediction is what is called validating the equation. It is obvious that the model validation is very important. Multiple correlation coefficient (R²) has a maximum value on the sample that was calculated regression equation.

For this study it was applied the method “ENTER” in which all predictors were included in a single step, Hosmer-Lemeshow test results ($\chi^2 = 21.504$, df=12, p=0.2184, 95%CI) indicates that the model is appropriate for this study.

Value R² Nagelkerke was 0.8471, suggests that the model is very useful in predicting, explanatory variables contributing to the prediction statistical significance and effect size is large.

The correlation coefficient R = 0.92 indicates a high correlation between predictor variables simultaneously with independent variable (g. a.). The value of R² (0.847) indicates that 84.7% of the variation gestational age is determined by the independent variables introduced in the study that maternal pathology. Adjusted R Square” s the correction value for R² in the number of predictors and the number of subjects. That is because the higher the number is, the coefficient of determination tends to be higher. Standard error of estimate” indicates predictive model accuracy. If the estimation error is smaller the prediction is safer

Multiple linear regression result shows that the presen-

ce of gestational diabetes increases the risk of gestational age decrease of 6.25 times (HR=6.25 \rightarrow 95%CI: 3.302-7.23). Similarly evidenced lower risk for gestational age in the presence of other maternal diseases. These pathologies can be considered predictive of gestational age of the newborn. (Table 11)

CONCLUSIONS

In this study we found a lot of maternal comorbidities that can influence the initiation of premature birth. The most common are gestational diabetes, premature rupture of the membranes, anaemia, urinary tract infection. These pathologies can be considered predictive of gestational age of the newborn and these pregnant women should be carefully monitorized, and if is suspected a premature delivery, dexamethasone, tocolytic and antibiotic therapy should be taken in consideration, as well as transportation of the fetus in utero to the IIIrd level of perinatal care centre.

BIBLIOGRAPHY

1. Sweetet D. G. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update. Published online: May 31, 2013: 16 p.
2. Stratulat P. Prematuritatea: Aspecte obstetricale si neonatale. Ed. Foxtrot, Chisinau, 2013: 116 p.
3. AWHONN: Evidence-based clinical practice guideline. Washington (DC): Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses. 2010:57p. <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=24066&search=rds>.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement August 17-18, 2000. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. 2000: Obstet Gynecol. 2001; 98 (1): 144-50.
5. Jain L., Eaton D.C. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. Semin. Perinatol. 2006; 30:34.
6. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. July 2006; 3: CD004454
7. Bancalari E. Newborn lungs – problems and conflicts in neonatology. [Банкалари Э. Легкие новорожденных – проблемы и противоречия в неонатологии.] Ed. Логосфера, Москва, 2015: с. 672

EVOLUȚIA MORTALITĂȚII MATERNE ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN PROFUNZIMEA DE 25 DE ANI

Hristiana Capros¹, Iurie Donduic², Luminita Mihalcean¹, Mihail Surguci¹

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu"

² SCM N.1

SUMMARY

Maternal mortality evolution in Republic of Moldova in depth of 25 years

The purpose of the study was to achieve literature review data available on maternal mortality at national and global level in the last 25 years. Statistical data were imported from databases of Moldova Health Ministry and PubMed, using the terms maternal mortality, depth research is 25 years. Conclusions: The rate of maternal mortality from 1990 to 2015 fluctuated widely, reaching a minimum of 16 per 100 000 births in 2006 to a high of 44.5 maternal deaths per 100 000 live births in 2010. The sinusoidal evolution of the maternal mortality in the country is not consistent with the expected results. Statistics showed decrease maternal mortality rate below 20 (per 100 000 live births) with the exception of 2008 (38.4) 2012 (30.4) and 2015 (31.1). Data analysis showed that the evolution of maternal mortality in rural areas was not employed in any year in the expected values.

Key words: maternal mortality, medical insurance, millenium development goals.

REZUMAT

Evoluția mortalității materne în Republica Moldova în profunzimea de 25 de ani

Scopul studiului a fost realizarea reviziei de literatură a datelor disponibile cu privire la mortalitatea maternă la nivel național și mondial în ultimii 25 de ani. Au fost importate datele statistice din bazele de date ale MS și PubMed, folosind termenii: mortalitatea maternă, profunzimea cercetării fiind de 25 de ani. Concluzii: Nivelul mortalității materne din 1990 până în 2015 a fluctuat foarte mult, ajungând la un minim de 16 la 100 000 de nașteri în 2006 și un nivel ridicat de 44,5 decese materne la 100 000 de născuți vii în 2010. Evoluția sinusoidală a indicatorului de mortalitate maternă în RM nu este conformă cu rezultatele preconizate. Datele statistice arată scăderea ratei mortalității materne sub 20 (la 100 000 născuți vii) cu excepția anilor 2008 (38,4), 2012 (30,4) și 2015 (31,1). Analiza datelor dezagregate pe medii de proveniență, arată că evoluția mortalității materne în mediul rural nu s-a încadrat în niciun an în valorile preconizate.

Cuvinte cheie: mortalitatea maternă, asigurare medicală, obiectivele de dezvoltare ale mileniului.

INTRODUCERE

Mortalitatea maternă (MM) constituie una dintre principalele probleme pentru Republica Moldova (RM). Mortalitatea maternă este unul din indicii cei mai sensibili și integri ai sănătății reproductive. Nivelul mortalității materne reflectă calitatea sistemului ocrotirii sănătății, accesul femeii la asistența medicală, corespunzătoare necesităților ei, evoluează riscul sarcinii și nașterii, sănătatea femeii și, prin extindere, statutul social și economic al femeii, dezvoltarea societății în ansamblu. Acest indice pune în evidență nu numai capacitatea de utilizare corectă a serviciilor de maternitate în întreaga țară sau diferite regiuni ale ei, dar și situația socio-economică, nivelul de cultură și de trai al populației.

Scopul studiului a fost realizarea reviziei de literatură a datelor disponibile cu privire la mortalitatea maternă la nivel național și mondial în ultimii 25 de ani.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost importate datele statistice din bazele de date ale MS și PubMed, folosind termenii: mortalitatea maternă, profunzimea cercetării fiind de 25 de ani.

REZULTATE

Din 1990 până în 2015, MM la nivel mondial a scăzut cu 44 la sută - de la 385 de decese la 216 decese la 100.000 de născuți vii, conform estimărilor agenției ONU (**Tablelul 1**).

Acest lucru se traduce printr-o rată medie anuală de reducere de 2,3%. Aceasta este mai mică decât jumătate din rata anuală de 5,5% necesar pentru a realiza reducerea de trei sferturi din MM vizată pentru 2015 în Dezvoltarea Mileniului Obiectivul 5 [1].

Fiecare regiune a avansat, cu toate că nivelul MM continuă să fie inacceptabil de mare în Africa Sub-Sahara. Aproape toate decesele materne pot fi prevenite, după cum reiese din diferențele enorme constatate între țările bogate și sărace. Riscul de deces matern în țările cu venituri mari este de 1 la 3.300, comparativ cu 1 din 41 în țări cu venituri mici [2].

Numărul de femei care au murit în fiecare an, din cauza unor complicații ale sarcinii și nașterii a scăzut de la 532000 în 1990 la 303.000 în 2015. Aceste îmbunătățiri sunt deosebit de remarcabile având în vedere creșterea rapidă a populației în multe țări în care decesele materne

✉ **Correspondence address:** Hristiana Capros, MD, PhD
GSM: +373 060544661

e-mail: caproscristina@yahoo.com

Tablelul 1. RMM (la 100mii copii născuți vii) și MM în anii 1990-2000, 2000-2015 și 1990-2015 pentru regiuni.

Regiuni	Rata (la 100mii copii născuți vii)			Rata anuală de reducere (%)		
	1990	2000	2015	1990-2000	2000-2015	1990-2015
Glob	385 (359- 427)	341 (325- 370)	216 (207- 249)	1.2 (0.5 - 2)	3 (2.1 - 3.4)	2.3 (1.7 - 2.7)
Regiuni dezvoltate	23 (22 -25)	17 (16 -18)	12 (11 -14)	3.3 (2.6 - 3.9)	2.2 (1.4 -2.8)	2.6 (2.1 - 3)
Africa de Nord	171 (145- 204)	113 (101- 133)	70 (56 -92)	4.1 (2.4 la 5.5)	3.2 (1.7 la 4.6)	3.6 (2.4 la 4.5)
Africa Sub-Sahara	987 (898 - 1120)	846 (787- 941)	546 (511- 652)	1.5 (0.7 -2.4)	2.9 (1.7 - 3.5)	2.4 (1.6 - 2.8)
Caucazul și Asia Centrală	69 (65 - 73)	50 (48 -54)	33 (27 -45)	3.1 (2.2 - 4)	2.9 (0.8 - 4.2)	3 (1.7 - 3.8)
Asia de Est	95 (79 - 114)	59 (53 -67)	27 (23 -33)	4.8 (3 - 6.3)	5 (3.9 - 6.5)	5 (4 - 6)
Asia de Sud-Est	320 (277- 376)	201 (179- 228)	110 (95 -142)	4.7 (3.3 -5.9)	4 (2.4 - 4.9)	4.3 (3.1 - 5)
Asia de Sud	538 (457- 641)	377 (340- 429)	176 (153- 216)	3.6 (2 - 4.9)	5.1 (3.9 - 6.2)	4.5 (3.5 - 5.2)
Asia de West	160 (132- 199)	122 (105- 147)	91 (73 -125)	2.7 (1 - 4.4)	1.9 (3.5) -0.2 -	2.2 (0.8 - 3.4)
Caraiibe	276 (213- 353)	214 (174- 269)	175 (130- 265)	2.5 (0 - 4.5)	1.4 (- 3) 0.9 -	1.8 (0 - 3.1)
America Latină	124 (118- 132)	91 (89 -94)	60 (57 -66)	3.1 (2.6 -3.7)	2.8 (2.1 -3.2)	2.9 (2.5 - 3.3)
Oceania	391 (242- 673)	292 (166- 559)	187 (95 -381)	2.9 (0.1 - 5.6)	3 (0.7 - 5.3)	3 (1.1 - 4.9)
Republica Moldova	51 (45 -58)	49 (43 -56)	23 (19 - 28)	0.4 (-1.1 - 2.3)	5.1 (3.3 -6.4)	3.2 (2.3 - 4.2)
Romania	124 (108- 141)	51 (44 -58)	31 (22 - 44)	8.9 (7 - 10.8)	3.2 (0.7 -5.7)	5.5 (4 - 6.9)
Rusia	63 (56 -72)	57 (50 -64)	25 (18 - 33)	1.1 (-0.7 - 2.8)	5.6 (3.5 -7.8)	3.8 (2.5 - 5.1)
Ukraina	46 (41 -52)	34 (30 -39)	24 (19 - 32)	3.1 (1.4 - 4.9)	2.2 (0.2 -4.1)	2.6 (1.4 - 3.7)
Statele Unite ale Americii	12 (11 -13)	12 (12 -12)	14 (12 - 16)	-0.2 (-1.3 -0.9)	-0.9 (-2.1 -0.1)	-0.6 (-1.4 - 0.1)
Cuba	58 (51 -65)	43 (39 -47)	39 (33 - 47)	3.1 (1.6 - 4.7)	0.6 (-0.9 -2)	1.6 (0.7 - 2.5)

Numerele în paranteze se referă la 80% UI.

sunt mari. Peste 800 de femei mor în fiecare zi, din cauza unor complicații în timpul sarcinii și la naștere. Aproximativ 20 de alte persoane suferă de răni grave, infecții sau handicapuri [3].

Două regiuni, Africa Sub-Sahara și Asia de Sud, reprezintă 88% din decesele materne la nivel mondial. Africanii din Sub-Sahara suferă de cea mai mare rată a MM - 546 decese materne la 100.000 de născuți vii, sau 201.000 de decese materne pe an. Aceasta este de două treimi (66 %) din totalul deceselor materne pe an în întreaga lume. Asia de Sud urmează, cu un raport de MM de 182, sau 66.000 de decese materne un an, reprezentand 22% din totalul la nivel mondial. În plus, mediile regionale și globale tind să mascheze diferențele mari atât în interiorul cât și între țări [4].

Principala cauză de desces matern rămâne hemoragia, reprezentand peste un sfert (27%) de decese. O proporție similară din decesele materne au fost cauzate indirect de afecțiuni medicale preexistente agravate de sarcină. Tulburări hipertensive ale sarcinii, în special, eclampsie precum și sepsis, embolie și complicații ale avortului susțin, de asemenea, un număr substanțial de vieți omenești [5] (**Figura 1**).

Actualmente, în RM, sănătatea reproducerii, în comparație cu multe țări europene, se confruntă cu multiple probleme, determinate de perioada anevoioasă de tranziție, situația socio-economică precară, nivelul scăzut de trai, schimbările în modul de comportament al indivizilor în particular și al familiilor în general, care au un efect negativ asupra sănătății întregii populații și îndeosebi a viitoarelor generații[6]. Moldova se află în topul statelor cu risc înalt de MM (**Tablelul 2**).

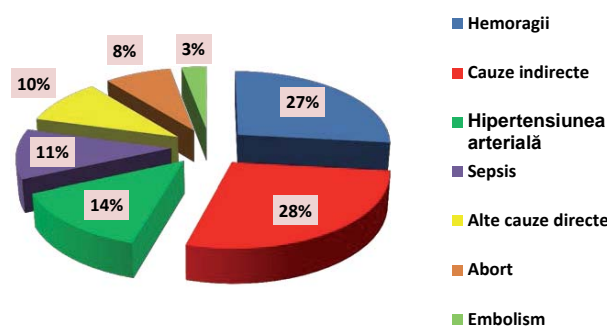


Fig. 1. Distribuția globală a cauzelor de deces matern [5].

Potrivit unui studiu al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), din cele 47 de state incluse în clasament, țara noastră ocupă locul cinci. Cercetarea arată că 23 de moldovence, la 100 de mii de nou-născuți, riscă să moară în timpul nașterii sau după, din cauza afecțiunilor și infecțiilor netratate. Astfel, vârstă femeilor care riscă să moară în timpul sarcinii sau după naștere era de până la 18 ani sau peste 30 de ani. Potrivit Ministerului Sănătății (MS), anul trecut (2015), 31 de moldovence la 100 de mii nou-născuți au murit în timpul sau după naștere[6].

Potrivit OMS, aceste probleme de sănătate apar ca urmare a condițiilor social-economice dificile, accesului limitat la asistență medicală de calitate, nivelului scăzut de educație, ignorarea sănătății reproductive și planificării familiale. Agravarea situației demografice din RM are ca cauză situația social-economică dificilă. În ultimii ani a scă-

Tabelul 2. Mortalitatea maternă prin risc obstetrical direct

	Total		Mortalitatea maternă prin risc obstetrical direct						Mortalitatea maternă prin risc obstetrical indirect	
			Total		Decese prin complicațiile sarcinii, nașteri și lăuzie		Decese prin avort			
	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
DD mun. Chișinău	13,9	14,6	13,9	14,6	13,9	14,6	-	-	-	-
Total pe municipii	11,6	12,1	11,6	12,1	11,6	12,1	-	-	-	-
Total pe raioane	16,8	36,6	16,8	6,7	16,8	3,3	-	3,3	-	29,9
Total pe Republică	15,5	31,1	15,5	7,8	15,5	5,2	-	2,6	-	23,3

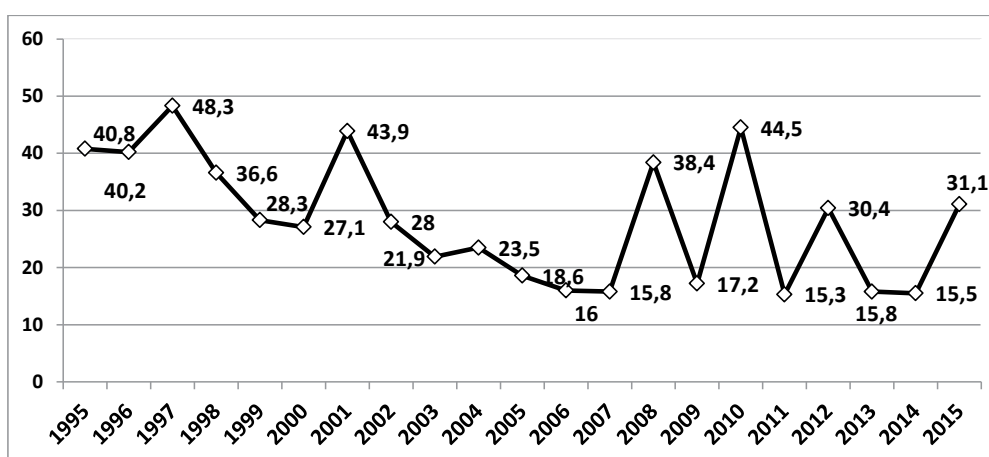


Fig. 2. Rata mortalității materne la 100 000 copii născuți vii în anii 1995-2015

zut creșterea naturală a populației, s-a majorat emigrarea peste hotare a oamenilor profesional-educați în vârstă lucrătoare. S-a majorat nivelul de mortalitate naturală a populației [7].

Un aport considerabil în vederea combaterii decesului matern îl are Ministerul Sănătății (MS) și Ministerul Muncii, Protecției Sociale și Familiei din RM, care pe parcursul ultimilor ani au întreprins un șir de acțiuni orientate spre ameliorarea situației în domeniul sănătății mamei și copilului. Au fost elaborate și implementate în practică programe naționale și ramurale, noi forme organizatorice de îngrijire a gravidelor și nou-născuților, au fost introduse în practică asigurările obligatorii de asistență medicală. Toate aceste măsuri au ca scop reducerea ratei deceselor materne.

În anul 1997 a fost adoptat „Programul Național de Perinatologie”, scopul principal al acestui document fiind reducerea mortalității materne și perinatale. A fost apreciat și recomandat Sistemul Regionalizat de Asistență Medicală, constituit din trei nivele. În acest domeniu, au fost inițiate și implementate intervenții importante, pentru a accelera progresul în atingerea Obiectivelor de Dezvoltare a Mileniului. Măsurile consolidate, întreprinse pe parcursul ultimilor decenii au contribuit la obținerea unor rezultate pozitive în domeniul ocrotirii sănătății mamei și copilului. Implementarea medicinei de familie, regionalizarea serviciului perinatal, fortificarea serviciului de urgență pediatrică, consolidarea parteneriatului intersectorial privind reducerea mortalității copiilor, inclusiv la domiciliu, au condus la micșorarea mortalității materne de la 44,5 la

100 mii născuți vii în a. 2000 până la 31,1,5 la 100 mii născuți vii în a. 2015.

Cu toate acestea, MM, perinatală și infantilă depășesc nivelul țărilor dezvoltate. Accesul populației la serviciile calitative pre-concepționale, perinatale, de intervenție timpurie și la serviciile de sănătate prietenoase tinerilor încă limitat. Incidența infecțiilor cu transmisie sexuală a atins cote îngrijorătoare, în special printre adolescenți și tineri. Dreptul adolescenților la educație și servicii de sănătate a reproducerii nu este asigurat pretutindeni. Consecințele violenței în familie, abuzului sexual, ale traficului de ființe umane și ale stereotipurilor și inechităților gender nu sînt încă pe deplin estimate [8].

Nu există date concludente referitor la echitatea și accesul la servicii de calitate pentru anumite grupuri marginalizate, cum ar fi femeile de origine romă sau femeile cu dizabilități mintale și intelectuale din instituții sociale și în comunități). Există rapoarte prin vizite de monitorizare care atestă o insuficiență majoră de metode de contracepție contemporană și informare la aceste grupuri. Elucidarea acestora este posibilă însă la o asigurare calitativă a anchetării individuale confidențiale [9].

Informarea insuficientă este o constrângere esențială în reducerea riscurilor pentru sănătatea maternă. Nivelul înalt de accesibilitate la servicii (acces la personal medical calificat pentru naștere asistată) sugerează probleme cu nivelul de informare a populației generale și a femeilor despre importanța luării la evidență, inclusiv cu scopul evaluării și excluderii factorilor de risc legate de sarcină și a cauzelor

Tabelul 3. Indicatorii mortalității materne: reali și preconizați de ODM.

Anul	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Mortalitatea maternă la 100 000 născuți vii	23,5	18,6	16,0	15,8	38,4	17,2	44,5	15,3	30,4	15,8	15,5	31,1
Obiectiv preconizat ODM	16,0	15,5	13,3									

Tabelul 4. Mortalitatea maternă la 100 000 născuți vii (total, urban, rural).

Anul	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Mortalitatea maternă la 100 000 născuți vii Total	23,5	18,6	16,0	15,8	38,4	17,2	44,5	15,3	30,4	15,8
Urban	6,7	52,8	6,8	13,4	7,1					
Rural	23,2	39,5	20,3	40,7	20,9					

extragenitale grave. Educația și informarea femeilor este foarte importantă. Folosirea, dar și eficiența, serviciilor de planificare familială este redusă, în special pentru familiile din mediul rural, și aceasta în pofida existenței unei rețele dese de cabinete de planificare familială. Accesul la contraceptive gratuite disponibile este aproape nul [7].

De asemenea, există curențe la nivel de sistem medical. Cu toate că sistemul regionalizat de asistență medicală perinatală este performant, în unele cazuri grave nici nivelul terțiar - Institutului Mamei și Copilului - nu are capacitatea tehnică și specializată necesară pentru a face față patologiilor multiple grave. O colaborare cu alte centre de excelență medicală disponibile ar fi binevenită, cum este sugerat și de practica internațională. Rezerva principală în reducerea nivelului MM, este asigurarea și promovarea măsurilor de profilaxie a deceselor materne. Pentru obținerea rezultatelor stabile în prevenirea MM rolul primordial, și în continuare îi revine asistenței medicale primare, care trebuie să asigure un monitoring total și adecvat al gravidelor cu un sistem eficient și bine organizat, care garantează referirea și accesarea serviciilor medicale, inclusiv celor specializate, indiferent de locul de trai și statutul social al gravidei. Eșecul de a lua la evidență în mod activ, precoce și conform standardelor existente poate fi, de asemenea, o constrângere critică. Astfel, în 2011 cele mai vulnerabile din punct de vedere al accesului la servicii de sănătate calificate rămăneau femeile din localitățile rurale.

Cu toate că determinanții sociali ai sănătății materne sunt cruciali, există unii factori care pot fi modificați pentru a duce la o micșorare a ratei MM. Autoritățile depun eforturi considerabile pentru a îmbunătăți continuu sănătatea maternă și colaborează activ cu parteneri de dezvoltare, specialiști și societatea civilă. Pentru proiecte reușite comune realizate în trecut cu autoritățile moldovenești, Moldova a fost selectată de către OMS ca unică țară-pilot din Europa pentru implementarea Strategiei Internaționale „Graviditate fără risc”, direcționată spre sporirea calității serviciilor femeilor gravide și nou-născuților pentru atingerea scopului „Un început sănătos de viață” fiecărui copil născut. Inițiativa OMS „Graviditate Fără Risc” în RM a contribuit la promovarea asistenței perinatale bazate pe dovezi științifi-

ce, planificarea și implementarea tehnologiilor oportune în asistența perinatală, fortificarea institutului cu 37 de moașe, pregătirea capacităților naționale pentru studii operaționale cu impact direct în sănătatea mamei și nou-născutului.

Sunt în derulare proiecte importante comune cu parteneri de dezvoltare care vor avea impact pozitiv asupra calității serviciilor perinatale și pediatrice. În particular, era vorba despre două proiecte moldo-elvețiene foarte importante: „Modernizarea sistemului de perinatologie”, aflat în cea de-a treia fază de implementare și „Regionalizarea serviciilor Pediatrie de Urgență și Terapie Intensivă (REPEMOL)”. S-au petrecut campanii de comunicare și educație, inclusiv la nivel național în cadrul proiectului REPEMOL și de perinatologie și cu alți parteneri internaționali de dezvoltare - UNICEF, OMS și UNFPA [10].

În perioada anilor 2004-2015 eforturile Programelor de Stat și intervențiile implementate în cadrul proiectelor au fost concentrate asupra reabilitării spitalelor, eșalonării lor pe nivele de competență, dotării în concordanță cu nivelele de competență stabilite. S-a acordat o importanță mai mică îmbunătățirii calității serviciilor asistenței medicale primare, cu excepția sistemului de stimulente de care beneficiază medicii de familie pentru luarea în evidență a gravidelor în primul trimestru de sarcină.

Ca ținte de atingere, în special, s-a urmărit reducerea MM sub 20 la 100 000 născuți vii, a mortalității perinatale sub 10 la 1000 născuți vii și morți, a mortalității neonatale precoce sub 5 la 1000 născuți vii și a morbidității neonatale precoce sub 200 la 1000 născuți vii, precum și asigurarea a cel puțin șase vizite în cadrul asistenței prenatale, dintre care una în primul trimestru de sarcină.

Nivelul MM a fluctuat foarte mult, ajungând la un minim de 16 la 100 000 de nașteri în 2006 și un nivel ridicat de 44,5 decese materne la 100 000 de născuți vii în 2010. Acest lucru este aproape dublu față de media pentru țările din CSI (20 la 100 000) și mai mult de șapte ori mai mare decât media pentru țările Uniunii Europene, care a fost de 6,1 în 2010 [9].

Datele statistice arată următoarea evoluție a indicatorilor specifici: MM sub 20 la 100 000 născuți vii cu excepția anilor 2008 (38,4), 2012 (30,4) și 2015 (31,1) (**Tabelul 3**).

Evoluția indicatorilor statistici nu este conformă cu rezultatele preconizate. Evoluția sinusoidală a indicatorului de mortalitate maternă la 100 000 născuți vii se datorează semnificației statistice a fiecărui caz, având în vedere numărul mic de cazuri care se înregistrează (**Tabelul 4**).

Dacă se analizează datele dezagregate pe medii de proveniență, evoluția în mediul rural nu s-a încadrat în niciun an în valorile preconizate.

Îmbunătățirea semnificativă a sistemului de monitorizare și evaluare, precum și dezvoltarea unor capacități profesionale naționale creează premisele necesare pentru efectuarea unor intervenții eficiente în viitor.

CONCLUZII

Nivelul MM din 1990 până în 2015 a fluctuat foarte mult, ajungând la un minim de 16 la 100 000 de nașteri în 2006 și un nivel ridicat de 44,5 decese materne la 100 000 de născuți vii în 2010.

Evoluția sinusoidală a indicatorului de mortalitate maternă în RM nu este conformă cu rezultatele preconizate.

Datele statistice arată scăderea ratei MM sub 20 (la 100 000 născuți vii) cu excepția anilor 2008 (38,4), 2012 (30,4) și 2015 (31,1).

Analiza datelor dezagregate pe medii de proveniență, arată că evoluția MM în mediul rural nu s-a încadrat în niciun an în valorile preconizate.

BIBLIOGRAFIE

1. Millennium Development Goals. Fact sheet N°290. Updated May, 2014: <http://www.salute.gov.it/imgs.pdf>
2. Maternal mortality. Fact sheet N°348. Updated November, 2016: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>
3. WHO Regional Office for Europe. European Health for All Database. Copenhagen. 2010: <http://data.euro.who.int/hfad>
4. The World Bank and the United Nations Population Division. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2013 Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA. 2014: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112682/2/9789241507226_eng.pdf?ua=1
5. Rapoarte - Anuar Statistic Medical. Sănătatea publică în Moldova, 2015: <http://www.cnms.md/ro/rapoarte/anuar-statistic-medical>.
6. Observatorul Național „Resurse umane în Sănătate”: www.cnms.md
7. Guvernul Republicii Moldova. Planul de acțiuni Moldova – UE 2005, Chisinau, 2005: www.gov.md
8. Rapoarte - Evoluția sistemului de sănătate din Republica Moldova în perioada guvernării coaliției proeuropene, anii 2009-2014, 2015: www.cnms.md
9. Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului: „Noi provocări – noi sarcini” Chișinău, 2010: <http://www.old.cancelaria.gov.md/>
10. Strategia de dezvoltare a societății civile 2012-2015: proiect. Chișinău, 2012: <http://www.consiliulong.md/wp-content/uploads/2015/04/Strategia-de-Dezvoltare-a-Societ--ii-Civile-din-Republica-Moldova-2012-2015.pdf>

HEMANGIOM SPLENIC

GHEORGHE GHIDIRIM ¹, ALEXANDER DANCI ¹, IGOR MIȘIN ^{1,2}, ELINA ȘOR ^{1,2}

¹Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova

SUMMARY

Hemangioma of the spleen

Hemangioma spleen are rare benign tumors and described in the specialized literature about a hundred cases. The authors have presented documented splenic hemangioma clinical observation and provides an overview of the literature on this pathology.

Key words: Haemangioma, spleen, splenectomy

REZUMAT

Hemangiom splenic

Hemangiomul splenic reprezintă o patologie benignă rară și în literatura de specialitate sunt reflectate până la 100 de cazuri. Autorii prezintă cazul clinic de hemangiom splenic și discută în contextul revistei literaturii.

Cuvinte cheie: Hemangiom, splina, splenectomia

INTRODUCERE

Hemangiomul splenic (HS) este o afecțiune rară, însă reprezintă cea mai frecventă neoplazie benignă a splinei [1-7]. Majoritatea HS sunt asimptomatice și pot fi descoperite accidental în timpul intervenției chirurgicale sau la autopsie [1-3,7]. Deși tumorile vasculare benigne ale splinei au fost descrise încă de la sfârșitul secolului al XIX-lea [7], în literatura de specialitate sunt descrise până la 100 de cazuri [1-7]. Datorită rarității patologiei prezentăm propria observație clinică de hemangiom splenic.

CAZ CLINIC

Bolnavul în vârstă de 41 ani a fost internat prezentând următoarele manifestări clinice: durerea persistentă în hi-

pocondrul stâng pe parcursul de două luni. Datele obiective au relevat o splenomegalie moderată. Examenul paraclinic n-a descoperit care-va schimbări în probele de laborator. Testele serologice pentru *Echinococcus granulosus* negative. Ultrasonografic s-a determinat o formațiune chistică în regiunea polului al splinei. Tomografia computerizată abdominală (Fig.1) relevă prezența în splină a unei formațiuni omogene (68 x 58 mm), cu densitate mică (18 U.H.), ceea ce a indicat diagnosticul definitiv. După o pregătire preoperatorie, sub protecția anesteziei generale, s-a intervenit chirurgical cu efectuarea splenectomiei. Hemostaza definitivă cu drenarea cavității abdominale. *Examenul histopatologic:* hemangiomul cavernos splenic (Fig. 2). Perioada postoperatorie a decurs fără complicații. Pacientul a fost externat în stare satisfăcătoare la a 7 zi postoperator.



Fig.1 Tomografia computerizată: formațiunea omogenă cu densitate mica a polului inferior al splinei (*).

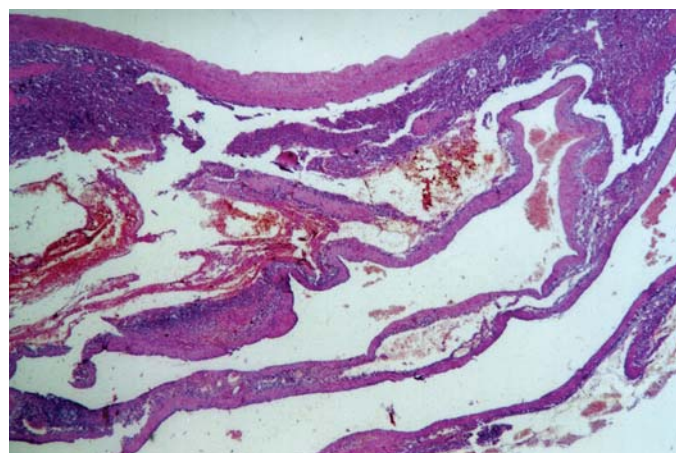


Fig.2 Aspect microscopic (H&E): hemangiomul cavernos splenic

✉ **Correspondence address:**

Igor Mișin, MD, PhD, Prof.
Tel: (+ 37322) 83-24-65

Fax: (+37322) 52-20-08
e-mail: mishin_igor@mail.ru

DISCUȚII

Prima mențiune de hemangiomul splenic a fost descrisă de Virchow în 1863 [7]. Din secolul XIX au fost propuse peste 15 teorii (fisurală, neurologică, embrională, teoria deformărilor tisulare, etc..) ce explic originea și dezvoltarea acestor tumori [8]. Cu toate acestea, potrivit rapoartelor publicate în literatura de specialitate, etiologia hemangiomului splenic nu este cunoscută până în prezent [1-3,7].

Aspectul epidemiologic

Hemangiomul reprezintă cel mai frecvent neoplasm primar benign al splinei cu prevalența ce variază de la 0,3 la 14% depistate la autopsie [1,2,7]. HS sunt de obicei descoperite la maturi în deceniul de la al treilea până la al cincilea din viață [2], însă sunt descrise și la copii, inclusiv nou-născuți [9,10]. El se poate manifesta ca o patologie unică sau să fie o parte de angiomatoză generalizată incluzând sindromul Klippel-Trenaunay-Weber, boala von Hippel-Lindau și sindromul Sturge-Weber [2,11-13]. Conform Ramia Ángel JM et al. [3] și Chatzoulis G. cu coaut. [14], hemangiomul splenic apare cel mai frecvent la femei.

Aspectul clinic

Hemangiomele splenice, în general, sunt asimptomatice și pot fi identificate cel mai frecvent ca descoperiri accidentale în timpul ultrasonografiei, intervenției chirurgicale sau la autopsie [1-9]. După Shinde J et al. [1], ele devin simptomatice în cazuri când dimensiunile cresc peste 2-3 cm în diametru. Este raportat că HS de 4 cm și mai mari sunt simptomatice în 80% [1-11]. Conform datelor studiului efectuat de Bostick prin anchetarea 16 pacienți cu HS s-a constatat că 62% din pacienți au suferit de dureri, 12% au avut anemie, 12% - ascită, iar 18% - pierdere în greutate [15]. Trombocitopenia a fost de asemenea descrisă [7,16]. Un studiu recent a constatat ca pacienții simptomatici cel mai frecvent prezintă următoarele manifestări clinice: dispneea, durerea, diareea, disconfort și prezența greutății în hipocondrul stâng și/sau o masa palpabilă [1,4,7]. După Shinde J et al. [1], splenomegalia se observă în 10 % de cazuri. Hemangiomul splenic se caracterizează prin creșterea destul de lentă, însă este constatat faptul că probabilitatea apariției complicațiilor este în legătura directă cu dimensiunea tumorii, cea mai gravă în literatura de specialitate fiind ruptura spontană, descrisă la 25 % din pacienți cu hemangiom peste 4 cm [1,2,4,10]. Conform Willcox TM et al. [4], potențialul de transformare malignă a HS în angiosarcom nu este cunoscut. Însă malignizarea apare mai frecvent la pacienți cu hemangiom splenic de dimensiuni mari sau multiplu [4,15].

Aspectul patomorfologic

Hemangiomul splenic este descris, de regulă, ca formațiune circumscrisă, noncapsulară, de culoare roșu-violet în formă de fagure, care se amesteca imperceptibil în parenchima splinei [17,18]. Spațiile sunt compuse din țesut spongios plin cu sânge și separate prin septuri fibroase [17]. Ocazional pot fi observate zonele de calcifiere, de multe ori în asociere cu infarctul organizat [17,19]. *Microscopic*, majoritatea hemangioamelor sunt cavernoase, constând din spațiile interconectate, dilatate, pline cu sânge, căptușite cu un monostrat de celule endoteliale separate prin septuri subțire fibroase sau țesut de pulpa splenică

[17]. Arhitectura pură capilară este mai puțin frecvent raportată [17,19].

Aspectul diagnostic

Din cauza prezentării clinice nespecifice, diagnosticul hemangiomelor splenice reprezintă o situație destul de dificilă și după datele literaturii de specialitate poate fi stabilit preoperator în doar 25% din cazuri [1,4]. Willcox TM et al. [4], înainte de apariția testelor imagistice obiective, cum ar fi tomografia computerizată abdominală, ultrasonografia, și, cel mai recent, imagistica prin rezonanță magnetică nucleară, HS au fost rareori diagnosticate (sau suspectate) preoperator.

Ultrasonografic hemangioamele splenice sunt ecogenice, rotunde [4]. Tomografia computerizată abdominală (TC) și rezonanța magnetică nucleară sunt modalități de diagnostic cât mai exacte a HS, depistând o masă unică sau multiplă bine circumscrisă [1,4].

Conform datelor Huang Y et al. [6], au raportat despre utilizarea Ki-67 pentru evaluarea prognosticului sau ca un instrument de diagnosticare auxiliar. Acest studiu a arătat că HS a relevat o expresie generală scăzută a Ki-67, ceea ce confirmă creșterea lentă și reprezintă hemangiomul splenic ca o tumoră benignă [6]. Rata de creștere a tumorilor nu depinde numai de activitatea proliferativă a celulelor tumorale, dar, de asemenea, de moartea celulelor. Proteina Bcl-2 este o cheie de reglementare, ce controlează procesele apoptotice și protejează celulele [20,21]. Studiul lui Huang Y et al. [6], a arătat că hemangiomul splenic a relevat în principal, o expresie înaltă a Bcl-2. De asemenea, factorul de creștere a endoteliului vascular (FCEV) are un rol important nu numai în angiogeneza, precum și prognosticul diferitelor tumori umane [6,22]. Conform datelor Huang Y et al. [6], FCEV a fost exprimat în toate cele 14 hemangiomul cavernos al splinei și a fost negativ în 2 hemangioame capilare. Excesul de FCEV s-ar putea implica în geneza și creșterea hemangiomului cavernos și determină că hemangiomul cavernos are un potențial de proliferare mai mare decât hemangiomul capilar [6].

Managementul. Tratamentul hemangiomului splenic depinde de manifestarea clinică și dimensiunile acestuia [1-7]. Până în prezent sunt discuții în privința managementului celor mici asimptomatice: necesită sau nu o intervenție chirurgicală [4]. Pentru pacienții simptomatici chirurgia este tratamentul pilon principal, fiind tradițional sau laparoscopic [1,2,4,7,10].

CONCLUZII

Hemangiomul splenic reprezintă o tumoră benignă a splinei. Majoritatea HS mici sunt asimptomatice și pot fi descoperite accidental în timpul ultrasonografiei sau tomografiei computerizate, intervenției chirurgicale sau la autopsie. Diagnosticul este dificil din cauza simptomelor atipice. Un nivel ridicat de suspiciune clinică și o TC abdominală sunt cele mai utile instrumente pentru un diagnostic precoce. Tratamentul hemangiomelor splenice depinde de manifestarea clinică și dimensiunile lor. În HS cu dimensiuni ce depășesc 4 cm rata apariției complicațiilor grave ca ruptura spontană a splinei constituie 25%.

BIBLIOGRAFIE

1. Shinde J, Pandit S, Kolte S, Singh SP. Laparoscopic splenectomy for haemangioma of the spleen. *J Minim Access Surg.* 2014;10(1):42-4.
2. Jalaeikhoo H, Ariana M, Kashfi SM, Azimzadeh P, Narimani A, Dadpay M, Keyhani M. Coexistence of splenic hemangioma and vascular malformation of the vertebrae. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):76
3. Ramia Ángel JM, Gijón de la Santa L, de la Plaza Llamas R, Quiñones Sampedro J, García-Parreño Jofre J. Multiple liver and spleen haemangiomas. *Cir Esp.* 2014;92(3):211-2.
4. Willcox TM, Speer RW, Schlinkert RT, Sarr MG. Hemangioma of the spleen: presentation, diagnosis, and management. *J Gastrointest Surg.* 2000;4(6):611-3.
5. Tajima S, Koda K. A case of cord capillary hemangioma of the spleen: a recently proven true neoplasm. *Pathol Int.* 2015;65(5):254-8.
6. Huang Y, Mu G, Qin X, Lin J, Li S, Zeng Y. 21 cases reports on haemangioma of spleen. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(4):1323.
7. Kato M, Lubitz C, Finley D, Chadburn A, Fahey TJ 3rd. Splenic cord capillary hemangioma and anemia: resolution after splenectomy. *Am J Hematol.* 2006;81(7):538-42.
8. Tumanova U.N., Dubova E.A., Karmazanovskii G.G., Scegolev A.I., Stepanova Iu.A. Ghemangioma селезенки. *Диагностическая и интервенционная радиология.* Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И., Степанова Ю.А. Гемангиома селезенки. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2011; 5(1): 81–93.
9. Martinez-Leo B, Vidal-Medina J, Cervantes-Ledezma J, Díaz De León-Rivera A, Díaz-Velasco E. Spontaneous Rupture of Splenic Hemangioma in a Neonate. *J Neonatal Surg.* 2016;5(3):36.
10. Gawrych E, Walecka A, Kwas A, Materny J, Sawicki M. Coexistence of splenic hemangioma and vascular malformation of the lower extremity in a child: a case report. *Turk J Pediatr.* 2012;54(4):436-9.
11. Warshauer DM, Hall HL. Solitary splenic lesions. *Semin Ultrasound CT MR.* 2006;27(5):370–88.
12. Vilanova JC, Barcelo J, Smirniotopoulos JG, Perez-Andres R, Villalon M, Miro J, Martin F, Capellades J, Ros PR. Hemangioma from head to toe: MR imaging with pathologic correlation. *Radiographics.* 2004;24(2):367–85.
13. Misawa T, Shiba H, Fujiwara Y, Futagawa Y, Harada T, Ikegami M, Yanaga K. Massive splenomegaly caused by cavernous hemangiomas associated with Klippel-Trenaunay syndrome: report of a case. *Surg Today.* 2014;44(1):197-200.
14. Chatzoulis G, Kaltsas A, Daliakopoulos S, Sallam O, Maria K, Chatzoulis K, Pachiadakis I. Co-existence of a giant splenic hemangioma and multiple hepatic hemangiomas and the potential association with the use of oral contraceptives: a case report. *J Med Case Rep.* 2008 7;2:147
15. Bostick W. Primary splenic neoplasms. *Am J Pathol* 1945;21(6):1143–1159.
16. Benjamin BI, Mohler DN, Sandusky WR. Hemangioma of the spleen. *Arch Intern Med* 1965;115:280–284.
17. Panagopoulos I, Gorunova L, Bjerkehagen B, Lobmayer I, Heim S. Fusion of the TBL1XR1 and HMGA1 genes in splenic hemangioma with t(3;6)(q26;p21). *Int J Oncol.* 2016;48(3):1242-50.
18. Kutok JL, Fletcher CD. Splenic vascular tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2003;20(2):128-39.
19. Halgrimson CG, Rustad DG and Zeligman BE: Calcified hemangioma of the spleen. *JAMA* 252 (21): 2959-2960, 1984.
20. Adams JM, Cory S. Life-or-death decisions by the Bcl-2 protein family. *Trends Biochem Sci* 2001;26(1):61-6.
21. Murakami M, Sakai H, Kodama A, Mori T, Maruo K, Yanai T, Masegi T. Expression of the anti-apoptotic factors Bcl-2 and survivin in canine vascular tumours. *J Comp Pathol* 2008;139(1):1-7.
22. El-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, Yamaguchi M, Igarashi M, Yamamoto A, Nabika T, Nagasue N. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: Possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. *Hepatology* 1998;27(6):1554-62.