

**2017**  
**vol. 23, nr. 2**

**ISSN: 2068-8040**

# **Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România**

## **Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry**

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

**under the aegis of Romanian Academy of Medical Sciences and under the aegis of Romanian Society of Child  
and Adolescent Neurology and Psychiatry (RSCANP)**

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

### **Colegiul de redacție / Editorial Board**

**Redactor șef/ Editor in Chief:**

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

**Redactori șef adjunți / Deputy editors:**

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

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

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

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

**Redactori/ Editors:**

**Benga Ileana** - Prof. Univ. Dr., UMF “Iuliu Hațegianu” Cluj-Napoca / Prof. PhD, UMF “Iuliu Hațegianu” Cluj-Napoca

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

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

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

**Cristea Alexandru** - Conf. Univ. Dr., Cl. de Neurologie Pediatrică, UMF “Iuliu Hațegianu” Cluj-Napoca / Conf. PhD, Pediatric Neurology, UMF “Iuliu Hatiegianu” Cluj-Napoca

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

**Lupu Viorel** - Conf. Univ. Dr., Cl. de Psihiatrie Pediatrică UMF “Iuliu Hațegianu” Cluj-Napoca / Prof. As. PhD, Pediatric Psychiatry Cl. UMF “Iuliu Hatiegianu” Cluj-Napoca

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

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

**Stan Violeta** - S. L. Dr., Cl. NPCA, UMF “Victor Babeș” Timișoara / S. L., CANP Cl., UMF “Victor Babes” Timisoara

### **Colegiul internațional de redacție / International Editorial Board:**

**Derevensky, Jeffrey L.** - Prof. Univ. Dr., Univ. McGill, Depart. de Psihiatrie,

Montreal, Canada / PhD, Professor, Dept. of Psychiatry McGill University, Montreal, Canada

**Hadjiu Svetlana** - Conf. Univ. Dr., USMF “Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova / Prof. As. PhD, USMF “Nicolae Testemitanu” Chisinau, Republic of Moldova

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

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

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

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

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

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

### **Secretari de redacție / Editorial Secretaries:**

**Adriana Cojocaru** - Medic Specialist Psihiatrică Pediatrică/ MD Pediatric Psychiatry, Timisoara  
**Traducător autorizat / Certified translator:** Adriana Botea.

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

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

# REVISTA DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA

## THE ROMANIAN JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### INDEXARE



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

**Cotizația anuală SNPCAR:**  
20 € la cursul BNR al zilei, pentru medici primari și medici specialiști  
10 € la cursul BNR al zilei, pentru medici rezidenți și profesioniști asociate

**Cotizația SNPCAR include și abonamentul la revista SNPCAR**  
Achitarea cozației anuale se face în contul  
RO39BACX0000003008620000 - Unicredit Bank, Sucursala Timișoara

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ABSTRACTING & INDEXING



**Correspondence Address:**  
Clinic of Child and Adolescent Psychiatry and Neurology,  
Timisoara, 300239, no 7 Corbului street,  
Tel./fax: 0256/200333 site: [www.snppear.ro](http://www.snppear.ro)  
e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com axiniacorches@yahoo.com

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

**The annual fee of RSCANP includes the subscription to the Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry.**  
The payment of the fee will be made to the bank account  
RO39BACX0000003008620000 - Unicredit Bank, Timisoara branch.

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

---

## CUPRINS / CONTENTS

---

### REFERATE GENERALE / GENERAL STUDIES

---

Genetica populațiilor umane: un izolat clasificat recent cu tulburări psihice, neurologice și malformative .....	5
Genetics of human populations: an isolated community recently classified with psychic, neurologic and malformation disorders .....	7
Constantin G. Lupu, Camelia Broșteanu, Mihaela L. Ciublea	
Boli demielinizante ale sistemului nervos central-SNC. Clasificare și elemente de etiopatogenie .....	9
Demyelinating diseases of the central nervous system – CNS: classification and elements of aetiopathogenesis .....	12
Axinia Corcheș	
Contribuții la studiile tulburărilor mintale umane în cursul incendiilor, cu referire la catastrofele recente .....	15
Contributions to the study of human mental disorders during fire, referring to recent disasters .....	17
Constantin Lupu, Doru Jurchescu, Andras Lihor	

### STUDII CLINICE / CLINICAL STUDIES

---

Tipare de identificare a emoțiilor la părinții copiilor cu tulburare de spectru autist .....	21
Patterns of emotions identification in parents of children with autism spectrum disorders .....	25
Cristina Gianina Anghel, Liana Kobylinska, Alexandru Michire, Andrei Nicolae Vasilescu, Cristina Maria Nedelcu, Ilinca Mihailescu, Victorita Tudosie, Mirela Militaru, Florina Rad, Iuliana Dobrescu	
Metode predictive de apreciere a riscului apariției leziunilor cerebrale perinatale cu rol în formarea prognosticului tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central .....	29
Predictive methods for the assessment of the risk of the appearance of perinatal cerebral lesions in the formation of prognostics of residual disorders in the central nervous system .....	37
Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Cornelia Calcii, Nadejda Lupușor, Nineli Revenco	
Mononevrita multiplex-noi perspective .....	45
Mononevritis multiplex-new insights .....	52
Eva-Maria Cojocaru, Victorița Ștefănescu, Ariela Elena Banu, Roxana Elena Bogdan Goroftei, Aurel Nechita	
Ameliorarea neurodezvoltării copiilor cu patologii neurogenetice .....	61
Improving of the neurodevelopment of children with neurogenetic pathologies .....	70
Mariana Sprincean, Nineli Revenco, Ludmila Ețco, Cornelia Calcii, Nadejda Lupușor, Svetlana Hadjiu	

## PREZENTĂRI DE CAZ / CASE REPORTS

---

Terapie cognitiv-comportamentală asociată tratamentului psihofarmacologic într-un caz de bulimie nervoasă comorbidă cu tulburare depresivă .....	81
Cognitive – behavioural therapy associated to the psychopharmacological treatment in a case of bulimia nervosa with comorbid depressive disorder .....	89
Adriana Cojocaru	

## INSTRUCTIUNI PENTRU AUTORI 99

Redacția

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 101

Editorial Board

## FORMULAR DE ÎNSCRIERE ÎN SNPCAR

## REGISTRATION FORM IN RSCANP

105

## FORMULAR DE ÎNSCRIERE CONGRES SNPCAR 27-30 SEPTEMBRIE 2017, CLUJ-NAPOCA

## REGISTRATION FORM IN RSCANP CONGRESS 27-30 SEPTEMBER 2017, CLUJ-NAPOCA 107

# Genetica populațiilor umane: un izolat clasificat recent cu tulburări psihice, neurologice și malformative

## Genetics of human populations: an isolated community recently classified with psychic, neurologic and malformation disorders

Constantin G. Lupu<sup>1</sup>, Camelia Broșteanu<sup>2</sup>, Mihaela L. Ciublea<sup>2</sup>

### REZUMAT

**Introducere:** Continuând studiile de genetica populațiilor umane începute în anii 1963-1964, în care am descris populații cu caracteristici de izolat, având coeficienți majori de endogamie și consanguinitate, prezentăm populația dintr-un cartier al orașului B. din județul Caraș-Severin. Acest studiu început în anul 2013, îl continuăm și în prezent (anul 2017). Ne referim la o micropopulație compactă de factură indo-europeană de etnie romă (țigani) în care se practică uniuni între rude, rezultând un procentaj crescut de patologie Autosomal Dominantă (AD) și Autosomal Recesivă (AR). În populația studiată predomină cauzistica de întârzieri cognitive AD și AR, patologie neuromusculară AR în comorbiditate cu microcefalie – asociere nesemnalată până în prezent în Neuropatia Senzorio-Motorie (NSM). Înregistrăm cazuri de malformații cranocefcale, aniridie AO, surdomutitate, malformații labio-palatinale. Consultările și stabilirea diagnosticelor vor contribui la cunoașterea stării de sănătate a acestei populații, cât și la stabilirea sfaturilor medicale și genetice corespunzătoare.

**Cuvinte cheie:** Genetica populațiilor umane mici, consanguinitate, endogamie, izolat, patologie AD și AR la copii și adolescenți, predominanța întârzierilor mentale și a patologiei neurologice, comorbiditate cu malformații congenitale; cazuri sociale, învățământ special, sfaturi medicale și genetice.

### ABSTRACT

**Introduction:** Continuing studies on human genetics begun in 1963-1964, in which we described populations with the characteristics of isolated communities, having major coefficients of endogamy and consanguinity, we present the population from a neighbourhood of B. in Caraș-Severin County. The present study started in 2013 and is still going on (2017). We refer to a compact Indo-European micro-population of Roma ethnicity (Gypsy) Inpatient where unions are made between relatives, resulting in an increased percentage of Autosomal Dominant (AD) and Autosomal Recessive (AR) pathology. In the studied population, the casuistry of AD and AR cognitive delays, neuromuscular AR pathology in co-morbidity with microcephaly predominate – the latter being an association that has not been identified in Sensory-Motor Neuropathy (SMN) yet. There are cases of craniofacial malformations, aniridia AO, deaf-muteness, labio-palate malformations. Consulting and establishing diagnoses will help to know the health of this population and to establish appropriate medical and genetic counselling.

**Keywords:** Genetics of small human populations, consanguinity, endogamy, isolated community, AD and AR pathology in children and adolescents, predominance of mental retardation and neurological pathology, co-morbidity with congenital malformations; social cases, special education, medical and genetic advice.

Prin definiție un grup de oameni care au un număr redus de strămoși, trăiesc în condiții de izolare etnică, geografică și de tradiții socio-culturale, constituie un izolat de populație umană (Hanhart). Condițiile pentru constituirea unui izolat sunt stabilite prin existența uniunilor consanguine și organizarea în minim cinci generații. Sunt cunoscute grupuri de populație izolată și în marile metropole. În populația de romi din

cartierul Măgura, fertilitatea este prolifică fiind în evidență familii cu 5 - 6 sau 8 copii.

Descrierile noastre se referă la un grup de populație din orașul B. jud. Caraș-Severin, la Nord de paralela 45, în Munții Dognecei (Banat). Dezvoltarea industrială a acestei localități corespunde cu începutul metalurgiei în anii 1719-1720 și punerea în funcțiune a primului cuptor de topit minereu de fier în anul 1725.

---

1. Medic primar Neurologie Psihiatrie pentru Copii și Adolescenti; MD Ph. D  
2. Medic specialist Medicină de familie

Adresa de corespondență:

Constantin Lupu, e-mail: lupu\_plus@yahoo.com

1. MD Ph D Pediatric Neurology Psychiatry

2. MD Family Medicine

Corresponding Author:

Constantin Lupu, e-mail: lupu\_plus@yahoo.com

La începutul sec. XIX s-a înființat colonia Măgura cartier de romi rudari (minerii) și fierari.

**Demografie:** conform recensământului din anul 2012 orașul B. are 15.840 locuitori din care 3,40% etnici romi, adică cca 640 locuitori. Aceasta populație de proveniență indo-europeană, s-a așezat în cartierul montan Măgura în anii 1925-1926, fiind o populație stabilă, compactă dar cu unele oscilații demografice cuprinse între 3,40% și 4,06% în decursul anilor adică între 640-656 locuitori. Caracteristica de izolat se datorează numărului mic de fondatori, căsătoriilor endogame și consanguine, apartenenței la cultura specifică acestei etnii, poziției geografice într-o zonă montană și particularităților lingvistice de tip dialect sau jargon.

Cei 128 copii și adolescenți cu probleme genetice, psihice, neurologice și malformative sunt luați în evidență prin consultațiile solicitate de părinți și reprezintă 19,05% din populația de romi din cartierul Măgura. Apreciem că cifra reală este diferită, deoarece în statistica noastră nu sunt incluse toate cazurile de adolescenți cu tulburări de adaptare, de comportament, de școlarizare și refuz de consult medical.

Prin lipsa locurilor de muncă în zonă, populația de romi este pauperă și subculturală. Conform evidențelor din cabinetele medicilor de familie, diagnosticile stabilite de specialiști se referă la :

- Întârzieri mintale ușoare și mijlocii AD;
- Întârzieri mintale sechelare unor suferințe cerebrale pre-, intra sau postnatale cât și cele AR;
- Tulburări psihice de adaptare, comportamentale, opozitionism, refuz și abandon școlar, TSA, stări prepsihotice și psihoze grefate pe retard mintal;
- Diferite grade de deficit al limbajului vorbit: alalie, întârzierea vorbirii, dislogii; deficite ale limbajului scris: agrafie, disgrafie;
- Tulburări ale calculului aritmetic: acalculie, discalculii severe;
- Tulburări ale limbajului scris: agrafie și disgrafie;
- Tulburări severe ale cititului: alexie, dislexie. Toate aceste tulburări instrumentale ducând la încadrarea în categoria "copil neșcolarizabil". Aceste tulburări ale instrumentelor de comunicare sunt prezente și la generațiile anterioare, de asemenei neșcolarizați, având deci transmisie AD. Cunoscându-se disabilitățile psihologice ale minorilor din Măgura, în orașul B există unități școlare speciale: grădiniță și școală ajutătoare, la care elevii beneficiază de cursuri și transport gra-

tuit. Frecvența la aceste cursuri este oscilantă, predominând absenteismul;

- Diagnosticile de epilepsie la copii-adolescenți: sunt în evidență 11 cazuri (7 băieți și 4 fete) care le-am încadrat în epilepsii G.M. familiale, epilepsii cu retard mintal și microcranie;
- Patologia neuromusculară este reprezentată de miastenia familială și de Neuropatia senzorio-motorie specifică etniei de romi, prezentă la 3 băieți și 4 fete, asociată la cinci din aceste cazuri cu microcefalie, unul dintre băieți având și surdomutitate. Copii și adolescenți din cele șapte cazuri de neuropatie provin din părinți și bunici consanguini;
- Important de semnalat sunt tulburările din spectrul autist TSA (Tulburări din Spectrul Autist) prezente la trei băieți și două fete;
- Tulburările prepsihotice: la trei băieți adolescenți, având și retard mintal care nu au putut fi școlarizați;
- Patologia de somn este de tip AD: pavor nocturn familial la cinci cazuri și enurezis la patru băieți;
- În familiile examineate am identificat aspecte genetice la trei cazuri de poli-ectrodactilie, malformații la nivel labio-buco-palatal după cum urmează: doi băieți cu dehiscentă labio-palatală și forme de torus palatal AD la 12 cazuri;
- Agenezii dentare cu deficit de implant, dentino-geneză imperfectă a smalțului și dentinei; aniridie AO familială, cataractă congenitală AO, epicantus AO, toate la câte 2 - 5 cazuri;
- Tulburări endocrinologice: 4 băieți cu agenezie testiculară și încă 4 cu criptorhidie. Instalarea precoce a ciclurilor menstruale la 4 fete.

## CONCLUZII

Înscriem un grup mic și compact de populație din SudVestul României, în categoria antropologică-medicală de izolat uman, la care am constatat existența coeficientului crescut de endogamie și consanguinare. Au fost efectuate studii medicale și de genetică la copiii și adolescenți începând cu anul 2013 și în continuare, stabilindu-se existența cazuisticii de patologie AD și AR. În grupul studiat predomină diagnosticile de întârzieri cognitive și cele de neuropatie sensoriomotorie specifice etniei de romi.

Vom continua studiile antropomedicale la acest grup de populație cu scopul de a fi utile grupului respectiv și de a institui consiliere și sfaturi genetice. Constatările noastre pot fi utile autorităților locale și decidenților județeni.

\*  
\* \*

By definition, a group of people with a small number of ancestors, living in conditions of ethnic, geographical and socio-cultural isolation, constitute an isolated human community (Hanhart). The conditions for establishing an isolated human community are met by the existence of consanguineous unions and the organization in at least five generations. Groups of isolated populations are also known in large metropolitan areas, too. In the Roma population from Magura neighbourhood, fertility is prolific, with families with 5, 6 or 8 children on the record.

Our descriptions refer to a community in Caraș-Severin County, North of 45th parallel, in the Dognecei Mountains (Banat). The industrial development of this locality corresponds to the beginning of the metallurgy in the years 1719-1720 and the commissioning of the first iron ore melting furnace in 1725. At the beginning of the 19th century the colony Măgura was established, a neighbourhood of Roma so called "rudari" (miners) and blacksmiths.

**Demography:** According to the 2012 census, town B. has 15,840 inhabitants, of which 3.40% are Roma ethnics, i.e. about 640 inhabitants. This Indo-European population settled in the Măgura mountain district in the years 1925-1926, being a stable, compact population but with some demographic oscillations ranging from 3.40% to 4.06% along the years, that is between 640-656 inhabitants. The isolation feature of this community is due to the small number of founders, to endogamous and consanguineous marriages, belonging to the culture specific to this ethnicity, geographic position in a mountainous area and linguistic peculiarities such as dialect or jargon.

The 128 children and adolescents with genetic, psychological, neurological and malformation problems are on the record following the consultations requested by the parents and represent 19.05% of the Roma population in the Măgura neighbourhood. We estimate that the actual figure is different because our statistics does not include all cases of adolescents with adaptation, behavioural, schooling disorders and their refusal of medical consultation.

Due to the lack of jobs in the area, the Roma population is poor and sub-cultural. According to the records of the family doctors' offices, the diagnoses

established by the specialists refer to:

- AD Mild and moderate mental retardation;
- Mental retardation due to pre-, intra- or post natal brain disorders, as well as AR ones;
- Psychic disorders of adaptation, behavioural disorders, negativism, school refusal and abandonment, *Autism spectrum disorder (ASD)*, pre-psychotic states and mental retardation psychoses;
- Different degrees of spoken language deficiency: alalysis, speech retardation, dyslogies; disorders of the written language: agraphia and disgrafia;
- Arrhythmic calculus disorders: acalculia, severe discalculia;
- Severe reading disorders: alexia, dyslexia. All these instrumental disturbances place the children in the "unable-to-attend-school" category. These disorders of the communication tools are also present in previous generations, also unschooled, thus having AD transmission. Knowing the psychological disabilities of minors in Magura, there are special school units in town B: a kindergarten and an auxiliary school where students receive free courses and transport. Attendance in these courses is oscillating, absenteeism being predominant;
- Diagnostics of epilepsy in children-adolescents: there are 11 cases (7 boys and 4 girls) that we have diagnosed with familial grand mal epilepsy, epilepsy with mental retardation and microcephaly;
- Neuromuscular pathology is represented by familial myasthenia and the Sensory-Motor Neuropathy specific to the Roma ethnicity, present in 3 boys and 4 girls, associated with five of these cases with microcephaly, one of the boys also having a depression. Children and adolescents of the seven cases of neuropathy come from consanguineous parents and grandparents;
- It is important to note the disturbances in the autistic spectrum ASD (Autistic Spectrum Disorders) present in three boys and two girls; Pre-psychotic disorders: Three adolescent boys with mental retardation who could not be schooled;
- Sleep pathology is of AD type: family nocturnal pavour in five cases and enuresis in four boys;
- In the examined families, we identified genetic aspects in three cases of poly-ectrodactyly and labio-

- buco-palatal malformations as follows: two boys with labyrinth-palatal dehiscence and palatal torus forms in 12 cases;
- Dental agenesis with deficit of implant, dentinogenesis imperfecta of the enamel and dentin;
  - Familial AO aniridia, congenital AO cataract, AO epicanthus, all of them in 2-5 cases;
  - Endocrine disorders: 4 boys with testicular agenesis and 4 with cryptorchidism. Early installation of menstrual cycles in 4 girls.

## CONCLUSIONS

We assign a small and compact group of population from the South-West of Romania, to the an-

thropological-medical category of isolated human community, where we have found the increased coefficient of endogamy and consanguinity. Medical and genetic studies have been carried out in children and adolescents since 2013 onward, establishing the existence of AD and AR pathology. In the studied group the predominating diagnoses are: cognitive delays and sensory-motor neuropathy specific to the Roma ethnic group.

We will continue the medical anthropological studies in this population group in order to be useful to the group and to introduce counselling and genetic advice. Our findings may be useful to local authorities and county decision-makers.

## BIBLIOGRAFIE/ REFERENCES

1. Akesson H.O.:Geographical differences in the prevalence of mental deficiency. Brit.J.Psychiat. 1974. 125(542-546)
2. Akesson H. O. : Risque Genetical in Mental Pathology – Acta genet. Bassel 1992.12(28-32)
3. Bartley J.A., Hall B.D.: Mental retardation and multiple congenital anomalies. BIRTHDefects:Original Articles Series, 1978.XIV
4. Beaudet A.L.: Genetic diagnostic studies for mental retardation
5. Böök N. : Familles avec deux parents avec retard mental. Des enfants tarre genetical Acta
6. Neurologica et Psihiatrica Belgica XXIX – 2 – 577
7. Caillard V.:Heredite en Pathologie Mentale. Gaz. Med.1988.95,3,31-35
8. Crăciun T., Petrașcu M.:Mecanismele Eredității, Ed. Albatros, București 1987
9. Ghyka G., Maximilian C.: Metode de cercetare în genetica umană Ed. Științifică 1965 in Current problems in pediatrics 1978, VIII.S.
10. Jakab Irene:Diagnosis and differential diagnosis of mental retardation. Karger Series. 1982. Vol 2.(70-120)
11. Kelli Th.: Clinical genetics and genetic counseling .Year Bouk Publ Chicago-London 1980
12. Kelti S.S.:Mental Illness in biological environmental factor in etiology. Am.J.Psyph. 1988.140(720-727)
13. Kimura Mg, Ohta T: Aspects of populations genetics Princeton Univ Press 1971
14. Lupu G.C., Thoma I. Chercotă I., Aconiu M.:Aspecte de patologie genetică la populații izolate din Sudul Banatului. Congresul Național de Pediatrie – București 1966
15. Lupu G.C. și colab.: Aspecte ale patologiei din izolate de populație. Rev.SNPCAR nr. 3. 2003
16. Maximilian C, Doina Maria Ioan: Dicționar Enciclopedic de Genetică. Ed. Științifică și Enciclopedică Buc. 1984
17. Maximilian C, Duca-Marinescu G. : Sfaturi genetice. Ed. Scrisul Românesc 1977
18. Mather K.: Genetical Structure of Population. London 1993
19. Mc. Kusik V A, Clairborne R : Medical Genetics H.P. Comp. New York 1973
20. Mettler L.E., Gregg T.G.: Population genetics and Evolution. Ed. Printice Hall Englewood Cliffs. New Jersey 1960
21. Milcu St., Maximilian C. : Genetica Umana Ed. St. si Enciclop. Buc 1968
22. Milcu St., Maximilian C., Lupu C.: Genetică medicală. Capitolul Izolate de populație umană. Ed. Șt. Enciclopedică. București, 1984. (424-428)
23. Predescu V.-Christodorescu D.: Oligofreniile cu microcefalie. Neurol.Psih.Neurochir. 1975.XX.2:155-159
24. Searle A.G.: Acta Genetica Medica. Ed. Istituto G. Mendel Roma 1961
25. Steel M.W.: Genetics of Mental Retardation. The Textbook on Mental Retardation for Continuing Medical Education I.Iakab 1988.2.(27-41)
26. Sutter J: Recherches sur les effects de la consanguinité chez l'homme. Biol. Med. 1958
27. Telfer M.A., Cawell H.R.:Genetic factors in the etiology of Mental Retardation. Orth.Clin.North.Am. 1981, 12(23-36)
28. Teodorescu F.: Genetica Psihopatologiei. Edit. Neuron. Fundașia Petru Andrei, IAȘI, 1996
29. Zazzo R.:Debilitățile mintale. Ed. Didact.Pedag. Buc. 1979

# Boli demielinizante ale sistemului nervos central-SNC: clasificare și elemente de etiopatogenie

## Demyelinating diseases of the central nervous system – CNS: classification and elements of aetiology

Axinia Corches

### REZUMAT

**Introducere:** Sunt prezentate câteva mecanisme etiopatogene și clasificarea bolilor demielinizante ale SNC, conform literaturii actuale de specialitate. Bolile demielinizante sunt determinate de afectarea primară a mielinei de la nivelul SNC și sunt consecința unui proces inflamator mediat imun, a unor tulburări metabolice genetice al metabolismului mielinei, sau a unui proces de demielinizare primară datorat unei leziuni cerebrale hipoxic-ischemice sau toxice. Sunt caracterizate principalele forme clinice de encefalomielite acute diseminate, după mecanismul de producere, cu sublinierea importanței recunoașterii precoce ale acestora pentru instituirea tratamentului specific, cu limitarea în timp a evoluției și îmbunătățirea calității vieții pacienților diagnosticati cu această boală.

**Cuvinte cheie:** boli demielinizante, SNC, mecanism fiziopatologic, forme clinice etiologice

### SUMMARY

**Introduction:** Several aetiopathogenic mechanisms and the classification of demyelinating diseases of the CNS are presented, according to the current literature. Demyelinating diseases are caused by primary damage of myelin at the CNS level and are the result of an immune mediated inflammatory process, of genetic metabolic disorders of myelin metabolism, or of a primary demyelinating process due to a hypoxic-ischemic or toxic brain injury. The main clinical forms of acute disseminated encephalomyelitis are characterized, according to the mechanism of production, emphasizing the importance of their early recognition for the establishment of specific treatment with the time-limited evolution and improvement of the quality of life in the patients diagnosed with this disease.

**Keywords:** demyelinating diseases, CNS, physiopathological mechanism, aetiological clinical forms.

În grupul bolilor demielinizante se încadrează o serie de afecțiuni a căror trăsătură caracteristică morfopatologică constă în afectarea și pierderea mielinei de la nivelul SNC.

Conform literaturii actuale de specialitate, bolile demielinizante sunt prezentate după mecanismele etiopatogene cu afectare primară a SNC.

Conceptul de demielinizare primară implică distrugerea tecii de mielină, oligodentrocitelor și a celulelor Schwann cu prezervarea celorlalte componente ale SNC. Afectarea axonală este comună în leziunile demielinizante și se coreleză cu deficitele funcționale permanente.

Bolile demielinizante ale SNC sunt consecință:

- unui proces inflamator mediat imun urmat de perturbarea dezvoltării normale a mielinei (boli demielinizante sau mielinoclastice);

- tulburări metabolice și genetice ale metabolismului mielinei cu formare de mielină anormală (boli dismielinizante);
- un proces de demielinizare primară ca rezultat al unei leziuni cerebrale hipoxic-ischemice sau a unor toxice;

În Tabelul I este prezentată clasificarea tulburărilor mielinei SNC după mecanismul de producere[1].

Encefalomielita acută diseminată este cea mai comună boală demielinizantă la copilul sub 12 ani, iar Scleroza multiplă la adolescenți și adulți.

Este dificil **a distinge** Encefalita Acută Diseminată (EAD) de primul episod de Scleroză Multiplă (SM). Pentru diagnosticul de SM este necesar un al doilea episod distinct după o lună de la debutul EAD.

După J. Menkes [1], este controversată această ipoteză deoarece al doilea episod ar putea fi o recidivă

Medic primar șef Secție Clinică de Neurologie Pediatrică Timișoara

Adresa de corespondență:

Axinia Corches, e-mail: axiniacorches2@yahoo.com

Primary physician, Head of Department, Clinic of Pediatric Neurology, Timisoara

Corresponding Author:

Axinia Corches, e-mail: axiniacorches2@yahoo.com

Tabel 1. Clasificarea tulburărilor mielinei SNC

Autoimun	Inflamator/ Infectios demelinizant	Toxic și metabolic	Ereditar sau metabolic Dismielinizant	Peroxizomal	Vascular
Encefalomielita acută diseminată	Leucoencefalita multifocală progresivă	Toxicitate Co	Adrenoleucodistrofie	Leucoencefalopatii mitocondriale	Vasculite
Encefalomielita acută hemoragică	Panencefalita subacută sclerozantă	Deficiență de vit B12	Leucodistrofia metacromatică		
Scleroza multiplă	Panencefalita rubeoliformă progresivă	Deficiență de folati	Deficiență de sulfatază		
Boala Marburg	Encefalita subacuta HIV	Toxicitate cu mercur	Boala Krabbe		
Boala Devic/ Neuromielita optică	Encefalita subacută Citomegalivirus	Leukoencefalopatia post hypoxic-ischemică la nn	Boala Alexander		
Boala Baló/ scleroza concentrică		Mielinoliza pontină și extrapontină	Boala Canavan		
Boala Schilder/scleroza cerebrală difuză		Boala Marchiafava-Bignami	Boala Pelizaeus-Merzbacher		
Nevrita optică		Leucoencefalopatie induză de radiati	Fenilketonuria		
Mielita transversă			Boala Tay-Sachs		
Cerebelita postinfectioasă			Boala Nieman-Pick		
Encefalita postinfectioasă de trunchi cerebral			Gangliozioze		
			Boala Fabry		

EAD și nu primul episod de SM. Această distincție poate fi făcută numai în perioada prepubertară. Nevrita optică și combinația între nevrita optică și mielita transversă (Boala Devic), frecvent sunt considerate ca manifestări ale EAD.

Mielita transversă pură este considerată o entitate nosologică distinctă datorită unui mecanism complex de producere: autoimun și post infectios [1].

O zonă de suprapunere semiologică există între EAD și sindromul Guillain Barré.

Este greu de clasificat SM tipul Marburg, Scleroza multiplă mieloclastică (Boala Schilder) și Scleroza Concentrică (Boala Baló).

La copiii mai mici de 2 ani, care au avut un singur puseu de demielinizare severă cu edem, diagnosticul, ar trebui să fie de SM sau, mai adesea, EAD severă.

Mecanismul etiopatologic al acestor boli demielinizante primare ale SNC (SM, EAD), este incomplet elucidat sau chiar necunoscut (Boala Devic, Mieltita transversă).

Ambele, SM și EAD sunt considerate ca boli autoimune, care presupun răspunsuri celulare și umorale, îndreptate, cel puțin în parte, față de antigene de mielină;

Debutul de SM nu are o relație clară etiologică cu o infecție precedentă; puseele clinice ale bolii sunt de

obicei asociate cu producerea de imunoglobuline oligoclonale detectabile în lichidul cefalorahidian;

SM este determinată în multe cazuri, de o boală infectioasă și este însotită de concentrații crescute de imunoglobuline în LCR;

Profilul normal al imunoglobulinelor în LCR este caracteristic recurențelor din EAD, în comparație cu SM unde probabilitatea de anomalie a imunoglobulinelor în LCR este mai mare de 94% în asociere cu recurența în SM;

Un procent mic de pacienți care au prezentat puze tipice de EAD în copilăria timpurie îndeplinește criteriile clinice pentru diagnosticul de scleroză multiplă în timpul adolescenței;

Nu există teste specifice de diagnostic sau biomarkeri de boală pentru a diferenția EAD de MS la copil.

Este dificil de a diferenția EAD de alte encefalite inflamatorii.

Sensibilitatea IRM pentru a demonstra anomalii în dezvoltarea și menținerea mielinei este extinsă conceptual tulburările care afectează mielina.

Înțelegerea fizioterapiei leucodistrofilor evoluează și clasificările leucodistrofilor continuă să fie arbitrate.

**Tabel 2. Clasificarea leucoencefalopatiilor după mecanismul patologic de producere**

Demielinizant Dismielinizante	Hipomielinizante	Spongiforme	Chistice
Adrenoleucodistrofia X-LINCATA	Boala Pelizaeus-Merzbacher	Bola Canavan	Ataxia copilului cu hipomielinizare cerebrală
Leucodistrofia Globoid cell	Boala Alexander	Leucoencefalopatia megalencefalică	
Leucodistrofia metacromatice	Myelin basic protein deficiency	Maple syrup urine disease	Boli mitocondriale

Conform manualului de Neurologie pediatrică *Principles and Practice, ediția a 4-a de Kenneth F. Swaiman*, bolile demielinizante sunt prezentate ca leucodistrofii și leucoencefalopatii [2].

Conceptul de Leucodistrofie a fost schimbat considerabil de la definiția originală care a fost introdusă pentru prima dată în 1928 de către Bielschowky și Henneberg.

Termenul de leucodistrofie trebuie restrâns la boile genetice care afectează dezvoltarea și întreținerea mielinei și trebuie să exclude bolile dobândite ce afectează mielina cum este scleroza multiplă și alte boli care se asociază leziunilor inflamatorii care afectează mielina, bolile datorate unor toxice ca de exemplu expunerea la solvent organic.

Termenul de leucodistrofie este totodată controversat pentru că multe boli genetice care afectează substanța albă chiar și acele boli care sunt considerate leucodistrofii primare, pot implica nu numai substanța albă a SNC sau nu numai mielina.

Chiar leucodistrofia primară poate implica nu numai substanța albă a sistemului nervos.

Termenul de **leucoencefalopatie** este mult mai neutru și poate fi mai precis.

**Leucoencefalopatiile** cuprind boli genetice și dobândite care selectiv sau predominant implică substanța albă a sistemului nervos central indiferent de mecanismul fiziopatologic sau histologic de bază.

După **mecanismul patologic** leucoencefalopatiile pot fi grosier împărțite în:

- Dismielinizante cu formare anormală de mielină și cu tulburarea mielinizării,
- Hipomielinizante cu scăderea producerii de mielină,
- Demielinizante cu pierderea de mielină anterior normal morfologic și funcțional,
- Spongiformă cu divizarea mielinei și formarea de vacuole intramielinice,
- Chistică cu rarefiere a substanței albe și degenerare chistică.

În tabelul 2 sunt prezentate leucoencefalopatiile după mecanismul patogenic de producere [3].

#### **Clasificarea etiologică** a leucoencefalopatiilor:

**Leucoencefalopatiile după etiologie se clasifică în următoarele entități:**

- Leucoencefalopatii mediate imun
- Tulburări ale metabolismului lipidelor
- Tulburări ale metabolismului proteinelor
- Tulburări ale metabolismului aminoacicilor sau a acizilor organici
- Defecții ale metabolismului energetic
- Alte cauze.

Este important să subliniem faptul că nu se poate face decât o clasificare artificială în boli cu afectare primară a substanței albe din măduva spinării deoare-

**Tabel 3. Clasificarea etiologică a leucoencefalopatiilor**

Scleroza multiplă	Adrenoleucodistrofia	Boala Pelizaeus-Merzbacher	Boala Canavan	Sindrom MELAS (encefalomiopatia mitocondrială)	Ataxia copilului cu hipomielinizare cerebrală
Boala Schilder	Leucodistrofia cu celule globoide	Deficiență primară de proteine a mielinei	Aciduria metalmalonică	Boala Leber	
Encefalomielita acută diseminată	Leucodistrofia metacromatice	Boala Alexander	Aciduria propionică	Deficiență de complex I	
Leucoencefalita acută hemoragică	Sindrom Sjögren-Larsson	Deficiență de merozină	Maple syrup urine disease	Deficiență de complex II	
Sindrom Aicardi- Goutières	Xantomatoza cerebrotendinoasă	Leucoencefalopatia megalencefalică	Fenilketonuria	Deficiență de citocromoxidază	

ce bolile demielinizante pot fi și consecința unor tulburări generale de metabolism cu afectare secundară a sistemului nervos, cum sunt galactozemia, fenilcetonuria, aciduria, boala Pompe și altele (Kolodny, 1993).

În tabelul 3 sunt prezentate principalele forme etiologice de leucoencefalopatii [1].

## CONCLUZII

Diagnosticul etiologic de boală demielinizantă primară nu este ușor de sustinut, având în vedere me-

canismele fiziopatologice implicate.

Este important însă a recunoaște o boală demielinizantă primară pentru a putea institui un tratament specific precoce cu limitarea în timp a evoluției și îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți și familiilor lor.

Corticoterapia, imunglobulinele și tratamentele de ultimă generație (INTERFERON), au dat un nou sens vieții pacenților diagnosticați cu boli demielinizante la vîrstă mică.

\*  
\* \*

In the group of the demyelinating diseases there are a series of diseases whose characteristic morphopathological feature is the damage and loss of myelin from the CNS. According to current literature, demyelinating diseases are described according to the aetiopathogenic mechanisms with primary involvement of the CNS. The concept of primary demyelination involves the destruction of myelin, oligodendrocytes and Schwann cells with the preservation of other CNS components. Axon damage is common in demyelinating lesions and correlates with permanent functional deficits.

CNS demyelinating diseases are the consequence of:

- an immune mediated inflammatory process followed by the disturbance of the normal development of myelin (demyelinating or myelinoclastic diseases);
- metabolic and genetic disorders in the myelin metabolism with the formation of abnormal myelin (dysmyelinating diseases);
- a process of primary demyelination as a result of a hypoxic – ischemic or toxic cerebral lesion.

Table 1 presents the classification of myelin disorders in the CNS according to the mechanism that produces them [1].

Acute disseminated encephalomyelitis is the most common demyelinating disease in the child under 12 years of age, while multiple sclerosis is most common in adolescents and adults.

It is difficult to **distinguish** the acute disseminated encephalitis (ADE) from the first episode of Multiple Sclerosis (MS). For the MS diagnosis, a second, distinct episode is necessary after one month from the first appearance of ADE.

According to J. Menkes [1], however, this hypothesis is controversial because the second episode

might be an ADE relapse and not the first episode of MS. This distinction might be made only in the prepubertal period.

Optic neuritis and the combination between optic neuritis and transverse myelitis (Devic disease) are frequently considered manifestations of ADE.

The pure transverse myelitis is considered a distinct nosologic entity due to a complex mechanism of production: autoimmune and postinfectious [1].

There is a semiological area of superposition between ADE and the Guillain Barré syndrome. It is difficult to classify the MS of the Marburg Type, the myelinoclastic MS (Schilder's disease) and the Concentric Sclerosis (Baló's disease).

In children under 2 years of age, who had a single severe demyelinating episode with oedema, the diagnosis should be MS or, more adequately, severe ADE.

The aetiopathological mechanism of these primary demyelinating diseases of the CNS (MS, ADE) is incompletely elucidated or even unknown (Devic's Disease, Transverse Myelitis).

Both MS and ADE are considered as autoimmune diseases, involving cellular and humoral responses directed, at least in part, towards myelin antigens; The debut of MS does not have a clear aetiological relationship with a preceding infection; the clinical bursts of the disease are usually associated with the production of oligoclonal immunoglobulins that may be detected in the cerebrospinal fluid (CSF);

In many cases, MS is determined by an infectious disease and it is accompanied by increased concentrations of immunoglobulins in the CSF;

The normal profile of the immunoglobulins in the CSF is characteristic to the relapses in the ADE compared to MS, where the probability of abnormality

**Table 1. Classification of myelin disorders at the level of the CNS.**

Auto immune	Inflammatory / Infectious demyelinating	Toxic and metabolic	Hereditary or metabolic Dismyelinating	Peroxisomal	Vascular
Acute disseminated encephalo-myelitis	Progressive multi focal Leukoencephalitis	Toxicity Co	Adreno-leukodystrophy	Mitochondrial Leuko-encephalo-pathies	Vasculitis
Acute haemorrhagic encephalo-myelitis	Subacute sclerosing panencephalitis	Vitamine B12 deficiency	Metachromatic leukodystrophy		
Multiple sclerosis	Progressive rubella panencephalitis	Folate deficiency	Sulphatase deficiency		
Marburg disease	HIV-related subacute encephalitis	Toxicity with mercury	Krabbe's disease		
Devic's disease/ neuromyelitis optica	Subacute cytomegalovirus encephalitis	Post hypoxic-ischemic Leuko-encephalopathy in nn	Alexander disease		
Baló's disease/concentric sclerosis		Pontine and extrapontine myelinolysis	Canavan disease		
Schilder's disease/diffuse cerebral sclerosis		Marchiafava-Bignami disease	Pelizaeus-Merzbacher disease		
Optic neuritis		Leuko-encephalopathy induced by radiations	Phenylketonuria		
Transverse myelitis			Tay-Sachs disease		
Post-infectious cerebellitis			Nieman-Pick disease		
Postinfectious brain stem encephalitis			Gangliosidoses		
			Fabry's disease		

in immunoglobulins from CSF is higher than 94% in association with the recurrence in SM;

A small percentage of patients who presented typical bursts of ADE in their early childhood fulfil the clinical criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in adolescence;

There are no specific diagnosis tests or disease biomarkers in order to differentiate ADE from SM in children.

It is difficult to differentiate ADE from other forms of inflammatory encephalitis.

The MRI sensitivity to demonstrate abnormalities in the development and maintenance of myelin has conceptually extended the disorders affecting myelin. Understanding the pathophysiology of leukodystrophies is evolving, and classifications of leucodystrophy continue to be arbitrary.

According to the Manual of Paediatric Neurology, *Principles and Practice, 4<sup>th</sup> edition, by Kenneth F. Swaiman*, the demyelinating diseases are presented as leukodystrophies and leukoencephalopathies [2]. The concept of leukodystrophy has been changed considerably from the original definition, which was introduced in 1928 for the first time by Bielschowki and Henneberg. The term leukodystrophy should be restricted to genetic diseases affecting the development and maintenance of myelin and should exclude the acquired diseases affecting myelin, such as Multiple Sclerosis and other diseases associated with inflammatory lesions affecting myelin, the diseases due to certain toxic substances such as exposure to organic solvents.

Also, the term leukodystrophy is controversial because many genetic diseases affecting the white matter, and those diseases that are considered primary

**Table 2 - Classification of leukoencephalopathies according to the pathogenic mechanism of production**

Demyelinating / Dysmyelinating	Hypomielinating	Spongiform	Cystic
X-linked Adrenoleukodystrophy	Pelizaeus-Merzbacher disease	Canavan disease	Childhood ataxia with cerebral hypomyelination
Globoid cell leukodystrophy	Alexander's disease	Megalencephalic leukoencephalopathy	
Metachromatic leukodystrophy	Myelin basic protein deficiency	Maple syrup urine disease	Mitochondrial diseases

**Table 3. Aetiological classification of leukoencephalopathies**

Multiple sklerosis	Adrenoleuko-dystrophy	Pelizaeus-Merzbacher disease	Canavan disease	MELAS syndrome (mitochondrial encephalo-myopathy)	Childhood ataxia with cerebral hypo-myelination
Schilder disease	Leukodystrophy with globoid cells	Primary protein deficiency of the myelin	Methylmalonic aciduria	Leber disease	
Acute Disseminated Encephalomyelitis	Metachromatic leukodystrophy	Alexander disease	Propionic aciduria	Complex I deficiency	
Acute haemorrhagic Leukoencephalitis	Sjögren-Larsson syndrome	Merosin deficiency	Maple syrup urine disease	Complex II deficiency	
Aicardi- Goutières syndrome	Cerebrotendinous xanthomatosis	Megalencephalic leukoencephalopathy	Phenyl-ketonuria	Cytochrome oxidase deficiency	

leukodystrophies, may involve not only the white matter of CNS or not only the myelin. Even the primary leukodystrophy may involve more than only the white matter of the nervous system.

The term leukoencephalopathy is more neuter and could be more precise. The *leukoencephalopathies* include genetic and acquired diseases which, selectively or predominantly involve the white matter of the CNS irrespective of the basic pathophysiological or histological mechanism.

According to the **pathological mechanism**, the leukoencephalopathies may be coarsely divided into:

- dysmyelinating with abnormal formation of myelin and disorder in the myelination process,
- hypomielinating with decrease in the production of myelin,
- demyelinating with loss of myelin which was previously normal morphologically and functionally,
- spongiform with myelin division and formation of intramyelinic vacuoles,
- cystic with rarefaction of white matter and cystic degeneration.

Table 2 presents the leukoencephalopathies according to the pathogenic mechanism of production [3].

#### **Aetiological classification of leukoencephalopathies:**

**According to their aetiology, leukoencephalopathies may be classified into the following entities:**

- Immune mediated leukoencephalopathies,
- Lipid metabolism disorders,
- Protein metabolism disorders,
- Aminoacid and organic acid metabolism disorders,
- Faulty energy metabolism,
- Other causes.

It is important to underline the fact that only an artificial classification into diseases with primary

impact on the white matter from the spinal cord may be formulated because the demyelinating diseases may also be the consequence of certain general metabolism disorders that affect the nervous system secondarily, such as: galactosemia, phenylketonuria, aciduria, Pompe disease and others (Kolodny, 1993)

Table 3 presents the main aetiological forms of leukoencephalopathies [1].

## **CONCLUSIONS**

The aetiological diagnosis of primary demyelinating disease is not easy to support, considering the pathophysiological mechanisms involved in that condition. However, it is important, to recognize a primary demyelinating disease in order to institute a specific early treatment with time-limited evolution and improvement of the quality of life of these patients and of their families. Corticotherapy, immunoglobulins and state-of-the-art treatments (INTERFERON) have given a new meaning to the lives of patients diagnosed with demyelinating diseases at an early age.

## **BIBLIOGRAFIE/ BIBLIOGRAPHY**

1. John H. Menkes, Harvey B. Sarnat, Bernard L. Maria, Child Neurology, 2006, Capitol 8, Boli autoimune si Postinfectioase, 561
2. Rust R., Menkes JH. Autoimmune and postinfectious diseases In: Menkes JH, Sarnat HB, eds. Child neurology. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 627-691.
3. Pediatric Neurology, Principles and Practice, ediția a 4-a, Kenneth F. Swaiman, Stefan Ashwal, Donna M. Ferriero, 2006

# Contribuții la studiile tulburărilor mintale umane în cursul incendiilor, cu referire la catastrofele recente

## Contributions to the study of human mental disorders during fire, referring to recent disasters

Constantin Lupu<sup>1</sup>, Doru Jurchescu<sup>2</sup>, Andras Lihor<sup>3</sup>

### **REZUMAT**

**Introducere:** Incendiile cu participare umană sunt semnalate de la începuturile istoriei. Clasificarea incendiilor după cauzele provocatoare: cauze naturale datorate trăznitelor și fulgerelor, gaze naturale autoaprinse, focuri aprinse prin fenomenul de lupă sau cele de cauze antropice inclusiv sabotajele și incompetențele. Toate incendiile declanșează stări de anxietate, iar cele produse în colectivități induc panică generală cu comportamente specifice. Copiii și tinerii fiind nematurizați emoțional, cognitiv și nepregătiți instructiv se manifestă imediat prin stări psihopatologice de panică dominate de dezorientare, paroxisme anxoase, fugi, tipete, agresiuni asupra vecinilor frică de moarte și alte tulburări, de multe ori cu pasaj prin psihoze scurte cu îngustarea conștiinței, groază și amnezie.

**Cuvinte cheie:** istorie, tulburări psihice în incendii, stări de spaimă și groază, fugi stereotipe comportamente dezordonate, brutale cu striviri și zdrobiri, stări hiperanxoase și de panică cunoscute din istorie și din incendiile recente, clasificarea incendiilor, elevi și adolescenți victimizați de panică din incendii.

### **SUMMARY**

**Introduction:** Fires involving human participation have been reported since the beginning of history. Fires may be classified according to the causes that generated them: natural causes such as thunderbolts and lightning, self-igniting natural gas, fires ignited by the magnifying glass phenomenon or anthropogenic causes including sabotage and incompetence. All fires trigger anxiety and those that occur in communities induce general panic with specific behaviours. Being immature emotionally and cognitively, as well as lacking specific training, children and young people immediately manifest psycho pathological states of panic dominated by disorientation, paroxysms of anxiety, fleeing, screams, aggressions against death-fearing neighbours and other disorders, often with short psychotic episodes, narrowing of consciousness, horror and amnesia.

**Keywords:** history, psychic disorders in fires, fears and horrors, stereotyped fleeing, disordered, brutal behaviours, with crushing and smashing, hyper anxious and panic moods known from history and from recent fires, classification of fires, fire panicked victimized schoolchildren and adolescents.

Din mitologia greacă, de la zeul PAN s-a conceput cuvântul PANICĂ. Acest zeu avea puterea de a produce dezordine, frică, perturbări printre oameni cu trăiri de groază și anxietăți. Înseamnă că aceste situații erau cunoscute din antichitate. În decursul secolelor au apărut date noi despre diferite dezastre și multiple manifestări de panică. S-a constatat că stările de panică umană, chiar și ale copiilor și adolescenților sunt asemănătoare în diferite veacuri. Dar în istorie nu există semnalări despre suferințele în incendii ale adulților și copiilor cu dizabilități motorii sau psihice sau cu răniți, care având aceste handicapuri devin frecvenți victime prin incinerare. Este cunoscut că au existat multe incendii în azile sau spitale cu pavilioane din lemn.

1. Medic primar Neurologie Psihiatrie pentru Copii și Adolescenti; MD Ph. D

2. Medic specialist Medicină familie, Fundația 'Pentru Voi'

3. Psiholog, D.G.A.S.P.C. Timiș

Adresa de corespondență:

Constantin Lupu, e-mail: lupu\_plus@yahoo.com

Dintre cele mai cunoscute incendii din istorie amintim pe cel de la Sodoma și Gomora (Geneza V.1 – 9), incendiul provocat de Împaratul Nero, care a mistuit Roma în anul 64, arderile orașelor Pompei și Herculaneum din anul 79 datorate erupției Vezuiului, etc. La noi sunt semnalate incendiile din sec XVIII și XIX din Târgoviște, București, Brașov, Iași, Sântana. Din trecut, din știrile și descrierile recente, este cunoscut că victimele sigure ale incendiilor – produse ziua sau noaptea – sunt sugarii și copii mici, care nu pot reacționa prin părăsirea spațiilor închise.

Dar, comparând efectele psihice ale catastrofelor, s-a stabilit că tulburările psihice sunt foarte diferite după natura dezastrelor. Cele mai distrugătoare sunt

1. MD Ph D Pediatric Neurology Psychiatry

2. MD Family Medicine specialist, Foundation 'For You'

3. Psychologist, D.G.A.S.P.C. Timis

Corresponding Author:

Constantin Lupu, e-mail: lupu\_plus@yahoo.com

marile inundații, pandemiile, cutremurele, foamea și războiul, situații în care numărul victimelor s-a cifrat la multe mii de morți și milioane de suferinzi. Dar în cele mai mari incendii nu s-au înregistrat peste 1000-2000 de victime. Unul din celebrele incendii din anul 1666 de la Londra nu a avut nici o victimă; nici la "incendiul perdelelor" de la nunta lui Napoleon din anul 1809. După uriașul incendiu din Bazar de la Charite din Paris de la 4 mai 1897 au fost "numai" 150 de victime, ceea ce este relativ puțin pentru un dezastru atât de mare. Atunci s-a constatat și s-a descris pentru prima dată stereotipul panicii colective.

Sistematizările actuale aparțin cercetătorilor francezi de la "Institut International du Feu" care au descris etapele panicii din incendiile mari, din bombardamentele incendiare, din exploziile cu substanțe pirotehnice, sau din deflagrațiile prin surgeri de gaze.

Simptomele care au fost selectate ca specifice pentru tulburările psihice în incendii sunt pierderea

bruscă a controlului mintal și a controlului situației, fuga spontană necontrolată și periculoasă spre ieșiri sau spații mai largi, incluzând accidente precum căderile și strivirile, incendierea hainelor și/sau arderea suprafeteelor neprotejate de piele (decolteuri, dezbrăcate), strigăte disperate. Intoxicarea cu gaze de ardere produce cianozare și sufocare având ca efecte pierderile de conștiință. Fugile dezordonate sunt dominate de anxietate paroxistică și de teamă – fobia - de moarte (tanatofobia) declanșată de panica grupului.

La incendiul prin sabotaj din 7 aprilie 1990 de pe vaporul de pasageri "SCANDINAVIEN STAR" s-a declanșat spaima și panica cu fugi în multe direcții. În incendiu au pierit 159 de oameni. După acest dezastru, țările scandinave au înființat "Centrul de cercetări ale stărilor de panică în catastrofe". Ei au inițiat condiții pentru prevenirea panicii știind că "anxietatea, frica și panica, sunt mai puternice decât curajul". În incendiile recente din București de la cluburile "Colectiv"

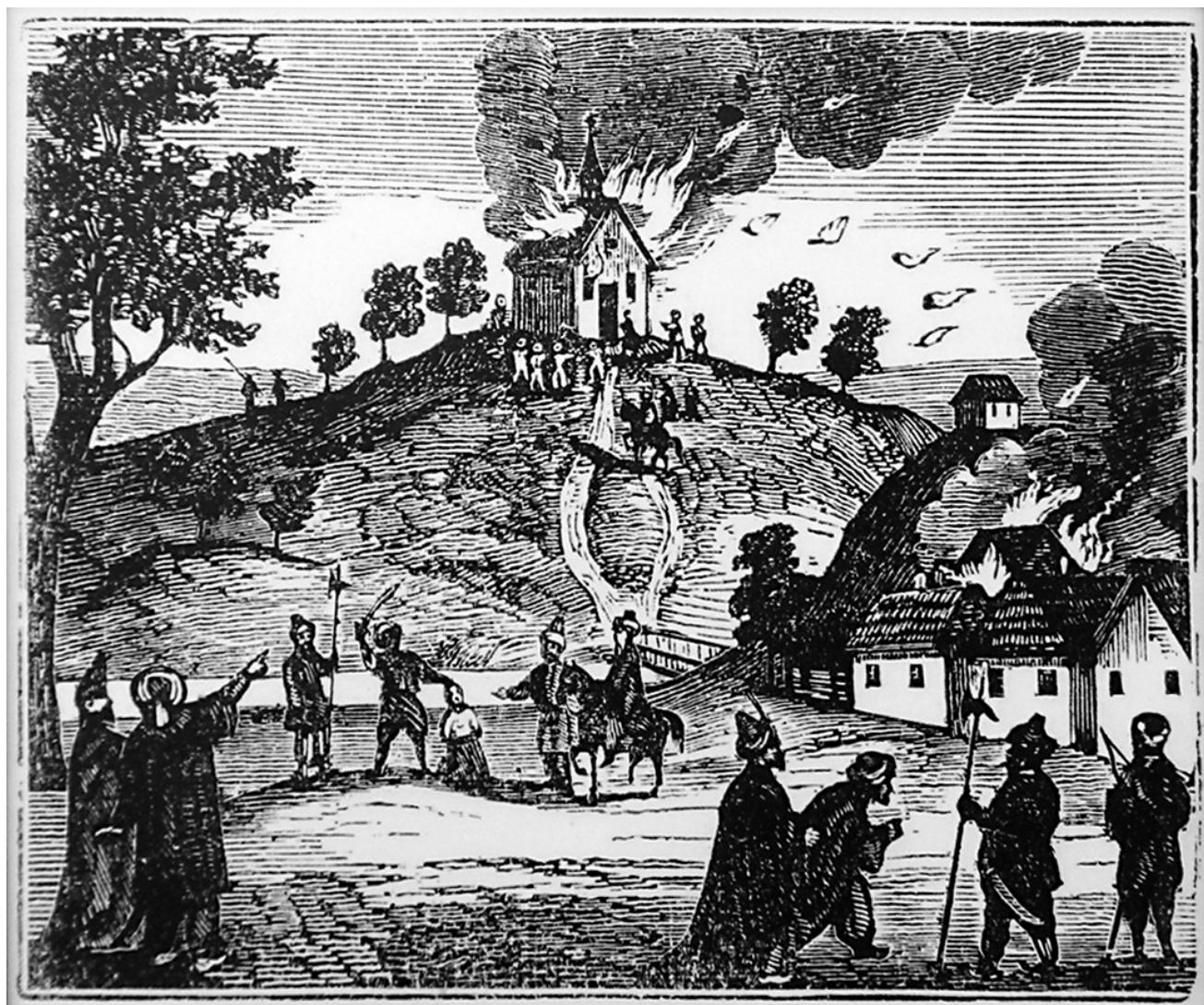


Fig. 1. Incendiul provocat de turci la Mănăstirea Maria Radna, jud Arad - 1780

și "Bamboo" cu participarea în majoritate de elevi și studenți, au fost descrise manifestări specifice și cunoscute în literatura de specialitate referitoare la panica din incendii. Au fost victimizați elevi, adolescenți și tineri. Studiile psihologice și sociografice din aceste catastrofe au confirmat cunoștințele clasice despre tulburările din situațiile de panică colectivă. Se impun măsuri de informare în care să se facă exerciții de panică provocată pentru evitarea situațiilor de dezinhibiție psihică cu agitație și provocarea de victime.

## CONCLUZII

Tulburările psihice din incendii ale copiilor, adolescentilor și adulților sunt amenințări destul de frecvente. Cele mai cunoscute sunt suferințele cu arsuri în catastrofe casnice. Frecvența incendiilor cu participări colective este semnalată în toate țările, iar în aceste situații tulburările psihice anxioase, fugile și panica nu se pot evita. Cunoscându-se simptomele panicii, deducem că instruirile și exercițiile preventive, ar putea controla victimizarea prin panica din incendii.

*Reproduceri din Muzeul Mănăstirii Radna jud. Arad  
Foto: C. Lupu*

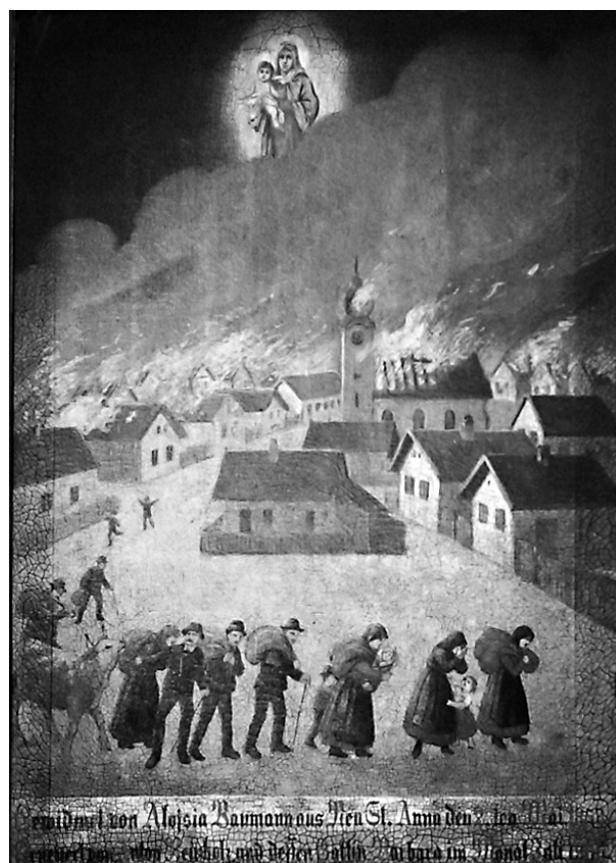


Fig. 2. Incendiul din Sântana, jud. Arad – 2 mai 1858  
Fuga locuitorilor adulți și copii

\*  
\* \*

The word PANIC derives from the god PAN in Greek mythology. This god had the power to provoke disorder, fear, disturbances among people with feelings of terror and anxieties. This means that such situations have been known since Antiquity. Along the centuries, new data were recorded about various disasters and multiple manifestations of panic. It has been found that human panic states, even in children and adolescents, are similar in various centuries. But in history, there are no reports of fire sufferings endured by adults and children with motor or psychic disabilities or injured persons with these disabilities becoming frequent victims through incineration. It is known that there have been many fires in asylums or hospitals with wooden pavilions.

Among the most famous fires in history, we mention that from Sodom and Gomorrah (Genesis V.1 - 9), the fire caused by Emperor Nero, who destroyed Rome in the year 64, the burning of the cities of Pompeii and Herculaneum in the year 79 due

to the eruption of Vesuvius, and so on. In our country, the fires of the 18th and 19th centuries in Targoviste, Bucharest, Brașov, Iași, Sântana are recorded. From the past and from recent news and descriptions, it is known that the indisputable victims of fires - produced by day or night - are infants and young children who can not react by leaving enclosed spaces

But, comparing the mental effects of catastrophes, it has been established that psychic disorders are very different according to the nature of disasters. The most destructive are the major floods, pandemics, earthquakes, hunger and war, in which the number of victims came to many thousands of deaths and millions of sufferers. But in the biggest fires there were no more than 1,000-2,000 victims. One of the most famous fires, in 1666, in London, had no victim; not even the "fire of curtains" at Napoleon's wedding in 1809. After the huge fire in the Bazaar at Charite in Paris on May 4, 1897 there were "only" 150 casualties, which

is relatively little for such a disaster. Then, the stereotype of collective panic was first discovered and described.

The current systematizations belong to the French researchers at the "Institut International du Feu", who described the stages of panic in large fires, incendiary bombings, pyrotechnic explosions, or gas leakage deflagrations.

Symptoms that have been selected as specific for mental disorders in fires are sudden loss of mental control and situation control, uncontrolled and dangerous spontaneous flight to larger exits or spaces, including accidents such as falls and crashes, burning of clothes and / or burning of unprotected surfaces of the skin (cleavage, undressed parts of the body), desperate shouts. Combustion gas poisoning produces cyanosis and choking, resulting in loss of consciousness. The disordered flights are dominated

by paroxysmal anxiety and death fear/ phobia - (tanatophobia) triggered by group panic.

The sabotage fire of April 7, 1990 on the SCANDINAVIEN STAR passenger ship triggered fear and panic with flights in many directions. In the fire, 159 people died. After this disaster, the Scandinavian countries set up the "Disaster Panic Research Center". They initiated conditions to prevent panic knowing that "anxiety, fear and panic are stronger than courage". In the recent fires in Bucharest from "Collective" and "Bamboo" clubs, with the participation of mostly students and other categories of youth, specific manifestations were described and known in the literature on panic from fires. Students, adolescents and young people have been victimized. The psychological and sociological studies of these catastrophes confirmed the classical knowledge about disorders in collective panic situations. Information

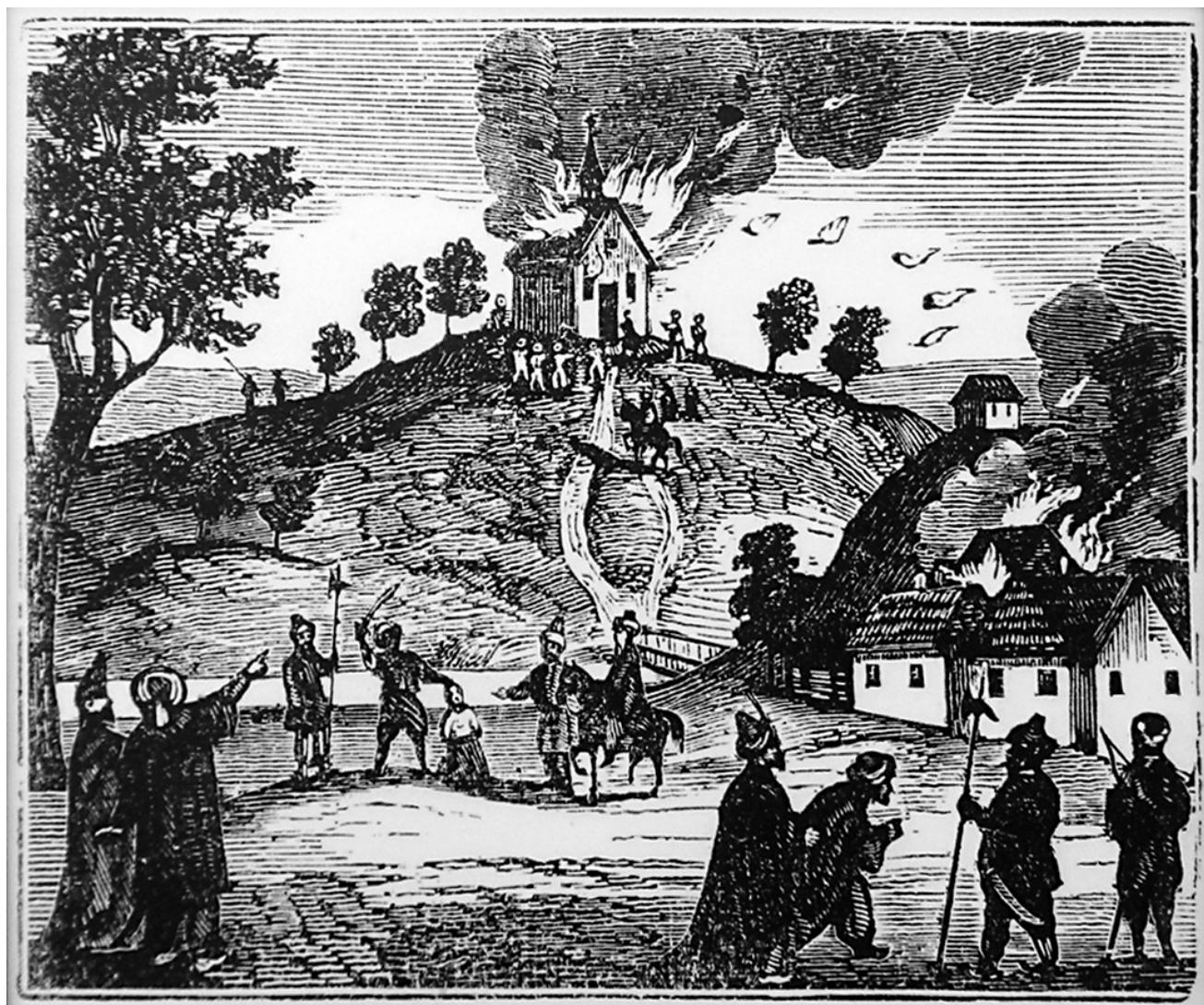


Fig. 1. The fire set by the Turks at Maria Radna Monastery, Arad County, 1780

measures are required to initiate drills in provoked panic to help prevention in situations of psychological dis-inhibition with agitation and resulting in victims

## CONCLUSIONS

Mental disorders of children, adolescents and adults due to fire disasters are rather frequent threats. The most well-known are the sufferings with burns in domestic catastrophes. The frequency of fires with collective participation is signalled in all countries, and in these instances the anxious psychic disorders, the running away and panic cannot be avoided. Knowing the symptoms of panic, we conclude that training and preventive exercises might control victimization through panic due to fires.

*Facsimiles from the Museum of Radna Monastery,*

*Arad County*

*Photography: C. Lupu*

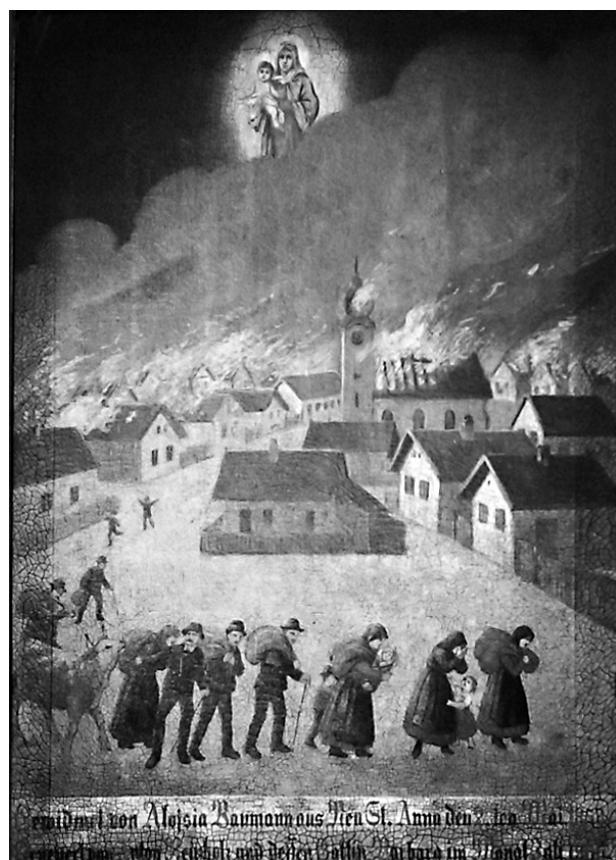


Fig. 2. Sântana fire, Arad County – 2<sup>nd</sup> of May, 1858 : The escape of adult and child residents

## BIBLIOGRAFIE / REFERENCES:

1. APA 2005: DSM V Washington DC si Bucharest
2. Baba S., Tamagushi H., and colab.; 1996; The great Hanshin Earthquake; Lancet 347
3. Bertrand G. et col.; 1996; Le praticien en situation de catastrophe; Entretien de Bichat; ESF
4. Berz G.; 1999; List of major natural disasters Earthquakes, Volcanoes, Incendies.20 (226-238)
5. Cohen R.F, Ahearn F.L.; Handbook for mental health care of disaster victims; Ed John Hopkins – Baltimore and London 1980
6. Douthan C.; 1983; Les comportements humain en catastrophe; Conv medic 2-3 (217-220)
7. Erikson E.; 1963; Jugend und Krise Ed. Klett; Stuttgart
8. Giel R.;1992; WHO action in emergencies, disasters and wars
9. Jensen Th.Fleming; Disaster with incendiary of Scadinavien Star, Copenhaga may 2006
10. Lupu C; 1993; Tulburări psihice la copii în condiții de catastrofe; Institutul pentru copil și familie București
11. Lupu C., D. Jurchescu; Contagiunea stărilor anxiomate, a stărilor de panică și a stărilor prelungite de panică la copii, adolescenți și adulți; Congres SNPCAR 2017; Cluj-Napoca
12. Mureșan P.; 1993; CIM ed a 10-a Reglementări privind clasificarea bolilor. Editura Medicală; București
13. NIMH-1981; Manual of Child Health Workers in Major Disasters; Ed National Institute of Mental Health of USA; Ed. NIMH Washington DC
14. Pierrot D.;1995; Le stress catastrophique et panique; Le Concours Medical 6
15. Rutter M.; 1989; Child psychiatric disasters in ICD 10
16. Vadastreanu L.G.; 1994; O lume mai bine informată în zonele de dezastre; Deceniul Internațional de Prevenire și Reducere a Efectelor Catastrofelor Naturale; Revista "A ști pentru a ajuta" CRR, CRD vol 5. Nr.2



**Al XVIII-lea Congres SNPCAR și a 40-a Conferință Națională de  
Neurologie-Psihiatrie și Profesiuni Asociate Copii și Adolescenti  
cu participare internațională**

*The 18<sup>th</sup> RSCANP Congress and the 40<sup>th</sup> National Conference  
of Child and Adolescent Neurology – Psychiatry and Associated  
Professions  
with International participation*



**27-30 septembrie 2017  
Cluj-Napoca, România  
Locație – Hotel Belvedere  
[www.snpcar.ro](http://www.snpcar.ro)**

# Tipare de identificare a emoțiilor la părintii copiilor cu tulburare de spectru autist

## Patterns of emotions identification in parents of children with autism spectrum disorders

**Cristina Gianina Anghel<sup>1</sup>, Liana Kobylinska<sup>2,3</sup>, Alexandru Michire<sup>4</sup>, Andrei Nicolae Vasilescu<sup>5</sup>, Cristina Maria Nedelcu<sup>1</sup>, Ilinca Mihailescu<sup>6</sup>, Victorita Tudosie<sup>6</sup>, Mirela Militaru<sup>2</sup>, Florina Rad<sup>1,6</sup>, Iuliana Dobrescu<sup>1,6</sup>**

### **REZUMAT**

**Introducere:** Recunoașterea emoțiilor în fenotipul tulburărilor de spectru autist este un subiect intens studiat, dar există puține studii care se adreseză valenței atribuite emoțiilor ambiguie la indivizii cu această patologie. Scopul acestui studiu a fost de a identifica diferențe în percepția emoțiilor la părintii copiilor cu tulburări de spectru autist în comparație cu părintii copiilor cu alte patologii. 136 participanți cu vârstă cuprinsă între 19 și 56 ani au fost inclusi în acest studiu, după semnarea consimțământului informat și obținerea aprobărilor etice locale. 14 dintre aceștia au copii diagnosticați cu tulburare de spectru autist (pASD), 16 au copii diagnosticați cu alte tulburări psihice (PPD-nASD), 36 au copii care nu au fost niciodată diagnosticați cu o tulburare psihică și 70 subiecți nu au avut niciodată copii (NC/CNP). Subiecții au fost expuși la o serie de fotografii cu actori ce imită diverse expresii faciale și au fost rugați să le atribuie acestora valențe și să recunoască emoțiile. Au fost identificate diferențe semnificative în recunoașterea expresiei faciale doar în cazul expresiei neutre ( $\chi^2(123,2) = 20.31$ ,  $p < 0.001$ ). Latența în atribuirea valenței diferitelor emoții a fost semnificativ diferită între cele două grupuri. Latențele în răspunsuri au variat în funcție de valențele atribuite fiecărei emoții, cum ar fi latența pentru emoțiile cărora le-au fost atribuite valențe pozitive a fost semnificativ mai mare pentru subiecții din grupul NC/CNP ( $Z=35407.5$ ,  $n_1$ (valență negativă) = 355,  $n_2$ (valență pozitivă) = 173,  $p=0.04$ ).

Bazându-ne pe rezultate, putem concluziona că părintii copiilor cu tulburări psihice pot interpreta diferit emoțiile faciale.

**Cuvinte cheie:** autism, emoții faciale, valență emoțională, recunoașterea emoției, psihiatria copilului și adolescentului.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Emotion recognition in the autistic spectrum disorder phenotype is a widely studied subject, however there are few studies that address the valence attributed to ambiguous emotions by individuals with this pathology. The aim of this study was to identify differences in emotion perception in parents of children with autism spectrum disorders in comparison with parents of children with other pathologies. 136 participants aged 19 to 56 years were included in this study, based on informed consent and with local ethical approval. 14 had children diagnosed with autism spectrum disorders (pASD), 16 had children diagnosed with other mental health pathologies (Ppd-nASD), 36 had children that have never been diagnosed with any mental health disorder and 70 subjects did not have children (NC/CNP). The subjects were exposed to a series of photographs of an actor mimicking various facial expressions and were asked to attribute valences to these and to recognize the emotions. There were significant differences in recognizing the expression only in the case of the neutral face, ( $\chi^2(123,2) = 20.31$ ,  $p < 0.001$ ). The latency in attributing a valence to certain emotions was significantly different between the groups. The response latencies have varied according to the valence attributed to each emotion, such as the latency for emotions that had been attributed positive valences was significantly higher for the subjects in the NC/CNP group ( $Z=35407.5$ ,  $n_1$ (negative valence) = 355,  $n_2$ (positive valence) = 173,  $p=0.04$ ). Based on these results, it may be concluded that parents of children with psychiatric disorders might interpret facial emotions differently.

**Keywords:** autism, facial emotions, emotional valence, emotion recognition, children and adolescents psychiatry.

1. Departamentul de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România
2. Centrul de Sănătate Mintală a Copilului și Adolescentului, Spitalul de Psihiatrie Titan "Dr. Constantin Gorgos", București, România
3. Departamentul de Fiziologie și Neuroștiințe Fundamentale, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România
4. Departamentul de Psihiatrie, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila", București, România
5. Departamentul de Psihiatrie și Psihoterapie, Institutul Central de Sănătate Mintală, Mannheim, Germania
6. Departamentul de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia", București, România

**Adresă de corespondență:**

Liana Kobylinska, e-mail: vnedescu@yahoo.com

1. Child and Adolescent Psychiatry Department, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania
2. Child and Adolescent Psychiatry Mental Health Center, "Dr. Constantin Gorgos" Titan Psychiatry Hospital, Bucharest, Romania
3. Physiology and Fundamental Neuroscience Department, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania
4. Psychiatry Department, "Dr. Carol Davila" Clinical Emergency Military Hospital, Bucharest, Romania
5. Department of Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute for Mental Health, Mannheim, Germany
6. Child and Adolescent Psychiatry Department, "Prof. Dr. Al. Obregia" Clinical Psychiatry Hospital, Bucharest, Romania

**Corresponding Author:**

Liana Kobylinska, e-mail: vnedescu@yahoo.com

## INTRODUCERE

De la teoriile epigenetice până la cele legate de mariajul asortativ [1], a fost acordată multă atenție investigării trăsăturilor specifice părinților copiilor cu tulburări de spectru ca posibili factori predictivi. [2, 3].

În 2001 și 2006 Baron-Cohen și echipa sa au publicat două articole [4, 5] care au arătat că mamele copiilor cu tulburări de spectru autist au un coeficient de empatizare scăzut (EQ), în timp ce tatii au prezentat un coeficient de sistematizare crescut (SQ). Această descoperire a devenit mai târziu numită ca teoria mariajului asortativ [6,7], făcând cunoscută astfel ideea că părinții copiilor cu tulburări de spectru autist prezintă fenotipuri specifice de comportament, fiind mai puțin predispuși la interacțiuni sociale extinse [8]. Aceste teorii au ridicat semne de întrebare privind influența educației versus cea a bagajului genetic [9] în dezvoltarea tulburărilor de spectru autist. Cu alte cuvinte, dacă părinții prezintă comportamente de atașament atipic în mica copilărie, este foarte posibil ca aceștia să aibă o influențare importantă a maturării corticale, în special dacă există o predispoziție genetică a copilului privind trăsăturile de spectru autist.

În plus, a fost recent raportat faptul că părinții copiilor cu tulburări de spectru autist au o dezvoltare mai lentă a abilităților legate de limbaj și o evoluție inegală a performanțelor în diferite domenii educaționale în anii de școală, ce se coreleză cu severitatea simptomelor copiilor acestora [10]. De asemenea, de la descrierea fenotipului tulburărilor de spectru autist de către Asperger și Kanner, s-a observat că rudele de gradul întâi ale copiilor cu tulburări de spectru autist prezintă pattern-uri particulare de interacțiune socială, cu o scădere a interesului față de relațiile sociale și cu un grad mai mare de retragere socială [11,12]. Aceasta a fost descris ca un fenotip autist extins [13]. Toate aceste observații au dus, de fapt, la mai multe întrebări decât răspunsuri: dacă fenotipul autistic extins a existat încă dinainte, de ce abia acum se înregistrează o creștere atât de mare a incidenței acestei patologii? Ce anume o determină? Ce s-ar întâmpla cu toți acei copii care sunt acum diagnosticati la o vîrstă foarte mică fără terapie? Este aceasta o consecință a pattern-urilor de parenting curente sau sunt responsabili alți factori de mediu? Toate aceste întrebări au fost abordate în diverse lucrări de cercetare dar rămân încă în dezbatere [14, 15].

În prezent, „standardul de aur” în tratamentul tulburărilor de spectru autist este terapia comporta-

mentală personalizată [16]. Totuși, doar intervenția psihoterapeutică nu este suficientă, fiind necesară o abordare comportamentală permanentă pentru familie [16]. În general, copii cu formele mai ușoare de tulburare de spectru autist, vor prezenta o îmbunătățire semnificativă în ariile cognitie și limbaj, la marea majoritate menținându-se dificultățile în interacțiunea socială în stadiile de dezvoltare ulterioare [17]. De aceea, este foarte important pentru părinți să devină sensibili la indicile emoționale pe care trebuie să le prezinte copiii acestora. În situația în care, ei însăși au dificultăți în perceperea emoțiilor, este crucial să se lucreze și cu acești părinți, pentru a obține rezultate optime în procesul de terapie al copiilor [18].

În acest context, scopul principal al studiului nostru a fost să verifice dacă părinții copiilor cu tulburări de spectru autist prezintă anumite dificultăți în recunoașterea expresiilor faciale și în atribuirea valențelor potrivite pentru acestea.

## MATERIAL ȘI METODE

O sută treizeci și șase de participanți cu vîrstă cuprinsă între 19 și 56 ani au fost incluși în acest studiu, după semnarea consimțământului informat și obținerea aprobării etice locale. Dintre aceștia, 14 (un tată) au avut copii diagnosticati cu tulburări de spectru autist, 16 (3 tată) au avut copii diagnosticati cu alte tulburări mintale, 36 (12 tată) au avut copii care nu au fost niciodată diagnosticati cu o tulburare mintală și 70 subiecți fără copii (25 bărbați).

Diagnosticul copiilor a fost stabilit în Departamentul de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie “Prof. Dr. Al. Obregia” din București, România, conform criteriilor ICD 10 și după aplicarea testelor coprespunzătoare.

Un actor calificat a fost fotografiat exprimând următoarele emoții: frică, furie, fericire, surprindere, dezgust, dispreț, tristețe și o expresie neutră, în concordanță cu Sistemul de codare al expresiilor faciale al lui Paul Ekman [19]. Un program personalizat a fost conceput în OpenSesame 3.1.2 [20], folosind fotografii. Testul a constat în două faze. În prima fază, subiecții au văzut imaginile, fiecare emoție pe rând rulând pe ecranul calculatorului. Au fost rugați să apese o anumită tastă dacă consideră emoția din imagine pozitivă și o altă tastă dacă o consideră negativă, cât mai repede posibil. Fotografiile s-au schimbat la apăsarea unei taste. Valoarea atribuită și latența în răspuns au fost înregistrate. În cea de-a doua parte

a experimentului, subiecții au fost rugați să aleagă emoția potrivită pentru fiecare fotografie dintr-o listă de emoții.

Toți subiecții care nu au reușit să completeze partea respectivă a testului din cauza unor erori tehnice (au apăsat tasta prea rapid sau au raportat că nu au acordat suficientă atenție imaginilor de pe ecran) au fost excluși din analiză. În total, 123 părinți au completat prima parte a testului (94 părinți ai copiilor fără patologie psihiatrică și adulții fără copii (NC/CNP), 15 părinți ai copiilor diagnosticați cu alte tulburări mintale (PD-nASD) și 14 părinți ai copiilor diagnosticați cu tulburare de spectru autist (ASD). Cea de-a doua parte a experimentului a fost completată cu success de 94 subiecți (66 NC/CNP, 15 PD-nASD, respectiv 13 ASD).

Datele au fost analizate folosind SPSS 22.0, respectiv Excel. Distribuția datelor a fost verificată folosind testul Shapiro-Wilk și teste parametrice au fost utilizate pentru  $p>0.05$ . Comparații post-hoc au fost utilizate pentru testarea multiplelor variabile pentru a determina diferențele specifice dintre cele două grupuri.

## REZULTATE

În prima parte a experimentului, majoritatea subiecților din grupul NC/CNP au recunoscut emoțiile în concordanță cu descrierea acestora din FACS. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între părinții cu copii neurotipici și adulții fără copii, așa că au fost considerați un singur grup în analizele ulterioare. Tabelul 1 prezintă procentul emoțiilor faciale recunoscute în fiecare grup.

Având în vedere faptul că inspecția vizuală a distribuției datelor în interiorul grupurilor sugerează că ar putea fi diferențe între subiecți din diferitele grupuri, testul binomial asociat a fost aplicat pentru a verifica nivelul de semnificație al acestor diferențe. S-au observat diferențe semnificative în recunoașterea expresiei faciale doar în cazul emoției neutre, ( $\chi^2(123,2) = 20.31$ ,  $p<0.001$ ), pentru că subiecții din grupul PD-nASD au avut o rată mai mică de recunoaștere a emoțiilor în comparație cu celelalte două grupuri

**Tabelul 2 – Rezultatele testului Kruskall-Wallis privind latențele în atribuirea unei valențe pentru fiecare emoție. Pentru fiecare testare, df=2, n=94. LpTD = latența răspunsului la părinții copiilor cu dezvoltare tipică, LpOP = latența răspunsului la părinții copiilor cu altă patologie psihiatrică, LpASD = latența răspunsului la părinții copiilor cu tulburări de spectru autist.**

emoție	p	$\chi^2$	rezultatele comparațiilor post-hoc
fericire	0.001	14.65	LpTD<LpASD ( $p=0.014$ ) LpTD<LpOP ( $p=0.007$ )
surprindere	0.001	13.67	LpTD<LpASD ( $p=0.023$ ) LpTD<LpOP ( $p=0.009$ )
frică	0.001	15.02	LpTD<LpASD ( $p=0.02$ ) LpTD<LpOP ( $p=0.004$ )
tristețe	0.001	15.31	LpTD<LpASD ( $p=0.015$ ) LpTD<LpOP ( $p=0.004$ )
neutră	0.001	13.9	LpTD<LpASD ( $p=0.026$ ) LpTD<LpOP ( $p=0.002$ )
dezgust	0.001	13.9	LpTD<LpASD ( $p=0.028$ ) LpTD<LpOP ( $p=0.006$ )
furie	0.001	14.06	LpTD<LpASD ( $p=0.024$ ) LpTD<LpOP ( $p=0.006$ )
dispreț	0.001	13.07	LpTD<LpASD ( $p=0.038$ ) LpTD<LpOP ( $p=0.008$ )

( $p<0.01$  în ambele cazuri) (figura 1).

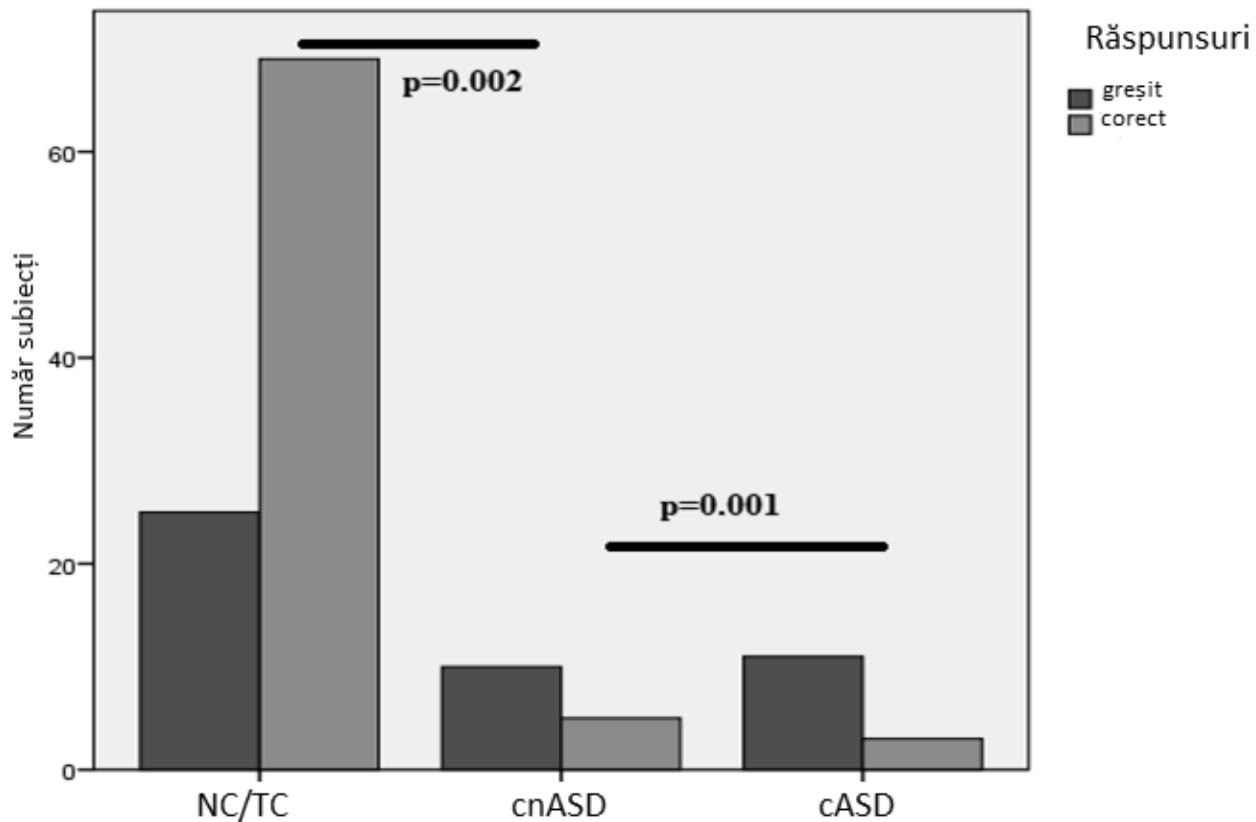
Latența în atribuirea valenței diferitelor emoții a fost semnificativ diferită între grupuri, verificată prin testul Kruskall-Wallis, cu comparații post-hoc utilizate (tabelul 2).

Variatiile în interiorul grupului între latențele în asocierea de valență a fost semnificativă în toate cele trei grupuri, acestea fiind verificate cu testul non-parametric Friedman ANOVA (pentru NC/CNP  $\chi^2(7, 66) = 397.59$ ,  $p<0.001$ , pentru pASD ( $\chi^2(7, 13) = 87.02$ ,  $p<0.001$ , pentru pPD-nASD ( $\chi^2(7, 15) = 102.95$ ,  $p<0.001$ ).

Latența în răspunsuri a variat în funcție de valență atribuită fiecărei emoții, ca de exemplu în cazul latenței pentru emoții cărora li s-au atribuit valențe pozitive, aceasta fiind semnificativ mai mare la subiecții din grupul NC/CNP ( $Z=35407.5$ ,  $n_1$ (valență negativă) = 355,  $n_2$ (valență pozitivă) = 173,  $p=0.04$ , latență me-

**Tabelul 1- Procentul emoțiilor faciale recunoscute de membrii fiecărui grup în concordanță cu definiția FACS**

%	Surprindere	Dezgust	Tristețe	Dispreț	Fericire	Frică	Neutră	Furie
NC/CNP	93.9	50.5	42.4	51.5	93.9	51.5	72.7	90.9
PD-nASD	80	60	26.7	26.7	93.3	40	33.3	73.3
ASD	92.9	64.3	50	50	92.9	50	21.4	78.6



**Figura 1.** Numărul de subiecți care au recunoscut corect/incorrect emoția de surprindere din fiecare grup

diană pentru emoțiile cu valență negativă = 3.9s, IQR = 2.8s, latență mediană pentru emoțiile cu valență pozitivă = 4.5s, IQR=3.7s). La subiecții din celelalte două grupuri nu au fost identificate variații în latență răspunsului în funcție de valență atribuită.

## CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Având în vedere aceste rezultate, poate fi concluzionat că părinții copiilor cu tulburări psihiatrice pot interpreta diferit emoțiile faciale. Acest aspect necesită cercetări ulterioare, având în vedere importanța educației în interpretarea expresiilor faciale. Un aspect remarcabil care a fost observat în rezultatele noastre este acela că în grupul părinților cu copii neurotipici/subiecți fără copii, latența răspunsului la cerințe a fost mai mare pentru imaginile percepute ca pozitive, în comparație cu cele percepute ca negative. Aceasta este un fenomen studiat în comportamentul uman, unde în loc de a evita stresul inducă de stimuli neplăcuți, tendința este de a minimiza expunerea la acesta, maximizând expunerea la stimuli plăcuți [21]. Interesant însă, este faptul că, părinții copiilor cu patologie psihiatrică, fie că vorbim despre tulburări de spectru autist sau alte patologii psihiatrice, nu au prezentat răspunsuri discriminative în grupul nostru de studiu. Acesta

poate fi explicat printr-o alterare a răspunsului la stres la acești părinți, aşa cum a fost descris anterior [22]. În plus, performanța la cerințe, măsurată prin viteza răspunsului a fost mai mare la subiecții fără copii/cu copii neurotipici în comparație cu celelalte două grupuri de studiu. Aceasta se poate datora, cel puțin parțial dificultăților percepute în recunoașterea expresiilor faciale, observându-se și prin diferențele semnificative în recunoaștere, în mod particular pentru emoțiile ambigue. În situațiile sociale, poate fi dificil pentru părinții acestor copii să răspundă adecvat sau să înțeleagă întrebări subtile, acesta fiind un aspect important de luat în considerare în abordările psihoterapeutice și în managementul cazului.

Aceste rezultate subliniază ideea că, pentru un rezultat pozitiv al terapiei comportamentale aplicată copiilor cu tulburări psihiatrice, în special celor cu tulburări neurodevelopmentale, o abordare sistemică ar trebui luată în considerare. În plus, pare să fie crucială asigurarea că interpretarea întrebărilor legate de emoții la care părinții acestor copii răspund este adecvată și în concordanță cu interpretarea standard.

Un alt aspect important de luat în considerare este acela al fenotipurilor subclinice ale părinților copiilor cu patologii psihiatrice, ceea ce ridică mai departe

întrebări privind intricarea educației cu natura plus educația mediului de dezvoltare al diverselor patologii psihiatrice. S-a dovedit deja că, caracteristicile fenotipale ale părinților copiilor cu tulburări de spectru autist pot influența rezultatele copiilor în terapie.

\*

\* \* \*

Concluzionăm prin sublinierea necesității urmăririi subiectului și abordării terapeutice sistemicе pentru patologiile de neurodezvoltare ale copiilor și adolescentilor.

From epigenetic theories to assortative mating [1], a lot of attention has gone into searching for specific traits in the parents of children with autism spectrum disorders as possible predicting factors [2, 3].

In 2001 and 2006 Baron-Cohen and his team published two articles [4, 5] that showed that the mothers of children with autism spectrum disorders had low empathization quotients (EQ), whereas the fathers had high systematization quotients (SQ). This discovery later became known as the theory of assortative mating [6,7], establishing the idea that the parents of children with autism spectrum disorders present, themselves, specific behavioral phenotypes, less prone to extensive social interactions [8]. These theories have raised a very interesting point regarding the influence of nurture versus nature [9] in the development of autism spectrum disorders. In other words, if the parents exhibit non-typical attachment behaviors in the early age, it is very likely for these to have an important influence of the cortical maturation, especially if the child has a genetic predisposition towards autistic traits.

Furthermore, it has been recently reported that parents of children with autism spectrum disorder had a slower development of language related skills and an uneven evolution of their performance in different educational domains in their school years, which correlated to the severity of their children's symptoms [10]. Also, since the description of the autistic phenotypes by Asperger and Kanner, it has been noted that the first degree relatives of children with autism spectrum disorders exhibit peculiar patterns of social interactions, with a decreased interest in social relationships and a higher degree of social withdrawal [11,12]. This has been described as a broader autistic phenotype [13]. All these observations have, in fact, led to more questions than answers: if the broader autistic phenotype existed before, why do we only now see such an increase in the incidence of the pathology? What determines it? What would

happen to all the children who are now diagnosed at a very young age without therapy? Is this a consequence of current parenting patterns or are there other environmental factors responsible? All these questions have been addressed in various research papers, however, they are still under debate [14,15].

Currently, the golden standard in the treatment of autism spectrum disorders is the personalized behavioral therapy [16]. Still, just the psychotherapy is not enough, this needs to be a permanent behavioral approach for the family [16]. In general, the children with the milder forms of ASD will make good progress on the cognitive and language domains, most of them maintaining difficulties in social interactions in further development stages [17]. This is why it is important for the parents to become sensitive to the emotional cues that they need to present to their children. If they, in themselves, have difficulties in perceiving emotions, it is crucial to work on these with the parents as well, for optimal results in the child's therapy process [18].

In this context, the main goal of our study was to verify whether the parents of children with ASD have more difficulties recognizing facial emotions and attributing appropriate valences to these.

## MATERIALS AND METHODS

One hundred thirty-six participants aged 19 to 56 years were included in this study, based on informed consent and with local ethical approval. Out of these, 14 (one father) had children diagnosed with autism spectrum disorders, 16 (3 fathers) had children diagnosed with other mental health pathologies, 36 (12 fathers) had children that have never been diagnosed with any mental health disorder and 70 subjects did not have children (25 males).

The children's diagnoses were established in the Child and Adolescent Department of the "Prof. Dr. Al. Obregia" Clinical Psychiatry Hospital in Bucharest, Romania, based on ICD10 criteria and appropriate diagnosis tests.

A trained actor was photographed while expressing the following emotions: fear, anger, happiness, surprise, disgust, contempt, sadness and a neutral face, according to Paul Ekman's Facial Action Coding System [19]. A custom program was designed in OpenSesame 3.1.2 [20], using the photos. The test consisted of two phases. In the first phase, the subjects saw the images, one emotion at a time, on a computer screen. They were asked to press one key if they found the emotion in the picture positive, and another key if they found it negative, as fast as possible. The photos changed on key press. The attributed value and the latency of response were recorded. In the second part of the experiment, the subjects were asked to pick the suitable emotion for each photograph from a list.

All the subjects that failed to complete the respective part of the test due to technical errors (they pressed the keys too fast, or had reported that they were not paying sufficient attention to the images on screen) were excluded from the analysis. In the end, 123 parents completed the first part of the task (94 parents of children without pathology and adults without children (NC/CNP), 15 parents of children with non-ASD psychiatric diagnoses (PD-nASD) and 14 parents of children with ASD (ASD)). The second part of the experiment was successfully completed by 94 subjects (66 NC/CNP, 15 PD-nASD, respectively 13 ASD).

The data were analyzed using SPSS 22.0, respectively Excel. The distribution of the data was checked using the Shapiro-Wilk test, and parametric tests were used for  $p > 0.05$ . Post-hoc comparisons were employed for multiple variables testing in order to determine the specific differences between each two groups.

## RESULTS

In the first part of the experiment, most of the subjects in the NC/CNP group recognized the emotions in accordance to their description from FACS. There were no significant differences between the parents with neurotypical children and the adults without children, so they were considered as a single group

**Table 2 – The results of Kruskall-Wallis testing of the latencies of attributing a valence to each emotion. For each test run, df=2, n=94. LpTD = latency of response in parents of children with typical development, LpOP = latency of response in parents of children with other pathologies, LpASD = latency of response in parents of children with autism spectrum disorders.**

emotion	p	$\chi^2$	post-hoc comparison results
happiness	0.001	14.65	LpTD < LpASD ( $p=0.014$ ) LpTD < LpOP ( $p=0.007$ )
surprise	0.001	13.67	LpTD < LpASD ( $p=0.023$ ) LpTD < LpOP ( $p=0.009$ )
fear	0.001	15.02	LpTD < LpASD ( $p=0.02$ ) LpTD < LpOP ( $p=0.004$ )
sadness	0.001	15.31	LpTD < LpASD ( $p=0.015$ ) LpTD < LpOP ( $p=0.004$ )
neutral	0.001	13.9	LpTD < LpASD ( $p=0.026$ ) LpTD < LpOP ( $p=0.002$ )
disgust	0.001	13.9	LpTD < LpASD ( $p=0.028$ ) LpTD < LpOP ( $p=0.006$ )
anger	0.001	14.06	LpTD < LpASD ( $p=0.024$ ) LpTD < LpOP ( $p=0.006$ )
contempt	0.001	13.07	LpTD < LpASD ( $p=0.038$ ) LpTD < LpOP ( $p=0.008$ )

for further analysis. Table 1 presents the percentage of recognized facial emotions in each group.

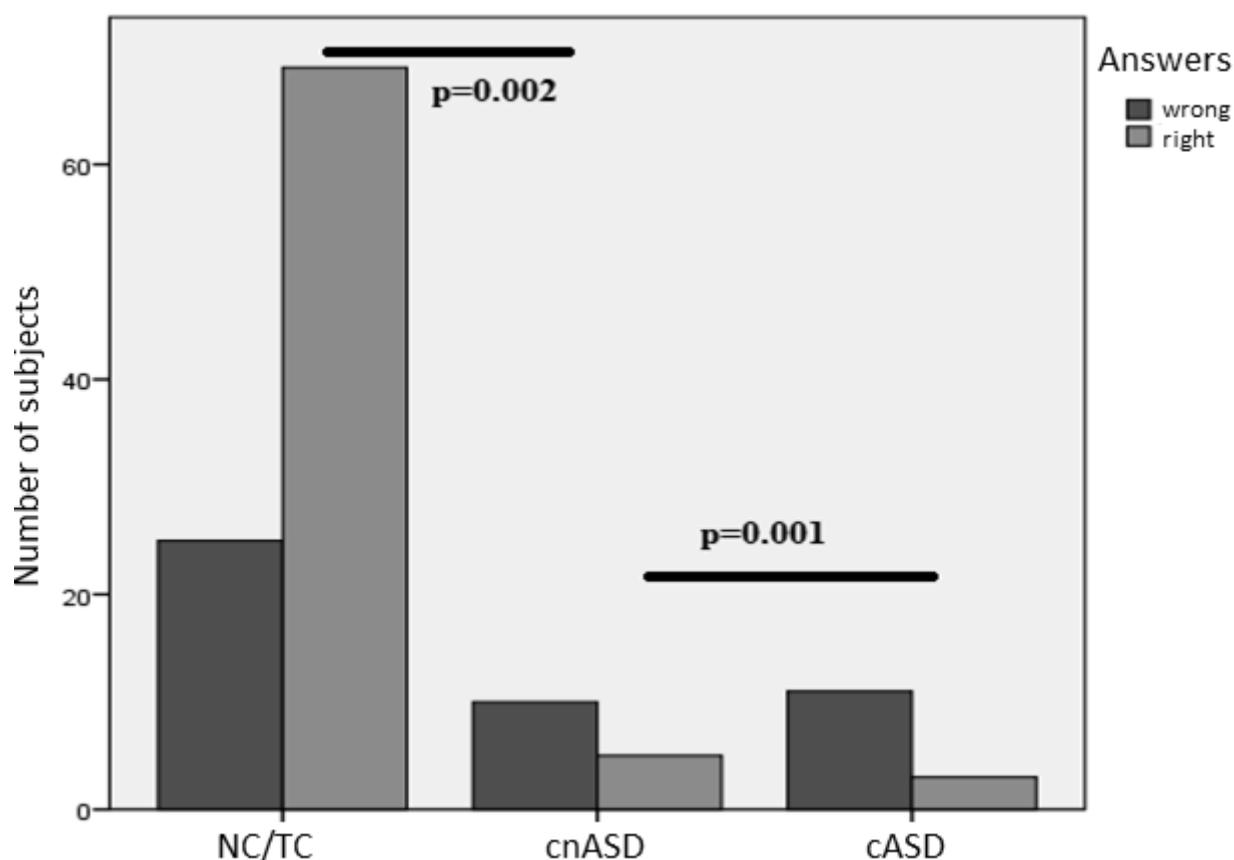
Given the fact that the visual inspection of the distribution of the data within the groups suggests that there might be differences between the subjects in the different groups, paired binomial testing was applied to check the significance level of these differences. There were significant differences in recognizing the expression only in the case of the neutral face, ( $\chi^2(123,2) = 20.31, p < 0.001$ ), because the subjects in the PD-nASD group had a lower rate of emotion recognition when compared to the other two groups ( $p < 0.01$  in both cases) (figure 1)

The latency in attributing a valence to certain emotions was significantly different between the groups, as verified by the Kruskall-Wallis test, with post-hoc paired comparisons (table 2).

The within group variation between the latencies in emotion valence appropriation was significant in all three groups, as verified by Friedman's non-para-

**Table 1 - The percentage of emotions recognized by the members of each group in accordance to the FACS definition**

%	Surprise	Disgust	Sadness	Contempt	Happiness	Fear	Neutral	Anger
NC/CNP	93.9	50.5	42.4	51.5	93.9	51.5	72.7	90.9
PD-nASD	80	60	26.7	26.7	93.3	40	33.3	73.3
ASD	92.9	64.3	50	50	92.9	50	21.4	78.6



**Figure 1.** The number of subjects that have correctly/incorrectly recognized the emotion of surprise in each group.

metric ANOVA test (for NC/CNP  $\chi^2(7, 66) = 397.59$ ,  $p < 0.001$ , for pASD ( $\chi^2(7, 13) = 87.02$ ,  $p < 0.001$ , for pPD-nASD ( $\chi^2(7, 15) = 102.95$ ,  $p < 0.001$ ).

The response latencies have varied according to the valence attributed to each emotion, such as the latency for emotions that had been attributed positive valences was significantly higher for the subjects in the NC/CNP group ( $Z = 35407.5$ ,  $n_1$ (negative valence) = 355,  $n_2$ (positive valence) = 173,  $p = 0.04$ , median latency for emotions with negative valence = 3.9s, IQR = 2.8s, median latency for emotions with positive valence = 4.5s, IQR = 3.7s). The subjects in the other two groups there were no identifiable variations in response latency according to valence.

## CONCLUSIONS AND DISCUSSION

Based on these results, it may be concluded that parents of children with psychiatric disorders might interpret facial emotions differently. This needs to be further investigated, given the importance of education in interpreting facial expressions. One remarkable aspect that has been revealed by our results is that in the group of parents with neurotypical children/ subjects with no children, the latency

of response to the task was higher for the pictures perceived as positive, than for those perceived as negative. This is a studied phenomenon in human behavior, where, in order to avoid the stress induced by non-pleasant stimuli, one tends to minimize the exposure to it, whereas maximizing the exposure to pleasant factors [21]. Interestingly, the parents of children with psychiatric pathologies, be they ASD, or other pathologies, have not exhibited this discriminative response in our study group. This may be due to an altered stress response in these parents, as previously described [22]. Moreover, the task performance, as measured in the response speed was higher in for the subjects with no children/with neurotypical children than in the other two study groups. This may be, at least, partly due to the perceived difficulties in recognizing the facial emotions, as hinted by the significant differences in recognition, particularly for the ambiguous emotions. In social situations, this may make it difficult for the parents of these children to respond accurately, or to understand subtle cues, and this is an important aspect to consider in terms of the psychotherapeutic approach and case management.

These results substantiate the idea that, for a positive outcome of behavioral therapy in children with psychiatric disorders, especially those with neurodevelopmental disorders, a systemic approach should be considered. Moreover, it seems of the utmost importance to make sure that the interpretation of the emotional cues to which the parents of these children respond is accurate and in accordance with the standard interpretation.

Another important aspect to be considered is that of the subclinical phenotypes in parents of chil-

dren with psychiatric disorders, which further raises the question of the intricate issue of the nature plus nurture background in the development of various psychiatric disorders. It has already been proven that the phenotypical characteristics of parents of children with autism spectrum disorders can influence the child's outcome in therapy.

We conclude by emphasizing the need to pursue the subject and the need for a systemic therapeutic approach for the neurodevelopmental pathologies in children and adolescents.

## BIBLIOGRAFIE / REFERENCES

1. Duwekot J, van der Ende J, Constantino JN, Verhulst FC, Greaves-Lord K. Symptoms of autism spectrum disorder and anxiety: shared familial transmission and cross-assortative mating. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016 Jun;57(6):759-769
2. Page J, Constantino JN, Zambrana K, Martin E, Tunc I, Zhang Y, Abbacchi A, Messinger D. Quantitative autistic trait measurements index background genetic risk for ASD in Hispanic families. *Mol Autism*. 2016 Sep 6;7(1):39. doi: 10.1186/s13229-016-0100-1.
3. Sucksmith E, Allison C, Baron-Cohen S, Chakrabarti B, Hoekstra RA. Empathy and emotion recognition in people with autism, first-degree relatives, and controls. *Neuropsychologia*. 2013 Jan;51(1):98-105.
4. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord*. 2001 Feb;31(1):5-17. Erratum in: *J Autism Dev Disord* 2001 Dec;31(6):603
5. Wheelwright S, Baron-Cohen S, Goldenfeld N, Delaney J, Fine D, Smith R, Weil L, Wakabayashi A. Predicting Autism Spectrum Quotient (AQ) from the Systemizing Quotient-Revised (SQ-R) and Empathy Quotient (EQ). *Brain Res*. 2006 Mar 24;1079(1):47-56.
6. Baron-Cohen S. Two new theories of autism: hyper-systemizing and assortative mating. *Arch Dis Child*. 2006 Jan;91(1):2-5.
7. Baron-Cohen S. The hyper-systemizing, assortative mating theory of autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jul;30(5):865-872.
8. De la Marche W, Noens I, Kuppens S, Spilt JL, Boets B, Steyaert J. Measuring quantitative autism traits in families: informant effect or intergenerational transmission? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Apr;24(4):385-395
9. Rutter M. Developmental psychopathology: a paradigm shift or just a relabeling? *Dev Psychopathol*. 2013 Nov;25(4 Pt 2):1201-13
10. Losh M, Martin GE, Lee M, Klusek J, Sideris J, Barron S, Wasink T. Developmental Markers of Genetic Liability to Autism in Parents: A Longitudinal, Multigenerational Study. *J Autism Dev Disord*. 2017 Mar;47(3):834-845
11. Kadak MT, Demirel OF, Yavuz M, Demir T. Recognition of emotional facial expressions and broad autism phenotype in parents of children diagnosed with autistic spectrum disorder. *Compr Psychiatry*. 2014 Jul;55(5):1146-1151.
12. Sucksmith E, Allison C, Baron-Cohen S, Chakrabarti B, Hoekstra RA. Empathy and emotion recognition in people with autism, first-degree relatives, and controls. *Neuropsychologia*. 2013 Jan;51(1):98-105,
13. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S. Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry*. 1997 Feb;154(2):185-190.
14. Hasegawa C, Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munehisa T, Nakatani H, Higashida H, Asada M, Oi M, Minabe Y. Broader autism phenotype in mothers predicts social responsiveness in young children with autism spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Mar;69(3):136-144.
15. Billeci L, Calderoni S, Conti E, Gesi C, Carmassi C, Dell'Osso L, Cioni G, Muratori F, Guzzetta A. The Broad Autism (Endo) Phenotype: Neurostructural and Neurofunctional Correlates in Parents of Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Front Neurosci*. 2016 Jul 22;10:346.
16. Nalin Payakachat, J Mick Tilford, Erica Kovacs, Karen Kuhlthau. Autism spectrum disorders: a review of measures for clinical, health services and cost-effectiveness applications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012 Aug; 12(4): 485-503.
17. Stephen Camarata. Early identification and early intervention in autism spectrum disorders: Accurate and effective? *International Journal of Speech-Language Pathology*, 2014; 16(1): 1-10.
18. Barbaresi WJ, Katusic SK, Voigt RG. Autism: a review of the state of the science for pediatric primary health care clinicians. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(11):1167-1175.
19. Paul Ekman-The Facial Action Coding System (FACS): CD-based Facial Expression Manual
20. <http://osdoc.cogsci.nl/> (accesed in September, 2016)
21. Calvo MG, Avero P. Reaction time normative data for the IAPS as a function of display time, gender, and picture content. *Behav Res Methods*. 2009 Feb;41(1):184-191
22. De Andrés-García S, Moya-Albiol L, González-Bono E. Salivary cortisol and immunoglobulin A: responses to stress as predictors of health complaints reported by caregivers of offspring with autistic spectrum disorder. *Horm Behav*. 2012 Sep;62(4):464-474.

# Metode predictive de apreciere a riscului apariției leziunilor cerebrale perinatale cu rol în formarea prognosticului tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central

## Predictive methods for the assessment of the risk of the appearance of perinatal cerebral lesions in the formation of prognostics of residual disorders in the central nervous system

Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>, Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Cornelia Calcii<sup>1,2</sup>, Nadejda Lupușor<sup>1,2</sup>, Nineli Revenco<sup>1,2</sup>

### REZUMAT

**Introducere:** Consecințele LCP în majoritatea cazurilor sunt influențate de diagnosticul întârziat și de ineficiența tratamentului timpuriu. Cercetările curente din domeniul neuroștiințelor sunt direcționate spre identificarea modelelor care vor preveni afectarea și moartea celulelor nervoase condiționată de diversi factori patologici. **Scopul studiului:** evidențierea variabilelor etiologice, manifestărilor clinice precoce, modelelor imagistice, electrofuncționale și imunologice la copiii cu LCP, sugestive pentru formarea prognosticului afecțiunilor reziduale ale SNC. **Metodologia cercetării:** Au fost cercetați 1036 de copii născuți la termen reparația în felul următor: 422 copii cu LCP de gradul I, 310 copii cu LCP de gradul II, 304 copii cu LCP de gradul III. Toți copiii au fost urmăriți de la 1-3 până la 60 (48±12) luni. A fost efectuat examenul electroencefalografic și imagistic, examenul factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) prin metoda imunoenzimatică ELIZA. Pentru analiza statistică a datelor obținute au fost utilizate programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc) și EXCEL. **Rezultate obținute:** Simptomele cele mai frecvente sugestive pentru LCP s-au întâlnit în loturile copiilor cu LCP de gradul II și III. Colectarea anamnezei a permis evidențierea a 38 factori de risc responsabili de LCP. Analiza prin metoda regresiei logistice a permis să sumarizăm 5 factori cu risc major ce au influențat dezvoltarea LCP și să calculăm probabilitatea evoluției acestora spre AR. A fost găsită o asociere între anamneza perinatală observată la naștere și riscul dezvoltării AR majore (RR >3,3; 95<sub>CI</sub> 3,35-4,37). Probabilitatea dezvoltării AR și riscul invalidității au fost apreciate pe baza unor criterii definite: aspecte imagistice, electrofiziologice și nivelurile serice scăzute ale BDNF ( $r_{xy} = -0,918$ ) și CNTF ( $r_{xy} = -0,921$ ) la vîrstă de 1-3 luni. **Concluzii:** A fost atestată o legătură directă puternică între gradul de afectare a SNC la naștere și severitatea tulburărilor neuropsihice în perioada de recuperare ( $r_{xy} = 0,899$ , mY=0,05<sup>1</sup>). Analiza matematică permite, în funcție de variabilele individuale prezente, să se aprecieze probabilitatea și riscul apariției AR ale SNC. Riscul relativ (RR) al sechelor neurologice poate fi prezentat prin următorii indici, în leziunile cerebrale de gradul: I – risc redus (RR=1,28-1,61); II – risc mediu (RR=1,7-2,5), III – risc major (RR=>2,5). Corelațiile dintre modificările structurilor cerebrale, anomalii elecroencefalografice și nivelurile serice scăzute ale BDNF și CNTF confirmă riscul invalidității neuropsihice severe.

**Cuvinte cheie:** leziuni cerebrale perinatale (LCP), afecțiuni reziduale (AR), hipoxic ischemic (HI), paralizie cerebrală (PC), epilepsie (EP), factori neurotrofici (FN)

### SUMMARY

**Introduction:** The consequences of PCL, in the most cases, are influenced by delayed diagnosis and early treatment ineffectiveness. Current research in neuroscience is geared towards identifying patterns that will prevent nerve cell damage and death by various pathological factors. **Scope of the study:** to highlight etiological variables, primary clinical manifestations, imagistic, electro-functional and immunological models in children with PCL, suggestive for the prognosis of residual CNS disorders. **Methodology of research:** 1036 children born in term, were distributed as follows: 422 children with 1st degree PCL, 310 children with PCL grade II, 304 children with PCL grade III. All children were monitored from 1-3 to 60 (48±12) months. The electroencephalographic and imaging examination was performed, the neurotrophic factor (BDNF and CNTF) examination by the ELIZA immunoenzymatic method. Statistica 7.0 (Statsoft Inc) and EXCEL were used in the statistical analysis of the obtained data. **Obtained results:** The most common symptoms suggestive of PCL have been found in groups of children with PCL IH grade II and III. Collection of the anamnesis allowed to highlight 38 risk factors responsible for PCL. The logistic regression analysis allowed us to summarize 5 major risk factors that influenced the development of PCL and calculate the probability of their progression to RD. An association was found between the perinatal anamnesis observed at birth and the risk of developing major RD (RR> 3.3; 95<sub>CI</sub> 3.35-4.37). The probability of RD development and disability risk was assessed on the basis of defined criteria: imagistic, electrophysiological and the low serum levels of BDNF ( $r_{xy} = -0.918$ ) and CNTF ( $r_{xy} = -0.921$ ) at 1-3 months of age. **Conclusions:** A strong direct relationship was found between the degree of CNS involvement at birth and the severity of neuropsychiatric disorders during recovery ( $r_{xy} = 0.899$ , mY =0,05<sup>1</sup>). The mathematical analysis allows, depending on the individual variables present, to assess the likelihood and risk of occurrence of RD of the CNS. The relative risk (RR) of neurological sequelae can be presented by the following indices in cerebral lesions of grade I: low risk (RR = 1.28-1.61); II - medium risk (RR = 1.7-2.5), III - major risk (RR => 2.5). Correlations changes in the brain structures, electroencephalographic anomalies and the low serum levels of BDNF and CNTF, confirm the risk of severe neuropsychiatric disability.

**Keywords:** Perinatal cerebral lesions (PCL), residual disorder (RD), hypoxic ischemic (IH), cerebral palsy (CP), epilepsy (EP)

1. Departamentul Pediatrie, Clinica de Neurologie Pediatrică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”

2. IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Adresă de corespondență:

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

1. Department of Pediatrics, Clinic of Child's Neurology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu", Chisinau, Republic of Moldova

2. PMI Institute of Mother and Child

Coresponding Author:

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

**Introducere:** Complicațiile din partea SNC, cum sunt leziunea hipoxic-ischemică, deseori sunt responsabile de declinul în neurodezvoltare. Mai mulți autori consideră că aceasta se produce, în cea mai mare parte, antepartum sau intrapartum [1, 2]. Sub 36% dintre decesele înregistrate la copiii sub cinci ani au loc în perioada neonatală și sunt provocate de naștere prematură, asfixie la naștere și infecții. Unii autori remarcă că accidentele vasculare (AVC) ischemice sunt unele dintre cele mai frecvente complicații ale hipoxiei și ischemiei în prima săptămână de viață [1]. Autorii unui ghid canadian privind problemele AVC consideră că, deși rezultatele neurodezvoltării sunt anormale, deseori cauza acestora rămâne neclară și trebuie căutată în perioada perinatală [2, 3].

Leziunile cerebrale perinatale (LCP) pot influența în mod negativ dezvoltarea neuropsihomotorie ulterioară a copilului având implicații medico-sociale și economice severe. Gravitatea procesului lezional la naștere, precum și rapiditatea și corectitudinea manevrelor terapeutice efectuate sunt decisive pentru prognostic. Consecințele LCP variază de la 20-40 până la 60% dintre copiii care supraviețuiesc unui prejudiciu al creierului. Mai multe studii relatează că consecințele hipoxiei variază de la deficite comportamentale ușoare până la afectiuni severe, retard mental și/sau paralizie cerebrală (PC) și epilepsie (EP) [4]. În ultimii ani, numeroase studii urmăresc scopul de a găsi modalitățile de prevenire, de diagnostic timpuriu și de tratament neuroprotector al leziunilor cerebrale [5-8]. Se depun eforturi susținute pentru înțelegerea mecanismelor patogenetice care stau la baza patologiilor reziduale (PR) ale SNC [9-13]. Unii autori susțin că, în ciuda unui management adecvat al encefalopatiei neonatale (EN) hipoxic-ischemice, multe asfixii perinatale nu pot fi prevenite [14].

Consecințele LCP în majoritatea cazurilor sunt influențate de diagnosticul întârziat și de neficiența tratamentului administrat timpuriu. Cercetările curente din domeniul neuroștiințelor sunt direcționate spre identificarea modelelor care vor preveni afectarea și moartea celulelor nervoase condiționată de diversi factori patologici. În pofida cercetărilor realizate în

ultimele două decenii, nu sunt stipulate clar metodele de preventie a LCP.

**Scopul studiului:** cercetarea factorilor de risc, printre care evidențierea variabilelor etiologice, a manifestărilor clinice și paraclinice precoce, care intrunesc modele sugestive pentru formarea prognosticului afecțiunilor reziduale ale SNC la copiii cu leziuni cerebrale perinatale.

**Metodologia cercetării:** au fost supravegheati 1036 ( $L_0$ ) copii născuți la termen, care au suportat encefalopatie neonatală (EN) hipoxic-ischemică, repartizați în funcție de gradul de severitate a leziunii cerebrale perinatale (LCP) în felul următor: 422 copii – gradul I ( $L_{1A}$ ); 310 – gradul II ( $L_{1B}$ ); 304 – gradul III ( $L_{1C}$ ). Lotul martor ( $L_0$ ) – 344 copii „convențional sănătos”. Toți copiii au fost urmăriți de la 1-3 până la 60 (48±12) luni (tabelul 1).

Toate cazurile au fost evaluate prin examenul anamnestic, clinic, electroencefalografic și imagistic. Pentru elucidarea particularităților patogenetice și de prognostic al LCP, într-un lot de 100 de copii selecați din lotul de bază (25 – gradul I, 25 – gradul II, 25 – gradul III și 25 – „convențional sănătos”), la vârstele de 1-3 luni, au fost evaluate concentrațiile serice ale factorului neurotrofic derivat din creier (BDNF) și ale factorului neurotrofic ciliar (CNTF), prin metoda imunoenzimatică ELIZA. A fost aplicat setul de programe statistice SPSS v1.8, QUANTO v1.2, Review Manager (RevMan) v5.1, GMDR software Beta 0.9, cu utilizarea următoarelor metode: media aritmetică, eroarea standard, frecvența relativă, coeficientul de corelație, testul Student, testul  $\chi^2$  (chi pătrat), testul ANOVA, testul Mann-Whitney, regresia logistică.

Rezultatele regresiei logistice modelează relația dintre o mulțime de variabile independente și o variabilă dependență dihotomică (tabelul 2).

Probabilitatea evenimentului pentru fiecare subiect din studiu poate fi calculată prin următoarea formulă:

$$P = \frac{e^y}{1+e^y}, \text{ unde } e \text{ este o constantă matematică} = 2,72.$$

*Exemplu:* cazul în care toate variabilele sunt positive obținem următoarea ecuație de prognostic:

**Tabelul 1. Repartitia copiilor în loturile de studiu în funcție de gradul de severitate a LCP, în baza datelor retrospective (abs., %)**

Grupuri de studiu							
$L_0$ (n=334)		$L_{1A}$ (n=422)		$L_{1B}$ (n=310)		$L_{1C}$ (n=304)	
Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)
334	24,4% (95 <sub>CI</sub> 22,13-26,67)	422	30,8% (95 <sub>CI</sub> 28,35-33,25)	310	22,6% (95 <sub>CI</sub> 20,39-24,21)	304	22,2% (95 <sub>CI</sub> 20,01-24,39)

Tabelul 2. Descrierea regresiei logistice

Variabila	Coeficientul ( $\beta$ )	ES	Criteriul Wald ( $\chi^2$ )	p	OR	95 <sub>CI</sub>
Hipoxie intrauterină	1,633	0,375	18,941	0,000	5,118	2,453-10,678
Patologiile cordonului ombilical	0,997	0,365	7,485	0,006	2,711	1,327-5,538
Evoluția patologică a sarcinii (iminentă de avort, toxicoză gravidiacă)	1,377	0,476	8,382	0,004	3,963	1,560-10,068
Patologiile placentei și ale membranelor	2,150	0,404	28,327	0,000	8,588	3,890-18,959
Asfixie în naștere	2,121	0,237	9,538	0,003	1,143	0,542-3,176
Constantă	-2,346	3,955	0,352			

$$Y = -2,346 + (1,633 \times 1) + (0,997 \times 1) + (1,377 \times 1) + (2,15 \times 1) + (2,121 \times 1) = 5,932$$

$$P = \frac{2,72^{5,932}}{1+2,72^{5,932}} = 0,997$$

Probabilitatea dezvoltării PR în acest caz este de 0,997 sau 99,7%.

**Explicație:** copilul la care sunt prezenti toți factorii de risc are o probabilitate de dezvoltare a bolii de 0,997 (99,7%).

Un alt exemplu, cazul în care copilul a prezentat doar primele 4 criterii de prognostic (fără asfixie), obținem următoarea ecuație:

$$Y = -2,346 + (1,633 \times 1) + (0,997 \times 1) + (1,377 \times 1) + (2,15 \times 1) + (2,121 \times 0) = 3,811$$

$$P = \frac{2,72^{3,811}}{1+2,72^{3,811}} = 0,978$$

Probabilitatea dezvoltării PR la acest copil este de 0,978 sau 97,8%.

Cazul în care a fost prezentă hipoxia intrauterină și evoluția patologică a sarcinii, obținem următoarea ecuație:

$$Y = -2,346 + (1,633 \times 1) + (0,997 \times 0) + (1,377 \times 1) + (2,15 \times 0) + (2,121 \times 0) = 0,664$$

$$P = \frac{2,72^{0,664}}{1+2,72^{0,664}} = 0,660$$

Probabilitatea dezvoltării PR la acest copil este de 0,660 sau 66,0%.

Astfel, în funcție de numărul variabilelor prezente, putem calcula riscul dezvoltării PR la copil.

**Rezultate obținute.** Starea de sănătate a părinților până la conceperea fătului, îndeosebi cea a mamei, este importantă pentru sănătatea viitorilor copii. În studiu s-au autoapreciat drept sănătoase 1249 (91,2%; 95<sub>CI</sub> 90,43-91,97) femei din cei 1370 copii urmăriți, cea

mai mare pondere fiind printre mamele copiilor din L<sub>0</sub> – 317 (94,9%; 95<sub>CI</sub> 93,7-96,1), iar cea mai mică printre mamele copiilor din L<sub>1C</sub> – 258 (84,9%; 95<sub>CI</sub> 82,84-86,96) femei ( $\chi^2=22,0$ , gl=3,  $p<0,001$ ) (tabelul 3).

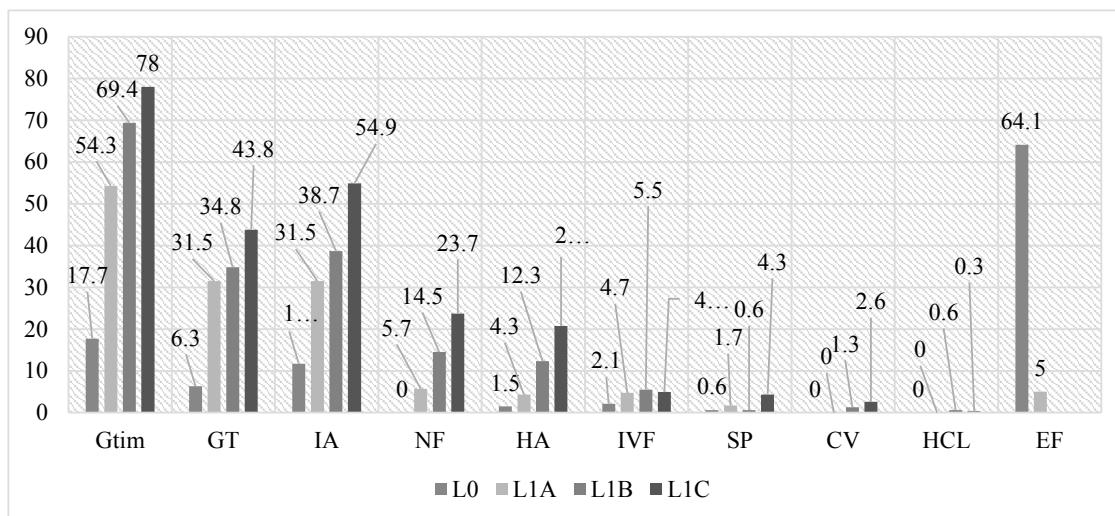
Cele mai multe probleme de sănătate în timpul sarcinii le-au avut mamele din L<sub>1C</sub> – 228 (75,0%; 95<sub>CI</sub> 72,52-77,48), după care au urmat mamele din L<sub>1B</sub> – 197 (63,5%; 95<sub>CI</sub> 60,77-66,23), apoi cele din L<sub>1A</sub> – 246 (58,3%; 95<sub>CI</sub> 55,9-60,7) cazuri. Mamele din L<sub>0</sub> au fost convențional sănătoase, 51 (15,3%; 95<sub>CI</sub> 13,3-17,3) au prezentat anemie de gradul I, iar 25 (7,5%; 95<sub>CI</sub> 6,1-8,9) – pielonefrită.

Sarcina a avut o evoluție fiziologică la 235 (17,2%; 95<sub>CI</sub> 16,2-18,2) femei, majoritatea fiind mame ale copiilor din L<sub>0</sub> – 214 (15,6%; 95<sub>CI</sub> 14,62-16,58). Cea mai frecventă problemă din sarcină a fost gestoza timpurie – 740 (54%; 95<sub>CI</sub> 52,65-55,35) cazuri, urmată de iminență de avort – 459 (33,5%; 95<sub>CI</sub> 32,22-34,78) și gestoza tardivă – 333 (24,3%; 95<sub>CI</sub> 23,14-25,46) cazuri. Frecvența evoluției patologice a sarcinii în loturile de studiu a fost mai mare în L<sub>1B</sub> și L<sub>1C</sub> (figura 1, tabelul 3).

Traumatisme în timpul sarcinii au suferit 22 (1,6%; 95<sub>CI</sub> 1,3-1,9) femei. Cea mai mică pondere a traumatismelor s-a înregistrat printre mamele din L<sub>0</sub> – 2 (0,6%; 95<sub>CI</sub> 0,2-1,0) cazuri, iar cea mai mare pondere – printre mamele din L<sub>1C</sub> – 12 (3,9%; 95<sub>CI</sub> 2,8-5,0) cazuri ( $\chi^2=14,6$ , gl=3,  $p<0,01$ ).

Mișcări patologice ale fătului s-au înregistrat în 157 (11,5%; 95<sub>CI</sub> 10,6-12,4) cazuri. Rezultatele cele mai bune au fost înregistrate în lotul de copii sănătoși ( $\chi^2=122$ , gl=3,  $p<0,001$ ).

Una dintre cele mai frecvente probleme înregistrate în timpul sarcinii a fost hipoxia intrauterină – 982 (71,7%; 95<sub>CI</sub> 70,48-72,92) cazuri, cu o diferență considerabilă și statistic autentificată între copiii care



**Fig. 1. Frecvența problemelor care au determinat evoluția patologică a sarcinii la mamele copiilor inclusi în studiu (n=1370, %)**

Notă: Gtim – gestoză timpurie, IA – iminență de avort, GT – gestoză tardivă, NF – nefropatie, HA – hipertensiune arterială, IVF – infecții virale frecvente, SP – supraponderabilitate, CV – convulsi, HC – hipercolesterinemie, EF – evoluție fizionomică.

au dezvoltat ulterior LCP – 974 (71,1%; 95<sub>CI</sub> 69,88-72,32) cazuri și cei sănătoși – 8 (2,4%; 95<sub>CI</sub> 1,56-3,24) cazuri ( $p<0,000$ ). Alte probleme antenatale întâlnite mai des au fost: evoluția patologică a sarcinii (gestoză timpurie și cea tardivă, iminență de avort, toxemia gravidică etc.,  $p<0,004$ ), patologiiile placentei (placenta praevia, placenta abruptio, polihidramnio,  $p<0,000$ ) și ale membranelor (chorioamnionitis, ruperea prematură sau prelungită,  $p<0,000$ ), diferite patologii ale cordonului ombilical (procidență sau circularea, cordon scurt etc.,  $p<0,006$ ).

Nu mai puțin importante sunt afecțiunile postnatale, printre care cităm asfixia postnatală de diferite grade, de care au suferit 535 (39,1%; 95<sub>CI</sub> 37,78-40,42) nou-născuți. Ponderea acestui factor agravant a fost mai mare printre copiii care au dezvoltat ulterior tulburări neurologice – 533 (51,4%; 95<sub>CI</sub> 49,85-52,95) cazuri ( $p<0,003$ ,  $r_{xy}=0,714$ ). Traumatism perinatal asociat au suportat 235 (17,2%; 95<sub>CI</sub> 16,18-18,22) nou-născuți, cea mai mare pondere fiind printre copiii din L<sub>1C</sub> – 172 (56,6%; 95<sub>CI</sub> 53,76-59,44) cazuri, ( $p<0,001$ ) (tabelul 3).

Starea copilului imediat după naștere se apreciază prin scorul Apgar. La 1 minut după naștere, scorul mediu Apgar integral a constituit  $5,4 \pm 0,1$  puncte, cu valoarea minimă 1 și maximă 9 puncte. Cea mai mică medie a scorului Apgar a fost înregistrată în L<sub>1C</sub> – 2,4 (95<sub>CI</sub> 2,36-2,44) puncte, iar cea mai mare în L<sub>0</sub> – 7,7 (95<sub>CI</sub> 7,66-8,36) puncte. Peste 5 minute după naștere, valoarea medie a scorului Apgar a crescut compara-

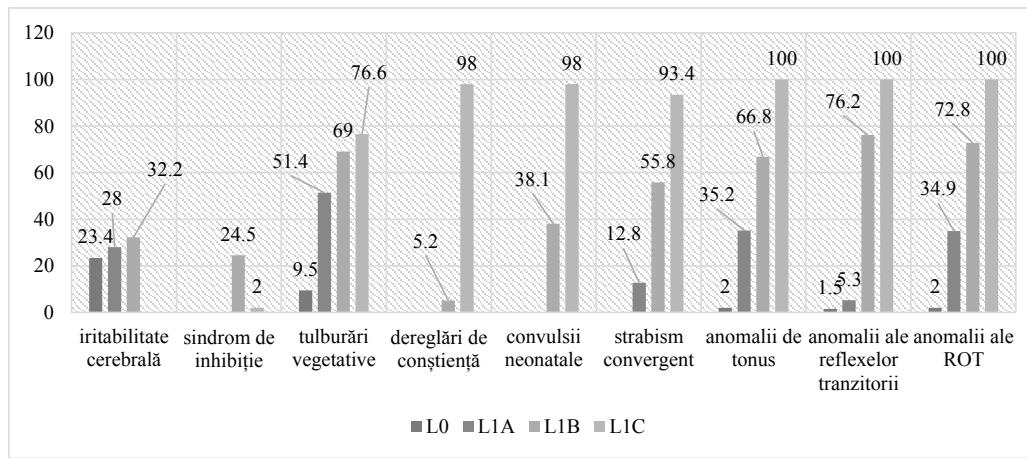
tiv cu perioada imediată după naștere, media eșantionului fiind de 6,9 (95<sub>CI</sub> 6,85-6,95) puncte, cu valori cuprinse între 2 și 10 puncte. Ca și în cazul datelor înregistrate la 1 minut, cel mai mic scor mediu peste 5 minute a fost înregistrat în L<sub>1C</sub> – 4,5 (95<sub>CI</sub> 4,45-4,55) puncte, iar cel mai înalt în L<sub>0</sub> – 8,6 (95<sub>CI</sub> 8,56-8,64) puncte.

Au fost înregistrări parametrii antropometrici la naștere: greutatea și perimetru craniian. Greutatea medie a copiilor inclusi în studiu a fost de 3381,5 (95<sub>CI</sub> 3368,8-3394,2) grame, copiii din L<sub>1C</sub> având cea mai mică medie de grup – 3300,4 (95<sub>CI</sub> 3264,7-3336,1) grame. Perimetru craniian mediu la copiii lăuați în studiu a fost de 33,7 (95<sub>CI</sub> 33,68-33,72) cm, cu cea mai mică valoare medie la copiii din L<sub>1C</sub> – 33,4 (95<sub>CI</sub> 33,32-33,48) cm. Diferență semnificativă statistic între loturi –  $p<0,001$ . Copiii născuți cu VG 37-38 săptămâni s-au întâlnit în special în L<sub>1C</sub>, iar cei născuți supratermen (VG >40 săptămâni) – în L<sub>1A</sub> și L<sub>1B</sub>.

Prezența sindroamelor sugestive pentru o afecțiune neurologică a fost importantă pentru determinarea severității LCP și categorisirea copiilor în grupuri de urmărire. Simptomele cele mai frecvente în acest sens s-au întâlnit la copiii din L<sub>1C</sub> (figura 2, tabelul 3). Durata manifestărilor clinice este unul dintre cele mai importante criterii pentru aprecierea severității bolii. Astfel, la copiii din L<sub>1A</sub> simptomele clinice s-au prelungit pe parcursul a 24/36 ore, la cei din L<sub>1B</sub> – 72/94 ore, iar la cei din L<sub>1C</sub> – mai mult de 1 săptămână (tabelul 3).

**Tabelul 3. Factori nocivi cu semnificație pentru dezvoltarea paralogiilor reziduale ale SNC la copii**

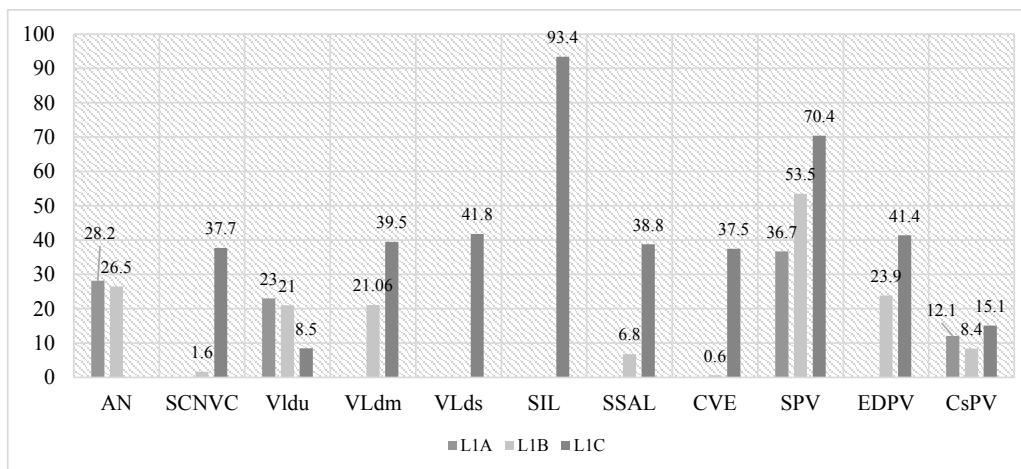
Nr d/o	Factori de risc	Parametri statistici			
		Coeficient de corelație ( $r_{xy}$ )	Eroarea (mr)	Criteriul t-Student (tr)	Semnificația statistică ( $\chi^2$ , (p))
I	<b>Din partea mamei în timpul sarcinii (<math>\chi^2</math>)</b>				
1	Anemie	0,72	0,013	55,3846	$\chi^2=82,6; <0,001$
2	Pielonefrită	0,64	0,016	40	$\chi^2=41,3; <0,001$
3	Hipertensiune arterială	0,52	0,019	27,3684	$\chi^2=20,1; <0,001$
4	Hipotiroidie	0,46	0,011	21,2856	$\chi^2=18,3; <0,001$
5	Diabet zaharat	0,12	0,001	9,2	$\chi^2=2,24; p>0,05$
6	Viciu cardiac	0,24	0,010	12,3242	$\chi^2=7,02; p>0,05$
7	Convulsii	0,08	0,000	5,8	$\chi^2=11,1; p<0,05$
8	Gestoză timpurie	0,81	0,009	90	$\chi^2=86,6; <0,004$
9	Gestoză tardivă	0,59	0,018	32,7778	$\chi^2=74,8; <0,004$
10	Iminență de avort	0,42	0,22	19,0909	$\chi^2=72,4; <0,004$
11	Alimentație incorectă	0,46	0,013	19,3578	$\chi^2=16,8; <0,001$
12	Regim de viață suprasolicitant	0,38	0,009	17,4664	$\chi^2=11,9; p<0,01$
13	Supraponderabilitate	0,40	0,012	16,9876	$\chi^2=15,2; p<0,01$
14	Traumatisme în timpul sarcinii	0,36	0,010	14,5386	$\chi^2=14,6; p<0,01$
II	<b>Suferințe fetale</b>				
1	Hipoxie intrauterină	0,85	0,008	106,25	$\chi^2=198; <0,000$
2	Patologiile membranelor	0,48	0,021	22,8571	$\chi^2=174; <0,000$
3	Patologiile placentei	0,46	0,020	21,7882	$\chi^2=168; <0,000$
4	Patologiile cordonului ombilical	0,51	0,02	25,5	$\chi^2=138; <0,006$
5	Mișcări fetale patologice	0,48	0,016	22,3	$\chi^2=122; p<0,001$
6	Malpoziții fetale	0,22	0,009	18,978	$\chi^2=28; p<0,001$
7	Sarcină gemelară	0,28	0,012	12,426	$\chi^2=26; p<0,001$
III	<b>Parametri de sănătate în timpul nașterii</b>				
1	Asfixie postnatală	0,74	0,012	61,6667	$\chi^2=126; <0,003$
2	Traumatisme perinatale asociate	0,89	0,006	148,3333	$<0,001$
3	Intervenții laborioase în timpul travaliului	0,48	0,015	16,3474	$\chi^2=98; <0,001$
4	Neștere în perioada critică (37-38 săptămâni)	0,24	0,011	19,4356	$\chi^2=102; <0,001$
IV	<b>Semne de suferință la naștere (Testul Wilcoxon, p, F, <math>\chi^2</math>)</b>				
1	Scor Apgar	0,56	0,017	30,5776	$z=31,506; p<0,001$
2	Greutatea corporală la naștere (grame)	0,48	0,009	18,6689	$F=16,432; p<0,001$
3	Perimetru cranian la naștere (cm)	0,38	0,018	20,4356	$F=17,280; p<0,001$
4	pH <7	0,68	0,012	88,989	$\chi^2=112,0; p<0,001$
5	Iritabilitate cerebrală	0,72	0,011	112,435	$\chi^2=211,0; p<0,001$
6	Tulburări vegetative	0,76	0,009	98,684	$\chi^2=118,0; p<0,001$
7	Tulburări de conștiință	0,62	0,014	89,589	$\chi^2=1000,0; p<0,001$
8	Convulsii neonatale	0,58	0,112	69,464	$\chi^2=997,0; p<0,001$
9	Strabism convergent	0,34	0,007	22,435	$\chi^2=762,0; p<0,001$
10	Anomalii de tonus muscular	0,48	0,024	64,167	$\chi^2=719,0; p<0,001$
11	Anomalii ale reflexelor primitive	0,44	0,016	46,956	$\chi^2=512,0; p<0,001$
12	Anomalii ale reflexelor osteotendinoase	0,56	0,009	33,656	$\chi^2=623,0; p<0,001$
13	Durata manifestărilor clinice	0,64	0,016	54,854	$\chi^2=534,0; p<0,001$



**Fig. 2. Manifestări clinice întâlnite în perioada de nou-născut, sugestive pentru dezvoltarea PR, (%)**

Examenul neurosonografic a permis depistarea anomalieiilor ţesutului creierului, marcate prin: stază sau edem periventricular, pseudochisturi periventriculare, dilatare de diferite grade a ventriculilor cerebrali, ecodensități periventriculare, etc. Cele mai multe modificări s-au întâlnit la copiii din  $L_{1C}$ , de la dificultăți de vizualizare a substanței cerebrale – 114 (37,5%;  $95_{CI}$  34,72-40,28;  $p<0,001$ ) și dilatare de diferite grade a ventriculilor cerebrali – 273 (89,8%;  $95_{CI}$  88,06-91,54;  $p<0,001$ ), până la stază și edem periventricular – 214 (70,4%;  $95_{CI}$  67,78-73,02;  $p<0,001$ ), hemoragie intracerebrală – 6 (2%;  $95_{CI}$  1,2-2,8;  $p<0,05$ ), ecodensități în plexurile coroide – 138 (45,4%;  $95_{CI}$  42,54-48,4;  $p<0,001$ ), etc. (figura 3). Modificările neurosonografice au corelat cu gradul de severitate a LCP:  $L_{1A}$  ( $r_{xy}=-0,24$ ),  $L_{1B}$  ( $r_{xy}=-0,53$ ) și  $L_{1C}$  ( $r_{xy}=-0,78$ ).

Traseele electroencefalografice (EEG) la copiii din  $L_0$  la vîrstă de nou-născut au fost exprimate prin activitate bioelectrică normală. La 139 (32,9%;  $95_{CI}$  30,61-35,19;  $t=6,3547$ ) copii din  $L_{1A}$  la vîrstele mici modificările bioelectrice s-au manifestat sub formă de activitate iritativă (exces de unde ascuțite sau spike-uri de frecvență înaltă) și semne de imaturitate bioelectrică cerebrală (unde lente, preponderent unde theta deformată și intricată cu delta). Astfel de trasee nespecifice au corelat cu tulburările reziduale minime ( $r_{xy}=-0,22$ ;  $p<0,001$ ). La vîrstele mici, în marea majoritate a cazurilor, în  $L_{1B}$  s-au întâlnit următoarele trasee: activitate iritativă – 50 (16,1%;  $95_{CI}$  14,01-18,19;  $t=6,0108$ ;  $p<0,001$ ); unde lente – 34 (11%;  $95_{CI}$  9,23-12,77;  $t=0,4916$ ;  $p>0,05$ ); unde lente ascuțite – 18 (5,8%;  $95_{CI}$  4,47-7,13;  $t=7,3829$ ;



**Fig. 3. Unele aspecte NSG întâlnite la copiii cu LCP în prima lună de viață.**

*Notă: AN – aspect normal, SCNVC – substanța cerebrală nu se vizualizează clar, VLd – ventriculi laterali dilatați (u – ușor, m – moderat, s – sever), SIL – spațiu interemiseric largit, SSAL – spațiu subarahnoidian largit, CVE – cavitățile ventriculare estompeate, SPV – stază periventriculară, EDPV – ecodensități periventriculare, CsPV – chisturi periventriculare.*

$p<0,001$ ) și activitate lentă izolată – 28 (9%; 95<sub>CI</sub> 7,37-10,63;  $t=6,4798$ ;  $p<0,001$ ) cazuri, care semnifică prezența pragului convulsivant scăzut, cu risc de dezvoltare pe viitor a EP ( $r_{xy}=-0,42$ ). În L<sub>1C</sub> au fost înregistrate următoarele anomalii EEG: trasee cu amplitudine redusă – 147 (48,4%; 95<sub>CI</sub> 45,53-51,27;  $p<0,001$ ) cazuri, printre care: unde lente – 37 (12,2%; 95<sub>CI</sub> 10,32-14,08;  $p<0,01$ ); unde lente ascuțite – 56 (18,4%; 95<sub>CI</sub> 16,18-20,62;  $p<0,01$ ); activitate lentă izolată – 16 (5,3%; 95<sub>CI</sub> 4,02-6,58); activitate lentă difuză – 18 (5,9%; 95<sub>CI</sub> 4,55-7,25;  $p>0,05$ ) cazuri, la fel și, activitate tip „suppression burst” – 25 (8,2%; 95<sub>CI</sub> 23,42-9,78;  $p<0,001$ ) și vârf-undă focală – 16 (5,3%; 95<sub>CI</sub> 4,02-6,58;  $p<0,05$ ) cazuri, care au semnificat risc de apariție pe viitor a EP ( $r_{xy}=-0,72$ ).

În urma studiului manifestărilor clinico-paraclinice am stabilit o relație între diagnozele clinice și severitatea LCP; cu cât mai grave sunt acestea, cu atât mai sever este diagnosticul. Criteriul Mann-Whitney a confirmat această relație, semnificația cazului fiind – mY=0,002<sup>1</sup>.

Concomitent cu testările neuropsihologice, atât la copiii cu LCP, cât și la cei sănătoși, au fost apreciate nivelurile serice ale FN BDNF și CNTF. Rezultatele obținute s-au caracterizat printr-o variație statistic semnificativă a concentrațiilor FN. Valorile cele mai mari ale BDNF și CNTF au fost apreciate în L<sub>0</sub>, iar cele mai scăzute – la copiii cu leziuni cerebrale severe (L<sub>1C</sub>). S-a stabilit o corelație statistică indirectă puternică între nivelurile serice ale BDNF ( $r_{xy}=-0,918$ ,  $p<0,001$ ) și CNTF ( $r_{xy}=-0,921$ ,  $p<0,001$ ) cu gradul de severitate a LCP. Totodată, s-a determinat o corelație directă puternică între BDNF și CNTF la vîrsta de

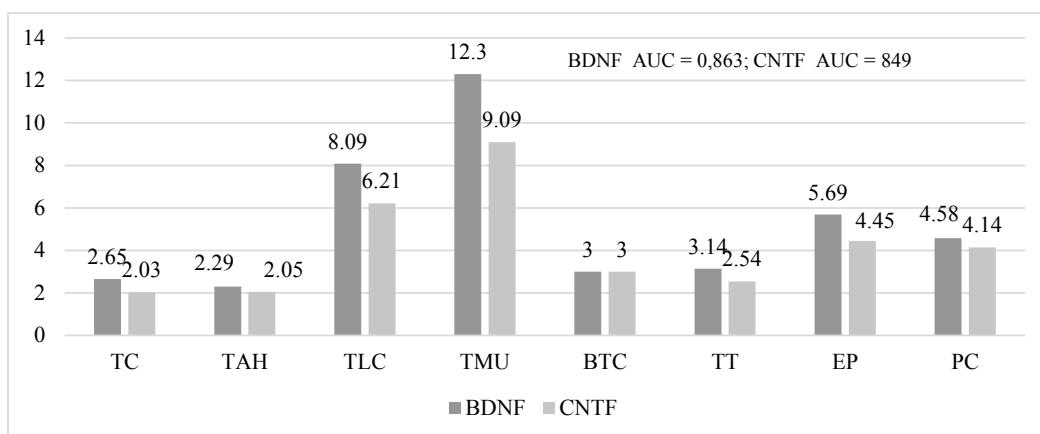
3 luni ( $r_{xy}=0,939$ ), ceea ce confirmă implicarea ambilor FN în procesele de neurodezvoltare și de neuroregenerare. Aplicarea acestor teste la copiii cu LCP facilitează probabilitatea depistării PR, mărinindu-se de câteva ori pentru fiecare entitate, ceea ce presupune ameliorarea diagnosticului la pacienții suspectați pentru PR ale SNC (figura 4).

De asemenea, s-au observat corelații puternice între valorile scăzute ale FN (BDNF și CNTF) și tulburările structurale ale creierului ( $r_{xy}=-0,72$ ,  $p<0,001$ ), confirmate prin diagnozele severe precum PC și ( $r_{xy}=-0,59$ ,  $p<0,01$ ) EP. La fel, au fost determinate corelații indirekte între concentrațiile serice ale FN la 1-3 luni și modificările EEG, L<sub>1B</sub>: BDNF ( $r_{xy}=-0,24$ ) și CNTF ( $r_{xy}=-0,22$ ); L<sub>1C</sub>: BDNF ( $r_{xy}=-0,72$ ) și CNTF ( $r_{xy}=-0,74$ ), ceea ce sugerează evoluția în EP, uneori forme severe farmacorezistente.

Investigațiile complexe prin estimarea mai multor parametri au permis efectuarea unei analize matematice de evaluare a riscului relativ de dezvoltare a PR. S-au obținut următoarele rezultate: la copiii din L<sub>1A</sub>: RP+=1,2-1,6; L<sub>1B</sub>: RP+=1,7-2,5; L<sub>1C</sub>: RP+=2,5-3,5. Aceste date oferă posibilitatea aprecierii riscului de dezvoltare a PR la copiii cu LCP, facilitând astfel selecțarea metodei de evaluare a neurodezvoltării pe termen lung, dar și abordarea psihologică și terapeutică adecvată, justificată în vederea ameliorării prognosticului și încadrării sociale a subiecților din această categorie.

## DISCUȚII

EN HI este cauzată de scăderea concentrației de O<sub>2</sub> în sânge și deregarea fluxului sanguin cerebral, capabile să dezvolte un proces encefalopatic, exprimat clinic



**Fig. 4. Raportul de probabilitate pozitiv (RP+) pentru BDNF și CNTF vizavi de predicția PR**

Notă: AUC – autenticitate, TC – tulburări comportamentale, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, TMU – tulburări motorii ușoare, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie.

prinț-un sindrom neurologic [13, 15], cu consecințe pe termen lung în procesele de neurodezvoltare [16]. Documentarea simptomelor neurologice în funcție de scorurile acumulate la naștere, evaluarea în timp a prognosticului sugarilor cu EN HI au permis explicarea rezultatelor obținute într-un studiu prospectiv de durată [17]. Cel mai important rol în prognosticul pe termen lung al PR ale SNC îl au severitatea și durata hipoxiei. Autorii unui studiu afirmă că sugarii cu hipoxie se nasc adesea cu tulburări metabolice profunde sau acidemie mixtă, cu un pH scăzut (<7) din cordonul ombilical, scorul Apgar fiind mic (<3 puncte) la 0 și 5 minute după naștere. Uneori, în cazurile severe, în timp de la 12 la 36 de ore, episodul HI evoluează în EN [16]. Deseori se constată asocierea dintre pH din cordonul ombilical la naștere și rezultatele neurologice pe termen lung [18]. Se relatează că evenimentul HI se asociază cu un prejudiciu al materiei cenușii profunde, al hipocampusului, al nucleelor geniculate laterale, putamenului, nucleilor talamici ventrolaterali și mezencefalului dorsal, etc. [16].

Este destul de complicat să apreciem mecanismele inițiale ale prejudiciului neuronal. Se cer studii clinice pe nou-născuți, care vor asigura cercetarea tuturor factorilor implicați în acest proces până la apariția leziunii.

Un rol important în aprecierea prognosticului îl are EEG neonatală, efectuată în primele 24–72 de ore după naștere. Prognosticul devine din ce în ce mai grav, dacă copilul rămâne într-o stare de encefalopatie severă, iar EEG este sever suprimată. Persistența acestei stări mai mult de 48–72 de ore semnalează că șansele copilului sunt rezervate. De asemenea, este important să se efectueze o IRM, care poate vizualiza edemul cerebral și intensitatea semnalului anormal, pentru confirmarea severității leziunii [19, 20]. Cu toate acestea, predictibilitatea și rezultatul final al EN depinde de gradul de severitate a leziunii cerebrale. În gradele moderat și sever, rezultatele dezvoltării neurologice indică urmări nesatisfăcătoare. Pentru o apreciere adecvată a stării neuropsihice a nou-născutului sunt necesare testări clinice repetitive, monitorizarea indicilor biochimici, a lactatului, gazelor sangvine, continuumului EEG și IRM cerebrală [21, 22].

Stabilirea prognosticului EN HI este dificilă, însă monitorizarea clinică continuă a copiilor care au suferit leziuni cerebrale poate oferi date importante sugestive pentru PR ale SNC, cum sunt: tulburările motorii, tetraplegia spastică, microcefalia, deficite cognitive și de alimentare, tulburări vizuale și dificultăți de comunicare. Diagnosticarea timpurie a PC se sprijină pe

cunoașterea semnelor clinice predictive pentru această boală [23, 24], iar factorii care influențează perioada prenatală contribuie în mod semnificativ la etiologia PC [25]. Examenul neurologic complex este important la bolnavul cu PC și alte PR ale SNC pe tot parcursul perioadei de supraveghere [26].

Analiza comparată a concentrațiilor joase ale factorilor neurotrofici (FN) BDNF și CNTF la copiii cu LCP permite aprecierea severității procesului patologic și probabilitatea apariției PR. Nivelurile scăzute ale FN coreleză cu gradul de severitate al tulburărilor neurologice. Se sugerează că deficitul de FN conduce la anomalii morfologice și bioelectrice. Probabilitatea dezvoltării sechelelor neurologice este mai mare la copiii cu gradele moderat și sever al LCP, cu valori semnificativ scăzute ale FN, ceea ce dezintegreză procesele de supraviețuire a neuronilor, scăd rezistența celulelor nervoase la leziunile induse de ischemie [26, 27].

În studiul prezent am confirmat că riscul de dezvoltare a PR ale SNC cuprinde mai multe aspecte: antecedente ante-, intra- și postnatale, prezența în perioada postnatală a simptoamelor clinice evocatoare pentru o leziune cerebrală, prezența modificărilor imagistice și anomalialilor EEG, la fel și a concentrațiilor serice scăzute ale FN BDNF și CNTF.

## CONCLUZII

- EN HI reprezintă o cauză majoră de dezvoltare a sechelelor neurologice pe termen lung. Factorii de risc au un rol important în apariția sechelelor neuropsihice și motorii severe. Poliomorfismul clinic și durata manifestărilor neurologice sunt definitorii pentru evoluția bolii.

- Analiza matematică individualizată a factorilor de risc potențial în dezvoltarea LCP va permite pronosticarea PR ale SNC, reprezentând o direcție de viitor pentru cercetători. Bilanțul cauzelor și al stării de sănătate a copilului cu EN HI va permite aprecierea prognosticului și optimizarea direcțiilor terapeutice preconizate.

- Dezvoltarea LCP și prevenirea complicațiilor acestora pot fi realizate în felul următor: tratamentul și monitorizarea bolilor materne, eliminarea nocivităților până la și în timpul gravidității, monitorizarea sarcinii, prevenirea suferințelor hipoxice ale fătului, asfixiei neonatale și a altor complicații, rapiditatea și corectitudinea instituirii manevrelor de resuscitare și stabilirea în timp util al diagnosticului, evaluarea

neurologică timpurie prin teste neuropsihologice și examene suplimentare (EEG și IRM cerebrală), administrarea timpurie a terapiilor neuroprotectoare și a terapiilor fizice.

#### 4. Testele imunologice aplicate copiilor cu EN

HI ameliorează diagnosticarea și prognosticul PR ale SNC. FN BDNF și CNTF se pot califica drept predictori ai sechelelor neurologice la copiii cu LCP, nivelurile serice scăzute fiind asociate cu TR minore și majore (PC și EP).

\* \* \*

**Introduction:** Complications affecting central nervous system (CNS) such as hypoxic ischemic lesion, often are responsible for the delaying of neurological development. Many authors consider that it occurs mostly before and during delivery [1, 2]. Fewer than 36% of deaths in children under five years of life occur in the neonatal period and are caused by premature birth, birth asphyxia and infections. Some authors note that cerebrovascular accidents (CVA) are one of the most common complications of hypoxia and ischemia in the first week of life [1]. The authors of a Canadian Guide on conditions related to CVA considered that although neurological development is often abnormal the cause remains unclear and must be addressed to the perinatal period [2, 3].

Perinatal cerebral lesions (PCL) can have an impact on child's neuro-psychical development which supposes medico-social and economic burdens. The severity of the lesion at birth process, as well as early and accurate applied therapeutic measures are decisive for prognosis. Consequences of PCL determined from 20 – 40% up to 60% of affected children who survive an injury of the brain. Several studies showed that the consequences of the cerebral hypoxia vary from mild behavioral deficits to severe pathology manifested with mental retardation and/or cerebral palsy (CP) and epilepsy (EP) [4]. In recent years, numerous studies aim to find measures of prevention, early diagnosis and treatment of cerebral lesions by neuro-protective agents [5-8]. Efforts made to understand the pathogenesis underlying residual pathology (RP) of the CNS [9-13]. Some authors argue that, despite an adequate management of hypoxic-ischemic neo-

natal encephalopathy (NE), in much cases perinatal asphyxiation cannot be prevented [14].

The consequences of the PCL in most cases are aggravated by delayed diagnosis and ineffectiveness of early administered treatment. Current researches in neuroscience are directed toward identifying models of preventing the damage and death of nerve cells due to various pathological factors. Despite researches conducted over the past two decades, there are no clear principles of PCL prevention.

**Scope of the study:** the research of risk factors, including highlighting of etiological variables, early clinical and paraclinical manifestations, which allow to develop the models of prognosis of residual pathology of CNS in children with perinatal cerebral lesions.

**Methodology of research:** there observed 1036 view ( $L_1$ ) full-term children, who suffered hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy (NE), distributed according to the degree of severity of perinatal cerebral lesion (PCL): 422 cases ( $L_{1A}$ ) – I grade, 310 cases ( $L_{1B}$ ) II grade, 304 cases ( $L_{1C}$ ) III grade. The control group ( $L_0$ ) comprises 344 "conventional healthy" children. All the children were supervised from 1 – 3 up to 60 ( $48 \pm 12$ ) months (Table 1).

All cases were assessed through historical examination, clinical, imaging and electroencephalographic investigations. To elucidate pathogenetic and prognostic peculiarities of the PCL, in a group of 100 children selected from the main group (for 25 of each I, II, and III grade and 25 of "conventional healthy" children), at the ages of 1 – 3 months, to determine in serum the Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and Ciliary neurotrophic factor (CNTF) by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Was appli-

**Table 1. Distribution of children in the study groups according to the degree of severity of PCL, based on retrospective data (abs.,%).**

Study groups							
$L_0$ (n=334)		$L_{1A}$ (n=422)		$L_{1B}$ (n=310)		$L_{1C}$ (n=304)	
Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)
334	24,4% (95 <sub>CI</sub> 22,13-26,67)	422	30,8% (95 <sub>CI</sub> 28,35-33,25)	310	22,6% (95 <sub>CI</sub> 20,39-24,21)	304	22,2% (95 <sub>CI</sub> 20,01-24,39)

Table 2. Description of logistic regression

Variable	Coefficient ( $\beta$ )	SE	The Wald Criterion ( $\chi^2$ )	p	OR	$95_{\text{CI}}$
Intrauterine hypoxia	1,633	0,375	18,941	0,000	5,118	2,453-10,678
Umbilical cord pathologies	0,997	0,365	7,485	0,006	2,711	1,327-5,538
Pathological evolution of pregnancy (imminence of abortion, pregnancy toxicology)	1,377	0,476	8,382	0,004	3,963	1,560-10,068
Placental and Membrane pathologies	2,150	0,404	28,327	0,000	8,588	3,890-18,959
Asphyxia at birth	2,121	0,237	9,538	0,003	1,143	0,542-3,176
Constant	-2,346	3,955	0,352			

ed statistic software set *SPSS v1.8*, *QUANTO v1.2*, *Review Manager* (RevMan) v1. 5.1, *GMDR software Beta 0.9*, using the following test methods: arithmetic mean, standard error, relative frequency, correlation coefficient, Student test,  $\chi^2$  (chi square) test, ANOVA test, Mann-Whitney test, logistic regression.

The results of the logistic regression model of the relationship between the lots of independent variables and a dichotomous dependent variable (Table 2).

The probability of the event for each item of study can be calculated by the following formula:

$$P = \frac{e^y}{1+e^y}, \text{ where } e \text{ - is a mathematic constant} = 2,72.$$

*Example:* case in which all variables are positive we get the following equation of prognosis:

$$Y = -2,346 + (1,633 \times 1) + (0,997 \times 1) + (1,377 \times 1) + (2,15 \times 1) + (2,121 \times 1) = 5,932$$

$$P = \frac{2,72^{5,932}}{1+2,72^{5,932}} = 0,997$$

Probability of development of RP in this case is 0,997 or 99,7%.

**Explanation:** the child who are present all the risk factors has a likelihood of developing the disease of 0,997 (99,7%).

Another example, in which the child have only first 4 prognostic criteria without the asphyxia we get the following equation:

$$Y = -2,346 + (1,633 \times 1) + (0,997 \times 1) + (1,377 \times 1) + (2,15 \times 1) + (2,121 \times 0) = 3,811$$

$$P = \frac{2,72^{3,811}}{1+2,72^{3,811}} = 0,978$$

Probability of development of RP in this case is 0,978 or 97,8%.

The case in where present intrauterine hypoxia and pathologic course of pregnancy we get the following equation:

$$Y = -2,346 + (1,633 \times 1) + (0,997 \times 0) + (1,377 \times 1) + (2,15 \times 0) + (2,121 \times 0) = 0,664$$

$$P = \frac{2,72^{0,664}}{1+2,72^{0,664}} = 0,660$$

Probability of development of RP in this case is 0,660 or 66,0%.

Thus, depending on the number of variables, we can calculate the risk of development of RP.

**Obtained results.** Health status of parents before conception, especially mother's health, is important for health of future children. In present study by self-assessment were determined as healthy 1249 women (91,2%; 95<sub>CI</sub> 90,43-91,97) of 1370 followed children, maximal share was in mothers of children from L<sub>0</sub> – 317 cases (94,9%; 95<sub>CI</sub> 93,7 – 96,1), and minimal in mothers of children from L<sub>1C</sub> – 258 (84,9%; 95<sub>CI</sub> 82,84 – 86,96) ( $\chi^2=22,0$ , gl=3, p<0,001) (Table 3).

Most health problems during pregnancy were noted in mothers from L<sub>1C</sub> – 228 (75,0%; 95<sub>CI</sub> 72,52 – 77,48), followed by mothers from L<sub>1B</sub> – 197 (63,5%; 95<sub>CI</sub> 60,77 – 66,23), and mothers from L<sub>1A</sub> – 246 (58,3%; 95<sub>CI</sub> 55,9 – 60,7). Mothers from L<sub>0</sub> were "conventional healthy", 51 (15,3%; 95<sub>CI</sub> 13,3 – 17,3) suffered from anemia I grade, and 25 (7,5%; 95<sub>CI</sub> 6,1 – 8,9) suffered from pyelonephritis.

Evolution of pregnancy was normal in 235 cases (17,2%; 95<sub>CI</sub> 16,2 – 18,2), majority of mothers of children from L<sub>0</sub> – 214 (15,6%; 95<sub>CI</sub> 14,62 – 16,58). Most prevalent complication of pregnancy was early toxicosis of pregnancy – in 740 cases (54%; 95<sub>CI</sub> 52,65 – 55,35), followed by threat of miscarriage – in 459 cases (33,5%; 95<sub>CI</sub> 32,22 – 34,78) and late toxicosis of pregnancy – in 333 cases (24,3%; 95<sub>CI</sub> 23,14 – 25,46). The prevalence of pathologic evolution of pregnancy in studied group was higher in L<sub>1B</sub> and L<sub>1C</sub> groups (Figure 1, Table 3).

Trauma during pregnancy have suffered 22 women (1,6%; 95<sub>CI</sub> 1,3 – 1,9). The smallest share of trauma

was registered among the mothers from L<sub>0</sub> – 2 (0,6%; 95<sub>CI</sub> 0,2-1,0), and highest share among the mothers from L<sub>1C</sub> – 12 cases (3,9%; 95<sub>CI</sub> 2,8-5,0) ( $\chi^2=14,6$ , gl=3,  $p<0,01$ ).

Pathological movements of fetus were registered in 157 cases (11,5%; 95<sub>CI</sub> 10,6 – 12,4). The better results were registered in the group of healthy children ( $\chi^2=122$ , gl=3,  $p<0,001$ ).

One of more frequent registered problem of pregnancy was intrauterine hypoxia – 982 cases (71,7%; 95<sub>CI</sub> 70,48 – 72,92), with evident and statistic reliable difference between the children with outcome to PCL – 974 cases (71,1%; 95<sub>CI</sub> 69,88 – 72,32) and healthy – 8 cases (2,4%; 95<sub>CI</sub> 1,56 – 3,24) ( $p<0,000$ ). Another most prevalent problems before birth were: pathological evolution of pregnancy (early or late toxico-sis, threat of spontaneous abortion, toxemia of pregnant women etc.,  $p<0,004$ ), pathologies of placenta (placenta praevia, placenta abruptio, polyhydramnios,  $p<0,000$ ) and amniotic membranes (chorioamnionitis, early or late membrane rupture,  $p<0,000$ ), different pathologies of umbilical cord (circulating or strangulation, short umbilical cord etc.,  $p<0,006$ ).

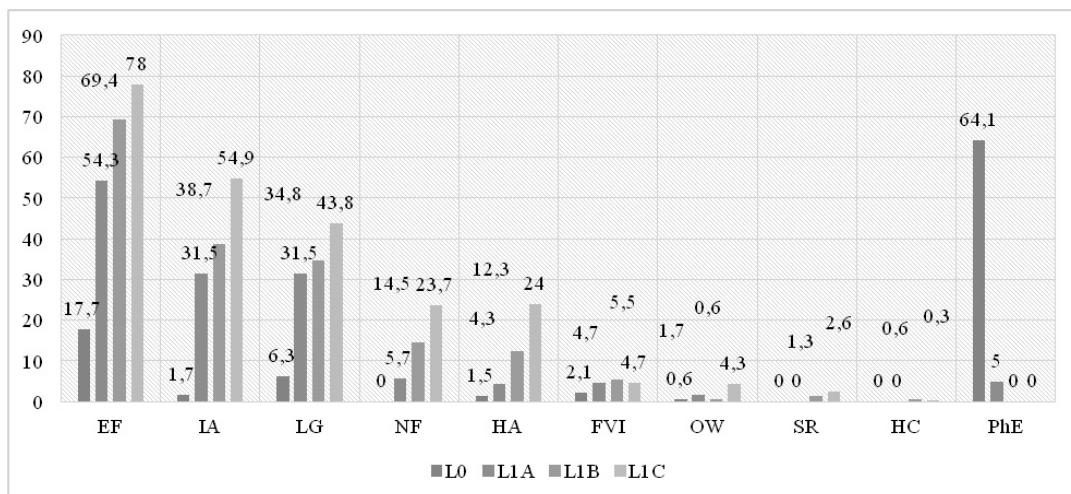
Was also important postnatal diseases, including postnatal asphyxia of different grade, which were in 535 newborns (39,1%; 95CI 37,78 – 40,42). The share of this aggravating factor was higher among children who subsequently developed neurological disorders – in 533 cases (51,4%; 95<sub>CI</sub> 49,85 – 52,95) ( $p<0,003$ ,  $r_{xy}=0,714$ ). Associated perinatal trauma was registered in 235 newborns (17,2%; 95<sub>CI</sub> 16,18 – 18,22), most prevalent in children from L<sub>1C</sub> – 172 cases (56,6%;

95<sub>CI</sub> 53,76 – 59,44), ( $p<0,001$ ) (Table 3).

Status of the child immediately after birth is assessed by the Apgar score. At one minute after birth, Apgar score was 5,4±0,1 points, with minimal value 1 and maximal value 9 points. The lowest average Apgar score was recorded in L<sub>1C</sub> – 2,4 points (95<sub>CI</sub> 2,36 – 2,44), while the highest one in L<sub>0</sub> – 7,7 points (95<sub>CI</sub> 7,66-8,36). Over 5 minutes after birth, the average value of the Apgar score has increased compared to the immediate period after birth, being average 6,9 points (95<sub>CI</sub> 6,85 – 6,95), with values ranged from 2 to 10 points. As in the case of data recorded at 1 minute, the lowest average score over 5 minutes was recorded in L<sub>1C</sub> – 4,5 points (95<sub>CI</sub> 4,45 – 4,55), while the highest one in L<sub>0</sub> – 8,6 points (95<sub>CI</sub> 8,56 – 8,64).

Have been registered anthropometric parameters at birth, i. e., weight and head perimeter. The average weight of children included in the study was 3381,5 g (95<sub>CI</sub> 3368,8 – 3394,2), in children from L<sub>1C</sub> was registered lowest average value was 3300,4 g (95<sub>CI</sub> 3264,7 – 3336,1). The average head perimeter of children included in the study was 33,7 cm (95<sub>CI</sub> 33,68 – 33,72), with registered lowest average value in children from L<sub>1C</sub> – 33,4 (95<sub>CI</sub> 33,32 – 33,48) cm. Significant statistic difference between group was noted –  $p<0,001$ . Children born with gestational age 37 – 38 weeks were more prevalent in L<sub>1C</sub>, but born at more than normal term (gestational age more than 40 weeks) – in L<sub>1A</sub> and L<sub>1B</sub>.

The presence of syndromes suggestive for a neurological pathology was important in determining the severity of PCL and distribution of children in

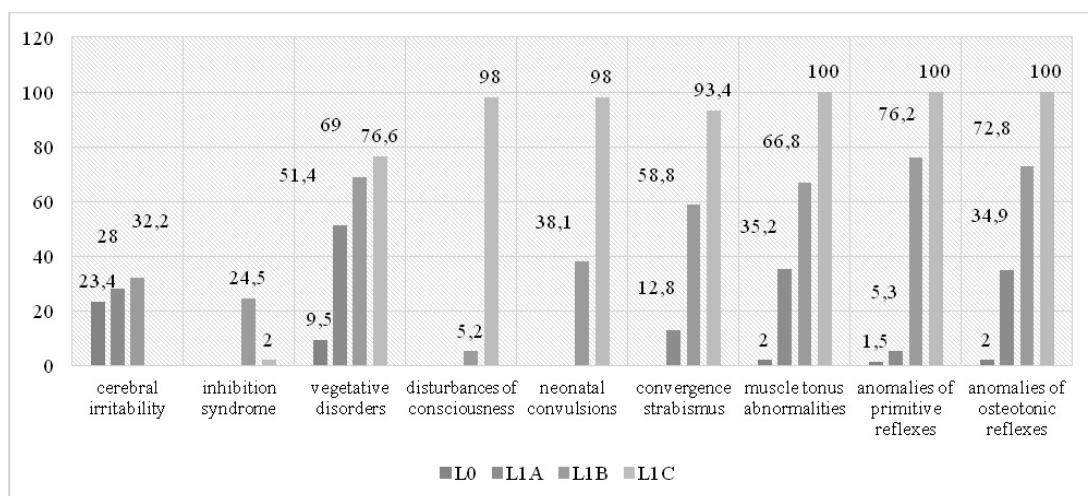


**Fig. 1. Frequency of problems that determined the pathological evolution of pregnancy, at the mothers of the children enrolled in the study (n = 1370,%)**

Note: EG – early gestosis, IA – imminence of abortion, LG – late gestosis, NF – nephropathy, HA – hypertension, FVI – frequent viral infections, OW – overweight, SR – seizures, HC – hypercholesterolaemia, PhE – physiological evolution.

**Table 3. Noxious factors with Significance for Development of Residual Parodies of CNS in Children.**

No	Risk factors	Statistical parameters			
		Coefficient of correlation ( $r_{xy}$ )	Error (mr)	Criterion t-Student (tr)	Statistical significance ( $\chi^2$ ), (p)
I	<b>From the mother during pregnancy (<math>\chi^2</math>)</b>				
1	Anemia	0,72	0,013	55,3846	$\chi^2=82,6; <0,001$
2	Pyelonephritis	0,64	0,016	40	$\chi^2=41,3; <0,001$
3	Hypertension	0,52	0,019	27,3684	$\chi^2=20,1; <0,001$
4	Hypothyroidism	0,46	0,011	21,2856	$\chi^2=18,3; <0,001$
5	Diabetes	0,12	0,001	9,2	$\chi^2=2,24; p>0,05$
6	Cardiac illness	0,24	0,010	12,3242	$\chi^2=7,02; p>0,05$
7	Seizures	0,08	0,000	5,8	$\chi^2=11,1; p<0,05$
8	Early gestosis	0,81	0,009	90	$\chi^2=86,6; <0,004$
9	Late gestosis	0,59	0,018	32,7778	$\chi^2=74,8; <0,004$
10	Imminence of abortion	0,42	0,22	19,0909	$\chi^2=72,4; <0,004$
11	Incorrect food	0,46	0,013	19,3578	$\chi^2=16,8; <0,001$
12	Overwhelming lifestyle	0,38	0,009	17,4664	$\chi^2=11,9; p<0,01$
13	Overweight	0,40	0,012	16,9876	$\chi^2=15,2; p<0,01$
14	Traumatisms during pregnancy	0,36	0,010	14,5386	$\chi^2=14,6; p<0,01$
II	<b>Fetal sufferings</b>				
1	Intrauterine hypoxia	0,85	0,008	106,25	$\chi^2=198; <0,000$
2	Membrane pathologies	0,48	0,021	22,8571	$\chi^2=174; <0,000$
3	Pathology of placenta	0,46	0,020	21,7882	$\chi^2=168; <0,000$
4	Umbilical cord pathologies	0,51	0,02	25,5	$\chi^2=138; <0,006$
5	Pathological fetal movements	0,48	0,016	22,3	$\chi^2=122; p<0,001$
6	Fetal malposition	0,22	0,009	18,978	$\chi^2=28; p<0,001$
7	Gemelary pregnancy	0,28	0,012	12,426	$\chi^2=26; p<0,001$
III	<b>Health parameters during childbirth</b>				
1	Postnatal asphyxia	0,74	0,012	61,6667	$\chi^2=126; <0,003$
2	Perinatal trauma associated	0,89	0,006	148,3333	$<0,001$
3	Laborious interventions during labor	0,48	0,015	16,3474	$\chi^2=98; <0,001$
4	Kidney in critical period (37-38 weeks)	0,24	0,011	19,4356	$\chi^2=102; <0,001$
IV	<b>Signs of birth pain (Wilcoxon Test, p, F, <math>\chi^2</math>)</b>				
1	Apgar score	0,56	0,017	30,5776	$z=31,506; p<0,001$
2	Body weight at birth (grams)	0,48	0,009	18,6689	$F=16,432; p<0,001$
3	Cranial perimeter at birth (cm)	0,38	0,018	20,4356	$F=17,280; p<0,001$
4	pH <7	0,68	0,012	88,989	$\chi^2=112,0; p<0,001$
5	Cerebral irritability	0,72	0,011	112,435	$\chi^2=211,0; p<0,001$
6	Vegetative disorders	0,76	0,009	98,684	$\chi^2=118,0; p<0,001$
7	Disturbances of consciousness	0,62	0,014	89,589	$\chi^2=1000,0; p<0,001$
8	Neonatal convulsions	0,58	0,112	69,464	$\chi^2=997,0; p<0,001$
9	Convergence strabismus	0,34	0,007	22,435	$\chi^2=762,0; p<0,001$
10	Muscle tonus abnormalities	0,48	0,024	64,167	$\chi^2=719,0; p<0,001$
11	Anomalies of primitive reflexes	0,44	0,016	46,956	$\chi^2=512,0; p<0,001$
12	Anomalies of osteotonic reflexes	0,56	0,009	33,656	$\chi^2=623,0; p<0,001$
13	Duration of clinical manifestations	0,64	0,016	54,854	$\chi^2=534,0; p<0,001$



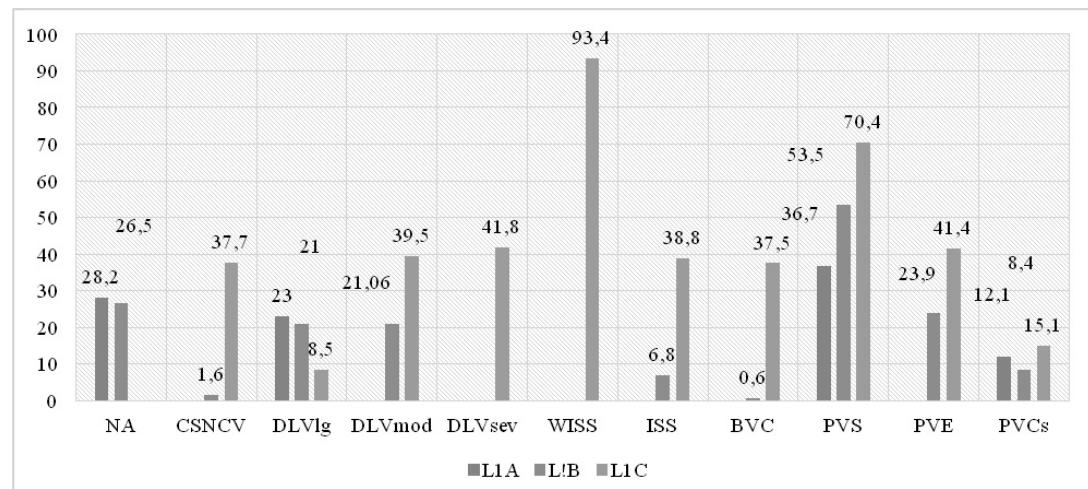
**Fig. 2. Clinical manifestations encountered in the newborn period suggestive of RP development, (%)**

groups for surveillance. The most common symptoms in this regard were mentioned in children from L<sub>1C</sub> (Figure 2, Table 3). The duration of clinical manifestations is one of the most important criteria in assessing the severity of the disease. Thus, in the children from L<sub>1A</sub> clinical symptoms were extended during the 24/36 hours, in L<sub>1B</sub> 72/94 hours, and in those in the L<sub>1C</sub> more than 1 week (Table 3).

Neurosonographic examination allowed the detection of anomalies in brain tissue, manifested with: stasis or peri-ventricular edema, peri-ventricular pseudo cysts, peri-ventricular dilation of ventricles of different severity, high neurosonographic density etc. Most of the changes have been determined in the children from L<sub>1C</sub>, from the difficulties of imaging of cerebral tissue – 114 cases (37,5%; 95<sub>CI</sub> 34,72 – 40,28;

p<0,001) and dilation of different severity of cerebral ventricles – 273 cases (89,8%; 95<sub>CI</sub> 88,06 – 91,54; p<0,001), up to stasis and peri-ventricular edema – 214 cases (70,4%; 95<sub>CI</sub> 67,78 – 73,02; p<0,001), cerebral hemorrhage – 6 cases (2%; 95<sub>CI</sub> 1,2 – 2,8; p<0,05), high neurosonographic density of choroid plexus – in 138 cases (45,4%; 95<sub>CI</sub> 42,54 – 48,4; p<0,001), etc. (Figure 3). Neurosonographic changes correlates with severity of PCL: L<sub>1A</sub> ( $r_{xy} = -0,24$ ), L<sub>1B</sub> ( $r_{xy} = -0,53$ ) and L<sub>1C</sub> ( $r_{xy} = -0,78$ ).

Electroencephalographic features (EEG) in newborn children from L<sub>0</sub> were normal bioelectric activity. In 139 cases (32,9%; 95<sub>CI</sub> 30,61 – 35,19; t=6,3547) from L<sub>1A</sub> in small age bioelectric changes manifested as excitatory activity (excess of sharp waves and peaks of high frequency) and signs of bioelectric immaturity



**Fig. 3. Some ultrasound issues encountered in children with PCL in the first month of life.**

Note: NA – normal appearance, CSNCV – cerebral substance not clearly visualized, DLV – dilated lateral ventricles (lg – light, mod – moderate, sev – severe), WISS – Wider inter-spherical space, ISS – enlarged subarachnoid space, BVC – blurred ventricular cavities, PVS – periventricular stasis, PVE – periventricular ecobodies, PVCs – periventricular cysts.

of the brain (slow waves, especially deformed theta waves combined with delta waves). Thus non-specific features correlates with minimal residual disorders ( $r_{xy} = -0,22; p < 0,001$ ). In small age in majority of cases in  $L_{1B}$  were registered the following features: excitatory activity in 50 cases (16,1%; 95<sub>CI</sub> 14,01 – 18,19;  $t=6,0108; p < 0,001$ ); slow waves in 34 cases (11%; 95<sub>CI</sub> 9,23 – 12,77;  $t=0,4916; p > 0,05$ ); sharp slow waves in 18 cases (5,8%; 95<sub>CI</sub> 4,47 – 7,13;  $t=7,3829; p < 0,001$ ) and slow isolated activity in 28 cases (9%; 95<sub>CI</sub> 7,37 – 10,63;  $t=6,4798; p < 0,001$ ), that suggests the presence of low convulsive threshold, with risk of PE development in future ( $r_{xy} = -0,42$ ). In  $L_{1C}$  were registered the following EEG abnormalities: recordings with reduced amplitude in 147 cases (48,4%; 95<sub>CI</sub> 45,53 – 51,27;  $p < 0,001$ ), from which slow waves in 37 cases (12,2%; 95<sub>CI</sub> 10,32 – 14,08;  $p < 0,01$ ); sharp slow waves in 56 cases (18,4%; 95<sub>CI</sub> 16,18 – 20,62;  $p < 0,01$ ); isolated slow activity in 16 cases (5,3%; 95<sub>CI</sub> 4,02 – 6,58); diffuse slow activity in 18 cases (5,9%; 95<sub>CI</sub> 4,55 – 7,25;  $p > 0,05$ ), and also suppression burst activity in 25 cases (8,2%; 95<sub>CI</sub> 23,42 – 9,78;  $p < 0,001$ ) and focal spike-and-wave activity in 16 cases (5,3%; 95<sub>CI</sub> 4,02 – 6,58;  $p < 0,05$ ), which confers significant risk of PE in future ( $r_{xy} = -0,72$ ).

In the study, clinical and paraclinical manifestations have established a relationship between clinical diagnosis and PCL severity; much worse are clinical manifestations, the more severe is the diagnosis. Mann-Whitney criterion confirmed this relationship, the significance of the case being – mY=0,002<sup>1</sup>.

Simultaneously with neuro-psychological testing in children with PCL as well as in healthy children was determined the serum levels of neurotrophic factors BDNF and CNTF. Obtained results are characterized by statistic significant variation of concentrations of neurotrophic factors. Highest values of BDNF and CNTF were determined in  $L_0$ , and lowest levels in children with severe cerebral lesions ( $L_{1C}$ ). Was established strong indirect statistic correlation between serum level of BDNF ( $r_{xy} = -0,918, p < 0,001$ ) and CNTF ( $r_{xy} = -0,921, p < 0,001$ ) with grade of severity of PCL. At the same time, it has a strong direct correlation between BDNF and CNTF at age 3 months ( $r_{xy} = 0,939$ ), which confirms implication of both neurotrophic factors in process of neurologic development and degeneration. Application of these tests in children with PCL facilitates probability revealing of RP, increasing several times the probability for each

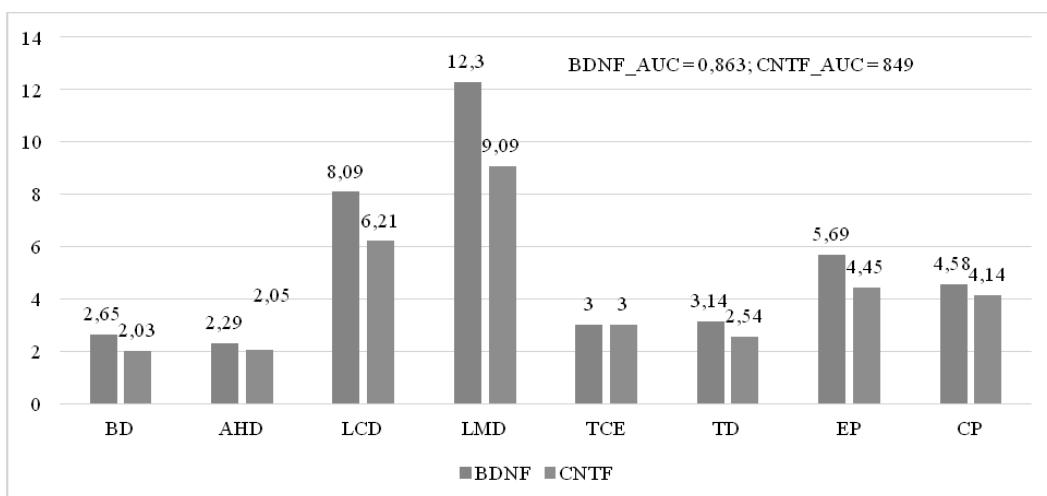
condition, which means improving the diagnosis in patients suspected for RP of the CNS (Figure 4).

We also have strong correlations observed between low values of neurotrophic factors (BDNF and CNTF) and structural lesions of the brain ( $r_{xy} = -0,72, p < 0,001$ ), confirmed by severe diagnosis as CP and EP ( $r_{xy} = -0,59, p < 0,01$ ). Similarly, indirect correlations were obtained between serum concentrations of neurotrophic factor sat the age of 1 – 3 months and EEG changes,  $L_{1B}$ : BDNF ( $r_{xy} = -0,24$ ) and CNTF ( $r_{xy} = -0,22$ );  $L_{1C}$ : BDNF ( $r_{xy} = -0,72$ ) and CNTF ( $r_{xy} = -0,74$ ), suggesting evolution into severe pharmacologically resistant forms of EP.

Comprehensive investigations by predicting more parameters have allowed a mathematical analysis of evaluation of relative risk for the development of the RP. Were obtained the following results: in children from  $L_{1A}$ : RP+=1,2–1,6;  $L_{1B}$ : RP+=1,7–2,5;  $L_{1C}$ : RP+=2,5–3,5. These data provides the opportunity for the appreciation of the risk of development of RP in children with PCL, thus facilitating the selection of the method of assessment of neurological development in long-term perspective, and allow adequate psychological approach, justified in order to improve the prognosis and social classification of the subjects in this category.

## DISCUSSIONS

Hypoxic ischemic neonatal encephalopathy (HINE) caused by decreasing of O<sub>2</sub> concentration in blood and disorder of cerebral blood flow, capable provoke encephalopathic process expressed clinically by neurologic syndrome [13, 15], with long-term consequences in the process of neurological development [16]. Documenting the neurological symptoms depending on the accumulated scores at birth, timely evaluation of the prognosis of infants with HINE allowed an explanation of the results obtained in long-lasting prospective study [17]. The most important role in long-term prognosis of RP of SNC have severity and duration of hypoxia. The authors claims that infants with hypoxia often are born with metabolic disorders or mixed acidosis with a low pH (< 7) in the blood obtained from umbilical cord, Apgar score being small (< 3 points) from 0 to 5 minutes after birth. Sometimes, in severe cases, from 12 to 36 hours, HI episode evolved into NE [16]. Often it is found the association between pH of blood from the umbilical cord at birth and long-term neurological consequences [18].



**Fig. 4. Positive (RP +) probability ratio for BDNF and CNTF versus prediction (PR).**

Note: AUC - authenticity, BD - behavioral disorders, AHD - attention and hyperkinetic disorders, LCD - language and communication disorders, LMD - light motor disorders, TCE - tonic-clonic embarrassment, TD - tic disorders, EP - epilepsy, CP - cerebral palsy.

It suggests that the HI event associated with injury of deep grey matter and hippocampus, of lateral geniculate nuclei, putamen, thalamic ventrolateral ganglia and dorsal midbrain, etc. [16].

Este destul de complicat să apreciem mecanismele inițiale ale prejudiciului neuronal. Se cer studii clinice pe nou-născuți, care vor asigura cercetarea tuturor factorilor implicați în acest proces până la apariția leziunii.

An important role in the assessment of prognosis having an EEG recorded in the first 24 – 72 hours after birth. The prognosis becomes increasingly more serious if the child remains in a state of severe encephalopathy, and EEG is severely suppressed. The persistence of this state more than 48 – 72 hours showed that the chances of the child shall be reserved. It is also important to perform a MRI, which can visualize the brain edema and abnormal signal intensity, to confirm the severity of the lesion [19, 20]. However, predictability and the outcome of NE depend on the severity of the cerebral lesion. In moderate and severe lesions the results for neurological development are abnormal. For a proper appreciation of the status of the newborn repeating clinical testing is necessary, monitoring of biochemical indices, lactate, blood gases, EEG monitoring and cerebral MRI [21, 22].

Establishing HINE prognosis is difficult, but continuous clinic monitoring of children suffered from brain injuries can provide important suggestions for RP of the CNS, such as motor disorders, spastic quadriplegia, microcephaly, cognitive and alimentary deficits, visual impairment and communication difficulties. Early diagnosis of CP is based on knowledge of the clinical predictive signs for this disease [23, 24], and the factors

influencing prenatal period contributes significantly to the etiology of CP [25]. Neurologic examination is important to the patient with CP and other RP of SNC throughout the surveillance period [26].

Comparative analysis of low concentrations of neurotrophic factors (NF) BDNF and CNTF in children with PCL allows assessment of the severity and the probability of the occurrence of RP. Low levels of FN correlates with the severity of neurological disorders. It is suggested that the lack of NF leads to structural and bioelectrical anomalies. The likelihood of neurological consequences is higher in children with moderate and severe grades of the PCL with significantly decreased values of FN, which disintegrates the processes of survival of neurons, decrease resistance of nerve cells to ischemia-induced lesions [26, 27].

In the present study we confirmed that the risk of developing RP of CNS comprises several aspects: historical events in ante-, intra- and postnatal periods, presence in the postnatal period for symptoms of cerebral lesions, presence of imaging and EEG changes as well as low serum concentrations of NF BDNF and CNTF.

## CONCLUSIONS

1. HINE represents a major cause for the development of long-term neurological sequelae. The risk factors have an important role in the occurrence of severe motor and neuropsychological sequelae. Polymorphism and clinical neurological manifestations are defining for the evolution of the disease.

2. Mathematical individualized analysis of risk factors in PCL developing will enable prognosis of

RP of CNS, representing a future direction for researchers. The totals of the causes and of the health of the child with HINE will allow assessment of prognosis and optimizing providing therapeutic measures.

3. Preventing PCL and its complications can be made by using the following measures: the treatment and monitoring of maternal diseases, elimination of hazards before and during pregnancy, pregnancy monitoring, preventing hypoxic disorders of the fetus and neonatal asphyxia and other complications, timely and effective application of resuscitation tech-

niques and timely assessment of neurological diagnosis, early neuropsychological assessment and supplemental investigations (EEG and cerebral MRI), early administration of neuroprotective agents and physical therapies.

4. Immunological tests applied to children with HINE improve the diagnosis and prognosis of the RP of the CNS. FN BDNF and CNTF may qualify as predictors of neurological disabilities in children with low serum levels being associated with minor and major lesions of CNS such as CP and EP.

## BIBLIOGRAFIE/ REFERENCES

1. Kirton A, deVeber G. Life After Perinatal Stroke. In: J. Stroke, 2013, 44(11): 3265-3271.
2. deVeber G, Kirton A, D'Anjou G, et al. A Family Guide to Pediatric Stroke. Canadian Stroke Network, 2012, 33.
3. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. In: Stroke, 2007, 38(suppl 2): 742-745.
4. Chiang MC, Lien R, Chu SM, et al. Serum Lactate, Brain Magnetic Resonance Imaging and Outcome of Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy after Therapeutic Hypothermia. In: Pediatrics & Neonatology, 2016, 57(1):35-40.
5. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, et al. Antepartum and Intrapartum Factors Preceding Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: AAPJ Pediatrics, 2013, 132(4): 952-959.
6. Nanavati T, Seemaladine N, Regier M, et al. Can We Predict Functional Outcome in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy by the Combination of Neuroimaging and Electroencephalography? In: Pediatr. Neonatal., 2015, 56(5): 307-316.
7. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, et al. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. In: Early Hum Dev, 2010, 86(4): 241-244.
8. Racinet C, Cans C. Quelles sont les autres causes que l'asphyxie périnatale pour expliquer les infirmités motrices d'origine cérébrale? In: 41<sup>e</sup>Journées nationales de la Société Française de Médecine Périnatale. Springer-Verlag France. 2011, 223-230.
9. Boog G. Cerebral palsy and perinatal asphyxia (I-diagnosis). In: Gynecol. Obstet. Fertil, 2010, 38(4): 261-277.
10. Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. In: Lancet neurol., 2011, 10(4): 372-382.
11. Kimberly AA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. In: Newborn Infant Nurs Rev, 2011, 11(3): 125-133.
12. Tataranno ML, Perrone S, Buonocore G. Plasma Biomarkers of Oxidative Stress in Neonatal Brain Injury. In: Clin. Perinatol. 2015, 42(3): 529-539.
13. Vasiljevic B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M, et al. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. In: Pediatr. Int., 2011, 53(4): 454-462.
14. Boog G. Cerebral palsy and perinatal asphyxia (II – Medicolegal implications and prevention). In: Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2011, 39(3): 146-173.
15. Volpe JJ. Neurology of the newborn, 5th ed. Philadelphia: Saunders WB, 2008, 203-480.
16. Fatemi A, Wilson MA, Johnston V. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Term Infant. In: Clin. Perinatol., 2009, 36(4): 835-841.
17. De Vries LS, Cowan FM. Evolving understanding of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. In: Semin Pediatr Neurol, 2009, 16(4): 216-225.
18. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. In: BMJ, 2010, 340: c1471.
19. Badr Zahr LK, Purdy I. Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. In: J. Perinat. Neonatal Nurs, 2006, 20(2): 163-177.
20. Azzopardi D. Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. In: Early Human Dev, 2010, 86: 345-350.
21. Kasdorf E, Laptook A, Azzopardi D, et al. Improving infant outcome with a 10 min Apgar of 0. In: Arch Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Ed., 2015, 100(2): 102-105.
22. James A, Patel V. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: Paediatrics and Child Health, 2014, 24(9): 385-389.
23. Ciobanu L, Ilieciu I, Hadju S, Călcău C. Paralizia cerebrală, particularități de diagnostic precoce. În: Anale științifice. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Ed. XII-a, Chișinău, 2011, 5: 303-310.
24. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral Palsy. In: Ped Neurol, 2014, 383(9924): 1240-1249.
25. Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB. Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents. In: J Pediatrics, 2001, 138(6): 804-810.
26. Gavriliuc M. Examenul neurologic. Chișinău, 2012, 109.
27. Hadju S. Dezvoltarea neuropsihică și evaluarea neurologică a sugharului și copilului de vîrstă mică. Chișinău: Tip. Sirius, 2014, 588.
28. Hadju S. Particularitățile de diagnostic și perspective terapeutice în cazul copiilor cu tulburări reziduale ale sistemului nervos central. Teză de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău: Tip. SRL „PRINT-CARO”, 2016.

# Mononevrita multiplex-noi perspective

## Mononevritis multiplex-new insights

**Eva-Maria Cojocaru<sup>1</sup>, Victorita Stefanescu<sup>2</sup>, Ariela Elena Banu<sup>3</sup>, Roxana Elena Bogdan Goroftei<sup>1</sup>, Aurel Nechita<sup>4</sup>**

### REZUMAT:

**Introducere:** Mononevrita multiplex la copil îmbracă mai multe forme de manifestare clinică putând fi adesea înșelătoare chiar și pentru clinicieni experimentați. Aspectele etiologice multiple precum și investigațiile complexe pentru a o diagnostica duce la o subdiagnosticare a afecțiunii, ducând uneori la grave și regretabile erori de tratament. Mononevrita multiplex este o afecțiune care implică cel mai adesea implicarea unor leziuni multifocale și asymmetric. Ele pot evolua acut sau cronic iar în timp pot deveni simetrice.

**Obiective:** Dorim să inventariem cauzele, modalitățile de debut dar și diagnosticul diferențial minuțios și, facilitând specialiștilor sau medicilor care referă cazul chei diagnostice care să scurteze timpul de diagnostic și să ducă la aplicare mai rapidă a terapiilor corecte. De asemnea dorim să arătăm că gold standardul este utilizarea tehnicii moderne de diagnostic IRM, EMG, teste imunologice.

**Material și metode:** Am utilizat bazele de date Medline și Pubmed și am inventariat literatura de specialitate din ultimii 5 ani dar am citat și referințe clasice sau cărți și manuale de neurologie de referință, accesând în același timp și alte baze de date.

**Rezultate:** Diagnosticul implică uneori costuri destul de mari de aceea bolnavul este bine să fie referit în centre specializate pentru patologie neuromusculară și/sau genetică. Tratamentul se bazează pe diagnosticul corect fiind atât etiologic cât și suportiv, și de recuperare. Cel mai des se folosește corticoterapie, dar sunt utilizate după caz și imunoglobulinele intravenoase, azatioprina, ciclofosfamida. Un rol important revine tehnicii microchirurgicale de corecție a leziunilor invalidante care pot duce la alterarea funcționalității pacientului, astfel de exemplu este salvatoare tehnica de operare antigheare în cazul leziunilor persistente după afecțiuni ale nervului ulnar.

**Concluzii și discuții:** Tratamentul rapid al mononeveritelor multiplex duce la sechele minime sau recuperare completă. După diagnosticarea corectă se abordează multimodal pacientul. Rolul terapiilor medicamentoase, fizice, chirurgicale sunt la fel de importante, terapia trebuind individualizată în funcție de afecțiunea generatoare și particularitățile fiecărui pacient. Educația pacientului ocupă un loc important cum ar fi de exemplu educarea copiilor obezi privind dieta lor, educare privind evitarea anumitor poziții care pot duce la compresia și ischemia nervului, evitarea efortului fizic intens. Pacientul e bine să atingă cel mai înalt grad de funcționalitate posibil, pentru a-și putea relua ritualurile zilnice, a se putea recupera motor și social, acestea înabilități afectându-i calitatea vieții atât lui cât și familiei sale. Cercetările viitoare aduc noi substanțe care s-au testat pe șoarece unde pot acționa pe receptorii metabotripi glutamat 7 care au rol în comportamentele afective și de durere fiind situați în cortexul limbic. Astfel putem privi integrativ abordarea mononevritei multiplex de la medicina moleculară la semne clinice clasice ce ne pot atrage atenția asupra acestei patologii.

**Cuvinte cheie:** mononevrita multiplex, cauze, diagnostic diferențial.

### ABSTRACT:

**Introduction:** Mononevritis in children can have more clinical aspects, and can be deceptive even to experienced physicians. The multiple etiologies and the complex investigations needed to put a diagnosis can lead to underrecognizing this condition, resulting to severe and regrettable treatment options. Mononevritis multiplex give multifocal and asymmetric lesions, they can have acute or chronic presentation and in time can get symmetric.

**Objectives:** We want to put on table the most various causes of the disease, the onset symptoms of the disease and the fine differential diagnosis, so facilitating to the doctors which send the case to the specialist, diagnostic clues and so shortening the delay of diagnosis and the correct therapeutic approach. Gold standard are the modern diagnostic tests, MRI, EMG, immunologic tests.

1 As. univ.dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Dunărea de Jos” – Galați, Medic primar neurologie pediatrică Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfântul Ioan” Galați

2 Conf. Dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Dunărea de Jos” – Galați, Medic primar radiologie și imagistică medicală Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfântul Ioan” Galați

3 Șef Lucrări Dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Dunărea de Jos” – Galați, Medic primar pediatru Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfântul Ioan” Galați

4 Prof. Univ. Dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Dunărea de Jos” – Galați, Medic primar pediatru Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfântul Ioan” Galați

**Adresă de corespondență:**

Eva-Maria Cojocaru, e-mail: cojocarumariaeva@yahoo.com

1 Asist. PhD., University „Dunărea de Jos”, Faculty of Medicine and Pharmacy, Pediatric Neurology Clinic, The emergency hospital for children „Sfântul Ioan”, Galați

2 Prof. As., PhD., University „Dunărea de Jos”, Faculty of Medicine and Pharmacy, Pediatric Neurology Clinic, The emergency hospital for children „Sfântul Ioan”, Galați

3 S.L., PhD, University „Dunărea de Jos”, Faculty of Medicine and Pharmacy, Pediatric Neurology Clinic, The emergency hospital for children „Sfântul Ioan”, Galați

4 Prof. MD, PhD., University „Dunărea de Jos”, Faculty of Medicine and Pharmacy, Pediatric Neurology Clinic, The emergency hospital for children „Sfântul Ioan”, Galați

**Corresponding Author:**

Eva-Maria Cojocaru, e-mail: cojocarumariaeva@yahoo.com

**Material and methods:** We took the literature on this field in the last five years, Medline, Pubmed , classic bibliography and other sources.

**Results:** The costs for the diagnosis are generally high so the patient must be referred to tertiary care center in neuromuscular and/or genetic disease. Treatment comes after a correct diagnosis involving mostly the treatment of the underlying cause and the supportive care for the disabilities generated by the disease. Often there is used corticotherapy and immunoglobulines but also Azathioprine and Cyclophosphamide. Important are the surgical microtechniques for the correction of the invalidating lesions which can alter the nerve function and the functionality of the patient, so for example the anti-claw procedure is saving the nerve after the lesions of the ulnar nerve.

**Conclusions and discussions:** The rapid treatment of mononeuritis multiplex gives minimal sequelae or complete recovery. After a correct diagnosis the patient is having a multimodal care plan. The role of each medical, surgical or physical therapy is approximately of equal importance , an individualised therapy is needed after the etiology of the disease and the patients characteristics. Education of the patients is important for example in obesity education of dietetic habits and the avoidance of positions which can lead to nerve compression and ischemia of the nerve as also avoidance of intense physical effort. The patient must get the highest capacity of functioning, for to regain his daily rituals, to can rehabilitate motor and social, this disabilities affecting his social and his family life and of the members of the family. Future research brings new substances active on the limbic cortex having role in the affective and pain behaviors now being tested on mice. So we can look in an integrative manner to the mononeuritis multiplex concept from molecular medicine to the classical clinical aspects of it which can make us attentive on it.

**Keywords:** mononeuritis multiplex, causes, differential diagnosis

Mononeuritis multiplex poate fi definită ca o mononeuropatie multiplă cu multiple leziuni la nivelul mai multor nervi periferici (deci din plexuri nervoase diferențiate). Deficiturile vor fi asimetrice și vor fi multifocale motorii, sensitiv și reflexe [1]. Pe măsură ce boala se agravează scade caracterul ei multifocal tînzând să devină simetrică [2]. Boala poate evoluă zile sau ani. Poate cauza și durere care este caracterizată ca o durere profundă care este mai severă noaptea și frecvent manifestată ca dursă sau durere la nivelul coapsei sau membru inferior [3]. Procesele neuropatice ce se prezintă în copilărie pot fi împărtășite în procese progresive și în procese ce tend să se îmbunătățească de-a lungul timpului. Cele care se pot ameliora de-a lungul timpului sunt cele dobândite cum ar fi deficiențele vitaminice, cele toxice, mediate imun sau mononeuropatii focale. Cele progresive includ neuropatiile care sunt ereditare/genetice cum sunt grupul eterogen al neuropatiilor ereditare sensoriomotorii și unele neuropatii mediate imun. În general când aceste neuropatii se prezintă mai devreme în copilărie cursul și prognosticul este mai rău față de cele care se prezintă în perioada adulță. Există unele excepții cum ar fi unii copii care se prezintă ca floppy infant datorită unei neuropatii congenitale cu dificultăți respiratorii pot obține abilitatea de a umbla independent [4]. Cauze ale mononeuropatiei multiplex, tabel I.

**CELIACHIA:** Complicațiile neurologice ale celiachiei cum ar fi epilepsia, ataxia, neuropatia și cefaleea sau migrenele sunt prezente la aproximativ 10% dintre pacienții cu boala celiacă, dar implicarea sistemului nervos periferic la copii cu boala celiacă nu este frecventă. Neuropatia asociată cu boala celiacă se manifestă în mod curent ca o neuropatie senzorială sub forma unor pierderi distale senzoriale, parestezii,

**Tabel I. Cauze ale mononeuropatiei multiplex**

Cronice	Diabet zaharat
	Vasculită
	Amiloidoză
	Tumorale (limfom, leucemie)
	Amiloidoză
	Poliarteritis nodosa
	Arterită reumatoïdă
	Lupus eritematos sistemic
	Sindroame paraneoplastice
	Boala celiacă
Infecțioase	Infecțioase
	Boala Lyme
	Lepra
	Hepatita virală A
	Hepatita virală B
	Hepatita virală C
	Infecție acută cu Parvovirus B-19
	Infecție cu virus herpes simplex
	AIDS/HIV
	Febra Dengue
Reumatologice	Reumatologice
	Granulomatoza Wegener
	Sindromul Henoch-Schonlein
	Sindrom Sjogren
	Boala Behcet
	Arterita temporală cu celule gigante
	Sclerodermia
	Reacție cronică de grefă contra gazdă
Tumorale	Tumorale
	Invazie tumorală directă cu diseminare intraneurală-limfomul - leucemie cu celule B - tumoră carcinoidă

	Paraneoplazic-cancer pulmonar cu celule mici
Hematologice	Hematologice
	Sindrom Churg-Strauss
	Hipereozinofilia
	Crioglobulinemia
	Nevrită legată de atopie
	Purpura trombocitară idiopatică
Medicamente	Sulfonamide
	Propylthiouracil
	Hydralazina
	Factorii de stimulare a coloniilor
	Allopurinol
	Cefaclor
	Minocyclina
	D-Penicillamina
	Fenitoina
	Isotretinoïn
	Methotrexate
	Interferon
	Inhibitori TNF-alfa
	Chinolone
	Inhibitori de leucotriene
	Minociclină
Metabolice	Mucopolizaharidoze
Cauze diverse	Angeită dată de amfetamine
	Inhalarea de benzină
	Disimune
	Deletie de 17p11.2
Ereditare	Mononevrita multiplex ereditară cu predilecție brahială

Adaptat după [5], [2], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12]/[13]/[1]

și tulburări de echilibru. Rar este prezent un sindrom rapid progresiv cum ar fi o polineuropatie inflamatoare demelinizantă, mononevrita multiplex, neuropatia motorie pură și disfuncția autonomă au fost raportate ca fiind asociate cu boala celiacă sau cu anticorpuri anti-gliadin sau anti-endomisiali [14].

**BOALA TANGIER:** Alfalipoproteinemia este o boală rară, transmisă autosmal recessiv, ce produce deficiență severă lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) în plasmă cu depozitarea de esteri de colesterol în diferitele țesuturi (amigdală, splină, cornee, măduva osoasă); Gena ABCA1 (ATP binding cassette transporter); CERP (proteina reglatoare a efluxului de colesterol) Locus 9q31. ABC1 are rol cheie în elimi-

narea lipidelor din celule. Boala debutează între 2-67 de ani și poate evolu și ca o mononeuropatie multiplă cu evoluție favorabilă fluctuantă sau mononeuropatie izolată la nivelul membrelor pe lângă alte forme descrise cum ar fi pseudosiringomielie cu sensibilitate disociată sau polineuropatie senzitivo-motorie simetrică lent progresivă [15].

**DIABETUL ZAHARAT:** Riscul asociat de la debutul diabetului cu simptome evidente la 5 ani de la debutul diabetului: 4%-10%, 25 ani: 13%-15%. Tim-pul mediu de debut al neuropatiilor asociate diabetului este 8 ani. Adolescenții și adulții tineri prevalența neuropatiei mai mult la cei cu DZ tip 2 (26%) față de prevalența la cei cu DZ tip 1 (8%). Când debutul este precoce atunci ea este asimptomatică, cu pierdere sensibilității. Adesea este pansenzorială dar uneori poate implica selectiv anumite fibre cum ar fi cele mici. Pragul termal este redus, durere adesea prezentă de la debutul simptomelor implicând fibrele largi. Simț vibratoriu redus. Pot fi prezente parestezii. Reflexe ahi-liene absente. Plexopatia lumbosacrală poate exista și sub denumirea de neuropatie diabetică proximală, amiotrofie diabetică, neuropatie diabetică multifocală.

Prevalența generală: 0,08% din diabet, mai frecvent în diabetul de tip II (1,1%) față de tipul I (0,3%). Clinic slăbiciune, asimetrie, slăbiciunea este proximală în cvadriceps și în adductorii coapsei, psoas. Slăbiciunea distală la glezne și la degete, relaționate la plexul sacral sau emergențele lombare nervoase. Durerea este localizată mai mult la nivelul șoldului sau coapsei și poate fi severă și adesea durează luni după debutul bolii. Pierderea sensibilității este distală și simetrică, reflexele osteotendinoase normale sau reduse. Factori asociați: slabul control al diabetului, pierdere în greutate, DZ noninsulindependent. Diagnostice diferențiale includ: plexopatie lomobosacrată, leziune de coada equina. Electrodiagnostic: Denervare multifocală în mușchii paraspinos și ai membrelor inferioare. Viteze de concudere nervoasă: pierderi axonale CMAPS mici și SNAP mici. Substrat fiziopatologic: vasculopatie inflamatorie și umorală cu acumulare de mononucleare și/sau PMN pe lângă vasele de mic calibră. Capilarele endoneurale se îngroașă prin depunerea de C5b-9 complement și cu extravazarea hemosiderinei în apropierea vaselor. Tratamentul viziază controlul durerii, a diabetului corticosteroizi ca Solumedrol și Imunoglobuline intravenos cu recuperare lentă de la 6 luni la 24 de luni după controlul diabetului [16].

De fapt mononevrita multiplex apare frecvent în diabet dar adesea această complicație a diabetului la copil nu este luată în calcul [17]. Neuropatia consecutivă diabetului este mai frecventă odată cu creșterea duratei diabetului, control glicemic slab și vârsta avansată [18]. Cetoacidoza diabetică ce complică diabetul zaharat poate duce la coagulare intravasculară diseminată în diabet care la rândul ei se poate complica cu mononevrita multiplex datorită trombozelor vasa nervorum și ischemiei prelungite [19].

**POLYARTERITIS NODOSA** este o vasculită rară în copilărie. Forma infantilă a poliarteritei nodoase este recunoscută ca formă severă a bolii Kawasaki. Copiii au o formă cutanată, infantilă și sistemică. Literatura descrie un caz cu mononevrita multiplex [21].

**MUCOPOLIZAHARIDOZA:** Mucopolizaharidozele (MPS) sunt un grup de boli cu o incidentă de aproape 100% a incidentei de sindrom de tunel carpian în formele de MPS I, II și VI. Dacă se operează rezultatele electrofiziologice se îmbunătățesc semnificativ [22]. Bolile lizozomale sunt cauze frecvente pentru eredopatiile care determină sindrom de tunel carpian la copil. După decompresie chirurgicală se găsește o compresie severă a nervului median prin îngrosarea flexorului retinaculum. Histopatologia țesutului îngroșat a arătat fibre și un flexor retinaculum. La microscopia electronică macrofagele cu incluzii tip corpuri zebra membrano-vacuolate [23]. Sindromul bilateral de tunel carpal poate complica cursul mucopolizaharidozei III (polidistrofia pseudo-Hurler) [24]. S-au efectuat măsurători ecografice la nivelul nervului median la nivelul emergenței nervului din tunelul carpian precum și la nivelul treimeii medii și antebrațului la pacientii cu MPZII și nervul a fost găsit îngroșat față de loturile de subiecți sănătoși. Alte modificări găsite datorate acestei afectări au fost hipoeugenitate, fascii musculare îngroșate, contur neregulat, și anomalii ale semnalului Doppler [25].

**HEPATITE AUTOIMUNE:** Pentru mulți pacienți cu hepatite autoimune prezența trăsăturilor extrahepatice este bine recunoscută la momentul prezentării și a monitorizării pe termen lung și foarte lung. Tulburări autoimune concomitente au fost descrise la aproximativ 20-25% dintre pacienți cu hepatită autoimună atât la adulți cât și la copii. Astfel asociază dureri articulare, artrita cronică juvenilă, boli de țesut conjunctiv, rash cutanat, sindrom febril, boala celiacă, deficitul de IgA, boala Crohn, colita ulceroasă, sindrom Sjogren, Lupus eritematos sistemic, glomerulonefrită, alveoli-

tă fibrozantă, anemie hemolitică, uveită, mononevrita multiplex, polimiozita și scleroza multiplă [26].

**LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC:** Prevalența manifestărilor neuropsihiatrică în populația pediatrică este de 28%, iar în 1999 subcomitetul colegiului american de reumatologie American College of Rheumatology a propus existența a 19 sindroame neuropsihiatrică prezente în lupusul eritematos sistematizat la copil, iar 7 dintre acestea implică sistemul nervos periferic. Mononevrita multiplex este cea mai comună formă de prezentare când este implicat sistemul nervos periferic dar acesta poate fi afectat și sub forma neuropatie demielinizantă acută și cronică precum și neuropatia distală senzitivo-motorie distală. Mononevrita se datorează leziunilor vasa nervosum, se poate produce ocluzia lor ceea ce duce la ischemie care la rândul ei duce la degenerescență Walleriană [27].

**PURPURA HENNOCH SCHONLEIN** sau vasculita cu IgA este multisistemă putând implica sistemul nervos cu céfalee, ataxie, crize convulsive sau status mental alterat. Chiar dacă rar, când este prins la nivelul sistemului nervos periferic putem avea paralizie facială periferică, sindrom Guillaine Barre, plexopatie brahială, neuropatie peroneală dar se poate manifesta și ca mononevrită multiplex ce primește tratament cu steroizi [28].

**MONONEVRITA ASOCIATĂ HIV:** vasculită asociată infecției HIV este mai frecventă la adult, unde este prima manifestare a bolii dar poate apărea și după ce celalte simptome ale SIDA s-au dezvoltat și se manifestă ca o neuropatie senzoriomotorie simetrică sau ca un sindrom ce evoluează cu mononevrita multiplex. Infiltratele inflamatorii sunt de obicei cu celule T CD8 și macrofage [29].

**FEBRA DENGUE:** Atunci când ea implică sistemul nervos central asociază convulsii febrile, encefalopatie, encefalită, meningita aseptică, hemoragii intracraniene, tromboza intracraniană, efuziuni subdurale, mononeuropatii, polineuropatii, sindromul Guillain-Barre și mielite transversă [30].

**LEPRA:** Boala Hansen, sau lepra este încă o cauză majoră a unor neuropatii periferice în țări în curs de dezvoltare. *Mycobacterium leprae* infectează și lezează celulele Schwann, deficitele încep întâi senzitiv apoi progresează spre motorii. Forma pur neuritică este rară, fără stigmantele cutanate caracteristice [31].

**BOALA LYME:** Este cauzată de spirocheta *Borellia Burgdorferi* și este transmisă prin înțepătura de căpușă. Ea are trei stadii. Stadiul 1 urmează la

aproximativ o lună și caracterizată de un rash cutanat la 80% din cazuri, și simptome cum ar fi mialgii, gât înțepenit, febră, cefalee, artralgii. În stadiul 2 se pot dezvolta neuropatii periferice la 15% din cazuri dar și eritemul cronic migrans la câteva săptămâni de la înțepătură și meninigita limfocitară aseptică manifestată cu cefalee, mononevrita multiplex, mielită, ataxie cerebeloasă. Iar stadiul 3 poate surveni la peste 2 ani cu mielopatie, encefalopatie, neuropatie, tulburări psihiatrice [32].

**MONONEVRITA MULTIPLEX EREDITARĂ CU PREDILECȚIE BRAHIALĂ** (Neuropatia de plex brahial ereditară) este o afecțiune autosomal dominantă ce constă în amiotrofii dureroase cu tulburări de sensibilitate, mai frecventă la fete, poate fi asociată cu sarcina (apare în al 3-lea trimestru), cu debut în decada 1-a, a 2-a sau a 3-a, orice nerv provenit din plexul brahial putând fi afectat, VCN motorii în segmentele distale ale membrelor normale și prezența durerii le diferențiază de neuropatia ereditară [13].

## FIZIOPATOLOGIE

Durerea neuropatică se află în relație cu producerea de H<sub>2</sub>S sulfit de hidrogen. Expresia cistation beta sișntetazei și formarea de H<sub>2</sub>S la nivelul L4-L6 au fost studiate și s-a detectat a avea rol în durerea neuropatică. Aminooxiacetic acid (AOAA) este un inhibitor al cistationbetasintetazei (CBS). AOAA scade semnificativ activarea NF-κB(p65) [33]. Există 5 tipuri de proteine NFκ-B la mamifere (RelA/NFκB-p65, RelB, c-Rel, NF-β1/NFκB-p105, și NF-β2/NFκB-p100). Ele formează o varietate de homodimeri și heterodimeri, iar fiecare dintre ele are un set caracteristic genetic [34]. În cazul bolilor sistemic cum ar fi lupusul s-a decelat prin biopsia nervului sural o vasculită [35]. Arterita necrozantă este cel mai comun pattern de implicare vasculară în mononevrita multiplex, adesea implicând arterele mici precapilare ale vasa nervorum ducând la ischemie distribuită aleator de-a lungul cursului unui nerv [5].

## DIAGNOSTIC

Pacientul se poate prezenta cu deficite motorii sau senzitive dureroase acute sau subacute care sunt limitate la un nerv sau pot fi multifocale. Pot fi asociate simptome de vasculită sistemică implicând mai multe organe și sisteme cum ar fi febră, transpirații nocturne, umflarea articulației, infecție nazală sau orală, sau leziuni cutanate. În vasculitele sistemică sau nonsistemică

pot apărea pierdere de greutate, obosale, mialgie, sau artralgie. Testele de laborator includ teste funcționale renale, glicemie, formulă leucocitară, markeri inflamatori, autoanticorpi asociați cu vasculită sistemică, serologia pentru antigen pentru hepatită B, antigen pentru hepatită C, și HIV, EMG, uree, creatinină, crioglobuline, complement seric, anticorpi pentru boala Lyme, anticorpi citoplasmici și perinucleari (c-Anca, p-Anca) factor reumatoid, ANA, ADN dublu-catena, anticorpi anti-SSA sau anti SSB, enzima de conversie a angiotensinei serice, electroforeza proteinelor și imunofixare, radiografie de torace, biopsie de mușchi și de nervi. Anticorpi anti-Sm, anti topoisomeraza I, anti-Scl 70 și anti centromerul (ACA) anticorpi, biopsie de piele, biopsie de buze, anticorpi anti-Hu, analiza lcr, CT abdomen, pelvis, PET scan, al toracelui, abdomenului, sau pelvis, angiografie ventoinală, angiografie cu rezonanță magnetică [5].

Pentru diagnosticul de vasculită pledează anemia, leucocitoza, eozinofilia precum și o viteză de sedimentare crescută sau proteina C reactivă, anticorpii antinucleari, ADN dublu-catena, anticorpi antineutrofilici citoplasmatici ANCA sau anticorpi antineutrofilici perinucleari perinucleari P-ANCA, antigen crescut relativat cu factorul VIII (von Willebrandt), cryoglobulinemia, complexe imune circulante, hematuria, alți autoanticorpi specifici, de exemplu SS-A/Ro, SS-B/ (sindrom Sjogren) anticorpi anti-SCL-70 (scleroderma) RNP (boala mixtă de țesut conjunctiv [36].

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

*Neuropatia ulnară de poziție* care este foarte rară la copil dar poate surveni iar riscul apariției sale la copil tocmai de aceea este subestimat, mai ales că poate apărea la copii anesteziați. În plus pacienții tineri răspund la tratamentul conservativ al neuropatiei mai puțin favorabil decât adulții și răspunsul depinde de mecanismul patogenetic al lezării nervului ulnar. Nerecunoașterea de către anestezist sau chirurg a posibilității acestei lezări poate avea consecințe medico-legale uneori [37]. Neuropatia ulnară instabilă poate fi corectată chirurgical. Nervul ulnar poate fi subluxat sau împins spre epicondilul median cu flexia cotului astfel nervul devenind „instabil”. Tratamentul chirurgical duce la reducerea simptomelor la copiii la care se aplică cum ar fi amortea, furnicături [38].

*Leziunile nervoase după fracturile sau după luxarea cotului:* Fracturile supracondilare ale humerusului sunt foarte comune în populația pediatrică. Inițial 10-16%

din pacienți au leziuni ale nervului ulnar la fel și paralizia de nerv median în 6,4% și paralizia de nerv radial în 2,6% [39].

*Neuropatia fibulară (peroneală) a copilului și adolescentului:* Blocul de conducere nervoasă la nivelul capului fibulei există la 35% dintre pacienți. Pierdere axonală profundă a fost identificată în 77% din cazuri, pe când pierderea axonală fibulară superficială a fost identificată în 45% din cazuri. Fiziopatologia a fost axonală în 72% din cazuri, majoritatea demielinizantă în 6% din cazuri și mixt 22% [40].

*Paralizia de nerv peroneal consecutiv unui chist proximal tibiofibular sinovial.* Este o patologie rar întâlnită. Există două forme macroscopice: chist extraneural și intraneural. Nu este o patologie comună dar trebuie recunoscută și tratată rapid, în aceste cazuri recuperarea fiind completă [41].

*Neuropatia ereditară cu sensibilitate la presiune hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) datorită deleției de 17p11.2.* În aceste situații pot exista mai multe patternuri de neuropatie: mononeuropatii multiple, mononeuropatii, polineuropatie senzitiv-motorie cronică, polineuropatie senzitivă cronică, plexopatie brahială unilaterală. Prezentarea neuropatiei ereditare cu sensibilitate la presiune este variabilă și include durerea. Cel mai frecvent model este al unei neuropatii asimetric, motorii cu încetinirea focală a VCN la topografii specifice ale SNC [42]. Neuropatiile ereditare cu sensibilitate la presiune pot fi legate de deleția genei PMP22 [43]. În cazul deleției genei PMP22 paralizia peroneală este cea mai frecventă prezentare (42%) urmată de paralizia plexului brahial în 25% din cazuri [44].

Pacienții au un fenotip tipic cu episoade de slăbiciune focală și/sau pierdere senzorială și viteze de conducere încetinate la nivelul locurilor comune de compresie cum ar fi nervul tibial la nivelul genunchiului și nervul median la nivelul încheieturii cotului. Între episoade pacienții sunt asimptomatici și au o neuropatie blândă, predominant senzorială. Dacă avem o mutație a Treoninei 118 metionină (T118M) se produce o neuropatie ușoară transmisă dominant. A fost raportată o asociere a mutațiilor de deleție a cromozomului 17 (17p11.2-p12) cu o mutație T118M punctiformă pe alela PMP22. Mecanismul este expresia redusă a PMP22 cauzată de deleția 17p11.2-12 ce duce la o mielină alterată cu sensibilitate la presiune, iar proteina mutantă T118M este exprimată și

incorporată în mielină de unde rezultă o afectare mai severă a mielinei când sunt asociate cele două mutații la aceeași persoană [45].

*Neuropatiile senzoritivo-motorii* sunt un grup eterogen de afecțiuni, incidența este de 1/2500 de persoane. Se caracterizează prin atrofii ale extremităților distale, (tibialul anterior afectat devreme) și reflexe osteotendinoase reduse sau absente, pes cavus, sensibilitate afectată, tulburări de mers cu mers stepat. Afectarea CMT și CMT1 sunt cele mai frecvente datorită duplicitării genei PMP 22, ea fiind localizată pe cromozomul 17p11.2. CMT1b duce la o proteină P0 anormală cu defectul localizat pe cromozomul 1[4].

*Sindromul de tunel carpian* Au fost comparate grupe de copii de clasa a 6-a care au folosit cărți tipărite sau digitale și au fost studiate studii de conducere ale nervului median motorii și senzitive. Studiul a arătat că nu au existat diferențe dintre folosirea cărților electronice sau tipărite pe hârtie la copiii ce aveau acest sindrom [46]. Sindromul de tunel carpian este mai frecvent la pacienții obezi. Obezitatea este o problemă de sănătate publică în creștere la tineri și multe boli ale adultului asociate cu obezitatea sunt găsite în ziua de azi la copil [47]. Literatura arată că persoanele cu sindrom Down sunt mai expuse la a avea sindrom de tunel carpian [48]. Sindromul de tunel carpian poate apărea și acut consecutiv curentării la copii, dar această entitate apare mai rar și este mai greu de recunoscut dar trebuie să ne gândim și la ea. Simptomele adesea pot fi confundate cu neuropraxia. După curentare se produce edemul țesuturilor moi și inflamație ce exercită o presiune crescută pe nervul median aflat în interiorul tunelului carpian. Specificitatea și sensitivitatea testelor cum ar fi semnul Tinel și Phalen nu este încă certă. Într-un studiu pe adulți s-a arătat că sindromul de tunel carpian apare la adult după 5 luni de la injuria electrică. La copii electrocumați aceste semne pot fi ușoare și pot trece neobservate [49]. Neuropraxia este un tip de injurie nervoasă periferică și este considerată cea mai ușoară. Este un bloc de conducere tranzitoriu al funcției motorii sau senzitive, fără degenerarea nervoasă deși afectarea motorie este cel mai frecvent întâlnită. Axonii nu sunt afectați [50]. Cel mai comun simptom al sindromului de tunel carpian sunt acroparestezile nocturne. Testul Tinel implică percuția nervului median pe traiectul său de la antebraț la articulația pumnului în direcția capătului distal. El este pozitiv când apar parestezii în teritoriul de distribuție al nervului. El este pozitiv în proporție

de 58-67% dintre pacienții la care EMG este pozitiv iar în 20% din cazuri putem avea semnul Tinel pozitiv fără fenomene de compresie. Testul Phalen constă în flexia articulației mâinii la maxim și dacă la 60 de secunde apare amorțeală și parestezii la primele trei degete [51].

În cazul sindromului de tunel carpian nervul ulnar poate rămâne instabil și după decompresia chirurgicală, de aceea strategia abordării chirurgicale pentru decompresia nervului ulnar trebuie făcută cu multă grijă [52]. Sindromul de tunel carpian poate fi familial, s-a găsit o familie în care el a apărut pe parcursul a trei generații, la tată și fiu el apărând în prima decadă nervul median fiind comprimat de ligamentele carpale transversale. E sugerat că îngroșarea ligamentelor poate constitui tulburarea care va da naștere și sindromului de tunel carpian [53].

*Sindromul de tunel tarsian este o neuropatie focală compresivă.* Este adesea subdiagnosticat și afectează marginile plantare ale piciorului. Rolul intervențiilor conservative versus cele chirurgicale în diferitele stadii ale bolii rămân neclare [54].

*Paralizia sciatică progresivă datorată unui pseudoanevrism.* La copii este dificil să diagnostichezi o cauză extraspinală de radiculopatie lombară sau polineuropatie. Astfel pot exista pseudoanevrisme traumatici sau iatrogenice ale arterelor iliace. Autorii raportează un caz în care unui copil i s-a făcut o osteotomie pentru o osteocondrită dissecans care a generat o luxație bilaterală de șold, iar la 12 luni a apărut o sciatică a unui membru ce a dus la paralizie. Soluția a fost o embolizare endovasculară și evacuarea hematomului secundar [55].

*Ganglionul intraneural al nervului comun peroneal la copii.* Ganglionii intraneuruali sunt formațiuni chistice nonneoplastice conținute în epinevru nervilor periferici locul cel mai frecvent fiind la nivelul extremității fibulei. Acest diagnostic trebuie luat în cauză la căderea piciorului la copii, datorită posibilității abordării terapeutice și a recuperării [56].

Chisturile pot fi localizate și la nivelul nervului tibial. Aceste chisturi pot fi recurente la nivelul acestor nervi, necesitând mai multe operații [57].

*Paralizia de nerv sciatic postinjecțională la copii.* Principalele acuze la copii sunt durerea și tulburări de echilibru după injectare. Nervul sciatic este cel mai lung și mai gros nerv din corp. El are două componente nervul tibial și cel peroneal ultimul fiind mai des afectat din cauza poziției sale posterolaterale și a cantității mai mici de țesut conjunctiv de susținere.

Paralizia de sciatic postinjecțională datorită injectării glucozei se poate manifesta cu parestezii și complicații neurologice severe [58].

*Traumatismele nervilor din perioada neonatală.* Adesea metodele de recuperare după aceste injurii se bazează pe metode de reabilitare și chirurgicale în ciuda tehnicilor noi microchirurgicale. Cercetările pentru dezvoltarea unor agenți neuroprotectori în aceste patologii continuă cum ar fi testarea pe șobolan a moleculei P7C3 care blochează moartea celulară a neuronilor periferici și a opri mobilizarea patologică a microglialilor spinale [59].

*Neuropatie inflamatorie acuta demielinizantă.* Diagnosticul bolii este mai mult clinic. Se vor excluda leziunile acute medulare cum ar fi dificultăți ale motricității vezicii urinare. Un sindrom medular acut este cel de arteră spinală anterioară. În caz de neuropatie inflamatorie avem paralizie ascendentă în asociere cu o infecție ce este văzută în 60-70% din cazuri, cu reflexe diminuate sau absente. Slăbiciunea progresivă este prezentă la mai mult de un membru și progresează în 4 săptămâni, tipic avem o relativă simetrie. O variantă este sindromul Miller Fisher ce asociază oftalmoplegie, ataxie și areflexie și anticorpuri antigangliosid GQ1b (Mori, 2001). Prinderea cozii de cal este favorabil 83% pentru sindromul Guillain Barre și este prezentă în 95% din cazurile tipice. Complicațiile pot fi mai reduse atunci când se dau imunoglobuline iv. Cazurile cu anticorpi anti GM1 au un prognostic mai prost [4].

*Sciatica consecutivă unor compresii medulare.* De exemplu pot exista chisturi intrarahidiene [60].

## TRATAMENT

Tratamentul mononevritei multiplex implică tratamentul condiției care lezează nervii, combaterea medicamentoasă a durerii și alte terapii pentru a menține forța musculară și puterea de mișcare al părții afectate a corpului [61]. Terapia durerii se face cu *antidepresive* ca Amitriptilină, Nortriptilină, Imipramină, Desipramine, Duloxetină, Venlafaxine XR, *antiepileptice* ca Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepine, Oxcarbazepine, Lamotrigină, Topiramate, *altele* Mexiletine, Tramadol, Capsaicin 0.075% topic tid-qid pentru eritem [62]. În unele cazuri cum este lupusul eritematos sistemic se pot folosi scheme ca iv Solumedrol 30 mg/kg (maximum 1 g) pe zi timp de 5 zile urmat de Prednisone 80 mg/zi per os. Dar poate apărea o hemoragie gastrică [17].

Repararea chirurgicală a nervului ulnar se face cu o procedură anti-gheară (capsulorafie articulațiilor metacarpofalangiene și metoda scriptelui), perioada de urmărire fiind de 39 de luni dar rezultate vizibile se văd deja la 3 luni. Această procedură previne deformarea mâinii [63].

În unele situații sunt folosite tehnici de blocuri nervoase ghidate ecografic pentru sindrom de tunel tarsian ce poate apărea în unele afectări [64].

*Educația pacientului.* De exemplu copiii obezi trebuie informați că scăderea în greutate este benefică pentru tratamentul lor asociat cu intervențiile specifice în boală [47].

## PROGNOSTIC

Tratamentul cu succes al cauzei mononevritei multiplex poate duce la recuperarea completă. Oricum inflamația nervilor care trenează prea mult poate duce la lezuni nervoase permanente astfel că tratamentul ar trebui început pe cât de repede posibil după ce simptomele au devenit evidente [65].

## CERCETĂRI VIITOARE

Injurii limitate la nivelul anumitor nervi produc modificări fenotipice în neuronii piramidali din cortexul prelimbic al șoarecelor. O substanță denumită MMPIP 6-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3-pyridinyl-4-isoxazolo[4,5-c]pyridin-4(5H)-one, care este un modulator alosteric negativ al receptorului de glutamat 7 metabotropic influențează durerea și comportamentul afectiv și cognitiv la șoarecele neuropat și a restabilit echilibrul dintre răspunsurile excitatorii și inhibitorii a neuronilor din cortexul prelimbic la șoarece. Cercetări s-au făcut și pe 7-hydroxy-3-(4-iodophenoxy)-4H-chromen-4-one, XAP044 un alt agent selectiv mGluR7 [66].

Se știe că durerile frecvente duc la tulburări emotionale și comportamentale mai frecvente la adolescenți [67].

Astfel putem privi integrativ abordarea mononevritei multiplex de la medicina moleculară la semne clinice clasice ce ne pot atrage atenția asupra acestei patologii.

\*  
\* \*

Mononevritis multiplex can be defined as a multiple mononeuropathy with multiple lesions of more peripheral nerves (from different nervous plexi). The deficits are asymmetric and are motor, sensorial or mixed [1]. As the disease progresses the multifocal character estompses and it becomes more symmetric [2]. Duration of the disease can be days or years, Mononevritis can cause also pain which is profound and is more intense in the night and often showing dorsalgia, thigh pain or the inferior limb [3]. The neuropathic processes from childhood can worsen and processes which get better in time. Those which improve in time are the acquired like vitamine deficiencies, toxic, immune mediated, or focal mononeuropathies. The progressive ones are the hereditary/genetic like the group of the sensorimotor hereditary neuropathies, and the immune mediated neuropathies. Generally when this mononeuropathies have an earlier onset in childhood their course and prognosis are worse compared with those of which onset is in adult life. There are some exceptions like the children which present as floppy infants due to a congenital neuropathy with respiratory difficulties and which can recover to walk independently [4].

**Table I. Causes of mononevritis multiplex**

<b>Chronic</b>	Diabetes mellitus
	Vasculitis
	Amiloidozis
	Tumoral (lymphoma, leukemia)
	Amiloidosis
	Poliarteritis nodosa
	Reumatoid arteritis
	Systemic lupus eritematosus
	Paraneoplastic syndromes
	Celiac disease
<b>Infectious</b>	Infectious
	Lyme diseases
	Leprae
	A virus Hepatitis
	B virus Hepatitis
	C virus Hepatitis
	Acute infection with Parvovirus B-19
	Herpes simplex virus infection
	AIDS/HIV
	Dengue fever
<b>Rheumatologic</b>	Rheumatologic
	Wegener granulomatosis
	Henoch-Schonlein syndrome
	Sjogren syndrome
	Behcet disease
	Temporal arteritis with giant cells

	Scleroderma
	Chronic reaction graft versus host
<b>Tumoral</b>	Tumoral
	tumorală direct invasion with intraneurial dissemination-lymphoma -B cell leukemia -Carcinoid tumor
	Paraneoplastic-lung cancer with little cells
<b>Hematologice</b>	Hematologice
	Churg-Strauss syndrome
	Hipereosinofilia
	Crioglobulinemia
	Atopia related nevritis
	Idiopathic Thrombocytopenic purpura
<b>Medication</b>	Sulfonamide
	Propylthiouracyl
	Hydralazin
	Colony stimulating factor-drugs
	Allopurinol
	Cefaclor
	Minocycline
	D-Penicillamina
	Phenytoin
	Isotretinoin
	Methotrexate
	Interferon
	TNF-alfa inhibitors
	Quinolones
	Leucotriene inhibitors
<b>Metabolic</b>	Mucopolizaharidosis
<b>Cauze diverse</b>	Angeitis due to amphetamines
	Disimmune
	Deletion of 17p11.2
<b>Hereditary</b>	Hereditary mononevritis multiplex ereditară with brahial predilection

Adapted after [5], [2], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [1]

**CELIAC DISEASE:** The neurologic complication of the celiac disease like epilepsy, ataxia, neuropathy, headache and migraines are present in 10% of patients with celiac disease, but the involvement of the peripheral nervous system in children with celiac disease is not frequent. The neuropathy associated to the celiac disease takes the form of a sensorial neuropathy with distal sensory loss, paresthesias, gait disturbances. Rare we can see an acute rapid progressing syndrome like inflammatory demyelinating polyneuropathy, mononevritis multiplex, pure motor neuropathy, and autonomic dysfunction were reported as being associated to the celiac disease or with anti-gliadin antibodies or antiendomysium [14].

**TANGIER DISEASE:** Alfalipoproteinemia is a rare disease, transmitted autosomal recessive

which produces a severe deficiency of the high density lipoproteins (HDL) in plasma, and storage of cholesterol esters in different tissues, in the tonsils, spleen, cornea, spinal cord. The gene ATP binding cassette transporter ABCA1 also known as the Cholesterol Efflux Binding Protein with locus 9q31. ABCA1 plays a key role in the elimination of the lipids from the cell. The disease starts between 2-67 years of age, and can evolve like a multiple mononeuropathy with favourable but fluctuating outcome or isolated mononeuropathy at the limbs beside other forms like pseudosyringomyelia with dissociated sensibility or sensitivo-motor polyneuropathy symmetric slowly progressive [15].

**DIABETES MELLITUS:** The associated risk from the beginning of diabetes with prominent symptoms at 5 years are: 4-10% and at 25 years 13-15%. The medium time of developing neuropathy in diabetes mellitus is 8 years. The neuropathic manifestations in diabetes mellitus are more frequent in the type 2 (26% compared to those with diabetes mellitus type 1 (8%). When the onset is early in childhood it looks to be asymptomatic but it exists with sensory loss. In most cases it is pansensory but it can involve selectively just nerve fibers of certain thickness like are the small one. The thermal threshold is reduced, pain is present from the beginning of the disease implying large fibers. The sense of vibration is reduced. There are exist paresthesias. Achilles reflexes absent. The lumbosacral plexopathy can exist under the name of proximal diabetic neuropathy, spinal amyotrophy, diabetic multifocal neuropathy.

The general prevalence: 0,08 % from total cases, more often in type II diabetes (1,1%), than in type I (0,3%). Symptoms weakness, asymmetry, the weakness is proximal, in the quadriceps and in the thigh adductors, psoas. Distal weakness at the ankles and fingers, related to the sacral plexus or the lumbar nerves emerging. The pain is located more on the hip and thigh and can be severe and can last month after the onset of the disease. The loss of sensibility is distal and symmetric. Osteotendinous reflexes are normal or reduced. Associated factor: poor diabetes control, loose in weight, noninsulin-dependent diabetes mellitus. Differential diagnosis includes: Lumbosacral plexopathy, cauda equina lesions. Electrodiagnosis: Multifocal denervation in the paraspinal muscle and of the inferior limbs. Nerve driving speeds: axonal loss, little CMAPS (Compound muscle action potential)

and little SNAP's (sensory nerve action potential). Pathophysiologic substrate: inflammatory and umoral vasculopathy with accumulation of mononuclear cells and/or polymorphonuclear near the little vessels. The endoneurial capillaries get thicker with accumulation of C5b-9 complement and extravasation of hemosiderin near the vessels. The treatment is focused on the control of pain, and the control of the diabetes but it there can be used corticosteroids like Solumedrol and intravenous Immunoglobulines with slow recovery in 6 months to 24 months after the control of diabetus mellitus [16].

In reality this complication occurs often in child diabetes mellitus but often it is overlooked [17]. The neuropathy in diabetes mellitus is more frequent as the duration of the diabetes mellitus increases, when it exist poor glicemic control and when the age is greater [18]. Diabetic ketoacidosis complicating diabetes mellitus can lead to intravascular disseminated coagulopathy which can complicate with mononeuritis multiplex due to the thrombosis of vasa nervorum and prolonged ischemia [19].

**POLYARTERITIS NODOSA** is a rare vasculitis in childhood. The infantile form of polyarteritis nodosa is recognised as the severe form of Kawasaki disease. In children there exist a cutaneous form, a infantile form and a systemic form. In literatura there was noted one case with mononevritis multiplex [21].

**MUCOPOLIZAHARIDOSIS (MPS)** are a group of diseases with an incidence of 100% of carpal tunel syndrome in the MPS I, II and VI form. If this patients are operated the electrophysiologic testing becomes much better [22]. The lysosomal storage diseases are frequent causes for the heredopathies which determine the carpal tunnel syndrome in children. After surgical decompression it was found a great compression of the nerve due to the thickening of the flexor retinaculum. The histopathology of the thickened tissue has showed fibers and a thickened flexor retinaculum. At electron mycroscopy macrophages with membrane -vacuolated zebra bodies [23]. The bilateral carpal tunnel syndrome can complicate mucopolizaharidosis III (pseudo-Hurler polydystrophy) [24]. Measuring echografic the median nerve emerging from the carpal tunnel and at the medium third average of the forearm at patients with MPS II the nerve was found thicker than in healthy subjects. Other echografic manifestations found in this condition were hypoechoigenity,thickened muscular fascia, irregular contour, and Doppler ultrasound anomalies [25].

**AUTOIMMUNE HEPATITIS** For many patients with autoimmune hepatitis the extrahepatic manifestations are well-known, when they are on long term and very long term follow up. Concomitant autoimmune disorders were described in 20-25% of patients with autoimmune hepatitis in adults and children. So they can have joint pain, chronic juvenile arthritis, connective tissue diseases, skin rash, fever, celiac disease, IgA deficit, Chron's disease, ulcerative colitis, Syogren syndrome, systemic lupus erythematosus, glomerulonefritis, fibrosing alveolitis, hemolytic, uveitis, mononevritis multiplex, polymyositis, multiple sclerosis [26].

**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS** The prevalence of neuropsychiatric manifestations in pediatric population is 28% and in 1999 the subcommitee of American College of Rheumatology has proposed the existence 19 neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus in children, and 7 of them involve the peripheral nervous system. Mononevritis multiplex is the most common form of presentation when the periferic nervous system is involved but it can be also with acute and chronic demyelinating neuropathy as also distal sensory-motor neuropathy. Mononevritis is caused by the lesions of vasa nervorum it can occur their occlusion what leads to ischemia which in turn leads to Wallerian degeneration [27].

**HENOCH SCHONLEIN PURPURA** or IgA vasculitis is multisystemic, it may involve the nervous system with headache, ataxia, seizures or altered mental status. Even if rarely when the periferic nervous system is involved, we can have peripheric facial palsy, Guillame Barre syndrome, brahial plexopathy, peroneal neuropathy but it can manifest also as mononevritis multiplex which receives treatment with steroids [28].

**HIV ASSOCIATED MONONEVRITIS** Vasculitis associated HIV infection is more frequent in adults, where it is the first manifestation of the disease but it can appear after the other symptoms of AIDS has developed and it manifest as a symmetric sensoriomotor or like a syndrome which evolve with mononevritis multiplex. The inflammatory infiltrates are with T CD8 cells, and macrophages [29].

**DENGUE FEVER** When it implies the central nervous system it associates febrile convulsions, encephalopathy, aseptic meningitis, intracranial hemorrhage, intracranial thrombosis, subdural

effusions, mononeuropathies, polyneuropathies, Guillame-Barre syndrome, and transverse myelitis [30].

LEPRAE: Hansen disease, is still a major cause of neuropathies in developing countries. Mycobacterium leprae infects and injures Schwann cells, the deficits first begin sensitive and than progress to motor. The pure neuritic form is rare, without the characteristic stigmata [31].

LYME DISEASE is caused by spirochete Borrelia Burgdorferi, through the tick bite. There are three stages: Stage1 begins after one month and is characterised with cutaneous rash in 80% of cases and symptoms like myalgias, stiff neck, fever, headache, arthralgia. In the second stage it can develop peripheric neuropathies at 15% of cases but also chronic migrans erythema after some weeks from the bite, as also aseptic lymphocitic meningitis which manifested with headache, mononevritis multiplex, myelitis, cerebellar ataxia. The third stage can appear after 2 years with myopathy, encephalopathy, neuropathy, psychiatric disturbances [32].

HEREDITARY MONONEVRITIS MULTIPLEX WITH BRACHIAL PREDILECTION (Hereditary Brachial Plexus Neuropathy) is an autosomal dominant disorder which consist of painful amyotrophy with sensory disturbances, more frequent in girls, it can be associated with pregnancy (it appears in the third trimester) with onset in the first, second or third decade, any nerve from the brachial plexus may be affected the nerve and the normal conduction velocity in the distal segments of the limbs differentiates them from the hereditary neuropathy [13].

## PATOPHYSIOLOGY

The neuropathic pain is in relation with the production of H2S. The expression of cystation beta synthase and the production of H2S at the level of L4-L6 were studied and there was detected to have a role in neuropathic pain. Amoноoxiacetic acid (AOAA) is an inhibitor of cystation beta synthase (CBS) AOAA lowers significant the activation of NF- $\kappa$ B (p65) [33]. There are 5 types of proteins NF $\kappa$ B in mammals (RelA/NF $\kappa$ B-p65), RelB, c-Rel, NF- $\kappa$ B1/NF $\kappa$ B-p105 and NF- $\kappa$ B2/NF $\kappa$ B-p100). They form a variety of homo- and heterodimers, and each of them has a distinct set of genes [34]. In the case of systemic diseases as it is in systemic lupus erythematosus a vasculitis was detected by sural nerve biopsy [35].

Necrotizing arteritis is the most common pattern of vascular implication in mononevritis multiplex, often implying the little precapilar arteries of the vasa nervorum leading to ischemia randomly distributed along the course of a nerve [5].

## DIAGNOSTIC

The patient can present with acute or subacute motor or painful sensory deficits which are limited at one nerve or can be multifocal. There can be associated symptoms of systemic vasculitis implying more organs and systems like fever, night sweats, swelling of the joints, nasal or oral infection, or skin lesions. In systemic and non-systemic vasculitis can occur weight loss, fatigue, myalgia, or arthralgia. Laboratory findings include functional renal tests, glycemia, the leucocyte formula, inflammatory markers, autoantibodies associated with systemic vasculitis, hepatitis B serology, hepatitis C serology, HIV serology, EMG, urea, creatinine, cryoglobulins, serum complement, Borrelia antibodies, cytoplasmic and perinuclear antibodies (c-Anca, p-Anca) rheumatoid factor, ANA, double-stranded DNA, anti-SSA antibodies or anti SSB, serum angiotensin conversion enzyme, electrophoresis of proteins and immunofixation, chest X ray, nerve and muscle biopsies. Antibodies anti-Sm, anti topoisomerase 1 antibodies, anti -Scl 70, and anti-centromere antibodies (ACA), skin biopsy, biopsy of the lips, anti-Hu antibodies, CSF analysis, abdominal and pelvic CT scan, abdominal , thoracal and pelvic PET scan, conventional angiography, magnetic resonance angiography [5].

For vasculitis advocates anemia, leukocytosis, eosinophilia, high erythrocyte sedimentation rate or C reactive protein, antinuclear antibodies, double-stranded-DNA, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), anti-neutrophil perinuclear antibodies (P-ANCA), VIII factor related antigen (von Willebrandt), crioglobulinemia, immune circulant complexes, hematuria, other specific autoantibodies, for example SS-A/Ro, SS-B (Sjogren syndrome) anti- SCL-70 antibodies (scleroderma) anti-RNP antibodies (mixed connective tissue disease) [36].

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

*Ulnar position related ulnaropathy* is very rare in children, but it can happen and that's why it is underestimated in children, especially that it can appear in anesthetized child. The patients respond

to the conservative treatment of the neuropathy less favorable than the adults and the response depends on the pathogenetic mechanism of the ulnar nerve lesion. Underrecognition from the anesthetist or the surgeon of the possibility of this kind of injury can lead to forensic disputes [37]. Instable ulnar neuropathy can be surgically treated. The ulnar nerve can be subluxated and pushed to the median epicondyl with flexion of the elbow so the nerve becomes „instable”. The surgical treatment reduces the symptoms in children which are numbness and tingling [38].

*Nervous lesions after the fractures or the elbow dislocation.* The supracondilar fractures of the humerus are very common in the pediatric population. Initially 10-16% of the patients have lesions of the ulnar nerve and the paralysis of the median nerve in 6,4% of the radial nerve in 2,6% [39].

*Fibular (peroneal) neuropathy of the child and the adolescent.* At the head of the fibula there are nerve conduction blocks in 35% of the patients. Deep axon loss was identified in 77% of cases. Where as the superficial axonal fibular loss were identified in 45% of cases. Pathophysiology was axonal in 72% of the cases most demyelinating in 6% of cases and mixed in 22%.

*Peroneal nerve paralysis following a proximal synovial tibiofibular cyst* is rare. There are two macroscopic forms extraneural and intraneuronal cysts. It is not a common but it needs to be rapid recognised and treated, in this cases the recovery is complete [41].

*Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy (HNPP) due to the deletion of 17p11.2* In this situations can exist more patterns of neuropathy: multiple mononeuropathy, mononeuropathies, chronic sensorimotor polyneuropathy, chronic sensory neuropathy, brachial unilateral plexopathy. The presentation of the hereditary neuropathy with liability to pressure varies and includes pain. The most frequent model is of an assymetrical motor neuropathy with focal slowing of nerve conduction velocity in specific areas [42]. Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure (HNPP) are related to the PMP22 gene deletion [43]. When the PMP22 gene is deleted the most common presentation is peroneal paralysis (45%) followed by brachial plexus palsy (25%) [44].

The patients have o typic phenotype with episodes of focal weakness and/or sensory loss and low nerve conduction velocities at the common sites of compression as it is for the tibial nerve at the knee and the median nerve at the elbow. Between the episodes

the patients are symptom free and have apredominant sensory, mild neuropathy. If it exist a Threonine 118 Methionine mutation (T118M) than a mild dominant transmitted neuropathy is produced. It was reported a association of the deletion of the 17-th chromosome (17p11.2-p12) with a mutation T118M on the allele PMP22. The mechanism is the reduces expression of the PMP22 gene caused by the deletion of the 17p11.2-p chromosome which leads to an altered myelin with sensibility to pressure, and the mutant T118M protein is expressed and in myelin incorporated resulting a more severe lesion of the myelin when this two mutations are coexisting in the same person [45].

*Sensory-motor neuropathy* are a heterogenously group of disorders with an incidence of 1/2500 persons. Characteristic features are distal extremities atrophys (the anterior tibialis is affected more often on onset) and absent or reduced deep tendon reflexes, pes cavus, impaired sensitivity, disturbances of walking. CMT and CMT1 are more frequent because of the duplication of the gene PMP 22. With the locus on the 17p11.2 chromome. CMT1b has an anormal P0 protein with the defect on the chromosome 1 [4].

*Carpal tunnel syndrome* there was made a comparative study on 6-th class children which used paper books or electronic books and there was studied the motor and sensory nerve conduction velocities on the median nerve. The study showed that there were no differences between the use of electronic books or printed on paper in children who had this syndrome [46]. Carpal tunnel syndrome is more frequent in obese patients. Obesity is a growing public health problem in teens and many diseases of the adults associated with obesity are found nowadays in the pediatric population [47]. The persons with Down syndrome are more exposed to have carpal tunnel syndrome [48]. Carpal tunnel syndrome can follow after electrocution in chidlren but this entity is more rare, and is difficult to recognise but we must think on it. The symptoms can be confounded with neuropraxia. After electrocution edema and inflammation occurs in the tissues which make pression on the median nerve which is located in the carpal tunnel. The specificity and sensitivity of Tinel and Phalen sign are not well documented. In a study on adults it was shown that the carpal tunnel syndrome appears after 5 months after the electrocution. In children this signs can be mild and can go unnoticed [49]. Neuropraxia is a peripheral nerve injury and is considered to be milder.

It is a transitory motor or sensory nerve conduction block, without nervous degeneration even if the motor involvement is more frequent. The axons are not damaged [50]. The most common symptom of carpal tunnel syndrome is acroparesthesia. The Tinel Test involves medial nerve percussion on its forearm to the fist joint in the direction of the distal end. It is positive when paresthesia occur in the nerve distribution area. It is positive in the proportion of 58-67% of the patients with EMG positive and in 20% of cases we can have the positive Tinel sign without compression phenomena. The Phalen test consist of the flexion of the hand joint to the maximum, and if after 60 seconds numbness and paresthesia appear on the first three fingers [51].

In the carpal tunnel syndrome the ulnar nerve can be instable even after surgical decompression, so the approach to the surgical approach for ulnar nerve decompression should be done with great care [52]. The carpal tunnel syndrome can be familial, it was found a family where this syndrome was in three generations, from father to son and appeared in the first decade the median nerve being compressed by the carpal transverse ligaments. It is suggested that thickening of the ligaments may constitute the disorder that will give rise to the carpal tunnel syndrome [53].

*Tarsal tunnel syndrome is a focal compressive neuropathy.* It is underdiagnosed and affects the plantar margins of the foot. The role of conservative versus surgical interventions in the various stages of the disease remains unclear [54].

*Progressive sciatic paralysis due to pseudoaneurysm.* In children it is difficult to diagnose an extrinsic cause of lumbar radiculopathy or polyneuropathy. Thus there may be traumatic or iatrogenic pseudoaneurysms of the iliac arteries. The authors report a case in which a child had an osteotomy for a dissecans osteochondritis that generated a bilateral hip dislocation, and at 12 months occurred a sciatica of a limb which progressed to paralysis. The solution was endovascular embolisation and secondary hematoma evacuation [55].

*Intraneuronal ganglion of the common peroneal nerve in children.* Intraneuronal ganglions are non neoplastic cystic formations contained in the epineurium of the peripheral nerve, the most common being at the level of the fibula's extremity. This diagnosis should be taken in the drop of the foot in children, because

in this cases exist a potential therapeutic approach and recovery [56]. The cysts can also be localized in the tibial nerve. These cysts can be recurrent to these nerves, requiring more operations [57].

*Sciatic post-injection palsy in children.* The most important complaints in children are pain and gait disturbances after injection. The sciatic nerve os the longest and thickest nerve from the body and has two components the tibial nerve and the peroneal, the latter being more often affected due to its posterolateral position and the lower amount of supporting connective tissue. Post-injection sciatic paralysis due to gluteal injection may occur with severe paresthesia and neurological complications [58].

*Trauma of the nerves in the neonatal period.* Their therapy is often based on physical rehabilitation therapy and surgical procedures even there are microsurgical new procedures, research is made on developing neuroprotective agents like the molecule P73 tested on rat animal models which stoppes the death of the periferic neurons and stoppes the pathologic mobilisation of the spinal microglia [59].

*Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP).* The diagnosis is more clinic. There will be excluded the acute medullar lesions like difficulties in bladder motor activity. An acute medular syndrome is the anterior spinal artery syndrome. In the case of inflammatory neuropathy we have ascendent paralysis in association with an infection in 60-70% of cases, with diminished or absent reflexes. Progressive weakness is present in more than one limb and is progressing in four weeks and typic exists a relative symmetry. A variant is Miller Fisher syndrome which associates oftalmoplegia, ataxia and areflexia and antiglicoside GQ1b antibodies (Mori 2001). When cauda equina is involved the diagnosis is in 83% of cases favourable to Guillain Barre syndrome and is present in 95% of the typic cases. The complications are less severe when therapy include intravenous immunoglobulin. Worse prognosis have the cases with anti-GM1 antibodies [4].

*Sciatic nerve involvement due to medullary compression in children* there can exist intrarachidian cysts which determines symptoms of sciatica [60].

## TREATMENT

The treatment of mononevritis multiplex implies the underlying cause, pain treatment, and other therapy oriented to maintain the muscle strength

and the movement control of the affected side [61]. Pain management is done with *antidepressants* Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramine, desipramine, duloxetin, Venlafaxine XR, *antiepileptic drugs* like, Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepine, Oxcarbazepine, Lamotrigin, Topiramate, *others* Mexiletine, Tramadol, Capsaicin 0.075% topic tid-qid burning [62]. In some situations like in systemic lupus erythematosus we can use intravenous Solumedrol 30 mg/kg, (maximum 1 gram/day) for 5 days followed by Prednisolonomum 80 mg/day oral use. But it can appear gastric hemorrhage [17].

The surgical repair of the ulnar nerve is made with an anti-claw procedure (capsuloraphy of the metacarpophalangeal joints and the pulley method) the surveillance period being 39 months in one study but good visible results are after 3 months. This procedure prevents claw deformity of the hand [63].

In other situations there are used echographic nerve conduction blocks for the tarsian tunnel syndrome which can appear in some syndroms [64].

*Education of the patient.* Obese children must be informed that weight loss is beneficial for the treatment associated with the specific intervention in the disease [47].

## BIBLIOGRAFIE / REFERENCES:

- Nina Butoianu, Abordarea pacientului cu neuropatie periferică Cap 14 p.221-222 Sanda Măgureanu Afecțiuni Neuromusculare la sugar, copil și adolescent, Vol I Editura Medicală Amaltea, 2004
- Divakara Kedlaya, H Hommer, Mononeuritis multiplex <http://emedicine.medscape.com/article/316024-overview>) Updated: Feb 06, 2017
- [https://en.wikipedia.org/wiki/Peripheral\\_neuropathy](https://en.wikipedia.org/wiki/Peripheral_neuropathy)
- Leigh Maria Ramos-Platt Clinical Cases in Pediatric Peripheral Neuropathy <https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/29744.pdf> Cap 7 p.117-120
- Kevin R. Scott, Milind J. Kothari, Mononeuritis-multiplex <https://online.epocrates.com/diseases/79921>
- Thisyakorn U, Thisyakorn, C. DENGUE WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT ,Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2015;46 Suppl 1:118-22.
- Sakall H, Baskin E, Dener S., Parvovirus B19-induced acute bilateral carpal tunnel syndrome in twin girls, Acta Orthop Traumatol Turc. 2015;49(5):568-70. doi: 10.3944/AOTT.2015.13.0020.
- Ryan MM1, Tilton A, De Girolami U, Darras BT, Jones HR Jr., Paediatric mononeuritis multiplex: a report of three cases and review of the literature. Neuromuscul Disord. 2003 Nov;13(9):751-6
- Garnero M1, Martinoli C, Tagliafico & col, Dysimmune mono-neuropathies: A diagnosis not to be missed, Muscle Nerve. 2016 Dec;54(6):1145-1146. doi: 10.1002/mus.25219
- Bäumer T, Bühring N, Schelle T, Münchau A, Muschol N, Nerve ultrasound in clinical management of carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis, Dev Med Child Neurol. 2016 Nov;58(11):1172-1179. doi: 10.1111/dmcn.13127. Epub 2016 Apr 21
- Oliveira AP, Pereira RC, Onofre PT, Marques VD, & col. Clinical and neurophysiological features of the hereditary neuropathy with liability to pressure palsy due to the 17p11.2 deletion., Arq Neuropsiquiatr. 2016 Feb;74(2):99-105. doi: 10.1590/0004-282X20160010.[11]
- Hugh J McMillan , Gerard H Jansen ,Khaldoun Koujok & col., Mononeuritis multiplex associated with minocycline in an adolescent, DOI: 10.1002/mus.25718
- Niculina Butoianu, Daniela Iancu, Horia Stănescu, Polineuropatii cronice-Neuropatii ereditare sensitivo-motorii Cap 19, P366-425, Sanda Măgureanu Afecțiuni Neuromusculare la sugar, copil și adolescent vol I
- Şedat İŞİKAY, Nurgül İŞİKAY, Halil KOCAMAZ, Şamil HIZLI ARQGA, Peripheral neuropathy electrophysiological screening in children with celiac disease, Arq Gastroenterol v. 52 no. 2 - abr./jun. 2015
- Niculina Butoianu, Daniela Iancu Deficiența familială a lipoproteinelor cu densitate mare tip I Simonimie Polineuropatii cronice-Neuropatii în boli ereditare metabolice degenerative Cap 21 462-518 Sanda Măgureanu Afecțiuni Neuromusculare la sugar, copil și adolescent vol I Editura Medicală Amaltea, 2004

## PROGNOSIS:

A good treatment of the mononevritis multiplex can lead to complete recovery. The long lasting inflammation of neurons can lead to permanent nervous lesion so the treatment must be started as early as possible as the symptoms become more proeminent [65].

## FUTURE RESEARCHES:

Limited injuries to nerves lead to fenotipic modifications in the pyramidal neurons from the prelimbic cortex of the mice. A substance MMPIP 6-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3-pyridinyl-4-isoxazolo[4,5-c]pyridin-4(5H)-one, which is a negative allosteric modulator of the metabotropic glutamat 7 receptor, influences pain and the affective and cognitive behavior in the neuropat mice, and regained the equilibrium between the excitatory and inhibitory responses of the neurons in the prelimbic cortex in mice. Researches were made also on 7-hydroxy-3-(4-iodophenoxy)-4H-chromen-4-one, XAP044 another selective agnet for mGluR7 [66].

It is known that frequent pain can lead to emotional and behavioral disturbances in adolescents [67].

So we can take an integrative approach to mononeuritis multiplex from molecular medicine to classical clinical signs which can gain our attention for this rare but important field.

16. DIABETES: NEUROPATHIES & NEUROMUSCULAR DISORDERS CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS <http://neuromuscular.wustl.edu/nother/diabetes.htm>
17. Basil T. Darras and H Royden Jones, Neuromuscular problems of the Critical Ill neonate and child Mononeuritis Multiplex, Neuromuscular disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence Cap 43,p.893A Clinician's approach Edited by Basil T.Darras,H. Royden Jones, Jr Monique M. Ryan, and Darryl C. De Vivo Academic Press 2014
18. Rangel MA, Baptista C, Santos F, Real MV, Campos RA, Leite AL ,Acute mononeuropathy in a child with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Mar;28(3-4):341-4. doi: 10.1515/jpem-2014-0049.
19. BonfantiE., BognettiF. MeschiS. MedagliniA. D'AngeloG. Chiummello, Disseminated intravascular coagulation and severe peripheral neuropathy complicating ketoacidosis in a newly diagnosed diabetic childR., *Acta Diabetologica*September 1994, Volume 31, Issue 3, pp 173–174
20. Lawrence AM, Abraira C., Diabetic neuropathy, A review of clinical manifestations., *Ann Clin Lab Sci.* 1976 Jan-Feb;6(1):78-83.
21. Nina-Karen Bansal, Kristin Michelle Houghton, Clinical Study Cutaneous Polyarteritis Nodosum in Childhood: A Case Report and Review of the Literature, *Arthritis* Volume 2010 (2010), Article ID 687547, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2010/687547>
22. Bäumer T, Bühring N, Schelle T, Münciusch A, Muschol N, Nerve ultrasound in clinical management of carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis., *Dev Med Child Neurol.* 2016 Nov;58(11):1172-1179. doi: 10.1111/dmcn.13127. Epub 2016 Apr 21
23. Sharma R, Ramachandran S, Bhat D, Bindu PS, Devi BI, Bilateral carpal tunnel syndrome in two children: common manifestation of an uncommon disease., *Pediatr Neurosurg.* 2013;49(5):300-2. doi: 10.1159/000365762. Epub 2014 Sep 30.,
24. Starreveld E, Ashenhurst EM. Bilateral carpal tunnel syndrome in childhood. A report of two sisters with mucolipidosis III (pseudo-Hurler polydystrophy). *Neurology.* 1975 Mar;25(3):234-8.
25. Bocsa C, Asavoaei C, Bucerzan S, Nascu I, Brumboiu I, Al-Khzouz C., Ultrasonographic evaluation of the median nerve at the level of the carpal tunnel outlet and mid forearm in patients with type II Mucopolysaccharidosis. *Med Ultrason.* 2016 Mar;18(1):36-41. doi: 10.11152/mu.2013.2066.181.cob.
26. Wong GW, Heneghan MA, Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:25-35. doi: 10.1159/000440707. Epub 2015 Dec 7
27. Arijit Bhownik, Kulada Roy Lane,581, Case reports Mononeuritis Multiplex Complicating Systemic Lupus Erythematosus Arijit Bhownik and Prabhavati Banerje, *Indian Pediatrics* 581 Vol 49 July 16
28. Deepak Goyal, Neelam Mohan1, Jyoti Sehgal, An Unusual Case of Henoch Schönlein Purpura Presenting as Mononeuritis Multiplex. August 25, 2016 Arc Cas Rep CMed 2(2): 122. DOI: <http://dx.doi.org/10.19104/crcm.2016.118>
29. Agustin Legido, Siliva N. Tenembaum, Christos D. Katsetos, John Menkes , HIV-Associated CNS Vasculopathy,Autoimmune and Postinfectious disease cap 8 p.621-623 H. Menkes , Harvey B. Sarnat, Bernard L ,Maria Child Neurology Seventh Edition Lippincott Williams & Williams2006
30. Thisyakorn U, Thisyakorn C., Dengue with central nervous system, *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2015;46 Suppl 1:118-22.
31. Payne R, Bacon J, Dossett J, Scollard D, Byler D, Patel A, Harbaugh K., Pure neuritic leprosy presenting as ulnar nerve neuropathy: a case report of electrodiagnostic, radiographic, and histopathological findings. *J Neurosurg.* 2015 Nov;123(5):1238-43. doi: 10.3171/2014.9.JNS142210. Epub 2015 Jun 5
32. Walter G. Bradley,Robert B.Daroff,Gerald M.Fenichel,Joseph Jankovic, Lyme disease p.2278 *Neurology in clinical Practice The neurological Disorders Fourth disorders Butterworth Heinemann 2004 Elsevier*
33. Gui Y, Li A, Qiu B, Chen F& col., Endogenous CBS-H2S Pathway Contributes to the Development of CCI-Induced Neuropathic Pain. *Neurochem Res.* 2016 Jun;41(6):1381-9. doi: 10.1007/s11064-DOI:10.1007/s11064-016-1842-z
34. <http://www.phosphosite.org/proteinAction?id=1012&showAllSites=true>
35. Ryan MM, Tilton A, De Girolami U, Darras BT, Jones HR Jr., Paediatric mononeuritis multiplex: a report of three cases and review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2003 Nov;13(9):751-6.
36. Elke H. Roland, *Vasculitis Cap.106 p.746 Current management in child neurology Fourth Edition Bernard L. Maria 2009BC Decker IncPeoples medical Publishing House Shelton Connecticut*
37. Balikova M, Neklanova M, Sulla I& col, Bilateral position-related ulnar neuropathy at elbow in pediatric population and review of the literature. . *Childs Nerv Syst.* 2017 Mar;33(3):399-405. doi: 10.1007/s00381-017-3347-8. Epub 2017 Mar 1.
38. Henn CM1, Patel A, Wall LB, Goldfarb CA, Outcomes Following Cubital Tunnel Surgery in Young Patients: The Importance of Nerve Mobility. *J Hand Surg Am.* 2016 Apr;41(4):e1-7. doi: 10.1016/j.jhsa.2016.01.014. Epub 2016 Feb 19.
39. Wenger A, Berger J, Piza-Katzer H3.,[ Nerve injuries after elbow luxation fractures in childhood : Indication and timing for surgical revision]. *Unfallchirurg.* 2016 Aug;119(8):690-7. doi: 10.1007/s00113-016-0160-x.
40. Karakis I, Khoshnoodi M, Liew W,& col., Electrophysiologic features of fibular neuropathy in childhood and adolescence, *Muscle Nerve.* 2017 May;55(5):693-697. doi: 10.1002/mus.25403. Epub 2017 Jan 24
41. Robin F, Kuchenbuch M, Sauleau P, & col., Peroneal nerve palsy in children: Uncommon diagnosis of a proximal tibiofibular synovial cyst], *Arch Pediatr.* 2016 Jan;23(1):90-3. doi: 10.1016/j.arcped.2015.10.005. Epub 2015 Nov 10
42. de Oliveira AP, Pereira RC, Onofre PT, & col. Clinical and neurophysiological features of the hereditary neuropathy with liability to pressure palsies due to the 17p11.2 deletion. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016 Feb;74(2):99-105. doi: 10.1590/0004-282X20160010
43. Choi HW1, Kuntz NL1, Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies, *Pediatr Neurol Briefs.* 2015 Nov;29(11):83. doi: 10.15844/pedneurbriefs-29-11-2.
44. Chrestian N, McMillan H, Poulin C, Campbell C, Vajsar J., Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood: Case series and literature update.Chrestian Neuromuscul Disord. 2015 Sep;25(9):693-8. doi: 10.1016/j.nmd.2015.06.463.
45. Nivedita U.Jerath, John Kamholz, Tiffany Grider, & col. , Coexistence of a T118M PMP22 missense mutation and chromosome 17 (17p11.2-p12) deletion, *Muscle Nerve.* 2015 Nov; 52(5): 905–908. doi: 10.1002/mus.24713
46. Seomun G1, Pyun SB, Lee JA, Kim EJ, Noh W, A comparison of carpal tunnel syndrome between digital and paper textbook users in elementary schools., *Work.* 2016 Mar 9;53(4):909-15. doi: 10.3233/WOR-162278.
47. Galloway KM, Greathouse DG., Carpal Tunnel Syndrome in an Adolescent With Obesity, *Pediatr Phys Ther.* 2016 Summer;28(2):248-52. doi: 10.1097/PEP.0000000000000236
48. Ned Tijdschr .[Carpal tunnel syndrome and Down's syndrome] *Geneeskd.* 2015;159:A8943
49. Sambandam Anand, Alice Rima Findlay, Geetha Anand, Case Report Carpal tunnel syndrome following an electrical injury in a child, *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2014208092. doi: 10.1136/bcr-2014-208092

50. Carlton C. Barnett Jr., Nicole T. Townsend Neuropraxia Encyclopedia of Intensive Care Medicine Joean Louis Vincent Jesse B. Hull, 2012 Springer Berlin Heidelberg DOI 10.1007/978-3-642-00418-6\_483
51. M Ceruso, R. Angeloni, G. Lauri, G. Checcucci Clinical Diagnosis Cap.8, p.63-64 R Luchetti, P. Amadio, Carpal Tunnel Syndrome, Springer-Verlag Berlin Heidelberg , 2007Galloway KM1, Greathouse DG[49].
52. Matzon JL, Lutsky KF, Hoffler CE,, Kim N, Maltenfort M, Beredjikian PK, Risk Factors for Ulnar Nerve Instability Resulting in Transposition in Patients With Cubital Tunnel Syndrome., J Hand Surg Am. 2016 Feb;41(2):180-3. doi: 10.1016/j.jhsa.2015.11.014. Epub 2015 Dec 24.
53. G Danta Familial carpal tunnel syndrome with onset in childhood. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1975 Apr; 38(4): 350–355.PM-CID: PMC491932
54. McSweeney SC, Cichero M, Tarsal tunnel syndrome-A narrative literature review. Foot (Edinb). 2015 Dec;25(4):244-50. doi: 10.1016/j.foot.2015.08.008. Epub 2015 Sep 12.
55. Boulouis G, Shotar E, Dangouloff-Ros V, Janklevicz PH, Boddaert N2, Naggara O4, Brunelle F2,, Progressive paralyzing sciatica revealing a pelvic pseudoaneurysm a year after hip surgery in a 12yo boy, Eur J Paediatr Neurol. 2016 Jan;20(1):179-82. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.10.004. Epub 2015 Oct 26.
56. Consales A1, Pacetti M, Imperato A, Valle M, Cama A. Intranural Ganglia of the Common Peroneal Nerve in Children: Case Report and Review of the Literature., Neurosurg. 2016 Feb;86:510. e11-7. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.023. Epub 2015 Oct 23.
57. Akcakaya MO, Shapira Y, Rochkind S., . Peroneal and tibial intraneuronal ganglion cysts in children, Pediatr Neurosurg. 2013;49(6):347-52. doi: 10.1159/000368838. Epub 2014 Dec 2
58. Vahideh Toopchizadeh, Mohammad Barzegar, Afshin Habibzadeh,Sciatic Nerve Injection Palsy in Children, Electrophysiologic Pattern and Outcome: A Case Series Study Iran J Child Neurol. 2015 Summer; 9(3): 69–72.PMCID: PMC4577701
59. Kemp SW, Szynkaruk M, Stanoulis KN, & col., Pharmacologic rescue of motor and sensory function by the neuroprotective compound P7C3 following neonatal nerve injury.
60. Faivre J, Jan M, Ramée MP., Radicular sciatica due to an intrarachidian mucoid cyst in a child Neurochirurgie. 1975 Mar-Apr;21(2):169-76.[
61. <http://kidshealth.org/ChildrensAlabama/en/parents/az-mononeuritis-multiplex.html?WT.ac=ctg>
62. Robert W. Shields, Jr. Peripheral NeuropathyRobert, <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/peripheral-neuropathy/#sthash.857IvPXy.dpuf>
63. Atiyya AN, Nassar WA, Ulnar Nerve Repair With Simultaneous Metacarpophalangeal Joint Capsulorrhaphy and Pulley Advancement. J Hand Surg Am. 2015 Sep;40(9):1818-23. doi: 10.1016/j.jhsa.2015.04.037. Epub 2015 Jun 19.
64. Sobey JH, Franklin A. Ultrasound-Guided Tibial Nerve Block for Definitive Treatment of Tarsal Tunnel Syndrome in a Pediatric Patient, Reg Anesth Pain Med. 2016 May-Jun;41(3):415-6. doi: 10.1097/AAP.0000000000000384.
65. <http://kidshealth.org/ChildrensAlabama/en/parents/az-mononeuritis-multiplex.html?WT.ac=ctg>
66. Palazzo E1, Romano R, Luongo L, Boccella S, De Gregorio D, Giordano ME, Rossi F, Marabese I, Scafuro MA, de Novellis V, Maione S. an mGluR7-selective negative allosteric modulator, alleviates pain and normalizes affective and cognitive behavior in neuropathic mice. Pain. 2015 Jun;156(6):1060-73. doi: 10.1097/j.pain.000000000000150. MMPIP
67. Bo Larsson, Anne Marie Sund , Emotional/behavioral , social correlates, and one-year predictors of frequent pains among early adolescents: Influences of pain characteristics, European Journal of Pain 11(2007), 57-65

# Ameliorarea neurodezvoltării copiilor cu patologii neurogenetice

## Improving of the neurodevelopment of children with neurogenetic pathologies

**Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Nineli Revenco<sup>1,2</sup>, Ludmila Etco<sup>1,2</sup>, Cornelia Calcii<sup>1,2</sup>, Nadejda Lupusor<sup>1,2</sup>, Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>**

### REZUMAT:

**Introducere:** În studiu sunt analizate unele aspecte privind neurodezvoltarea copiilor cu vîrstă de până la 3 ani cu sindroamele Down și Martin-Bell (X-fragil), în contextul aplicării resurselor medicale de ameliorare (psihologice și pedagogice). **Scopul studiului** constă în cercetarea procesului de dezvoltare a copiilor cu sindroame Down și Martin-Bell pe parcursul primilor trei ani de viață utilizând resurse medicale, psihologice și pedagogice de ameliorare. **Materiale și metode.** A fost studiat un eșantion de 168 de copii cu vîrstă între 1 lună și 3 ani cu sindroamele Down (85 copii) și Martin-Bell (83 copii). Potrivit criteriului de vîrstă, cei 83 copii cu sindromul X-fragil au fost repartizați astfel: a) 0-1 an - 29 copii; b) 1-2 ani - 28 copii; c) 2-3 ani - 26 copii. Copiii din fiecare grupă de vîrstă au fost împărțiți în două subgrupuri aproximativ egale ca număr: eșantionul de control (E.C.) și eșantionul de formare (E. F.). Studiul experimental și de diagnostic s-a realizat în cadrul consultului medico-genetic de la Institutul Mamei și Copilului și s-a desfășurat în trei stadii: (A) identificarea grupului țintă; (B) testarea și (C) retestarea și monitorizarea. Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat după testele neparametrice Mann-Whitney U și Wilcoxon. **Rezultate:** În urma analizei rezultatelor cercetării s-a apreciat persistența retardului sever în aspect psihico-medical la copiii cu sindromul Down, exprimată prin dezvoltarea insuficientă a tuturor proceselor și sferelor psihice. Retardul neuropsihic și fizic la copiii cu sindromul Down nu a fost atât de evident pe parcursul primului an de viață, comparativ cu copiii normali, datorită resurselor biologice și potențialului înăscut determinat individual la acești copii. Conform studiului, deficiențele copiilor cu sindromul Down devin mai evidente după vîrsta de un an. Referitor la sindromul X-fragil, evaluarea rezultatelor experimentale a permis identificarea particularităților individuale de dezvoltare psihologică a acestor copii la vîrsta fragedă. Rezultatele studiului experimental au demonstrat că acești copii au insuficient dezvoltate procese mentale, precum cele cognitive și emoționale-volitive, în timp ce motilitatea este mai puțin afectată. Este evident că copiii cu sindromul X-fragil pot fi recuperabili, necesitând multiple intervenții corecționale cu scop de facilitare a reabilitării timpurii. **Concluzii:** Dezvoltarea domeniului psihico-motor constituie o premisă importantă în vederea atingerii unor optimizări în ceea ce privește formarea și dezvoltarea altor aspecte neuro-psihice. Aplicarea timpurie a resurselor medicale și psihico-pedagogice la copiii cu sindroamele Down și X-fragil, determină corecția și ameliorarea dezvoltării și succesul în reabilitare în perioadele următoare de viață. Sporirea nivelului de informare a familiilor care au copii cu patologii neurogenetice reprezintă un aspect relevant pentru optimizarea proceselor de recuperare, facilitând corecția dezvoltării acestor copii.

**Cuvinte cheie:** patologii neurogenetice (PNG), sindromul Down, sindromul Martin-Bell, diagnostic, dezvoltarea psihoneurologică.

### ABSTRACT:

**Background:** In the study are analyzed several aspects concerning neurodevelopment of children till three years old with Down syndrome and fragile X syndrome (Martin-Bell syndrome) in the context of applying of medical resources (psychological and pedagogic). **Scope of research** consists in studying of development process of children with Down and Martin-Bell syndromes in first three years of their life, using medical, psychological and pedagogic resources of amelioration. **Material and methods:** Was studied a group of 168 children till three years old with Down (85 children) and Martin-Bell (83 children) syndromes. According to the age criterion, the 83 children with fragile X syndrome were distributed as follows: a) 0-1 year - 29 children; B) 1-2 years - 28 children; C) 2-3 years - 26 children. The children from each age group were divided approximately equally into two subgroups: the control group (C.G.) and the studying group (S.G.). Experimental research and diagnosis was occurred in medical-genetic counseling in the Institute of Mother and Child and took place in three stages: A. identifying of target group, B. training and C. post training supervising. The statistical processing of the results was performed with nonparametric Mann-Whitney U and Wilcoxon tests. **Results:** Research results demonstrate persistence of severe retardation of children with Down syndrome in psycho-medical aspect, related to insufficient development of all psychical processes and spheres. Psycho-physical retardation of children with Down syndrome is not so clear during first year of life, comparing with normal children, due to biological resources and to the inborn potential of individuals. Deficiency of children with Down syndrome becomes more evident after the age of one-year-old. Cognitive-verbal behavior is most affected in children with Down syndrome, followed by psycho-motional and social-affective behaviors. Evaluating of the experimental results led to identifying individual-psychological features of children's development till three years old with Martin-Bell syndrome. According to the experimental data, was demonstrated that these children have insufficiently developed mental processes as well as cognitive and emotional-volitional immaturity, while motility is less affected. Became clear that children with fragile X syndrome are recoverable, but they need recovery and correctional interventions to facilitate earlier subsequent rehabilitation. **Conclusions:** Development of psycho-motional sphere represents an important premise for achieving sustainable increasing of formation-development of other neuro-psychic spheres. Earlier applying of medical, psychological and pedagogical resources determines the success in rehabilitation and improvement of development of children with Down and Martin-Bell syndromes. Increasing awareness and informing of families, parents and relatives of children with neurogenetic diseases represents a relevant issue for facilitating the development process of these children.

**Keywords:** neurogenetic disease (NGD), Down syndrome, Martin-Bell syndrome, diagnosis, psychoneurological development.

1. Departamentul de Pediatricie, Clinica de Neurologie a Copilului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

2. IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

**Adresă de corespondență:**

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

1. Department of Pediatrics, Clinic of Child's neurology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu",

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

**Corresponding author:**

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

## INTRODUCERE.

Problematica dezvoltării copiilor cu boli genetice ce afectează preponderent sistemul nervos central rămâne actuală pe parcursul ultimului secol, din momentul elaborării suportului teoretico-aplicativ al noțiunii de *patologie neurogenetică* și de la deschiderea domeniului de cercetare a tulburărilor neurologice determinate genetic de cel al maladiilor neurologice în genere. Apariția teoriei neurogenetice în cadrul științelor socio-medicale, creșterea și dezvoltarea ei este bazată pe argumentarea și fundamentarea științifică a cauzelor ereditare ale unor astfel de boli, precum: sindromul X-fragil, fenilketonuria, sindromul Prader-Willi, sindromul Cornelia de Lange, distrofile musculare progresive Duchenne și Becker, sindromul Down, boala Willson, neurofibromatoza etc. Corecția și ameliorarea stării pacienților cu astfel de maladie este insuficientă și incompletă în cazul în care se recurge doar la unul dintre tipurile cunoscute de resurse de ameliorare, precum: cele medicale (cel mai frecvent), cele pedagogico-educaționale sau psihologice. Pentru păstrarea șanselor la o recuperare profundă și durabilă se impune utilizarea paralelă a tuturor resurselor de corecție și ameliorare cunoscute [2, 4].

Este evident că din totalitatea formelor clinice ale PNG merită evidențiată una din cele mai frecvent întâlnite afecțiuni genetice însotite de retard mental, la populația Republicii Moldova și nu numai: sindromul X-fragil (sau maladia Martin – Bell) ce reprezintă o afecțiune ereditară recessivă, lincată de cromozomul X. Statisticile atestă că indiferent de zona geografică, originea etnică și starea socio-economică, un bărbat din 1250 și o femeie din 2500 sunt afectați de sindromul X-fragil. Această rată a frecvenței placează sindromul X-fragil pe poziția a doua, după sindromul Down, în ierarhia cauzelor întârzierii mentale ereditare și, totodată, printre cele mai răspândite afecțiuni genetice [1,7]. Dintre toate anomaliiile cromozomiale însotite de tulburări psihoneurologice, merită să fie evidențiată într-un aspect aparte și sindromul Down, care este considerat să fie și cea mai des întâlnită anomalie cromozomială numerică, având drept factori etiologici mutații cromozomiale – non-disjuncțiile în procesul meiozei și mitozei, ca și unele mutații genomice. Cercetările citogenetice descriu trei variante de cariotip abnormal al acestei maladii: trisomia omogenă, translocația neechilibrată și în mozaic [4, 11].

Resursele de ameliorare a dezvoltării copiilor cu patologii neurogenetice, la fel, reprezintă un aspect deosebită actualitate pentru medicina contemporană, atât de la noi, precum și de peste hotare și constituie un obiect extrem de valoros al studiului științific. În perioada de vîrstă de până la trei ani, copiii cu unele patologii neurogenetice sunt mai receptivi la efortul de recuperare și psihocorecție. În această ordine de idei, menționăm că în știința medicală, psihopedagogică, în practica educațională din Republica Moldova s-a creat situația în care problema interdependenței resurselor medicale, psihologice și pedagogice în vederea ameliorării dezvoltării copiilor cu patologii neurogenetice, începând cu cele mai precoce stadii ontogenetice, capătă o semnificație deosebită.

Tinând cont de gradul de investigație și actualitatea subiectului studiat, se profilează drept **scop al lucrării** de față determinarea particularităților de dezvoltare a copiilor de până la trei ani cu sindromul Down și sindromul X-fragil și stabilirea strategiei medicopsihopedagogice de ameliorare a dezvoltării acestor copii prin utilizarea resurselor medicale, psihologice și pedagogice.

## MATERIALE ȘI METODE

Pentru realizarea scopului propus în cadrul consultului medico-genetic de la Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNSRGM) din cadrul Institutului Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova a fost examinat un eșantion de peste 300 de copii cu diverse patologii neurogenetice. În lotul de studiu a fost inclus un eșantion de 168 de copii cu vîrstă între 1 lună și 3 ani cu sindroamele Down (85 copii) și Martin-Bell (83 copii). Potrivit criteriului de vîrstă, cei 83 copii cu sindromul X-fragil au fost repartizați astfel: a) 0-1 an – 29 copii; b) 1-2 ani – 28 copii; c) 2-3 ani – 26 copii. Copiii din fiecare grupă de vîrstă au fost împărțiți în două subgrupuri aproximativ egale ca număr: eșantionul de control (E.C.) și eșantionul de formare (E. F.).

În lotul de studiu au fost identificate trei grupe de vîrstă: a) 0-1 an; b) 1-2 ani; c) 2-3 ani. În experimentele de constatare, formare și de control (grupa de vîrstă 0-1 an), au fost inclusi doar copii care aveau cel puțin 5 luni de viață, la data începerii experimentului, dar nu mai mult de 9 luni de viață, pentru a nu depăși limita de vîrstă programată, pe perioada experimentelor (de constatare, formare și control), care au durat 3 luni. În celelalte categorii, pentru ca copiii să

nu treacă în următoarea grupă de vîrstă, s-a stabilit ca aceștia să nu depășească, la data începerii experimentului de constatare, 1 an și 9 luni, pentru grupul de vîrstă 1-2 ani, iar pentru grupul de vîrstă 2-3 ani – 2 ani și 9 luni.

Potrivit criteriului de vîrstă, cei 83 copii cu sindromul X-fragil au fost repartizați astfel: a) 0-1 an – 29 copii; b) 1-2 ani – 28 copii; c) 2-3 ani – 26 copii. Copiii din fiecare grupă de vîrstă au fost împărțiți în două subgrupuri aproximativ egale ca număr: eșantionul de control (E.C.) și eșantionul de formare (E.F.)

Înțial au fost examinați clinico-genealogic 97 copii cu sindromul (s) Down, cu vîrstă sub trei ani. În experimentul de constatare, precum și în cel de control au fost inclusi 85 copii cu sindromul Down, numai forma omogenă (trisomia liberă). Din experimentele de constatare, formare și control au fost exclusi 7 copii cu s. Down, forma translocațională și 5 copii cu s. Down, forma mozaică, pe motiv că numărul acestora nu permite obținerea unor date experimentale relevante științific, statistic analizabile și comparabile.

Studiul experimental și de diagnostic s-a realizat în cadrul consultului medico-genetic și s-a desfășurat în trei stadii: (A) identificarea grupului țintă; (B) testarea și (C) retestarea și monitorizarea, în cadrul cărora s-au utilizat metode practice precum:

1. consultul medico-genetic, care a avut drept scop identificarea grupului-țintă – copii cu sindromul Martin-Bell și sindromul Down;
2. anamneza eredocolaterală a familiilor copiilor cercetați, culegerea informației primare;
3. testarea-evaluarea inițială a aspectelor psihomotor, socio-afectiv și cognitiv-verbal ale copiilor inclusi în studiu;
4. consilierea psihomedicală a familiilor copiilor cu sindromul Martin-Bell și sindromul Down și stimularea diferențiată a dezvoltării comportamentelor psihice de bază: cognitiv-verbal, psihomotor și socio-afectiv;
5. retestarea copiilor cercetați și compararea rezultatelor experimentale;
6. metode statistice neparametrice de prelucrare a datelor – testul Mann-Whitney U și testul Wilcoxon.

Experimentul de constatare s-a desfășurat la CSRGM pe o perioadă de 10 zile calendaristice, similar cu durata experimentului de control. Majoritatea copiilor, examinați în cadrul experimentului de constatare erau, periodic (o dată la 3 luni), internați în secțiile de Neurologie, Reabilitare, Psihoneurologie vîrstă fra-

gedă ale IMSP IMșiC, pentru tratament și reabilitare, ceea ce a facilitat mult organizarea experimentelor de constatare și control. În cadrul experimentului de constatare a fost aplicat individual, fiecărui copil în parte, un set de 8 probe: 6 probe generale și 2 probe suplimentare, în funcție de specificul PNG (sindromul X-fragil), pentru a evalua mai profund comportamentele problematice și mai necesare de dezvoltat prin intermediu aplicării unor resurse de ameliorare.

În procesul de examinare a copiilor inclusi în experimentul de constatare a fost elaborată și utilizată "Fișa individuală a copilului". Aceasta a inclus date privind evaluarea medicală și psihopedagogică, diagnosticul psihogenetic, nivelul de dezvoltare a copiilor cu PNG, furnizate, în mare parte, de către familiile copiilor.

Programul psihopedagogic experimental de formare, aplicat individual, a inclus în total 41 copii cu sindromul X-fragil repartizați în trei subgrupuri de vîrstă (5-9 luni; 1 an - 1 an și 9 luni; 2 ani - 2 ani și 9 luni) și cuprindea un sistem de exerciții și tehnici orientat spre ameliorarea procesului de dezvoltare a acestor copii, segmentat pe trei direcții psihocomportamentale: psihomotorie, socio-afectivă și cognitiv-verbală. Fiecare exercițiu inclus în program urmărea un scop bine orientat și aflat în concordanță cu obiectivul general de ameliorare a dezvoltării, dar și cu necesitățile și specificul individual al fiecărui copil cu sindromul Martin-Bell. Recomandările medicale și psihopedagogice, precum și trainingul de la debutul implementării programului de stimulare psihocomportamentală individualizată a permis ca buna desfășurare a ședințelor experimentului de formare să aibă loc cu ajutorul activ și implicarea directă a mamelor (de cele mai multe ori), a altor părinți și rude, în cazul copiilor care se aflau în familii și a specialiștilor din instituții.

## REZULTATE

În prima etapă a experimentului de constatare, efectuată prin intermediu consultului medico-genetic, am identificat grupul țintă – copiii cu s. Down și s. X-fragil, până la trei ani. Rezultatele experimentale au confirmat faptul că dintre toți pacienții cu PNG, copiii cu s. Down și s. X-fragil constituie grupul cel mai semnificativ. Experimentul de constatare a cuprins copii cu s. Down și s. X-fragil, până la trei ani, în număr de 168 copii, dintre care 83 copii cu s. X-fragil și 85 copii cu s. Down, forma omogenă.

Analiza particularităților psihoneurologice ale copiilor cu s. Down și s. X-fragil, a avut drept scop identificarea specificului dezvoltării acestora în primii ani de viață, având ca obiectiv eficientizarea aplicării resurselor de ameliorare. Se contată că în diagnosticul psihoneurologic al copiilor cu patologii neurogenetice un rol aparte îl are consultul medico-genetic, fără de care nu ar fi fost posibilă stabilirea unui diagnostic clinic definitiv al afecțiunilor ereditare cu tulburări neurologice.

În baza rezultatelor cercetării psihoneurologice asupra copiilor cu s. Down și s. X-fragil, a fost efectuată o analiză mai amplă a dezvoltării neuropsihice, din perspectiva celor trei comportamente de bază: psiho-motor, socio-affectiv și cognitiv-verbal. Examinarea particularităților de dezvoltare a copiilor, în cadrul experimentului de constatare, s-a realizat în baza a 8 probe specifice, de evaluare a dezvoltării celor trei comportamente psihice de bază, stabilită pentru fiecare sferă psihică, categorie de vîrstă și formă clinică a patologiei neurogenetice. Datele obținute în baza realizării probelor au fost analizate și comparate cu normativele internaționale ale dezvoltării neuropsihice.

În grupul de vîrstă 0-1 an, au fost inclusi copiii care aveau cel puțin 5 luni de viață, la data începerii experimentului de constatare, dar nu mai mult de 9 luni de viață, pentru a nu depăși limita de vîrstă a categoriei, pe perioada experimentelor (de constatare, formare și control) care au durat 3 luni. Pentru celelalte categorii de vîrstă, pentru ca acești copii să

nu treacă, în perioada desfășurării experimentelor, în următoarea grupă de vîrstă, au fost selectați copii ce nu depășeau la data începerii experimentului de constatare 1 an și 9 luni, pentru grupul de vîrstă 1-2 ani, iar pentru grupul de vîrstă 2-3 ani – 2 ani și 9 luni (Tabelul 1).

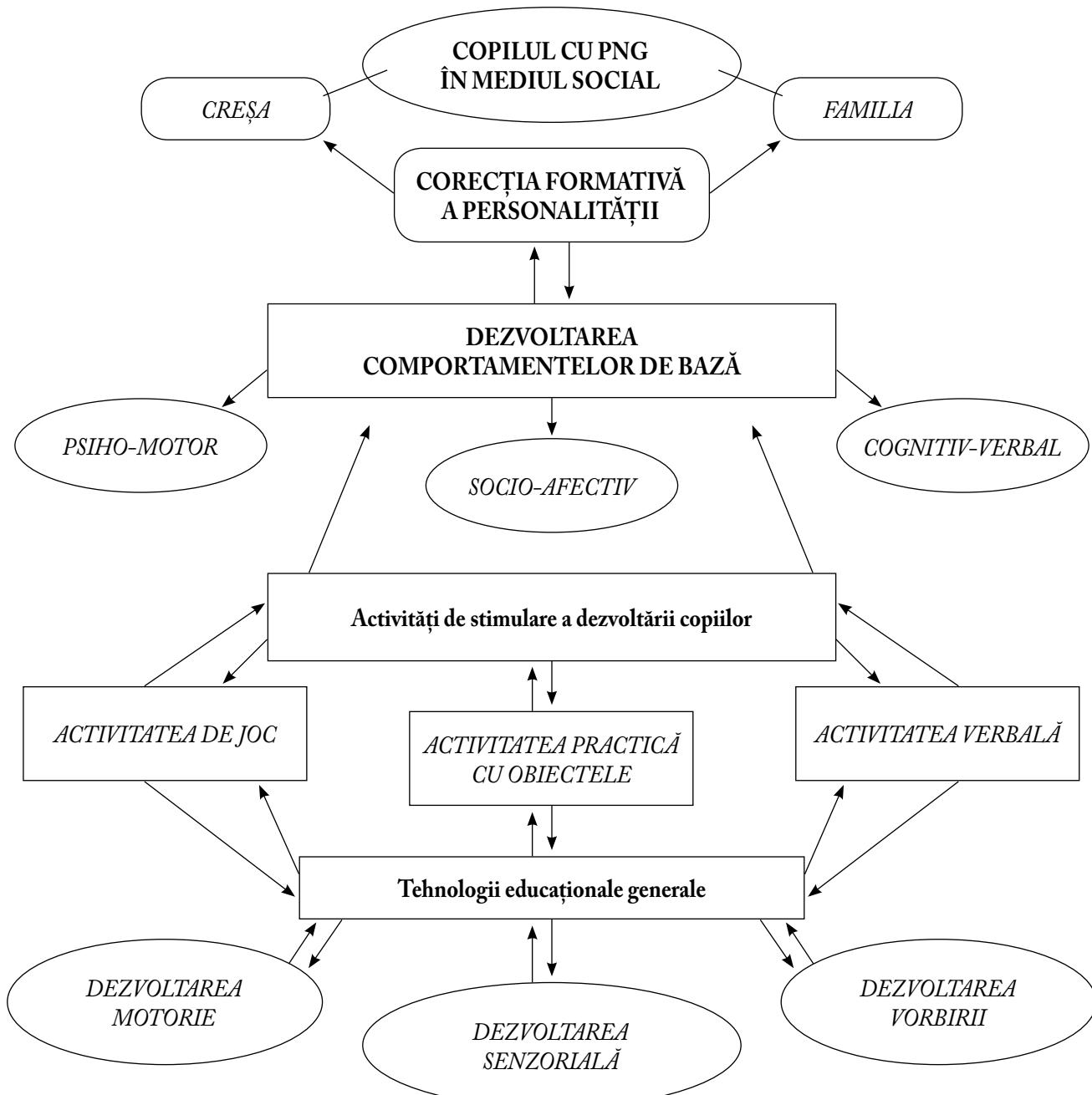
Rezultatele experimentului de constatare au permis identificarea particularităților individual-psihologice de dezvoltare a copiilor de până la trei ani, cu s. Down și s. X-fragil, din Republica Moldova. În aspect psihologic, copiii de până la trei ani cu s. Down și s. X-fragil prezintă o întârziere evidentă. Datele experimentului de constatare demonstrează că la acești copii sunt insuficienți dezvoltate procesele psihice. Gradul de afectare a sferelor motorie, afectiv-volitivă și a limbajului variază în funcție de forma afecțiunii și vîrstă copilului.

În primul an de viață, la copilul cu PNG, retardul psihofizic nu este evident, comparativ cu copiii normali, ceea ce se datorează resurselor biologice, potențialului înăscut al fiecărui individ. După vîrsta de un an, deficiența copiilor cu s. Down și s. X-fragil devine tot mai evidentă.

La copiii cu s. Down și s. X-fragil cel mai grav afectat este comportamentul cognitiv-verbal, urmat de cele psiho-motor și socio-affectiv. Comparând cele două forme de PNG, observăm că copiii cu s. Down, în vîrstă de până la trei ani, prezintă, în primul rând, un retard motor, urmat de o imaturitate a sferei emoțional-volitive. La copiii cu s. X-fragil se constată, prioritar, o imaturitate a sferei emoțional-volitive, în

**Tabelul 1. Datele experimentului de constatare: nivelul de dezvoltare a celor trei comportamente de bază la copiii cu sindromul Down și sindromul X-fragil, cu vîrstă de până la 3 ani**

Vîrstă, ani	Comportamente	Psiho-motor		Socio-affectiv		Cognitiv-verbal		Psiho-motor și cognitiv-verbal	Socio-affectiv și cognitiv-verbal	Psiho-motor și cognitiv-verbal	Socio-affectiv și cognitiv-verbal
		1	2	3	4	5	6		7		
	Probe Eșantion							s. Down	s. X-fragil	s. Down	s. X-fragil
0-1	Standard	3,5	3,4	3,4	3,2	3,5	3,5	3,3	3,5	3,4	3,5
0-1	s. Down	0,27	0,2	0,33	0,27	0,2	0,2	0,17	0,17	0,13	0,13
0-1	s. X-fragil	1,41	1,38	0,17	0,24	0,14	0,21	0,17	0,17	0,17	0,17
1-2	Standard	3,4	3,5	3,5	3,4	3,5	3,5	3,4	3,6	3,5	3,4
1-2	s. Down	0,27	0,31	0,34	0,31	0,34	0,2	0,1	0,1	0,13	0,13
1-2	s. X-fragil	1,40	1,40	0,25	0,18	0,32	0,32	0,22	0,22	0,18	0,18
2-3	Standard	3,6	3,3	3,4	3,3	3,6	3,3	3,4	3,5	3,4	3,4
2-3	s. Down	0,39	0,31	0,27	0,15	0,23	0,11	0,15	0,15	0,19	0,19
2-3	s. X-fragil	1,39	1,35	0,31	0,23	0,31	0,19	0,12	0,12	0,15	0,15



**Fig. 1. Modelul utilizării resurselor psihopedagogice de ameliorare a dezvoltării copiilor cu PNG**

temp ce motricitatea este mai puțin afectată. Se atestă că acești copii cu s. X-fragil pot fi mai recuperabili decât cei cu s. Down, fapt confirmat printr-o dezvoltare naturală până la vîrstă 2-3 ani, spre deosebire de copiii cu s. Down, care nu se dezvoltă aproape deloc după primul an de viață.

Dezvoltarea naturală a comportamentului psihomotor la copiii afectați de PNG constituie o premisă importantă în vederea atingerii unor progrese în ceea ce privește formarea-dezvoltarea altor sfere psihice. Dezvoltând și diversificând sfera motorie la copiii cu s. Down și s. X-fragil, se aprofundează dezvoltarea și

celorlalte structuri psihice și, în primul rând, a sferei socio-afective. Aspectele psihomotor și socio-afectiv ale dezvoltării copilului cu PNG, contribuie, în mod direct, la integrarea și adaptarea optimă a acestuia la mediul de viață. Integrarea socială a acestui copil trebuie concepută dintr-o perspectivă dinamică și complexă, ca un proces continuu, de lungă durată, ce implică principalele direcții în sfera dezvoltării psihice a copilului. În acest context, importanța rolului familiei, și anume al mamei, în realizarea unor rezultate semnificative în stimularea dezvoltării copilului este indiscutabilă.

Resursele de ameliorare a dezvoltării copiilor de vîrstă fragedă afectați de PNG sunt diverse și se completează reciproc (Figura 1).

Aplicarea metodică a resurselor de ameliorare a dezvoltării copiilor cu PNG este mai eficientă dacă este întreprinsă de timpuriu de către o echipă de diversi specialiști, în colaborare cu rudele și familia copilului. Utilizarea resurselor psihopedagogice de ameliorare a dezvoltării copilului cu DME se bazează, astfel, pe trei axe fundamentale, vizând în final dezvoltarea celor trei sfere psihocomportamentale, diferențiate pe trei nivele: 1) formarea tehnologiilor educaționale generale; 2) amplificarea activităților de stimulare a dezvoltării copilului, iar în final 3) dezvoltarea comportamentelor psihice de bază și integrarea lui socială mai eficace (Figura 1). Astfel, devine evident avantajul și posibilul succes al eforturilor de corecție și ameliorare în cazul utilizării concomitente și coordonate ale resurselor psihologice, pedagogice și medicale.

Necesitatea consilierii psihologice a familiilor copiilor cu PNG rezultă din problematica resurselor psihologice de ameliorare a dezvoltării acestor copii, în primii trei ani de viață, și reprezintă un ajutor psihologic extrem de valoros, o activitate educativă de sprijin a persoanelor aflate în situații critice. Dat fiind faptul că familia reprezintă mediul cel mai favorabil de dezvoltare a copiilor cu PNG, consilierea psihologică a fost efectuată în parteneriat cu mamele, cu persoanele ce îngrijesc de copiii cu PNG, cu scopul de a contribui la stimularea psihică a copiilor în familie.

Studierea particularităților psihoneurologice ale copiilor cu PNG a permis acordarea ajutorului atât pentru acești copii, prin implementarea unor modele psihocorecționale în cadrul programului psihopedagogic individual de formare, dar și pentru membrii familiei, pentru cadrele ce instruiesc acești copii, prin informarea acestora despre importanța stimulării psihocomportamentale timpurii.

Programul psihopedagogic individual reprezintă un sistem de exerciții de ameliorare a dezvoltării psihocomportamentale a copiilor de vîrstă fragedă cu s. Down și s. X-fragil, adaptate după metoda Portage, dar modificate în funcție de caz, în dependență de forma clinică, vîrstă copilului, gradul de dezvoltare. Fiecare exercițiu este în concordanță cu obiectivul general de ameliorare a dezvoltării, dar și cu specificul individual al fiecărui copil. Ședința-tip din cadrul programului individual psihopedagogic a inclus trei

etape: 1. Etapa introductivă, inițială. 2. Etapa formativă, de aplicare a 10 probe. 3. Etapa de consolidare a deprinderilor și evaluare a abilităților.

Programul psihopedagogic experimental de formare, aplicat individual, a inclus în total 83 copii, repartizați în șase subcategorii care au și constituit eșantioanele de formare (E.F.): 2 categorii, potrivit criteriului tipului PNG (42 copii cu s. Down, forma omogenă și 41 - cu s. X-fragil) și trei subgrupe de vîrstă (5-9 luni; 1 an - 1 an și 9 luni; 2 ani - 2 ani și 9 luni).

În cadrul aplicării programului experimental formativ a fost evaluată dinamica dezvoltării celor trei comportamente psihice, într-o perioadă de 70 zile calendaristice. Programul de formare a cuprins în total 3320 de ședințe individuale, fiecare dintre acestea conținea 10 probe: 9 probe generale grupate a câte trei, în dependență de comportamentul care se propunea a fi dezvoltat la copil (psiho-motor, socio-afectiv și cognitiv-verbal), plus o probă suplimentară, în funcție de categoria PNG și deci comportamentul cel mai problematic, spre a fi dezvoltat mai eficient: pentru copiii cu s. Down – comportamentul psiho-motor, iar pentru cei cu s. X-fragil – cel socio-afectiv. Astfel au fost desfășurate câte 40 de ședințe cu fiecare dintre copiii incluși în eșantionul de formare. Durata activităților în cadrul unei probe, în funcție de vîrstă, era: pentru copiii în vîrstă de până la un an: 2-3 minute, pentru copiii de la 1-2 ani: de 3-4 minute și pentru categoria de vîrstă 2-3 ani: 4-5 minute. Astfel, durata totală a ședinței formative nu depășea, pentru grupul de vîrstă de până la 1 an – 20 minute, pentru grupul 1-2 ani – 30 minute, iar pentru grupul de vîrstă 2-3 ani – 40 minute.

Având în vedere rezultatele experimentului de constatare, nivelul de cunoaștere de către părinți și rude a problemelor copiilor cu PNG, s-a recurs la organizarea unui training de formare psihopedagogică a acestora. Rudele au fost instruite cum să procedeze pentru a continua munca psihopedagogilor. Ei au conlucrat cu specialiștii pentru a corecta, eventual, activitățile recuperatorii și pentru a evalua periodic dezvoltarea copilului, în perioada de după finalizarea experimentului.

Training-ul pentru mame, membri ai familiei, ce a inclus și specialiști din instituții, a durat 30 zile și a fost organizat ca o primă fază a implementării programului psihopedagogic formativ individual. Ca obiectiv de bază al acestui training a fost consolidarea

**Tabelul 2. Rezultate comparative în experimentul de control (retest), ale eșantioanelor de formare și de control (testul Mann – Whitney U)**

Comportament	Proba	Vârstă, ani	Standard	Forma DME	Eșantion de formare	Eșantion de control	p
Psiho-motor	1	0-1	3,5	s. Down	0,87	0,73	0,461
				s. X-fragil	2,14	1,4	0,001
		1-2	3,4	s. Down	0,72	0,47	0,275
				s. X-fragil	2,14	1,36	0,001
		2-3	3,6	s. Down	0,85	0,69	0,373
				s. X-fragil	2,15	1,77	0,060
	2	0-1	3,4	s. Down	0,87	0,73	0,483
				s. X-fragil	1,86	1,53	0,064
		1-2	3,5	s. Down	0,86	0,47	0,030
				s. X-fragil	2,07	1,64	0,011
		2-3	3,3	s. Down	1	0,39	0,011
				s. X-fragil	2	1,46	0,010
Socio-afectiv	3	0-1	3,4	s. Down	0,8	0,6	0,237
				s. X-fragil	0,86	0,47	0,128
		1-2	3,5	s. Down	0,86	0,47	0,030
				s. X-fragil	0,93	0,29	0,002
		2-3	3,4	s. Down	1	0,39	0,004
				s. X-fragil	1	0,31	0,001
	4	0-1	3,2	s. Down	0,67	0,53	0,464
				s. X-fragil	0,86	0,47	0,061
		1-2	3,4	s. Down	0,79	0,47	0,082
				s. X-fragil	0,86	0,43	0,020
		2-3	3,3	s. Down	0,77	0,23	0,007
				s. X-fragil	1	0,46	0,010
Cognitiv-verbal	5	0-1	3,5	s. Down	0,6	0,47	0,472
				s. X-fragil	0,93	0,4	0,003
		1-2	3,5	s. Down	0,93	0,6	0,089
				s. X-fragil	1	0,43	0,004
		2-3	3,6	s. Down	0,69	0,46	0,243
				s. X-fragil	1	0,54	0,006
	6	0-1	3,5	s. Down	0,67	0,53	0,464
				s. X-fragil	1,14	0,47	0,003
		1-2	3,5	s. Down	0,72	0,47	0,184
				s. X-fragil	1	0,29	0,001
		2-3	3,3	s. Down	1	0,54	0,022
				s. X-fragil	1	0,46	0,010
Probe suplimentare	7	0-1	3,3	s. Down	0,67	0,6	0,710
			3,5	s. X-fragil	0,79	0,53	0,160
		1-2	3,4	s. Down	0,79	0,67	0,481
			3,6	s. X-fragil	0,86	0,72	0,382
		2-3	3,4	s. Down	0,69	0,46	0,211
			3,5	s. X-fragil	0,69	0,46	0,243
	8	0-1	3,4	s. Down	0,8	0,8	0,936
			3,5	s. X-fragil	0,72	0,47	0,184
		1-2	3,5	s. Down	0,64	0,6	0,815
			3,4	s. X-fragil	0,93	0,36	0,006
		2-3	3,4	s. Down	0,77	0,46	0,114
			3,4	s. X-fragil	0,85	0,46	0,048

durabilă a rezultatelor programului psihopedagogic individual, prin instruirea persoanelor implicate (a mamelor, rudenilor și a specialiștilor) cu privire la aplicarea practică a probelor (exercițiilor și metodelor) incluse în program. La primele 5-10 ședințe ale programului individual formativ, care nu a început concomitent pentru toți copiii, ci pe parcursul a 30 zile, mamele, specialiștii sau rudenile, erau asistate de experimentator. La început, acesta din urmă demonstra efectuarea corectă a probelor, mai apoi se proceda la executarea alternativă a probelor de către experimentator și mamă, rudă sau specialist, ca în ultima parte a trainig-ului aplicarea probei de către mamă, rudă sau specialist să fie evaluată de experimentator, pentru a le permite ulterior executarea de sinestătoare a programului de formare.

Experimentul de formare s-a desfășurat, preponderent, în familii, unde se aflau majoritatea (~75 %) copiilor din eșantionul de formare (83 copii), precum și la CSR și GM, IM și C. Frecvența zilnică de aplicare metodică a probelor a permis menținerea unei continuități corecționale și a unui ritm înalt de recuperare și ameliorare a stării copiilor din cadrul eșantionului formativ.

Rezultatele experimentale de control, sunt analizate, în comparație, rezultatele experimentului de control (retest) și a experimentului de constatare (test). Veridicitatea rezultatelor obținute a fost confirmată prin prelucrările statistice ale datelor (testarea semnificăției statistice a rezultatelor după Mann-Whitney U și după Wilcoxon). Compararea rezultatelor primite este analizată și percepță mai eficient în contextul normativelor standard, general acceptate de instituțiile internaționale ale ONU din domeniu (Tabelul 2).

În rezultatul comparației rezultatelor eșantioanelor de control (E. C.) și de formare (E. F.), în cadrul experimentului de constatare (test), în care au participat copii cu s. Down și s. X-fragil din toate grupele de vîrstă, se atestă că nu există diferențe semnificative dintre eșantioanele comparate (z este mai mic, în toate cazurile, decât 1,96). Executând probele, punctajul maximal fiind de 4 unități medii, copiii cu s. Down au arătat rezultate foarte slabe, comparativ cu standardele internaționale, ele variind între 0,07 și 0,4 unități medii (u.m.) (~6-7 % din cele standard), iar la copiii cu s. X-fragil se atestă un nivel mai mare de dezvoltare a comportamentului psihomotor decât la cei cu s. Down, rezultatele variind între 1,31 și 1,47 u.m., ceea ce este de 6 ori mai performant decât evoluția altor comportamente (dezvoltate aproximativ la fel ca

și la copiii cu s. Down), însă doar la nivelul de ≈40 %, comparativ cu standardele.

În genere, la toate grupele de vîrstă, în cazul comparației rezultatelor obținute în experimentul de control (retest) a eșantioanelor de control și de formare, incluzând copii cu s. Down, se atestă valori mult mai mari decât în experimentul de constatare (test) (Tabelul 3).

Aceasta este valabil mai ales pentru grupa de vîrstă 0-1 ani, unde există creșteri semnificative. În comparație cu rezultatele joase din experimentul de formare, copiii cu forma omogenă a s. Down înregistrează o tendință de dezvoltare naturală, mai ales în perioada de până la un an de viață. Mai târziu, firesc, decalajul în dezvoltare dintre aceștia și copiii sănătoși crește progresiv. Dezvoltarea copiilor cu DME (mai ales a celor cu s. Down) cu vîrstă de 1-2 ani și, mai ales, 2-3 ani, se stopează natural și doar prin aplicarea resurselor de ameliorare reușim să obținem rezultate în reducerea acestui decalaj. Este de remarcat că pentru toate categoriile de vîrstă, la compararea rezultatelor eșantionului de control (E. C.) și eșantionului de formare (E. F.) în experimentul de control (retest), se demonstrează că copiii cu s. X-fragil sunt mai recuperabili decât cei cu s. Down.

Dezvoltarea naturală a comportamentului psihomotor la copiii afectați de s. X-fragil constituie o premisă importantă în vederea integrării cu succes a acestora în mediul profesional și social. Aceasta poate constitui un motiv important pentru progresul în recuperarea și dezvoltarea altor comportamente și realizarea reducerii spectaculoase a handicapului și a rămânerii în urmă în dezvoltare, inclusiv mentală, față de copiii normali.

Este evident că aplicarea cât mai timpurie a resurselor psihologice, pedagogice și medicale de corecție și ameliorare a dezvoltării determină succesul în reabilitare, cu atât mai evident în perioadele următoare de viață, atât la copiii cu s. Down, dar mai ales la cei cu s. X-fragil. Educarea și stimularea dezvoltării celor trei tipuri de comportamente psihice și dirijarea pozitivă a creșterii intelectuale a persoanelor afectate de PNG micșorează diferența dintre copiii normali și cei afectați de PNG. Astfel, tulburările emoțional-volitive, decalajul de dezvoltare a motricității, dereglașările de limbaj ocupă un loc important în structura retardului și a nedezvoltării psihice la acești copii.

Rezultatele studierii complexe a particularităților psihice, formelor clinice, metodelor de diagnostic și

**Tabelul 3. Rezultate comparative între experimentele de constatare (test) și de control (retest), ale Eșantionului de Formare (testul Wilcoxon)**

Comportament	Proba	Vârstă, ani	Standard	Forma DME	Test	Retest	p
Psiho-motor	1	0-1	3,5	s. Down	0,27	0,87	0,007
				s. X-fragil	1,36	2,14	0,002
		1-2	3,4	s. Down	0,36	0,72	0,166
				s. X-fragil	1,36	2,14	0,002
		2-3	3,6	s. Down	0,38	0,85	0,014
				s. X-fragil	1,31	2,15	0,002
	2	0-1	3,4	s. Down	0,2	0,87	0,008
				s. X-fragil	1,36	1,86	0,020
		1-2	3,5	s. Down	0,29	0,86	0,011
				s. X-fragil	1,36	2,07	0,004
		2-3	3,3	s. Down	0,31	1	0,013
				s. X-fragil	1,39	2	0,011
Socio-afectiv	3	0-1	3,4	s. Down	0,27	0,8	0,011
				s. X-fragil	0,29	0,86	0,005
		1-2	3,5	s. Down	0,36	0,86	0,020
				s. X-fragil	0,29	0,93	0,007
		2-3	3,4	s. Down	0,23	1	0,008
				s. X-fragil	0,39	1	0,005
	4	0-1	3,2	s. Down	0,4	0,67	0,157
				s. X-fragil	0,36	0,86	0,020
		1-2	3,4	s. Down	0,29	0,79	0,035
				s. X-fragil	0,22	0,86	0,007
		2-3	3,3	s. Down	0,23	0,77	0,020
				s. X-fragil	0,31	1	0,007
Cognitiv-verbal	5	0-1	3,5	s. Down	0,2	0,6	0,058
				s. X-fragil	0,14	0,93	0,001
		1-2	3,5	s. Down	0,36	0,93	0,021
				s. X-fragil	0,29	1	0,004
		2-3	3,6	s. Down	0,23	0,69	0,034
				s. X-fragil	0,31	1	0,003
	6	0-1	3,5	s. Down	0,13	0,67	0,011
				s. X-fragil	0,22	1,14	0,001
		1-2	3,5	s. Down	0,21	0,72	0,020
				s. X-fragil	0,29	1	0,002
		2-3	3,3	s. Down	0,08	1	0,001
				s. X-fragil	0,23	1	0,004
Probe suplimentare	7	0-1	3,3	s. Down	0,2	0,67	0,035
				s. X-fragil	0,22	0,79	0,005
		1-2	3,4	s. Down	0,14	0,79	0,007
				s. X-fragil	0,22	0,86	0,007
		2-3	3,4	s. Down	0,15	0,69	0,008
				s. X-fragil	0,15	0,69	0,008
	8	0-1	3,4	s. Down	0,13	0,8	0,004
				s. X-fragil	0,22	0,72	0,020
		1-2	3,5	s. Down	0,14	0,64	0,020
				s. X-fragil	0,22	0,93	0,002
		2-3	3,4	s. Down	0,15	0,77	0,005
				s. X-fragil	0,23	0,85	0,011

modelelor de ameliorare au demonstrat faptul că la copiii cu s. Down și s. X-fragil rămân nedezvoltate, în primul rând, motricitatea, sfera socio-afectivă și limbajul. Gradul de afectare a sferelor amintite mai sus, variază în dependență de forma afecțiunii și vârsta copilului.

Comparând cele două PNG, observăm la copiii cu s. Down, în vîrstă de până la trei ani, întâi de toate, un retard în dezvoltarea motorie, urmat de o imaturitate a comportamentului emoțional-volitiv. La copiii cu s. X-fragil, însă, în mod special, se remarcă nedezvoltarea sferei emoțional-volitive, în timp ce motricitatea este mai puțin afectată. Dezvoltând și diversificând, în primul rând, sfera motorie la copiii cu s. Down și s. X-fragil, se aprofundează dezvoltarea și a celorlalte structuri psihice, precum cea a sferei socio-afective. Dezvoltarea naturală a sferei psihomotorii la copiii cu s. X-fragil, constituie o premisă importantă pentru integrarea socială ulterioară a acestora, mai ales că maladia dată afectează în mod special persoanele de sex masculin.

În condițiile cercetării experimentale, modelele psihologice de stimulare timpurie au ameliorat comportamentul psihomotor dar și sfera afectiv-volitivă, ce contribuie în mod direct la integrarea socială a copilului cu PNG. S-a constatat o corelație directă dintre reușita experimentului și vîrsta copiilor din eșantionul de formare. Cu cât mai de timpuriu sunt aplicate resursele de ameliorare, cu atât rezultatele reabilitării sunt mai bune. Specificul recuperării, reabilitării, corecției și ameliorării dezvoltării intelec-

tuale și psihocomportamentale a copiilor cu PNG, impune, pentru fiecare familie din grupul de risc sprijit, în care cresc copii cu astfel de afecțiuni, o aplicare individuală a resurselor de ameliorare. Eforturile optimizării dezvoltării copiilor cu PNG sunt eficiente mai ales atunci când se stimulează, în complex, toate cele trei comportamente psihice de bază: psihomotor, socio-afectiv și cognitiv-verbal, începând cu cele mai timpurii stadii ontogenetice.

## CONCLUZII

Dezvoltarea domeniului psihomotor constituie o premisă importantă în vederea atingerii unor optimizări în ceea ce privește formarea și dezvoltarea altor aspecte neuro-psihice.

Modelele psihopedagogice de dezvoltare timpurie diferențiată, care au inclus un program psihopedagogic individual formativ, au contribuit la dezvoltarea motricității, sferei socio-afective și a limbajului.

Aplicarea timpurie a resurselor medicale și psihopedagogice la copiii cu sindroamele Down și X-fragil, determină corecția și ameliorarea dezvoltării și succesul în reabilitare în perioadele următoare de viață.

Sporirea nivelului de informare a familiilor care au copii cu patologii neurogenetice reprezintă un aspect relevant pentru optimizarea proceselor de recuperare, facilitând corecția dezvoltării acestor copii.

Educarea și stimularea dezvoltării psihocomportamentale la copiii cu sindroamele Down și X-fragil reduce diferența dintre copiii normali și cei afectați.

\* \* \*

## BACKGROUND

The problem of development of children with genetic diseases primarily affecting central nervous system remains relevant throughout the last century, from the time of development of the theoretical and practical support of *neurogenetic diseases* (NGD) and differentiation of this field from the neurology in general. Development of neurogenetic theories in the context of socio-medical sciences, growth and development of this topic is based on the rationale and scientific basis of hereditary causes of such diseases, such as fragile X syndrome (FXS), phenylketonuria, Prader-Willi syndrome, Cornelia de Lange syndrome, Duchenne and Becker progressive

muscular dystrophy, Down syndrome (DS), Wilson disease, neurofibromatosis etc. Correction and improvement of the condition of patients with such diseases is insufficient and incomplete where physician deals with only one or few aspects of the problem, such as: (most commonly) medical, educational or psychological aspects. To increase the chances of comprehensive and stable recovery it is necessary simultaneously using all known resources for correction and improvement [2, 4].

It is clear that from all clinical forms of NGD should be noted one of the most commonly occurring genetic disorders accompanied by mental retardation, which in the Republic of Moldova includes, but not limited,

of: fragile X syndrome (Martin-Bell syndrome) which represents a recessive hereditary condition, linked to X chromosome. Statistics shows that regardless of geographic area, ethnic and socio-economic status, the prevalence of fragile X syndrome is one for 1250 of population for men and one for 2500 of population for women. This prevalence places of fragile X syndrome on the second position, after Down syndrome, as a cause of chromosomal mental delaying, and also among the most common chromosomal disorders [1, 7]. Of all chromosomal disorders accompanied by psycho-neurological disorders, it is necessary to note especially also DS, which is believed to be the most common numeric chromosomal abnormality, caused by chromosomal aberrations, i. e., meiotic non-disjunction etc. Cytogenetic investigations describe three types of abnormal karyotype of this disease: homogeneous trisomy, unbalanced translocation and mosaic translocation [4, 11].

The measures improving the development of children with neuro-genetic diseases (NGD) is of particular interest as in our country as well as abroad and is valuable object of scientific study. Before the age of three years, children with NGD are more responsive to the therapeutic measures and to psychological correction. In this context, we note that in medicine, psychical pedagogic, in educational practice in the Republic of Moldova has created a situation where the question of the interdependence of medical, psychological and pedagogic resources, to improve the development of children with NGD, starting with the early ontogenetic stages, acquires a special significance.

Taking into account the extent of the investigation and the relevance of the subject studied, the **aim of this study** was to determine the peculiarities of development of children up to three years old with fragile X syndrome and Down syndrome and carrying out the strategy for improving of development of affected children by medical, psychological and pedagogical resources.

## MATERIALS AND METHODS

To achieve the aim of the study at the Department of medical genetic counseling at the Center for Reproductive Health and Medical Genetics (CRH MG) within the Institute of Mother and Child (IMC), Chisinau, Republic of Moldova, were examined a sample of over 300 children with various NGD. In the study included a sample of 168 children aged

between 1 month and 3 years with DS (85 cases) and Martin-Bell syndrome (83 cases). According to the criterion of age, 83 children with fragile X syndrome were distributed as follows: a) before the age of one year – 29 cases; b) from 1 to 2 years – 28 cases; c) from 2 to 3 years – 26 children. In each age group children were distributed in two subgroups roughly of equal size: the control group (CS) and studied group (SG).

In the study of finding, forming and control were created three age groups: a) 0 – 1 years; b) 1 – 2 years; c) 2 – 3 years. In investigation of finding, forming and control (age group before one year of age) were included only children at least 5 months of life on the beginning of study, but not more than one year and 9 months, in order to fulfill the study's criteria, for the group of 1– 2 years, and 2 years and 9 months for the group of 2 – 3 years.

According to the criterion of age, all the group of 83 children with fragile X syndrome were distributed as follows: a) in the group of 0 – 1 year were 29 children; b) in the group of 1 – 2 years were 28 children; c) in the group of 2 – 3 years were 26 children. Children in each age group were distributed in two subgroups roughly of equal size: the control group (CG) and studied group (SG).

Initially there was examined family history in 97 children with DS, under the age of three years. In finding experiment, as well for control, were included 85 children with DS, only with homogeneous trisomy. By experiments of finding, training and control were excluded 7 children with DS, translocation form, and 5 children with mosaic form of DS, since their number does not allow obtaining relevant scientific data, statistically reproducible and comparable.

Experimental study and diagnosis was achieved by the medical genetic counseling and was conducted in three stages: (A) identification of the target group; (B) testing and (C) retesting and monitoring, where was used the practical methods such as:

1. medical-genetic counseling, which was aimed at identifying the target group, i. e., children with fragile X syndrome and Down syndrome;
2. clinical and family history of children surveyed, collection the primary information;
3. testing or initial assessment of the psychomotor, social-affective and cognitive-verbal indicators in children included in the study;
4. psycho-medical counseling to families of children with fragile X syndrome and Down syndrome

- and differentiated stimulation of development of basic psychical spheres, i. e., cognitive-verbal, psychomotor and socio-affective;
5. retesting of studied children and comparison of experimental results;
  6. non-parametric statistical methods of data treatment, i. e., Mann-Whitney test and Wilcoxon test.

Finding experiment was carried out at the CRH MG for a period of 10 days, similar to the duration of the control experiment. Most children enrolled in study periodically (every 3 months) received medical care in departments of Neurology, Rehabilitation and Neuro-Psychiatrics for Early Childhood of IMC, for treatment and rehabilitation, which facilitated organizing of finding experiments and control. In the finding experiment was applied individually the set of 8 probes, i. e., 6 general probe and 2 additional probes, depending on the specific nature of NGD (fragile X syndrome), in order to assess more deeply problematic behaviors and to reveal the aspects need to develop using the resource for improvement.

In the process of examination of children included in the finding experiment was developed and used "The Individual Child's Card". This included data, mostly provided by family, on medical and psycho-pedagogical evaluation, psycho-genetic diagnosis, the level of development of the children with NGD.

Psycho-pedagogical forming experimental program, applied individually, included a total of 41 children with fragile X syndrome distributed to into three subgroups by age (5 – 9 months; 1 year – 1 year and 9 months, 2 years – 2 years and 9 months) and included a system of exercises and techniques aimed towards improving the development of affected children, distributed to three psychical spheres, i. e., psycho-motor, socio-affective and cognitive-verbal. Each exercise included in a program have a well-determined aim and in line with the overall goal to improve the development, but also with individual needs and the specifics of each child with the fragile X syndrome. Psycho-pedagogical and medical recommendations, and the implementation of the training program from the start of implementation of the program of individualized psycho-behavioral stimulation allowed correct organizing of the forming experiment with participation and cooperation of mothers (most of the time), other parents and relatives, if the children were in families and with the specialists from institutions.

## RESULTS

The first stage of the finding experiment, carried out by medical genetic counseling, we identified the target group, i. e., children with Down syndrome and fragile X syndrome, up to three years of age. The experimental results confirmed the fact that in all NGD patients more prevalent diseases are Down syndrome and fragile X syndrome. The finding experiment enrolled children with Down syndrome and fragile X syndrome, up to three years of age, the total number was 168 children, of whom 83 children suffered from fragile X syndrome and 85 children suffered from Down syndrome, homogeneous form.

Analysis of psycho-neurological features of children with Down syndrome and fragile X syndrome allow to identify the specificity of development in the early years of life, aiming with increasing the efficiency of measures for improvement. It is revealed fact that in psycho-neurologic diagnosis of children with NGD a special role plays medical genetic counseling, without which it would not have been possible to provide a definitive clinical diagnosis of hereditary diseases with neurological disorders.

Based on the results of the psycho-neurological study of children with Down syndrome and fragile X syndrome there have been a more extensive analysis of neuro-psychological development, to research three basic psychical aspects, i. e., psycho-motor, socio-affective and cognitive-verbal. Examination of the peculiarities of development of children, in the finding experiments, was performed on the basis of 8 specific probes, evaluation of the development of three basic psychic aspects, established for each psychical spheres, age category and clinical type of NGD. The data obtained from investigation were analyzed and compared to international established normative of neuro-psychological development.

In the age group under one year were included children who had at least 5 months of life from the beginning of finding experiment, but not more than 9 months of life, in order not to exceed the age limit of the group during experiments (finding, forming and control) which lasted for 3 months. For the other age categories, in order not to exceed the age limit of the group during experiments, children were selected in age not more than 1 year and 9 months in the age group of 1 – 2 years, and for the age group of 2 – 3 years not more than 2 years and 9 months (Table 1).

**Table 1. Data of finding experiment: the level of development of all three basic categories in children with Down syndrome and fragile X syndrome in age before 3 years.**

Age, years	Category	Psycho-motor		Socio-affective		Cognitive-verbal		Psycho-motor and cognitiv-verbal	Socio-affective and cognitiv-verbal	Psycho-motor and cognitiv-verbal	Socio-affective and cognitive-verbal
	Probe/sample	1	2	3	4	5	6	7		8	
0-1	Standard	3,5	3,4	3,4	3,2	3,5	3,5	3,3	3,5	3,4	3,5
0-1	Down s.	0,27	0,2	0,33	0,27	0,2	0,2	0,17		0,13	
0-1	Frag. X s.	1,41	1,38	0,17	0,24	0,14	0,21	0,17		0,17	
1-2	Standard	3,4	3,5	3,5	3,4	3,5	3,5	3,4	3,6	3,5	3,4
1-2	Down s.	0,27	0,31	0,34	0,31	0,34	0,2	0,1		0,13	
1-2	Frag. X s.	1,40	140	0,25	0,18	0,32	0,32	0,22		0,18	
2-3	Standard	3,6	3,3	3,4	3,3	3,6	3,3	3,4	3,5	3,4	3,4
2-3	Down s.	0,39	0,31	0,27	0,15	0,23	0,11	0,15		0,19	
2-3	Frag. X s.	1,39	1,35	0,31	0,23	0,31	0,19	0,12		0,15	

Results of findings experiment allow identification of individual psychological features of development of children up to three years suffered from Down syndrome and fragile X syndrome from Moldova. In the psychological aspect children up to three years suffered from Down syndrome and fragile X syndrome presents an obvious delay of development. The data of the finding experiment shows that development of psychical processes in these children is delayed. The extent of deficit in the motor, affective-volitional spheres and language vary according to the form of the condition and age of the child.

In the first year of life of a child with NGD psychical-physic retardation is not obvious, compared with normal children, which is due to biological resources and innate potential of each individual. After one year of age the deficiency in children with Down syndrome and fragile X syndrome is becoming more evident.

In children with Down syndrome and fragile X syndrome the cognitive-verbal sphere is most affected, followed by psycho-motor and social-affective spheres. Comparing the two types of NGD we note that in Down syndrome most prominent a motor retardation, followed by emotional-volitional delay. In children with fragile X syndrome prevail emotional-volitional immaturity, while the motor sphere is less affected. Children with fragile X syndrome are more capable to repair comparative to Down syndrome, with natural development until the age of 2 – 3 years, in contrast to Down syndrome, where development after the first year of life is limited.

Natural psycho-motor development in children with NGD constitutes an important prerequisite with

regard to the development of other psychical spheres. Developing and diversify of motor sphere in children with Down syndrome and fragile X syndrome, is improve also development of other psychical spheres and, mainly, the socio-affective sphere. Psycho-motor and socio-emotional aspects of development of the child with NGD contributes directly to the integration and optimal adaptation to its environment. Social integration of this child to be conceived from a dynamic and complex perspective, as a continuous process, involving the main directions in the sphere of mental development of the child. In this context, the importance of the role of the family, namely, the achievement of significant results in stimulation of the child's development is indisputable.

Resources of improvement of development in children of young age suffered from NGD are different and completed to each other (Figure 1).

Methodical application of resources to improve the development of children with NGD is more effective if it is carried out early by a team of various specialists, in collaboration with the child's family and relatives. Using of psycho-pedagogical resources for the improvement of development of child with NGD relies on three fundamental axes, aiming at the development on the three psychical spheres, differentiated on three levels: 1) General educational technology training; 2) amplification of activities stimulating the development of the child, and finally 3) development of basic psychical spheres and more effective social integration (Figure 1). Thus, it becomes obvious the advantage and possible success of correction and improvement efforts in case of

simultaneously using of psychological, pedagogical and medical resources.

The need for psychological counseling of families of children suffering of NGD derives from the psychological resources to improve the development of these children, in the first three years of life, and supply valuable psychological help, educational activity support for the persons in critical situations. Keeping in mind the fact that family represents the most favorable environment for the development of children with NGD, psychological counseling has been carried out

jointly with mothers, with people caring for children with NGD, with the aim of contributing to the stimulation of psychic of children in the families.

The study of psycho-neurological features of children suffering from NGD has allowed aid for these children, applying the methods of psychological correction in the framework of individual psycho-pedagogic forming program, but also for family members, who care for a child, by informing them about the importance of early psycho-behavioral stimulation.

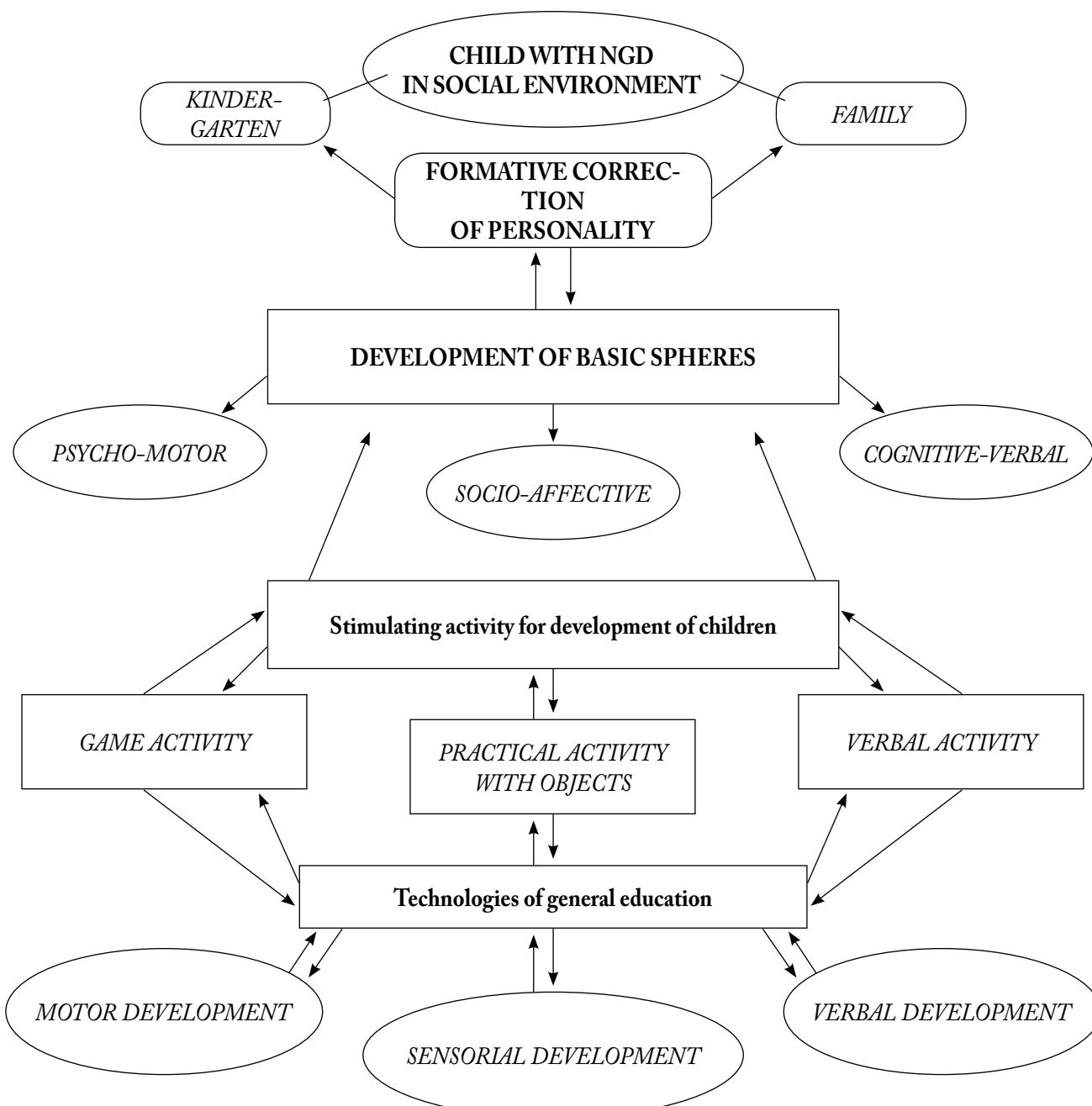


Fig. 1. Model of using of psycho-pedagogical resources to improve the development of children with NGD.

Individual psycho-pedagogic program is a system of exercises to improve the psycho-behavioral development of children with Down syndrome and fragile X syndrome, adapted by the method of Portage, but modified as appropriate, depending on the clinical form, the child's age, the degree of development. Each exercise is in line with the overall goal to improve the development, but also with the specifics of each individual child. Typical session for the individual psycho-pedagogic program includes three stages: 1. initial introductory stage. 2. formative stage, application of 10 probes. 3. Stage of consolidation of skills and assessment skills.

Psycho-pedagogic forming experimental program, applied individually, included a total of 83 children, distributed into six subcategories that constitutes forming group (FG): 2 categories, according to the criterion of the NGD type (42 children suffered from Down syndrome, homogeneous form, and 41 children suffered from fragile X syndrome) and three subgroups by age (5 – 9 months; 1 year – 1 year and 9 months, 2 years – 2 years and 9 months).

In the framework of the implementation of the forming experimental program has been evaluated experimentally dynamics of development of the three psychical spheres over a period of 70 days. The training program included a total of 3320 of individual sessions, each of which contained 10 probes: 9 general probes were grouped by three, depending on sphere that is proposed to be developed in children (psycho-motor, socio-affective and cognitive-verbal), plus an additional probe, depending on the category of NGD, and most problematic sphere, to be developed more effectively: for children suffered from Down syndrome it is psycho-motor sphere, and for children suffered from fragile X syndrome it is the socio-affective sphere. So were deployed 40 sessions with each of the children included in the formed group. Duration of activities within a probe, depending on age, were for children aged up to one year: 2 – 3 minutes, for children at 1 – 2 years – 3 – 4 minutes and for the age of 2 – 3 years the duration was 4 – 5 minutes. Thus, the total length of the formative session was no more than 20 minutes for the age group up to 1 year, 30 minutes for the group of 1 – 2 years and for the age group of 2 – 3 years the duration was no more than 40 minutes.

Taking into account the results of the finding experiment, the level of knowledge of parents and

relatives about the problems of children suffered from NGD, it has resorted to organizing a training of psycho-pedagogical forming. Relatives were instructed how to proceed in order to continue psycho-pedagogic work. They have worked with experts to correct eventually rehabilitation activities and to assess periodically the development of the child in the period after the completion of the experiment.

Training for mothers, family members, which included specialists from institutions, lasted 30 days and was organized as a first phase of implementation of individual psycho-pedagogic formative program. The main objective of this training was the long-lasting consolidation of results of the individual psycho-pedagogic program, by training of people involved in care, i. e., mothers, relatives and specialists, with respect to the practical application of the probes (experience and methods) that are included in the program. At the first 5 – 10 sessions of the individual formative program, which started at the different time for different children, over the course of 30 days, mothers, specialists or their relatives, were assisted by the experimenter. At first, the latter demonstrating correct application of probes, and then proceed to alternative using of probes by the experimenter and parent, relative or specialist, and at the last part of the training the application of the probe by a mother, relative or by specialist to be evaluated by the experimenter, to enable them subsequently self-use the forming program.

Experiment of training took place mainly in families, where they were the majority (approx. 75%) of children from forming group (83 children), and at CRH MG, IMC. The daily frequency of methodic application of probes allowed the continuous corrected maintenance and high pace of recovery and improvement in the status of children in the framework of formative sample.

The experimental control results are analyzed in comparison with the results of control experiment (retest) and finding experiment (test). The validation of the results was confirmed by statistical processing of the data (testing of the statistical significance of results by the Mann-Whitney U test and Wilcoxon test). Comparison of the results received is analyzed and collected more efficiently in the context of standard norms generally accepted by international institutions of the United Nations in this field (Table 2).

**Table 2. Comparative results in control experiment (retest), of forming group and control (Mann – Whitney U test).**

Sphere	Probe	Age, years	Standard	NGD type	Forming group	Control group	p
Psycho-motor	1	0-1	3,5	DS	0,87	0,73	0,461
				FXS	2,14	1,4	0,001
		1-2	3,4	DS	0,72	0,47	0,275
				FXS	2,14	1,36	0,001
		2-3	3,6	DS	0,85	0,69	0,373
				FXS	2,15	1,77	0,060
	2	0-1	3,4	DS	0,87	0,73	0,483
				FXS	1,86	1,53	0,064
		1-2	3,5	DS	0,86	0,47	0,030
				FXS	2,07	1,64	0,011
		2-3	3,3	DS	1	0,39	0,011
				FXS	2	1,46	0,010
Socio-affective	3	0-1	3,4	DS	0,8	0,6	0,237
				FXS	0,86	0,47	0,128
		1-2	3,5	DS	0,86	0,47	0,030
				FXS	0,93	0,29	0,002
		2-3	3,4	DS	1	0,39	0,004
				FXS	1	0,31	0,001
	4	0-1	3,2	DS	0,67	0,53	0,464
				FXS	0,86	0,47	0,061
		1-2	3,4	DS	0,79	0,47	0,082
				FXS	0,86	0,43	0,020
		2-3	3,3	DS	0,77	0,23	0,007
				FXS	1	0,46	0,010
Cognitiv-verbal	5	0-1	3,5	DS	0,6	0,47	0,472
				FXS	0,93	0,4	0,003
		1-2	3,5	DS	0,93	0,6	0,089
				FXS	1	0,43	0,004
		2-3	3,6	DS	0,69	0,46	0,243
				FXS	1	0,54	0,006
	6	0-1	3,5	DS	0,67	0,53	0,464
				FXS	1,14	0,47	0,003
		1-2	3,5	DS	0,72	0,47	0,184
				FXS	1	0,29	0,001
		2-3	3,3	DS	1	0,54	0,022
				FXS	1	0,46	0,010
Supplemental probes	7	0-1	3,3	DS	0,67	0,6	0,710
			3,5	FXS	0,79	0,53	0,160
		1-2	3,4	DS	0,79	0,67	0,481
			3,6	FXS	0,86	0,72	0,382
		2-3	3,4	DS	0,69	0,46	0,211
			3,5	FXS	0,69	0,46	0,243
	8	0-1	3,4	DS	0,8	0,8	0,936
			3,5	FXS	0,72	0,47	0,184
		1-2	3,5	DS	0,64	0,6	0,815
			3,4	FXS	0,93	0,36	0,006
		2-3	3,4	DS	0,77	0,46	0,114
			3,4	FXS	0,85	0,46	0,048

In the result of comparison of the results of the control group (CG) and forming group (FG), within the finding experiment (test), in which participated children with Down syndrome and fragile X syndrome of all age groups, was showed result that there are no significant differences between the compared samples ( $z$  value in all cases was lower than 1,96). Carrying out the probes the maximal value was 4 medium units, in children with Down syndrome were low results compared to international standards, they are varied between 0,07 and 0,4 medium units (MU) (approx. 6 – 7% of standard), and in children suffered from fragile X syndrome was determined higher level of development of psycho-motor sphere compared to the patients with Down syndrome, the results varied between 1,31 and 1,47 MU, that is, approx. six fold higher than in other spheres (development approx. corresponds to children suffered from Down syndrome), and approx. 40% comparative to standards.

In general, at all age groups, in comparison of the results obtained in the experiment (retest) of control groups and forming group, including children with Down syndrome, the results were much higher than the in finding experiment (test) (Table 3).

This is especially applicable for the age group under one year, where there is registered statistically significant increasing. In comparison with the low results from the forming experiment, children with homogeneous form of Down syndrome have the trend to natural development, especially during the period of up to one year of life. Later, naturally, the gap between the patients and healthy children progressively increase. The development of children with NGD (especially in children suffered from Down syndrome) of 1 – 2 years of age and, especially, from 2 to 3 years of age, retarded and only by using the measures for improvement of development we can achieve in reducing this gap. It should be noted that for all age groups, from the comparison of the results of the control group (CG) and forming group (FG) in the control experiment (retest), it is demonstrated that children with fragile X syndrome can be repaired more readily than children with Down syndrome.

The natural development of psycho-motor sphere in children suffered from fragile X syndrome constitutes an important premise for their successfully integration in professional and social environment. This may be an important reason for the progress in rehabilitation and development of other spheres and

achieve significant improvement of disability and progress of development, including mental, compared with normal children.

It is obvious that early implementation of psychological, pedagogical and medical measures of correction and improvement of development determines success in rehabilitation, which is more evident in later periods of life, as in patients with Down syndrome, but especially in patients with fragile X syndrome. Educating and stimulating the development in three psychical spheres and positive control of the intellectual growth of persons affected by NGD can diminish the difference between normal children and those affected by the NGD. Thus, emotional-volitional disorders, motor delaying, and speech disorders occupies an important place in the structure of psychological retardation of affected children.

The results of the comprehensive study of psychological features, clinical forms, methods of diagnosis and models of improvement have shown that children with Down syndrome and fragile X syndrome remain undeveloped, primarily, motor sphere, socio-affective sphere, and language. The degree of impairment of the spheres mentioned above varies depending on the form of the condition and age of the child.

Comparing the two forms of NGD we see in children with Down syndrome, aged up to three years, first of all, a delay in motor development, followed by immaturity of emotional-volitional sphere. In children with fragile X syndrome, however, specifically, can be noted immaturity of emotional-volitional sphere, while the motor sphere is less affected. Developing and making differentiation, primarily, in motor sphere of children with Down syndrome and fragile X syndrome, can allow improvement the development also other psychical spheres, such as socio-affective sphere. The natural development of psycho-motor sphere in children with fragile X syndrome is an important prerequisite for their subsequent social integration, especially given that the disease affects particularly male persons.

In the conditions of experimental research, psychological models of early stimulation improved not only the psycho-affective sphere but also affective-volitional sphere, contributing directly to the social integration of the child with NGD. The results showed a direct correlation between the success of

**Table 3. Comparative results between the finding experiment (test) and in control experiment (retest), of forming group (Wilcoxon test).**

Sphere	Probe	Age, years	Standard	NGD type	Test	Retest	p
Psychfo-motor	1	0-1	3,5	DS	0,27	0,87	0,007
				FXS	1,36	2,14	0,002
		1-2	3,4	DS	0,36	0,72	0,166
				FXS	1,36	2,14	0,002
		2-3	3,6	DS	0,38	0,85	0,014
				FXS	1,31	2,15	0,002
	2	0-1	3,4	DS	0,2	0,87	0,008
				FXS	1,36	1,86	0,020
		1-2	3,5	DS	0,29	0,86	0,011
				FXS	1,36	2,07	0,004
		2-3	3,3	DS	0,31	1	0,013
				FXS	1,39	2	0,011
Socio-affective	3	0-1	3,4	DS	0,27	0,8	0,011
				FXS	0,29	0,86	0,005
		1-2	3,5	DS	0,36	0,86	0,020
				FXS	0,29	0,93	0,007
	4	2-3	3,4	DS	0,23	1	0,008
				FXS	0,39	1	0,005
		0-1	3,2	DS	0,4	0,67	0,157
				FXS	0,36	0,86	0,020
		1-2	3,4	DS	0,29	0,79	0,035
				FXS	0,22	0,86	0,007
Cognitive-verbal	5	2-3	3,3	DS	0,23	0,77	0,020
				FXS	0,31	1	0,007
		0-1	3,5	DS	0,2	0,6	0,058
				FXS	0,14	0,93	0,001
	6	1-2	3,5	DS	0,36	0,93	0,021
				FXS	0,29	1	0,004
		2-3	3,6	DS	0,23	0,69	0,034
				FXS	0,31	1	0,003
		0-1	3,5	DS	0,13	0,67	0,011
				FXS	0,22	1,14	0,001
Supplemental probes	7	1-2	3,5	DS	0,21	0,72	0,020
				FXS	0,29	1	0,002
		2-3	3,3	DS	0,08	1	0,001
				FXS	0,23	1	0,004
	8	0-1	3,3	DS	0,2	0,67	0,035
				FXS	0,22	0,79	0,005
		1-2	3,4	DS	0,14	0,79	0,007
				FXS	0,22	0,86	0,007
		2-3	3,4	DS	0,15	0,69	0,008
				FXS	0,15	0,69	0,008
		0-1	3,4	DS	0,13	0,8	0,004
				FXS	0,22	0,72	0,020
		1-2	3,5	DS	0,14	0,64	0,020
				FXS	0,22	0,93	0,002
		2-3	3,4	DS	0,15	0,77	0,005
				FXS	0,23	0,85	0,011

the experiment and the age of the children in the formed group. The more resources are applied at an early stage; the results of rehabilitation are better. The specifics of the recovery, rehabilitation, correction and improvement of development and psychics in children with NGD, requires, for each family from the high-risk group, where growing children with such disorders, individual application of the measures for improvement. Efforts to optimize the development of children with NGD are effective especially when the approach is comprehensive, and all three basic spheres of psychics are stimulated simultaneously, i.e., psycho-motor, socio-affective and cognitive-verbal spheres, beginning with the earliest ontogenetic stages.

## CONCLUSIONS

Development of psycho-motor sphere constitutes an important prerequisite in order to achieve improvements in forming and development of other neuro-psychical aspects.

Psycho-pedagogical models of differentiated development in early childhood, including the individual psycho-formative program, contributed to the development of motor, socio-affective sphere and of language.

Early application of medical and psycho-pedagogic measures in children with Down syndrome and fragile X syndrome determines the correction and improvement of development and success in rehabilitation in later periods of life.

Increase the level of information to families who have children with neuro-genetic disease represent a relevant aspect for optimizing the processes of repairing, thus facilitating the correction of development of affected children.

Education and stimulation of development of psychical spheres in children with Down syndrome and fragile X syndrome reduce the difference between healthy children and affected children.

## BIBLIOGRAFIE/ REFERENCES:

1. Berry-Kravis E, Knox A, Hervey C. Targeted treatments for fragile X syndrome. In: J. Neurodev. Disord., 2011, 3:193-210.
2. Hagerman RJ. Treatment of Neurodevelopmental Disorders: Targeting Neurobiological Mechanisms. In: Oxford University Press, NY, USA, 2014, pp:63-89.
3. Hazlett HC, Poe MD, Lightbody AA, Styner M, MacFall JR, Reiss AL, Piven J. Trajectories of early brain volume development in fragile X syndrome and autism. In: J. Am Acad. Child. Adolesc. Psychiatry, 2012, 51:921-933.
4. Lozano R, Rosero CA, Hagerman RJ. Fragile X spectrum disorders. In: Intractable Rare Dis. Res., 2014, 3:134-146.
5. Мамайчук И. И. Психокоррекционные технологии для детей с проблемами в развитии. Санкт-Петербург: Речь, 2006, 400 с.
6. Равич-Щербо И. В., Мариотина Т. М., Григоренко Е. Л. *Психогенетика*. В: Учебник. Москва: Аспект Пресс, 2008, 448 с.
7. Атлашкина Т.В. Развитие памяти и интеллекта у детей с задержкой психического развития. СПб.: Респекс, 2011., 395 с.
8. Жедунова Л.Г. Основы психологии семьи и семейного консультирования. В: Учеб.пособие для студентов вузов. М.: Владос-Пресс, 2013, 328 с.
9. Жиянова П.Л. Семейно-центрированная модель ранней помощи детям с синдромом Дауна. В: Методическое пособие. М.: Благотворительный фонд «Даунсайд Ап», 2014, 248 с.
10. Горяинова А.В., Семенова Н.А. Оценка темпов психомоторного развития детей с синдромом Дауна. В: Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. Специальный выпуск, 2013, №1, с.311.
11. Чубарова А.И., Семенова Н.А., Катюхина А.В. Медицинское наблюдение за ребенком с синдромом Дауна. Опыт зарубежных стран. В: Синдром Дауна. XXI век, 2010, №2 (5), с. 9-12.
12. Семенова Н.А., Чубарова А.И. Физическое развитие детей с синдромом Дауна, находящихся на воспитание в семье. В: Вопросы современной педиатрии, 2012, Том.11, №4, с.128-134.
13. Юров, И.Ю. Молекулярное кариотипирование детей с умственной отсталостью и аутизмом. В: Фундаментальные исследования, 2014, №10 (6), с.1210-1214.
14. Зеленова М.А., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. Психологические аспекты генетических синдромов, ассоциированных с аутизмом и умственной отсталостью. В: Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2015, № 12-10. с.1870-1876.



ALXVIII-lea Congres SNPCAR și a 40-a Conferință Națională de Neurologie-Psihiatrie  
și Profesiuni Asociate Copii și Adolescenti

## TEMATICA/ TOPICS

Congres 28-30 septembrie 2017 /  
Congress, September 28-30<sup>th</sup>, 2017

*Neurologie și Recuperare Copii și Adolescenti*  
Child and Adolescent Neurology and Rehabilitation:  
**DEFICITUL MOTOR LA COPIL**  
**MOTOR DEFICIENCY IN CHILDREN**

*Psihiatrie Copii și Adolescenti, Psihologie-Psihoterapie*  
Child and Adolescent Psychiatry, Psychology-Psychotherapy:  
**ADICȚII SI COMORBIDITĂȚI**  
**ADDICTIONS AND COMORBIDITIES**  
**TULBURĂRI ANXIOASE**  
**ANXIETY DISORDERS**

**Curs Precongres: 27 septembrie 2017**  
Precongress Course: September 27<sup>th</sup>, 2017

**Neurologie și Recuperare Copii și Adolescenti**  
Child and Adolescent Neurology and Recovery  
**ACTUALITĂȚI ÎN PARALIZIILE CEREBRALE**  
ACTUALITIES IN THE CEREBRAL PARALYSIS  
**NEUROGENETICA**  
NEUROGENETIC

**Psihiatrie Copii și Adolescenti, Psihologie-Psihoterapie**  
Child and Adolescent Psychiatry, Psychology - Psychotherapy  
**PROTOCOALE TERAPEUTICE ȘI MALPRAXIS ÎN PSIHIATRIA PEDIATRICĂ**  
THERAPEUTIC PROTOCOLS AND MALPRACTICE IN PEDIATRIC PSYCHIATRY

*The 18<sup>th</sup> RSCANP Congress and the 40<sup>th</sup> National Conference  
of Child and Adolescent Neurology – Psychiatry*

# Terapie cognitiv-comportamentală asociată tratamentului psihofarmacologic într-un caz de bulimie nervoasă comorbidă cu tulburare depresivă

## Cognitive – behavioural therapy associated to the psychopharmacological treatment in a case of bulimia nervosa with comorbid depressive disorder

Adriana Cojocaru

### REZUMAT

Articolul prezintă intervenția cognitiv-comportamentală asociată tratamentului psihofarmacologic în cazul unei paciente cu bulimie nervoasă comorbidă cu tulburare depresivă, necesitând un tratament specific având în vedere depresia clinică coexistentă care menține tulburarea de alimentație. Am descris structura procesului terapeutic și pașii urmați în cadrul terapiei pentru realizarea obiectivelor propuse.

**Cuvinte cheie:** bulimie nervoasă, depresie, terapie cognitiv-comportamentală, tratament psihofarmacologic

### ABSTRACT

This paper presents the cognitive-behavioural intervention associated with psycho-pharmacological treatment in a patient suffering from bulimia nervosa with co-morbid depressive disorder that require specific treatment in view of the coexistent clinical depression that maintains the eating disorder. We described the structure of the therapeutic process and the steps followed in the therapy to achieve the proposed objectives.

**Keywords:** bulimia nervous, depresie, the cognitive-behavioral therapy, psychopharmacological treatment

### INTRODUCERE

Conform ICD-10, bulimia nervoasă este un sindrom caracterizat prin repetate episoade de supraalimentare și o preocupare excesivă privind controlul greutății corporale, conducând la adoptarea de măsuri extreme pentru a diminua efectele de „îngrășare” cauzate de alimentele ingerate [1].

Bulimia nervoasă este caracterizată printr-o preocupare morbidă privind greutatea și forma corpului, cu perturbarea severă a comportamentului alimentar [2].

Reprezintă o tulburare a controlului impulsului alimentar caracterizată printr-un consum impulsiv al unor cantități mari de alimente într-un timp scurt, timp în care, în mod obișnuit o persoană nu ar putea consuma cantitatea respectivă de mâncare, în aceleasi condiții. Se poate însoții de greutate normală sau de

un deficit ponderal. Greutate ponderală normală este menținută prin restricții alimentare, uzul de diuretice, purgative sau substanțe stimulante ale catabolismului, activitate fizică intensă și vărsături autoprovocate.

Tulburările instinctului alimentar debutează caracteristic între 11 și 18 ani, devenind boli atunci când interferează cu sănătatea fizică și mentală, producând complicații medicale severe și dezorganizând viața persoanei afectate. Bulimia mentală a fost considerată inițial o variantă a anorexiei mentale, Russell (1979) a introdus termenul de bulimie nervoasă pentru a descrie o formă de anorezie nervoasă[3].

Instinctul alimentar are rol important în conservarea individului. Nucleii implicați în controlul apetitului alimentar sunt situați la nivelul hipotalamusului (nucleul arcuat implicat în reglarea apetitului alimen-

Medic Specialist Psihiatrie Pediatrică, Centrul de Sănătate Mentală pentru Copii și Adolescenți Nr.5, Timișoara

Adresă de corespondență:

Adriana Cojocaru, e-mail: dradrianacojocaru@yahoo.com

MD, Paediatric psychiatry specialist, No. 5 Mental Health Centre for Children and Adolescents, Timisoara

Corresponding author:

Adriana Cojocaru, e-mail: dradrianacojocaru@yahoo.com

tar, nucleul paraventricular coordonează alimentația cu sistemul nervos vegetativ și cu sistemul endocrin, în nucleul lateral se găsește centru foamei, aici găsindu-se neuronii secretori de neuropeptide care stimulează apetitul, în nucleul centromedial este localizat centru satietății, iar nucleul dorsomedial integrează ritmul alimentației cu ritmul somnului). Centrii hipotalamici care controlează instinctul alimentar sunt în relație cu structuri care controlează instinctul sexual, sistemul nervos vegetativ și secretele hormonale, cu structuri implicate în sistemul motivational și care integrează ritmurile endogene.

Bulimia nervoasă poate fi comorbidă cu depresia care are ca și substrat neuropsihic disfuncția serotonergică [4].

Tratamentul bulimiei nervoase constă în tratament psihofarmacologic reprezentat de administrarea de antidepresive triciclice sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninii (SSRI) și tratament psihoterapeutic constând în terapie cognitiv-comportamentală, terapie familială și terapie interpersonală [2].

Cercetările pe adulți arată faptul că tratamentul farmacologic are efectele benefice mai puține decât cele obținute prin terapie cognitiv-comportamentală și aceste efecte tend să nu se mențină, tratamentul medicamentos fiind folosit ca un pas inițial în managementul bulimiei. De asemenea, cercetările recente sugerează că tratamentul farmacologic este benefic dacă pacienții prezintă un răspuns favorabil în 2 săptămâni de la inițierea tratamentului [5].

„Terapia trebuie să se adreseze normalizării habitelor alimentare, a atitudinilor față de alimente și atingerii unei greutăți corporale ideale” [6].

Fairburn (1981) a publicat primul studiu legat de rezultatele pozitive obținute în tratarea bulimiei nervoase prin psihoterapie cognitiv-comportamentală, tulburarea de conduită alimentară fiind considerată până atunci incurabilă (Russel, 1979). Ulterior s-a evidențiat faptul că terapia cognitiv-comportamentală reprezintă cel mai eficient mod de abordare a tulburărilor de conduită alimentară [7].

“Conform teoriei cognitiv-comportamentale a bulimiei nervoase, elementul central care întreține tulburarea este psihopatologia fundamentală a acestor pacienți: schema lor cognitivă disfuncțională de autoevaluare” [8].

„Terapia cognitivă se bazează pe modelul cognitiv care susține că emoțiile și comportamentele oamenilor sunt influențate de modul în care aceștia percep eveni-

mentele. Nu situația în sine determină ceea ce simt oamenii, ci mai degrabă modul în care aceștia construiesc o situație (Beck A.T. 1964). Modul în care se simt oamenii este asociat cu modul în care aceștia interpretează și gândesc despre o situație. Situația în sine nu determină în mod direct modul în care se simt; răspunsul lor emoțional este mediat de percepția lor asupra situației” [9].

„Terapia se bazează pe conceptualizarea problemeelor pacientului în termeni cognitivi, necesită o alianță terapeutică solidă, pun accent pe colaborarea și pe participarea activă, este orientată spre un scop și focalizată pe problemă, pun accent pe prezent, este educativă, își propune să învețe pacientul să fie propriul său terapeut și pun accentul pe prevenirea recăderilor, își propune să fie de scurtă durată, ședințele sunt structurate, îl învață pe pacient să identifice, să evalueze și să răspundă proprietăților gândurii și credințe disfuncționale, utilizează o varietate de tehnici pentru modificarea modului de gândire, stării afective și comportamentului” [9].

Stilurile disfuncționale sau distorsionate de gândire pot cauza sau exacerba emoțiile și comportamentele disfuncționale. Intervențiile cognitive au rolul de a identifica și dezbat gândurile automate distorsionate, convingerile dezadaptative și schemele disfuncționale, de asemenea se pot utiliza și tehnici comportamentale pentru a testa și a dezbat distorsiunile cognitive [10].

“Caracteristicile terapiei comportamentale: are la bază principii științifice derivate din cercetarea experimentală din domeniul învățării, principii bazate pe observație și nu pe convingeri personale; se ocupă de problemele curente și de factorii care le influențează în prezent, fără a pun accent pe perspectiva istorică; pacientul joacă un rol activ în terapie, care se desfășoară pe cât posibil în mediul natural al pacientului, pun accent pe tehnici de autocontrol comportamental; intervențiile sunt astfel construite încât se potrivesc fiecărui pacient în parte, evoluează de la simplu la complex, de la situații facile la unele dificile și de la unele mai puțin amenințătoare la unele amintătoare; demersul terapeutic este relativ scurt, tehniciile terapeutice se combină în anumite pachete de strategii în vederea creșterii eficienței psihoterapiei” [7].

Metodele operante din cadrul terapiei comportamentale pot fi indicate în tulburările de alimentație ale copilului și adolescentului, fiind eficiente și în cazul problemelor alimentare timpurii, putând fi utilizate eficient, atât în spital, ambulatoriu CSM, centre de reabilitare cât și acasă (aplicate de către părinti, cu rol de co-terapeut) sau la școală [11].

Terapia cognitiv-comportamentală este o terapie limitată în timp, de scurtă durată, care folosește dialogul socratic și care se bazează pe o relație de reciprocitate între cunoștinții, emoțiile și comportamentele. Folosește terapiile comportamentale bazate pe principiile învățării și terapiile cognitive bazate pe interpretarea cognitivă a experiențelor în determinarea emoțiilor și comportamentelor.

## PREZENTARE DE CAZ

M.R., 17 ani și 11 luni, genul feminin; din mediul urban.

Se prezintă în ambulatorul de specialitate, în data de 31.10.2016, solicitând internarea, pentru un tablou psihopatologic dominat de: episoade recurente de mâncat excesiv (consumarea într-o perioadă scută de timp a unor cantități mari de mâncare, de exemplu: 2-3 farfurii de orez cu carne prăjită și cartofi, 3 lipii, 3 boluri de orez cu lapte și miere, 2 lipii, înghețată și 4 budinci de Danone, în mai puțin de 2 ore), sentimente de lipsă de control al mâncatului în timpul episodului: " pierd controlul ", „mă gândesc că este ultimul preparat pe care îl mânânc, ca și cum nu ar mai exista ziua de mâine, nu mă pot opri din mâncat ", episoadele fiind urmate de comportament compensatoriu purgatoriu (folosirea excesivă de laxative și rareori vărsături autoprovocate). Episoadele de mâncat compulsiv au o durată de aproximativ 1-2 săptămâni, fiind urmate de dietă restrictivă (zile în care uneori mânâncă doar un morcov sau un măr) timp de aproximativ 5 zile.

De asemenea prezintă: dispoziție tristă cu plâns facil, fatigabilitate, insomnie de trezire (adoarme la orele 22-23 și se trezește la orele 1-2), idei de vinovăție legate de aspectul fizic și eșecul școlar, idei autolitice („de multe ori mă gândesc că moartea este o scăpare mai ușoară”, „nu prea mai am nimic de pierdut”, „mă contrazic pe mine – o parte normală plăcute, iar cealaltă parte sinucigașă”), frică de viitor („frică teribilă de viitor”, „tot timpul am simțit o anxietate legată de viitor”), nu se mai bucură de activitățile care anterior îi erau plăcute (citat, muzică, filme), retrasă social și cu restrângerea sferei de activități, capacitate scăzută de concentrare a atenției, stimă de sine scăzută.

## DATE ANALITICE DE MACRO-NIVEL

### • Date anamnestică/biografice:

– Provine dintr-o familie dezorganizată prin divorțul părintilor în aprilie 2016, pacienta fiind dată în custodia mamei. Părinții locuiesc separat de la

vârstă de 2 ani ai pacientei. Fumătoare și ocazional consumă alcool, în urmă cu 2 ani consumă frecvent alcool și substanțe psihoactive (etnobotanice, marijuana). Relațiile intrafamiliale tensionate, conflictuale, cu abuzuri fizice și emotionale. Are un frate în vîrstă de 26 ani care și-a întemeiat o familie și locuiește în Anglia, iar soția și copilul în România.

– Condiții economice precare. Mama asistent maternă, a avut în plasament un copil cu retard mental sever de la vîrstă de 3 ani, până la vîrstă de 14 ani (a renunțat la el în septembrie afirmativ pentru că avea tulburări de comportament), iar din septembrie a luat în plasament alt băiat în vîrstă de 10 ani cu retard mental sever și sindrom genetic, copil pe care afirmativ pacienta este geloasă pentru că i-a luat locul băiatului cu care a crescut ca și cu un frate și l-ar dori înapoi pe primul băiat.

– Religie catolică.

– A frecventat grădiniță, în clasele primare și gimnaziale a avut rezultate școlare foarte bune. Relațiile au fost bune cu colegii până în clasa a VI-a când „am început să mă îmbrac mai ciudat, mă credeam panchistă”, „colegii mă luau peste picior că eram grasă”, „eram mai izolată”. În clasa a VIII-a a cunoscut un grup de elevii de la Școala de Arte și a început să joace în piese de teatru alături de ei. A intrat printre primii elevi la Liceul Grigore Moisil din Timișoara, profilul matematică intensiv, dar nu a reușit să finalizeze școala. În iulie o doamnă profesoară de la Arte a ales să joace într-o piesă de teatru, în rolul principal, „o colegă care nu avea talent, doar arăta bine”, rol pe care ar fi trebuit să-l interpreteze pacienta. În urma acestei întâmplări a fost preocupată că: „dacă am intrat la cel mai bun liceu, trebuie să fiu și foarte slabă și frumoasă”. A început să țină „cure de slăbire”. A mers la școală până în luna octombrie, când a început să nu mai frecanteze școala din cauza aderării la grupuri de adolescenți comportamentali, a consumului de substanțe și a tulburării alimentare. În martie 2014 a decedat bunica maternă (persoana de atașament) despre care pacienta afirmă „am iubit-o tare mult, a fost ca un fel de mamă”. În prezent nu frecventează școala.

### • Date anamnestică-clinice:

#### Istoricul bolii

Pacienta a intrat în circuitul psihiatric în noiembrie 2014, fiind internată în Clinica NPCA Timișoara cu diagnosticul: Anorexie nervoasă și Tulburare depresivă, pentru care a urmat tratament medicamentos anxiolitic, timostabilizator și psihoterapie individuală,

cu remiterea simptomatologiei tulburărilor alimentare și cu persistența simptomatologiei din sfera depresivă.

În noiembrie 2015 se reinternează pentru Tulburare depresivă recurrentă, episod actual moderat și se externează cu tratament anxiolitic și timostabilizator, fără a se mai prezenta în clinică la consult.

Afirmativ evoluția a fost bună până în iulie 2016, când a mers la tatăl ei în străinătate, la stress, unde a fost abuzată fizic și emoțional. Afirmativ, a trăit stări de anxietate marcată și trăiri afective negative, cu apariția episoadelor bulimice. În această perioadă a fost consultată de un medic psihiatru recomandându-se tratament medicamentos antidepresiv cu Fevarin.

În prezent se prezintă în ambulatorul de specialitate solicitând internarea, pentru accentuarea simptomatologiei debutante în Iordanie.

**Antecedente personale fiziologice:** G - 2, P - 2, sarcină cu evoluție afirmativ fiziologică, naștere cezariană, VG - 9 luni, GN - 3200 gr, APGAR - 9, icter fiziologic, vaccinuri efectuate, dezvoltare psihomotorie pe etape de vârstă afirmativ normală.

**Antecedente personale patologice:** Anorexie nervoasă. Tulburare depresivă – 2014

#### **Antecedente heredocolaterale:**

Mama - depresie și alcoolism cronic (afirmativ de la vîrstă de 5 ani ai pacientei)

Tata – alcoolism.

**Ex. Somatic:** Stare generală bună, tegumente și mucoase palide, țesut conjunctiv-adipos normal reprezentat, echilibrată cardio-pulmonar și digestiv.

IMC-24 Kg/mp (G=63Kg, Î=1.61cm).

**Ex. clinice si paraclinice** în limite normale.

#### **INSTRUMENTE STANDARDIZATE**

1. Inventarul de depresie BECK-BDI, scor 43, depresie severă

2. Evaluarea tulburărilor de comportament alimentar Christopher G. Fairburn, bulimie cu comportamente compensatorii

Nivel mintal: QI=110 Raven.

**Examen psihic:** Pacientă în ținută vestimentară neîngrijită, de culoare închisă, largă, cu igiena corporală deficitară (nu a făcut baie de 2 săptămâni), orientată temporo-spațial, auto și allopsihic și situational, cîmp actual de conștiență clar, contactul vizual se menține cu intermitență pe durata interviului, contactul psihic se realizează cu ușoară dificultate, gîndire abstractă, flux ideoverbal coherent, idei de vinovătie și inutilitate, ruminării pe tema aspectului fizic și pe tema eșecului

școlar, idei de pierdere a controlului, idei de inacoperire și inutilitate, idei autolitice, ușoară hipomnezie, dificultăți de concentrare a atenției, fără tulburări din sfera percepției de tip halucinator sau de tipul iluziilor. Dispoziție tristă, plâns facil, capacitate redusă de autoreglare emoțională, irascibilitate, ambivalență afectivă față de mamă, stimă de sine scăzută, tensiune intrapsihică, anxietate anticipatorie, tendință la retagere socială, îngustarea sferei de interes și activități, anhedonie. Apetit alimentar modificat (episoade de hiperfagie - cantități mari de mâncare în perioade scurte de timp cu durată de aproximativ 1-2 săptămâni, urmate de diete restrictive cu durată de maxim 5 zile). Imediat după episodul de consum de cantități mari de alimente recurge la folosirea de laxative și uneori vîrsături autoprovocate. Ritm nictemeral modificat, insomnie de trezire, insight prezent.

#### **Diagnostic conform critériilor de diagnostic DSM 5**

Bulimie nervoasă. Tulburare depresivă majoră recurrentă – episod actual sever fără simptome psihotice. Probleme legate de educația în familie. Problemă legată de educație sau pregătirea școlară.

Criteriile de diagnostic DSM 5 pentru Bulimia nervoasă: episoade recurente de alimentație compulsivă care constă în ingerarea într-o perioadă scurtă de timp, aproximativ 2 ore, a unei cantități de alimente care depășește cu mult cantitatea pe care majoritatea persoanelor ar consuma-o în aceeași perioadă de timp și în aceleși condiții, senzația de lipsă de control asupra alimentelor ingerate în timpul episodului, sentimentul că nu se poate opri din mâncat, că pierde controlul, că nu poate controla alimentele ingerate și cantitatea lor, comportamente compensatorii recurente pentru a preveni creșterea în greutate: abuzul de laxative și provocarea vîrsăturilor, comportamentul compulsiv și cel compensator apar în medie cel puțin o dată pe săptămână timp de trei luni. Are o stimă de sine scăzută, influențată de greutatea corporală și aspectul fizic. Perturbarea nu apare exclusiv în timpul unui episod de anorexie nervoasă. Nivel de severitate: în medie 8-13 episoade de comportamente compensatorii inadecvate pe săptămână (severă) [12].

Criteriile de diagnostic DSM 5 pentru Tulburare depresivă majoră – episod actual sever fără simptome psihotice: prezența a mai multe episoade depresive cu existența a cel puțin 2 luni consecutive, în care nu au fost satisfăcute criteriile pentru Episod depresiv major, dispoziție depresivă cea mai mare parte a zilei,

diminuarea interesului și a plăcerii pentru activității în cea mai mare parte a zilei, fatigabilitate, lipsă de energie, sentimente de inutilitate și de vinovăție, scădereea capacitatei de concentrare a atenției, gânduri recurente de moarte și legate de eșecul școlar, ideea suicidă, deteriorare semnificativă în domeniul social și școlar. Simptomele determină o deteriorare semnificativă clinic în domeniul social, școlar și în alte arii de funcționare. Episoadele nu se datorează efectelor fiziologice ale unei substanțe sau ale unei afecțiuni medicale și episodul depresiv nu este explicit de o tulburare schizoafectivă, schizofrenie, tulburare schizofreniformă, tulburare delirantă, sau de alte tulburări din spectrul schizofreniei, sau alte tulburări psihotice și nu a existat nici un episod maniacal sau hipomaniacal [12].

Problemele legate de educația în familie – calitatea relației părinte - copil afectează evoluția, prognosticul sau tratamentul. Relația disfuncțională părinte - copil se asociază cu afectarea funcționării în domeniul comportamental, cognitiv sau afectiv [12].

Problema legată de educație sau pregătirea școlară – abandonul școlar are impact asupra diagnosticului și tratamentului [12].

**Diagnostic diferențial Bulimie nervoasă:** anorexie nervoasă tip cu alimentație compulsivă, tulburare de alimentație compulsivă, Sindromul Kleine-Levin, tulburare depresivă cu elemente atipice, tulburare de personalitate Borderline.

**Diagnostic diferențial Tulburare depresivă majoră:** toate tulburările organice somatice, tulburarea depresivă sau bipolară indusă de substanțe sau medicamente, tulburare bipolară, tulburări de personalitate, tulburarea de adaptare cu dispoziție depresivă, tulburări anxioase, tulburare hiperkinetică.

„Comorbiditatea cu tulburările psihice este frecvență la indivizii cu bulimie nervoasă, majoritatea lor prezentând cel puțin încă o afecțiune psihică. Comorbiditatea nu este limitată la un subgrup aparte, ci mai degrabă include o gamă largă de tulburări mintale” [12].

#### Date de micro-nivel

**Factori predispozanți:** familia disfuncțională; vulnerabilitatea genetică; lipsa unei supravegheri adecvate; lipsa implicării părintilor în creșterea și educația pacientei; consumul de alcool al părintilor; lipsa activităților zilnice; comorbiditatea cu depresia.

**Factori precipitanți:** vizita la tata.

**Factori perpetuanți/de menținere:** mediu familial; lipsa rețelei de suport social; schemele disfunc-

ționale: “Nu sunt bună de nimic”, “Nimeni nu mă place grasa”, “Voi fi acceptată doar dacă voi fi slabă”; convingerile dezadaptative: “Dacă sunt grasa nu pot face nimic în viață”; gândurile automate distorsionate: “Sunt o ratată”, “Totul îmi merge rău”, “Nu mai am nimic de pierdut”, “Sunt o vacă”.

#### CONCEPTUALIZARE

Elementul central îl reprezintă supraevaluarea siluetei, a greutății și a controlului lor.

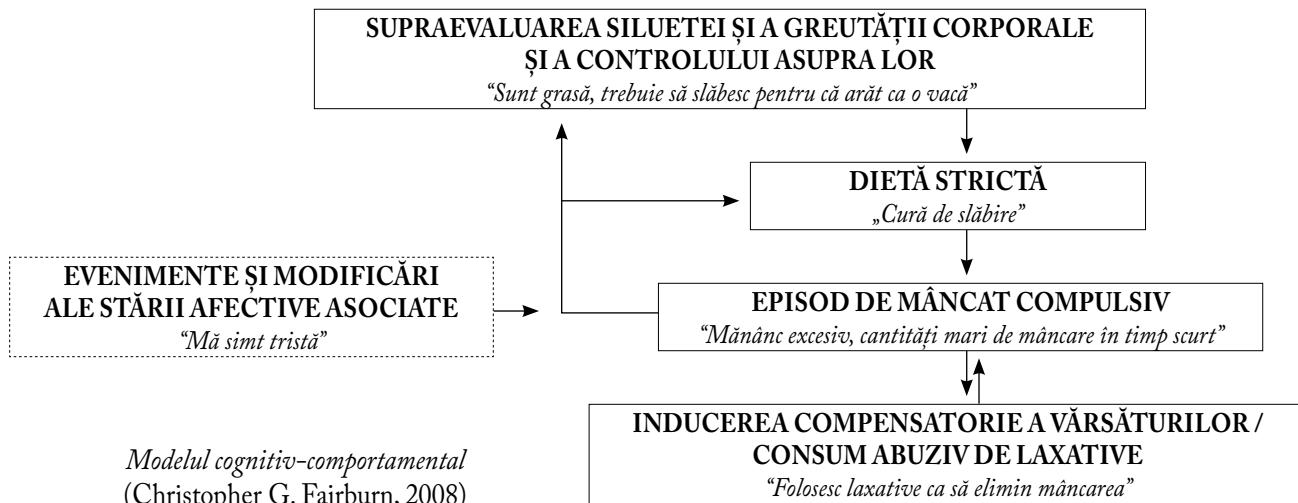
Alimentația compulsivă este rezultatul tendinței de a restrângi consumul alimentar. Pacienta respectă reguli stricte de conduită alimentară și reacționează negativ când regulile nu pot fi respectate și sunt încălcate, chiar și o scăpare mică de la regulile stricte este considerată o dovdă de lipsă de control (“simt că pierd controlul”). Senzația de pierdere a controlului o determină pe pacientă să renunțe pentru o perioadă de timp la dieta restrictivă și cedează pentru un timp impulsului de a mâncă, apărut în urma restricției alimentare și a dietei, ducând la o perioadă în care mâncără excesiv, în mod necontrolat, episod de binge eating, astfel se crează un cerc vicios în care încercările pacientei de a reduce consumul alimentar sunt întrerupte de episoade de alimentație compulsivă. Alimentația compulsivă întreține și amplifică preocuparea pacientei legată de greutate și siluetă, amplificând reducerea consumului de alimente și crește riscul de apariție a episoadelor de alimentație compulsivă. Aceste episoade de alimentație compulsivă sunt declanșate de trăiri afective negative și de evenimente negative. Totodată episoadele de alimentație compulsivă o determină pe pacientă să recurgă la comportamente compensatorii (laxative, vârsături), care la rândul lor mențin alimentația compulsivă.

Sимптоматология depresivă (în plan comportamental, cognitiv, afectiv, motivational și somatic) este consecința distorsiunilor cognitive și a schemelor cognitive care s-au dezvoltat în funcție de experiențele precoce trăite de către pacientă în prima perioadă a copilăriei, aceste experiențe timpurii au dus la formarea unor convingeri dezadaptative. Activarea schemelor au avut loc în momentul în care s-a confruntat cu factori externi și interni stresanți (stress-ul din perioadă vizitei la tata). Activarea schemelor a determinat-o pe pacientă să aibă o percepție negativă legată de imaginea de sine, de experiențele de viață prezente și de viitor, o percepție negativă despre ceilalți și despre lume în general. Aceaste credințe negative despre

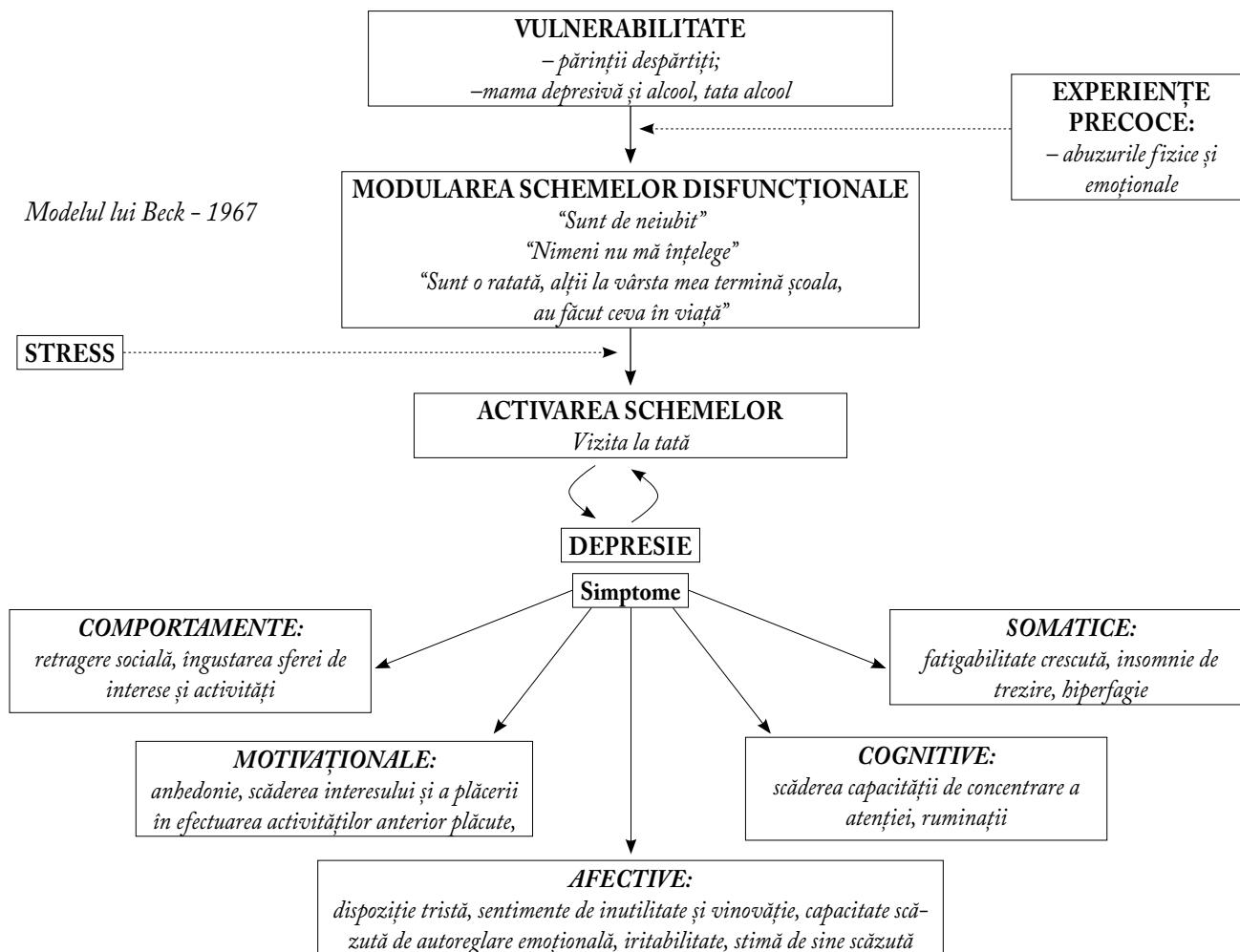
sine și ceilalți, sunt întreținute de gândurile negative automate distorsionate care reprezintă un stil de gândire disfuncțional și care au la bază o serie de erori de

gândire. Vulnerabilitatea care a jucat rolul de factor de risc în a dezvolta depresie au fost depresia mamei, alcoolismul părinților și despărțirea lor.

## CONCEPTUALIZARE



Modelul lui Beck - 1967



## OBIECTIVE TERAPEUTICE

- Obiectivele pacientei în funcție de importanță
- “Să nu mai fiu dependentă de laxative și să nu mai mănânc exagerat”
  - “Să fiu în stare să continui școala”
  - “Să pot dormi”
- Obiective stabilite împreună cu terapeutul:
- „eliminarea episoadelor de mâncat compulsiv și a consumului de laxative”
  - “implicarea în activități, integrare socială și școlară”

## PLANUL DE TRATAMENT

**Tratament medicamentos:** Antidepresiv - inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, SSRI (Sertralina), Timostabilizator (Topiramat) și Anxiolitic (Alprazolam)

### 1. Terapie cognitiv-comportamentală

**Prima etapă a terapiei cognitiv-comportamentale** a durat 3 săptămâni, iar ședințele au fost de două ori pe săptămână.

**Pe durata acestei etape** s-a făcut anamneza în vederea stabilirii diagnosticului, a severității simptomatologiei, cu evaluarea riscului suicid și stabilirea celei mai adecvate modalități de tratament, totodată s-a încheiat un contract între terapeut și pacientă legat de riscul suicid. Un alt aspect l-a reprezentat angajarea pacientei în terapie, relația terapeuti-că fiind o prioritate.

Pentru evaluarea pacientei pe lângă anamneză au fost folosite instrumentele standardizate menționate mai sus. S-a folosit interviul socratic.

- Psihoeducație privind Bulimia (prin ce se caracterizează bulimia, importanța meselor regulate, a distanței dintre mese, mituri despre alimentație, “alimentul interzis”, neinfluența laxativelor asupra absorției intestinale și eliminării kilogramelor, IMC (indice de masă corporală), implicația neurotransmițorilor, serotonina în sătietate și apetit, dopamina în recompensă) și Terapia congnitiv-comportamentală optimizată a bulimiei, informații necesare în vederea creșterii aderenței la terapie.

- Conceptualizare și stabilirea obiectivelor terapeutice (lista de obiective a pacientei și cea stabilită împreună cu terapeutul).

- Cântărirea și schițarea graficului evoluției greutății pe durata terapiei pentru a fi informată pacienta despre greutate și pentru a afla despre modificările apărute în greutate pe durata terapiei și pentru a in-

terpreta corect greutatea. Pacienta a fost învățată că nu trebuie să-și focalizeze atenția pe fiecare cântărire, aceasta fiind irelevantă din cauza variațiilor stării de hidratare și a altor procese biologice, schimbările fiind relevante pe parcursul ultimilor 4 săptămâni.

### • Analiză funcțională: modelul Lang

Pacienta a schițat o listă a alimentelor interzise după care i s-a explicat că, dacă evită aceste alimente, crezând că mâncându-le se va îngășa, va avea un episod de mâncat compulsiv. O cantitate mică de aliment interzis va însemna încălcarea regulilor impuse și va simți că pierde controlul, ceea ce va duce la un nou episod de mâncat complusiv. Nu există alimente care îngășă prin natura lor, totul depinde de cantitatea de aliment consumată. Cantitatea de alimente recomandată este aceea care permite menținerea unei greutăți optime și conține nutrientii necesari unei diete echilibrate.

**A doua etapă**, de tranzitie, s-a desfășurat pe o perioadă de 2 săptămâni (1 ședință pe săptămână) și a constat în evaluarea progresului și a evoluției, dificultățile și obstacolele întâmpinate pe parcursul celor șase ședințe anterioare și în efectuarea temelor de casă. Această etapă pregătește și ajută în planificarea celei de a treia etape. S-a evaluat atitudinea pacientei față de tratament și eficiența tehnicilor folosite în terapie.

**Etapa a treia** a jucat un rol important în terapie și a abordat modalitățile prin care este menținută psihopatologia pacientei. Durata a fost de 8 ședințe cu frecvența de 1 ședință pe săptămână.

**Ultima etapă**, cea finală, 2 întâlniri programate la 2 săptămâni, s-a focalizat pe viitor, pentru prevenirea recăderilor. Planul de prevenire a recăderilor a constat în evaluarea situațiilor de risc și semnalele de alarmă, sumarizarea ședințelor, tehnici și exerciții realizate pe parcursul terapiei, planuri de viitor.

Tehnicile congnitiv-comportamentale folosite pe parcursul terapiei au fost:

### *Intervenție comportamentală:*

Planificarea unui regim cu mese regulate (3 mese și 2 gustări, astfel: mic-dejun, prânz, gustarea de după-amiază, masa de seară, gustarea de seară, fără ciugulit între mese, nu trebuie să mănânce nimic în afara meselor și gustărilor), urmată de scăderea rapidă a comportamentelor compensatorii. Pacienta trebuia să aleagă ce dorea să mănânce în timpul meselor și gustărilor, cu condiția ca să nu fie urmate de comportamente compensatorii. Nu trebuia să treacă mai mult de 4 ore între mese și gustări și nu trebuia să treacă peste mesele și gustările programate, trebuia să țină

seama de orele la care mânca familia și nu de senzația de foame și sațietate. Alegerea alimentelor nu trebuia să fie influențată de senzația de foame și sațietate. Când trebuia să meargă în vizite sau în oraș cu prietenii, trebuia să-și planifice ce va mânca, să analizeze posibilitățile de meniu pe care ar fi putut să-l servească, apoi să își planifice cât și cum va mânca.

- Pentru a nu mânca între mese și gustările planificate desfășura diferite activități care să-i distragă atenția de la senzația de foame și sațietate. De asemenea, distraerea atenției în momentul apariției gândurilor care întrețin comportamentele compulzive și compensatorii, o realizează prin implicarea în diferite activități: vorbit cu mama, sunatul unei prietene, imaginarea unor lucruri plăcute, citirea câtorva pagini dintr-o carte, vizionarea unui film.

**În timpul meselor** nu trebuia să fie implicată în alte activități care ar fi dus la consum excesiv de alimente, trebuia să-și pună în farfurie porția de mâncare înainte să înceapă să mănânce și să îndepărteze recipientul cu restul mâncării pentru a nu fi tentată să-și suplimenteze porția de mâncare, durata mesei trebuia să fie de aproximativ 15 minute și trebuia să încerce să nu mănânce repede, putând controla acest lucru conversând cu mama în timpul mesei.

- Planificarea activităților, pacienta desenează o diagramă (plăcinta) cu activitățile zilnice și împreună cu terapeutul elaborează un plan de îngrijire personală, cu soluții pro și contra și alegerea celei mai bune soluții. De asemenea se stabilește un plan pentru înscrierea într-o formă de învățământ și un plan cu activitățile pe care urmează să le urmeze.

- Managementul contingențelor pentru o alimentație echilibrată și evitarea "ciugulitului" între mese

- Activare comportamentală cu Planificarea activităților zilnice și autorecompensare

- Deprinderea de abilități asertive în relația cu familia De ex: Te înțeleg că ești supărată, dar m-ar ajuta să-mi spui ce vrei să fac ca să nu te supăr mai tare.

- Întreruperea gândurilor negative ("stop" gândurilor negative, metodă prin care să întrerupă fluxul ideilor negative).

#### *Intervenții cognitive:*

- Identificarea și restructurarea cognitivă a schemelor disfuncționale, a gândurilor automate distorsionate și a convingerilor dezadaptative, cu explicarea modului în care se formează schemele și cum acestea distorsionează evenimentele: Ex. "Nu sunt bună de nimic." Nimeni nu mă place grăsă"

- Înregistrarea gândurilor automate negative (GAN): Ex.: "Sunt grăsă, disperată, dezgustată, patetică", "În societate se pune accentul pe felul cum arăți", Asumpție: "Dacă nu slăbesc, nu voi putea face nimic". Schema de bază: Sunt de neacceptat

- Drumul schimbării cu obstacolele (obstacole: "un singur gând: să-mi încep din nou viața curată, iau laxative", "evenimentele sociale", "vreau să mai dau jos, să am un corp frumos", " pierd controlul", "nu mă pot abține")

- Înțelegerea credinței: "Nu poți să fac nimic în viață dacă ești grăsă" - "Dacă sunt grăsă nu pot să fac nimic în viață". Exemple de persoane "grase" care au succes.

- Dovezi care susțin și care contrazic gândul: "Nu sunt obeză, dar sunt grăsă". Analiza: "Senzația de a fi grăs" sau "Sunt grăs", cu analiza stimulilor (plăcile după masă, senzația de plin, disperare) și emoțiilor (tristețe, îngrijorare) pe care le trăiește în acel moment. Percepția pacientei că "se simte grăsă" este importantă pentru terapie, deoarece percepția tinde să fie echivalentă cu a fi grăs, indiferent de greutatea reală a pacientei.

#### • Jurnal ABC

##### **Ex. 1:**

A Eveniment: "După-masă. Acasă. Am mâncat mult"

B Gânduri, convingeri: "Înainte: nu fă asta, mănâncă puțin și ceva sănătos!". După: ești un porc, meriți să mori, nu o să ai niciodată succes și nu o să fi fericită!"

C Consecințe / reacții: "Dezamăgire, disperare, frică, nervozitate. Mă agit, mă mai îndop, iau bani pe fură și iau laxative"

##### **Ex.2:**

A Situație: "Seară acasă"

B Gânduri, convingeri: Înainte: "nu trebuie să mănânc, trebuie să rezist, rezist acum și gata, încercam să mă opun disperată, panicată, frică că o să dau greș".

În timpul: "ar fi fost mai bine să fie o mâncare gustoasă". După: "puteam să rezist, nici nu a fost aşa bună mâncarea, gustul a dispărut, dar kilogramele au rămas"

C Consecințe / reacții: „Criză existențială: disperată, dezgustată, dezamăgită, patetică”

Pe parcursul terapiei s-a ameliorat insomnia, ulterior cu remiterea prin respectarea unor regulii: stabilierea unor ore fixe de culcare și trezire; în timpul somnului singurul motiv pentru ridicarea din pat fiind incontinentă urinară, pentru incontinentă s-au redus consumul de lichide și alimente greu digerabile seara

după ora 19, renunțarea la activități cu un grad înalt de activare înaintea orei de culcare, ca de exemplu telefon, televizor, citit; să nu își propună să adoarmă și să se gândească că nu se mai gândește la nimic; să numere de la 100 înapoi din 7 în 7; să nu aibă în cameră surse luminoase și să nu asculte muzică tare la căști.

**Temele** pe care le-a primit pacienta pe durata terapiei au constat în:

- să citească despre Bulimie și CBT pe site [www.bulimie.ro](http://www.bulimie.ro) și materiale oferite de terapeut

- să completeze un jurnal de automonitorizare în timp real al comportamentelor, gândurilor, emoțiilor și a situațiilor, evenimentelor relevante pentru menținerea psihopatologiei (automonitorizarea fiind continuă pe toată durata terapiei)

- implementarea programului de 3 luni și 2 gustări, la ore regulate, fără "ciugulit" între ele

- să evite comportamentele compensatorii

- distragerea atenției între mese

- igiena corporală și înscrierea la o formă de învățământ conform planului

- scrisoare din viitor: cum va fi peste 5 ani, ce și-ar scrie ea peste 5 ani despre ea dacă acum urmează terapie și cum se vede peste 5 ani și ce și-ar scrie dacă nu ar urma terapie.

La începutul fiecărei ședințe se evalau temele de casă și discutau dificultățile apărute în efectuarea temelor.

**Observații:** Având în vedere comorbiditatea cu depresia, pe parcursul terapiei s-a lucrat cu pacienta concomitent folosind atât tehnici cognitiv-comportamentale specifice tulburărilor de alimentație cât și tehnici cognitiv-comportamentale pentru depresie. În etapa a 3-a s-a făcut conceptualizare pentru depresie.

Terapia s-a finalizat la înțelegerea terapeutului cu pacienta, în momentul în care au fost atinse obiectivele propuse, cu remiterea tulburării alimentare, îmbunătățirea stării afective și atingerea unui nivel de funcționare corespunzător vîrstei.

În ultimele 2 ședințe s-a discutat despre plecarea pentru schimbul de experiență în străinătate, înscrierea

la înnot și dansuri de societate, angajarea în vacanță de vară pentru a putea avea un venit suplimentar, finalizarea liceului și dorința pacientei de a urma după liceu facultatea de psihologie sau medicină, dorința de a intra într-o relație.

Întâlnirile pentru a preveni recăderile și a urmări evoluția în timp au avut loc după 1 lună de la încheierea terapiei, înainte de plecarea în străinătate, respectiv după revenirea din străinătate, la 4 luni după terminarea terapiei, la terminarea anului școlar și înainte de a se angaja casieră la un supermarket, următoarele întâlniri de follow-up urmând a avea loc peste aproximativ 6 luni de la încheierea terapiei, la începerea noului an școlar, la 1 an sau oricând la nevoie.

**Modalități de progres:** Evoluția a fost favorabilă cu "controlarea" episoadelor compulsive și lipsa comportamentelor compensatorii, cu perioade de "alunecare" înainte de ședința 10 și de ședința 14; poartă haine corespunzătoare taliei, ținutele sunt îngrijite, cu igiena corporală păstrată, aranjată; a scăzut în greutate 6 kg; s-a înscris la un liceu particular finalizând clasa a IX-a cu rezultate școlare foarte bune, la sfârșitul lunii martie a mers într-un schimb de experiență în străinătate; citește, ascultă muzică, vizionează filme și merge la plimbare; sociabilă, urmează să meargă la înnot și dansuri de societate.

**Factori de prognostic favorabil:** vîrstă, intelectul și complianța la tratament.

**Factori de prognostic nefavorabil:** lipsa rețelei de suport social, prezența comorbidităților, familia disfuncțională, mediul educațional inconscent, lipsa unei supravegheri adecvate din partea părintilor, consumul de alcool al părintilor și depresia mamei nefratată.

**Particularitatea cazului:** Relația terapeutică, aderența la tratament, trăsăturile de personalitate și intelectul au facilitat modificarea comportamentelor "problematic", restructurarea cognitivă a gândurilor disfuncționale, creșterea stimei de sine și trăirii afective pozitive, dezvoltând reziliență față de evenimentele negative și factorii de risc pe care îi prezintă.

\*  
\* \*

## INTRODUCTION

According to the ICD-10, bulimia nervosa is a syndrome characterized by repeated episodes of overeating and excessive concern on the control of body weight, leading to extreme measures to mitigate

the effects of 'fattening' caused by food intake [1].

Nervous bulimia is characterized by a morbid concern about body weight and shape, with severe disruption of eating behaviour [2]. It is a disorder affecting the control of the eating urge characterized by impulsive consumption

of large amounts of food in a short period time, during which a person would not be able consume such a quantity of food under the same conditions. It can be accompanied by a normal weight or a weight loss. Normal weight is maintained through dietary restrictions, use of diuretics, purgatives or catabolism stimulants, intense physical activity and self-inflicted vomiting.

Eating instinct disorders typically begin between 11 and 18 years of age, becoming diseases when interfering with physical and mental health, causing severe medical complications and disrupting the life of the affected person. Mental bulimia was initially considered a variant of mental anorexia, Russell (1979) introduced the term bulimia nervosa to describe a form of anorexia nervosa [3]. The eating instinct has an important role in conserving the individual. The nuclei involved in the control of appetite are located in the hypothalamus (the arcuate nucleus involved in regulating the appetite; the paraventricular nucleus is responsible with the coordination of the food intake with the autonomic nervous system and endocrine system; in the lateral nucleus, there is the centre of hunger, where the neuropeptide secretory neurons are situated, which stimulate appetite; the centre of satiety is located in the ventromedial nucleus; and the dorsomedial nucleus integrates the rhythm of eating with the rhythm of sleep). Hypothalamic centres that control the feeding instinct are in relation to structures that control the sexual instinct, the vegetative nervous system and hormone secretions, with structures involved in the motivational system and which integrate the endogenous rhythms. Therefore, bulimia nervosa may be comorbid with depression that has the serotonergic dysfunction as neuropsychic substrate [4].

The treatment of bulimia nervosa consists in psychopharmacological treatment, administering tricyclic antidepressants or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and psycho-therapeutic treatment consisting in cognitive-behavioural therapy, family therapy and interpersonal therapy [2].

Research in adults shows that the pharmacological treatment has less beneficial effects than the cognitive-behavioural therapy, and these effects tend to vanish in time, therefore medication is being used as an initial step in the management of bulimia. Moreover, recent research also suggests that pharmacological treatment is beneficial if patients have a favourable response within 2 weeks from the initiation of treatment. [5].

“Therapy should focus on the normalization of eating habits and of the attitudes towards food, and on attaining ideal body weight”. [6].

Fairburn (1981) published the first study on the positive results obtained in the treatment of bulimia nervosa through cognitive-behavioural psychotherapy, the eating disorder being considered until then incurable (Russel, 1979). It was subsequently revealed that cognitive-behavioural therapy is the most effective way of addressing eating habits disorders [7].

“According to the cognitive-behavioural theory of bulimia nervosa, the central element of the disorder is the fundamental psychopathology of these patients: their self-evaluation dysfunctional cognitive schema”[8].

“Cognitive therapy is based on the cognitive model which claims that people’s emotions and behaviours are influenced by the way they perceive events. It is not the situation itself that determines what people feel, but rather how they build a situation (Beck A.T. 1964). The way people feel is associated with how they interpret and think about a situation. The situation itself does not directly determine how they feel; Their emotional response is mediated by their perception of the situation”[9].

“Therapy is based on conceptualizing the patient’s problems in cognitive terms, it requires a solid therapeutic alliance, emphasizes collaboration and active participation, is goal-oriented and focuses on the problem, emphasizes the present, is educative, aims to teach the patient to be his/her own therapist and focuses on preventing relapse. It aims to be short-term, the meetings are structured, teaching the patient to identify, evaluate and respond to his/her own thoughts and dysfunctional beliefs, it uses a variety of techniques to modify the patient’s way of thinking, his/her affective states and behaviour”[9].

Dysfunctional or distorted thinking styles can cause or exacerbate dysfunctional emotions and behaviours. Cognitive interventions have the role of identifying and debating distorted automatic thoughts, maladaptive beliefs and dysfunctional schemas. Likewise, behavioural techniques may be used to test and discuss the cognitive distortions [10].

“The characteristics of the behavioural therapy: It is based on scientific principles derived from experimental research in the field of learning, principles based on observation and not on personal beliefs; It deals with the current problems and the factors that influence them in the present, without focusing on the historical

perspective; The patient plays an active role in therapy, which takes place as much as possible in the patient's natural environment; It emphasizes behavioural self-control techniques; Interventions are designed so as to accommodate each patient, evolving from simple to complex, from easy to difficult situations and from less to more threatening circumstances; The therapeutic approach is relatively short, the therapeutic techniques combine in some strategy packages to increase the effectiveness of psychotherapy” [7].

The methods operating within the frame of the behavioural therapy are recommended in child and adolescent eating disorders and they are also effective in early feeding problems. They may be used effectively both in hospital and in outpatient clinics, both in rehabilitation centres and at home (applied by parents, co-therapists) or at school [11].

Cognitive-behavioural therapy is a time limited, short-term therapy that uses Socratic dialogue and is based on a relationship of reciprocity among cognitions, emotions and behaviours. It uses behaviour therapies based on learning principles and cognitive therapies based on the cognitive interpretation of experiences in determining emotions and behaviours.

## CASE PRESENTATION

M.R, 17-year-11-month old, female gender;

From the urban environment. She came to the specialized ambulatory, on October 31, 2016, requesting hospitalization, for a psycho pathological picture dominated by: recurrent episodes of excessive eating (eating a large amount of food in a short period of time, for example: 2- 3 rice plates with roasted meat and potatoes, 3 pieces of flat bread, 3 bowls of rice with milk and honey, 2 pieces of flat bread, ice cream and 4 Danone puddings in less than 2 hours), feelings of lack of control on the eating activity during the episode: “I lose control”, “I think it is the last dish I eat, as if there were no longer another day, I can not stop eating”; the episodes are followed by purgative compensatory behaviour (excessive use of laxatives and, more rarely, self-inflicted vomiting). The compulsive episodes have a duration of about 1-2 weeks, followed by restrictive diet (days when she sometimes eats only a carrot or an apple) for about 5 days. The patient also manifests: sad mood with mild crying, fatigue, awakening insomnia (goes to sleep at 10:00 or 11:00 p.m. and wakes up at 1:00 or 2:00 a.m.), ideas of guilt related to her physical appearance

and school failure, autolytic tendencies “I often think that death is an easier escape”, “I have almost nothing to lose”, “I contradict myself - a normal part is bored and the other part is suicidal”), fright towards the future (“terrible fear of the future”, “I have always felt anxiety about the future”), no longer enjoying activities previously enjoyed (reading, music, films), socially withdrawn with restricted sphere of activity, low concentration of attention, low self-esteem.

## MACRO-LEVEL OF ANALYTIC DATA

### • Anamnestic/biographic data:

– The patient comes from a family disorganized by the divorce of parents in April 2016, when she was given in her mother's custody. Parents live separately from the patient's 2 years of age. She is a smoker and occasionally drinks alcohol, two years before, she used to consume alcohol and psychoactive substances (ethnobotanic substances, marijuana). Intra-familial relations are tense and conflictual, with physical and emotional abuses. She has a 26-year-old brother who has founded a family and lives in England, and his wife and child live in Romania.

– Poor economic conditions. Mother is a maternal assistant, she had in foster care a child with a severe mental retardation since the child was 3 years old until the age of 14 (but she gave up in September – affirmative – because of the child's behaviour disorders). Since September she took in foster care another 10-year-old boy – affirmative – with severe mental retardation and genetic syndrome. The patient is jealous on this child because he took the place of the boy he grew up with as a brother and she would want the first boy back.

– Catholic religion.

– She attended the kindergarten, in primary and secondary school had very good school records. Relationships with colleagues were good up to the 6th grade when “I started to dress myself strangely, I thought I was a punk”, “my colleagues made fun of me because I was fat”, “I was more isolated”. In the 8th grade, she met a group of pupils from the School of Arts and began acting in theatrical performances with them. She was admitted to the “Grigore Moisil” High School in Timisoara among the first candidates, at the intensive mathematics section, but failed to graduate it. In July, a teacher at the School of Arts chose “a colleague who did not have talent, just looked good” in order to play the leading a role in a theatrical play

that the patient should have interpreted. After this incident, she was concerned that "if I went to the best high school, I also have to be very slim and beautiful". She tried to keep "slimming diets". She went to school until October, when she stopped attending school because of her adherence to adolescent groups with behaviour problems, of drug consumption, and eating disorder. In March 2014, the maternal grandmother died, (attachment person) of whom the patient says "I loved her a lot, she was like a kind of mother". She is not currently attending school.

**• Anamnestic-clinical data:**

**History of the present illness**

The patient entered the psychiatric circuit in November 2014, being admitted to the NPCA Clinic in Timișoara with the diagnostics: anorexia nervosa and depressive disorder, and she had anxiolytic, mood stabilising medication and individual psychotherapy treatment with remission of symptoms of eating disorders and the persistence of depressive symptomatology.

In November 2015, she is admitted to hospital again for recurrent depressive disorder, the current episode is moderate, and was discharged with anxiolytic and mood stabilising treatment, without ever coming to the clinic for consultation.

Affirmative: evolution was good until July 2016, when the patient, feeling stressed, went to her father abroad, where she was physically and emotionally abused. Affirmative, she experienced marked anxiety states and negative emotional feelings with the appearance of bulimic episodes. During this period, a psychiatrist was consulted and they recommended antidepressant medication with Favarin.

She is currently present in the specialised ambulatory, requesting hospitalization, following the accentuation of the symptomatology that debuted in Jordan.

**Personal physiological antecedents:** G - 2, P - 2, pregnancy with physiological evolution, affirmative, Caesarean birth, GA – 9 months, BW – 3200 gr, APGAR - 9, Physiological jaundice, performed vaccines, psycho motor development of age stages, affirmative, normal.

**Personal pathological antecedents:** Anorexia nervosa, depressive disorder- 2014

**Family medical history:**

Mother – depression and chronic alcoholism (affirmative: since the patient's 5 years of age.)  
Father – alcoholism.

**Somatic examination:** Good general condition, pale skin and mucosae, normally represented adipose - connective tissue, balanced cardio-pulmonary and digestive.

BMI-24 Kg/mp (W=63Kg, H=1.61cm).

**Clinical and para-clinical examinations:** within normal limits.

**STANDARDISED TOOLS**

1. The Beck Depression Inventory (BDI), score 43, severe depression

2. Assessment of eating disorders, Christopher G. Fairburn, bulimia with compensatory behaviours

Mental Level: IQ = 110 Raven.

**Psychic exam:** Patient in dark, sloppy, she wide-bodied clothing with poor body hygiene (she did not have a bath for 2 weeks), spatio-temporal, auto and allopsychic and situational orientation, clear current field of consciousness, visual contact is maintained intermittently for the duration of the interview, the psychic contact is done with slight difficulty, abstract thinking, coherent ideo-verbal flow, ideas of guilt and futility, ruminations on the physical aspect and on the theme of school failure, ideas of loss of control, ideas of unacceptability and futility, mild hypomnesia, difficulty in concentrating attention, no disturbances in the sphere of hallucinatory perception or the illusion type perception. Sad mood, easy crying, low capacity of emotional self-adjustment, irascibility, affective ambivalence towards her mother, low self-esteem, intra-psychic tension, anticipatory anxiety, inclination to social withdrawal, narrowing of the sphere of interests and activities, anhedonia, altered eating appetite (episodes of hyperphagia - large amounts of food in short periods of time lasting about 1-2 weeks, followed by a maximum of 5 day period of restrictive diet). Immediately after the episode of eating large amounts of food, the patient uses laxatives and sometimes self-inflicted vomiting. Modified nictemeral (circadian) rhythm, awakening insomnia, the insight is present.

**Diagnosis according to the DSM 5 diagnostic criteria**

Bulimia nervosa. Recurrent major depressive disorder – present episode is severe without psychotic symptoms. Problems connected with education in the family. Problems with school education and school instruction.

The DSM 5 diagnostic criteria for bulimia nervosa: recurrent episodes of compulsive eating consisting in the ingestion, in a relatively short period of time, approximatively 2 hours, of an amount of food that surpasses by far the amount that the majority of persons would eat in the same period of time and in the same circumstances; the sensation of lack of control over the food ingested during the episode; the feeling that she cannot stop herself from eating, that she loses control, that she cannot control the neither the foods that she ingested, nor their amount; recurrent compensatory behaviours in order to prevent the increase in weight gain: abuse of laxatives and provoked vomiting; on the average the compulsive and compensatory behaviours appear at least once a week for three months. The patient has a low self esteem influenced by her bodyweight and appearance. The disturbance does not appear exclusively during an episode of anorexia nervosa.

**Level of severity:** on average 8-13 inadequate compensatory behaviour episodes a week. (severe) [12]

The DSM 5 diagnostic criteria for major depressive disorder: - current episode is severe without psychotic symptoms: the presence of more depressive episodes, with at least 2 consecutive months when the criteria for major depressive episode were not satisfied, depressive disposition the largest part of the day, diminished interest and pleasure for activities the largest part of the day, weariness, lack of energy, feelings of uselessness and guilt, decrease of the capacity to concentrate de attention, recurrent thoughts of death and those connected with school failure, suicidal ideation, significant deterioration in the social and schooling field. The symptoms determine a clinically significant deterioration in the social and schooling field as well as in other areas of functioning. The episodes are not due to the physiological effects of a substance or of a medical affection and the depressive episode is not explained by a schizophrenic disorder, schizophrenia, schizopreniform disorder, delusional disorder or by other disorders in the spectrum of schizophrenia, or other psychotic disorders and there was no maniacal or hypo-maniacal episode [12].

Problems due to family education – quality of parent-child relationship influence the medical evolution, prognostic or treatment. The dysfunctional parent-child relationship associates with functioning disturbance in the behavioural, cognitive or affective area [12].

Problem due to school education and instruction – school abandonment impacted on the diagnosis and the treatment [12].

**Differential diagnosis - Bulimia nervosa:** anorexia nervosa, type with compulsive eating, compulsive eating disorder, Kleine-Levin syndrome, depressive disorder with atypical elements, Borderline personality disorder.

**Differential diagnosis - Major depressive disorder:** all the somatic organic disorders, depressive or bipolar disorder induced by substances or medicaments, bipolar disorder, personality disorders, adaptation disorder with depressive disposition, anxious disorders, hyperkinetic disorder.

“The comorbidity of psychic disorders is frequent in individuals with bulimia nervosa, most of them having at least one more psychic disorder. The comorbidity is not limited to a particular subgroup, but rather it includes a large range of mental disorders” [12].

#### Micro-level data

**Predisposing factors:** the dysfunctional family; genetic vulnerability; lack of adequate supervision; lack of parents' involvement in bringing up and educating the patient; the parents' alcohol consumption; absence of daily activities; depression comorbidity.

**Precipitating factors:** visit to the father.

**Perpetuating/maintaining factors:** family environment; lack of the social support network; dysfunctional schemas: “I am useless”, “Nobody likes me because I am fat”, “I will be accepted only if I am thin”; maladaptive beliefs: “If I am fat, I cannot do anything in life”; distorted automated thoughts: “I am a loser”, “Everything goes wrong for me”, “I have nothing to lose”, “I am a cow”.

#### CONCEPTUALIZATION

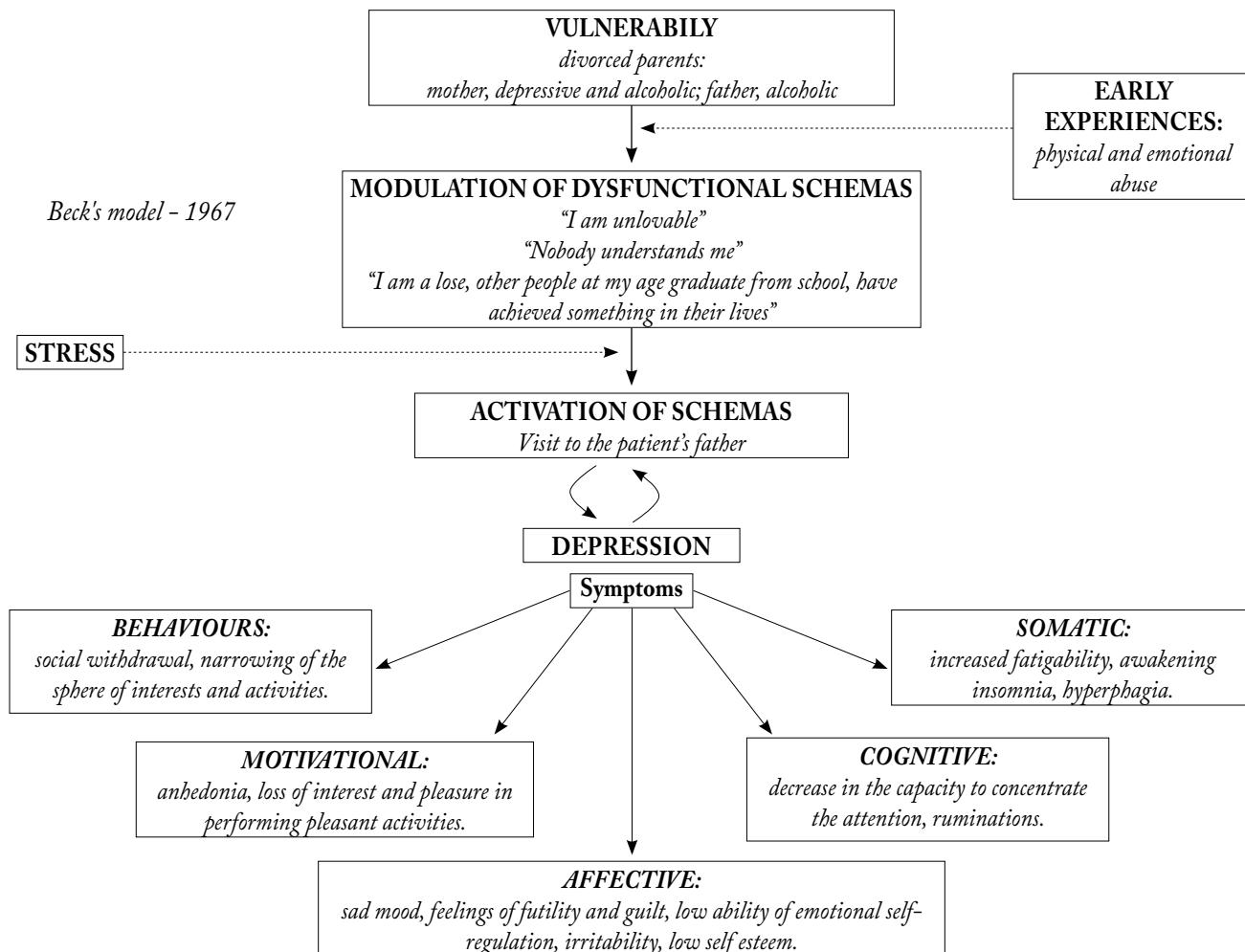
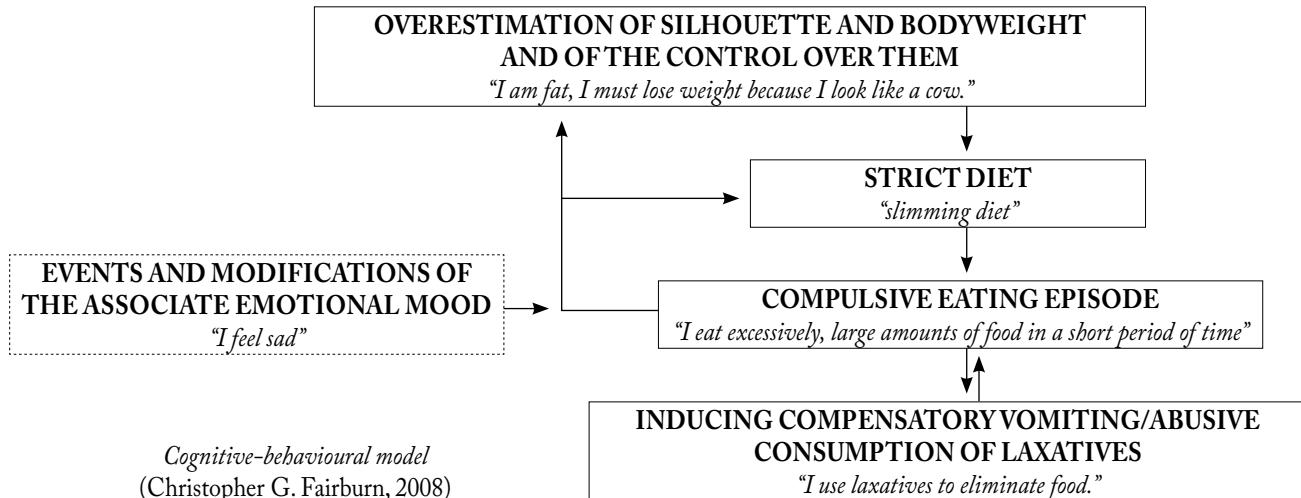
The central element is represented by the overestimation of the silhouette, of bodyweight and of their control.

The compulsive eating is the result of the tendency to restrict the food intake. The patient adheres to strict eating habits and reacts negatively when the rules cannot be observed and are violated, even a small deviation from the strict rules is considered a proof of the lack of control (“I feel that I am losing control”). The sense of loss of control makes the patient give up for a while the restrictive diet and, for a while, she yields to the impulse to eat resulting from food restriction and diet. This situation leads to a period of excessive,

uncontrolled eating, an episode of binge eating, thus creating a vicious circle where the patient's attempts to reduce food intake are interrupted by compulsive eating episodes. Compulsive eating maintains and amplifies the patient's concern with weight and

silhouette, enhancing the decrease in food consumption and increasing the risk of compulsive eating episodes. These episodes of compulsive eating are triggered by negative emotional experiences and negative events. At the same time, compulsive eating episodes make the

## CONCEPTUALIZATION



patient turn to compensatory behaviours (laxatives, vomiting), which also maintain compulsive nutrition.

The depressive symptomatology (at behavioural, cognitive, affective, motivational and somatic levels) is the consequence of cognitive distortions and cognitive schemas that have developed according to the early experiences undergone by the patient in the first period of childhood, these early experiences led to the formation maladaptive beliefs. Activation of the schemas occurred when the patient was faced with both external and internal stressors (the stress during the visit to her father). The activation of schemas has led the patient to have a negative perception of her self-image, of her present and future living experiences, negative perceptions about others and the world in general. These negative beliefs about oneself and about the others are maintained by distorted automatic negative thoughts that represent a dysfunctional thinking style and are based on a series of errors of thought. The vulnerability that played the role of risk factor in developing the depression was maternal depression, parental alcoholism, and the parents' separation.

## THERAPEUTIC TARGETS

The patient's targets according to their importance:

- “Not to be dependent on laxatives and not to eat in excess.”
- “To be able to continue my school studies.”
- “To be able to sleep”

Targets established together with the therapist:

- “to eliminate the compulsive eating episodes and laxative consumption”
- “to get involved in activities aiming at social and school integration”

## TREATMENT PLAN

**Medication:** Antidepressant - selective inhibitors of serotonin uptake, SSRI (Sertraline) inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, SSRI (Sertralină), mood stabilising (Topiramate) and anxiolytic (Alprazolam).

### 1. Cognitive – behavioural therapy

**The first stage of the cognitive-behavioural therapy** lasted 3 weeks, with two sessions a week.

**During this stage**, the patient's medical case history was assessed in order to establish the diagnosis, the severity of the symptomatology with the evaluation of the suicidal risk and the establishment of the most adequate treatment modality; at the same time, a

contract between the patient and the therapist has been concluded concerning the suicidal risk. Another aspect was to involve the patient in the therapy, the therapeutic relationship being a priority.

For the assessment of the patient, besides medical history, the standardised tools mentioned above were used. The Socratic interview was used.

- Psycho-education concerning bulimia (the characteristics of bulimia, importance of regular meals, of the gap between meals, myths about eating, “the forbidden food”, lack of influence of laxatives on intestine absorption and elimination of excess kilogrammes, BMI (body mass index), implication of neurotransmitters, serotonin in satiety and appetite, dopamine in reward) and the optimised cognitive-behavioural therapy of bulimia, information that is necessary to increase adherence to the therapy.

- Conceptualization and establishment of therapeutic targets (the list of the patient's target list and the list set up together with the therapist.)

- Measuring body weight and outlining the schedule of body weight evolution for the duration of the therapy in order to inform the patient on the weight and to find out the changes in weight during the therapy and to interpret weight correctly. The patient was taught that she should not focus her attention on each weighing, the latter being irrelevant due to variations in hydration level and to other biological processes; the changes are relevant only during the last 4 weeks.

### Functional analysis: Lang model

- The patient drafted a list of forbidden foods, then she was advised that, if she avoids these foods, thinking that eating them she will put on weight, then she will have a compulsive eating episode. A small amount of the forbidden food will mean that the imposed rules have been broken, and she will feel that she has lost control, and this will bring a new episode of compulsive eating. There are no fattening foods by their nature, everything depends on the amount of the food that is eaten. The recommended amount of foods is what allows the preservation of an optimal bodyweight and contains the nutrients necessary to a balanced diet.

**The second stage**, of transition, unfolded over a period of 2 weeks (one session a week) and consisted in the assessment of the progress and of the evolution, the difficulties and obstacles faced during the previous

six sessions and in the execution of the homework tasks. This stage prepares and helps in the planning of the third stage. The attitude of the patient towards the treatment as well as the efficiency of the techniques used in the therapy.

**The third stage** played an important role in the therapy and dealt with the modalities by which the patient's psychopathology is maintained. The duration was of 8 sessions, with the frequency of 1 session a week.

**The last stage**, the final one, consisted in 2 sessions scheduled at 2 weeks' distance, focused on the future, to prevent relapses. The plan of relapse prevention consisted in the assessment of the risk situations and of the alarm signals, summarizing the sessions, techniques and exercises performed during the therapy, plans for the future. The cognitive-behavioural techniques used during the therapy were the following:

*Behavioural intervention:*

Planning a diet with regular meals (3 meals, 2 snacks as follows: breakfast, lunch, afternoon snack, dinner, evening snack, without nibbling between meals, the patient was to eat nothing besides the meals and snacks), followed by the rapid decrease in compensatory behaviours. The patient had to choose what she wanted to eat during the meals and snacks, on condition that they would not be followed by compensatory behaviours. No more than 4 hours were to pass between meals and snacks and she was not to skip any of the scheduled meals and snacks; she had to take into account the times when her family had their meals and not her hunger or satiety sensation. The choice of the foods was not to be influenced by the hunger or satiety sensation. When she had to go on visits or in town with her friends, she had to plan what she was going to eat, to analyse the possibilities in the menu, which she might order, and then to plan how and how much she would eat.

In order not to eat between the planned meals and snacks, the patient performed various activities which should avert her attention from the hunger and satiety sensation. Likewise, the patient became involved in various activities in order to divert her attention at the moment when the thoughts which feed her compulsive and compensatory behaviours appear. Such activities are: talking to mother, calling a friend, imagining pleasant things, reading a couple of pages from a book, watching a film.

**During the meals**, the patient should not have gotten involved in other activities which might have led

to excessive consumption of food, she had to put the portion of food on the plate before starting to eat and put away the container with the rest of the dish, so as not to be tempted to supplement her portion; the duration of the meal had to be of about 15 minutes, and the patient had to avoid eating quickly, being able to control this activity by talking with her mother during the meal.

- Planning the activities, the patient draws a pie chart with the daily activities and together with the therapist designs a personal care plan, with supporting and opposing solutions and then chooses the best solution. Likewise, a plan for enrolling in a form of education is established as well as a plan of the activities that are to be performed.

- Management of contiguities for a balanced diet and avoidance of "nibbling" between meals;

- Behavioural activation with the planning of daily activities and self-rewarding;

- Learning assertive skills in the relationship with the family. For example: "I understand that you are angry, but it would help if you tell me what you want me to do so as not to make you angrier."

Interruption of negative thoughts ("stop" to the negative thoughts, a method that helps the interruption of the flow of negative ideas)

*Cognitive interventions:*

- Identification and cognitive restructuring of the dysfunctional schemas, of the distorted automated thoughts and of the maladaptive beliefs, with the explanation of the way how the schemas are formed and how they distort events. For example, "I am useless", "Nobody likes me as I am fat".

- Registering the negative automated thoughts (NAT): For example: "I am fat, desperate, disgusted, pathetic", "In society, it is important how one looks like"; Assumption: "If I do not lose weight, I will not be able to do anything." Basic schema: I am unacceptable.

- The road to change with the following obstacles: (obstacles: "one single thought: to start my clean life again, I take laxatives", "social events", "I want to lose weight a little, to have a nice body", "I lose control", "I cannot forbear")

- Understanding the belief: "In life you cannot achieve anything if you are fat" - "If I am fat, I cannot achieve anything in my life". Examples of "fat" persons who are successful.

- Proofs that sustain and that contradict the thought: "I am not obese, but I am fat." Analysis: "The

feeling of being fat” or “I am fat” with the analysis of stimuli (boredom after the meal, sensation of being full, despair) and of emotions (sadness, anxiety) which she feels at that moment. The perception of the patient that she “feels fat” is important in the therapy, because the perception tends to be equivalent to being fat, regardless of the patient’s real weight.

- ABC Diary

**Example 1:**

A Situation: “Afternoon. At home. I ate a lot.”

B Thoughts, convictions: “Before: don’t do this, eat less and eat something healthy! After: if you are a pig, you deserve to die, you will never be successful and you will not be happy!”

C Consequences/reactions: “Disappointment, despair, fright, nervousness. I bustle, I glut, I steal money, I take laxatives.”

**Example 2:**

A Situation: Evening at home”

B Thoughts, convictions: Before: “I do not have to eat, I have to resist, I resist now and that’s it, I tried to oppose desperately, panicked, fearing that I would fail.” During: “it would have been better that the food were tastier” After: “I could have resisted, the food was not so good anyway, the taste disappeared but the kilogrammes are still there.”

C Consequences/reactions: “Existentialist crisis: desperate, disgusted, disappointed, pathetic.”

In the course of the therapy, the patient’s insomnia ameliorated, with ulterior remission due to adherence to certain rules: establishment of fixed hours of going to bed and of waking up; during sleeping, the only reason for getting up had to be urinary incontinence and to prevent incontinence, the intake of liquids and hard-to-digest foods was reduced after 7 o’clock in the evening; before bedtime, renunciation to activities with a high degree of activation, as for example telephone, television, reading; patient should not propose herself to fall asleep and think that she does no longer think of anything; she had to count from 100 backwards, every seventh number; should not have bright sources of light in the room and should not listen to loud music at headphones.

The tasks assigned to the patient during the therapy period consisted in:

- Reading about bulimia and CBT in the materials provided by the therapist and on [www.bulimie.ro](http://www.bulimie.ro) website;

- Keeping a real time, self-monitoring diary to track behaviours, thoughts, emotions and situations, events that are relevant for the preservation of psychopathology (self-monitoring process being continuous during the whole therapy period);

- Implementing the daily schedule of 3 meals and 2 snacks, at regular times, without nibbling in between;

- Avoiding compensatory behaviours;

- Diverting attention between meals;

- Taking care of corporal hygiene and applying to a form of education according to the plan;

- Writing a letter from the future: what the future would look like in 5 years’ time, what she would write about herself after 5 years if at present she undergoes therapy and how she sees herself in 5 years’ time and what she would write to herself if she did not undergo therapy.

At the beginning of each session, the homework tasks were assessed and the patient and the therapist discussed the difficulties faced in performing the current tasks.

**Observations:** Taking into consideration the depression comorbidity, during the therapy, the work with the patient involved both cognitive-behavioural techniques specific to eating disorders and cognitive-behavioural techniques for depression. In the 3<sup>rd</sup> stage, the conceptualization for depression was done.

The therapy ended in an agreement between the therapist and the patient, at the moment when the proposed target were reached, with remission of the eating disorder, improved affective mood and attainment of a level of functioning corresponding to the patient’s age.

During the last two sessions, the discussions focused on the departure for the experience exchange abroad, enrolment to swimming and ballroom dance classes, taking job during the summer holiday in order to earn a supplementary income, completing the high school studies and the patient’s wish to attend the faculty of psychology or medicine, her wish to enter into a relationship.

The follow-up meetings meant to prevent the relapses and assess the evolution in time took place at 1 month after the completion of therapy, before the departure abroad, respectively at returning from abroad; at 4 months after the completion of therapy, at the end of the academic year and before being hired as cashier at a supermarket; the next follow-up

meetings were to take place after about 6 month from the completion of therapy, at the beginning of the new academic year, after 1 year or whenever needed.

**Forms of progress:** The evolution was favourable with “the control” of compulsive episodes and the lack of compensatory behaviours, with periods of “sliding” before session no. 10 and session no. 14; the patient wears clothes that fit her waistline, her appearance is tidy, the corporal hygiene is preserved, well-groomed, she lost 6 kg in weight; enrolled in a private high school, completing the 9<sup>th</sup> grade with very good school records, at the end of March she went to an experience exchange abroad; she reads, listens to music, watches films, goes for walks; she is sociable, attends classes of swimming and ballroom dances.

**Favourable prognostic factors:** age, intellect and compliance to treatment.

**Unfavourable prognostic factors:** lack of social support networks, presence of co-morbidities, the dysfunctional family, anomalous educational environment, lack of adequate controlling on the parents’ part, the parents’ alcohol consumption, mother’s untreated depression.

**Peculiarity of the case:** The therapeutic relationship, adherence to treatment, personality traits and the intellect facilitated the modification of the “problematic” behaviours, cognitive restructuring of the dysfunctional thoughts, increase in self esteem and positive affective living thus developing resilience to the negative events and their risk factors.

## BIBLIOGRAFIE/ BIBLIOGRAPHY:

1. ICD10 Clasificarea tulburărilor mentale și de comportament. Descrieri clinice și îndreptare diagnostice, Editura Trei 2016: 294-296
2. Prof. Dr. Iuliana Dobrescu, Manual de psihiatrie a copilului și adolescentului, Vol.2, Ed. Total Publishing 2016: 532, 545
3. Tiberiu Mircea, Tratat de psihopatologie a dezvoltării copilului și adolescentului. Semiologie. Procese psihopatologice. Vol. II. Ed. Artpress Timișoara, 2006: 266, 273
4. Liana Dehelean, Bazele biologice ale psihiatricie. Ed. Orizonturi universitare, Timișoara, 2010: 347-351, 363
5. Michael J. Rutter, Dorothy Bishop, Daniel Pine, Stephen Scott, Jim S. Stevenson, Eric A. Taylor, Anita Thapar, Rutter's Child and Adolescent Psychiatry, 5th edition. 2008 Blackwell Publishing: 682
6. Kaplan& Sadock, Manual de buzunar de psihiatrie clinică, Editia a treia Benjamin J. Sadock, MD, Virginia A. Sadock, MD, Ed. Medicală aprilie 2001: 270
7. Irina Holdevici, Tratament de psihoterapie cognitiv-comportamentală, Editura Trei 2011: 328, 11-13
8. Christopher G. Fairburn, Terapia cognitiv-comportamentală și tulburările de comportament alimentar, 2014: 45
9. Judith S. Beck Psihoterapie cognitivă: Fundamente și perspective; trad. Elena Crăciunescu, Teodora Rohian, Cluj-Napoca: Ed. RTS, 2010: 14-18, 5-10,
10. Robert L. Leahy, Stephen J. Holland, Planuri de tratament și intervenții pentru depresie și anxietate, Ed. ASCR, Cluj-Napoca, 2012: 299
11. Laura Nussbaum, Abilitarea și reabilitarea psihiatrică la copil și adolescent, Ed. Artpress, 2011: 134-137
12. DSM-5 Manual de diagnostic și clasificare statistică a tulburărilor mintale, Editia a 5-a, București: Ed. Medicală Callisto, 2016: 345, 160-161, 715, 723, 349-350.

# INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

### 1. SCOP:

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

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

Revista publică următoarele tipuri de articole:

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

### 2. GHID PENTRU AUTORI:

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

#### 2.1. Reguli și cerințe generale

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

#### 2.2. Cerințe pentru formatul electronic al manuscrisului

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

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

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

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

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

Paginile trebuie numerotate consecutiv și organizate în următoarele secțiuni:

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

#### a. Pagina de titlu

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

#### b. Rezumat și Cuvinte cheie

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

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

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

Imediat după rezumat trebuie oferite cuvintele cheie – maxim 6.

#### c. Text Principal

Manuscrisul trebuie scris foarte clar și concis.

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

#### d. Recunoaștere (Surse de finanțare) / Confirmare

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

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

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

#### e. Referințe

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

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

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

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

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

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

#### *Articol din revistă*

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

#### *Articol din reviste cu DOI*

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

#### *Articol din supliment de revistă*

Nussbaum L, Nussbaum LM. Studiu prospectiv pe 10 ani asupra psihozelor cu debut în copilarie și adolescentă. *Early Intervention in Psychiatry*, 2014, 8 Suppl 1 : 71.

***Capitol de Carte sau Articol din Carte***

Nussbaum L. Tulburări Psihotice la Copil și Adolescent. În: Tratat de Psihiatrie Developmentală a Copilului și Adolescentului, Artpress, Timișoara, 2008, p. 334 – 375.

***Carte***

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

**f. Tabele și Figuri**

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

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

**3. ACORDUL PUBLICARII ȘI DREPTURI DE AUTOR**

Depunerea unui articol presupune că lucrarea descrisă nu a fost publicată anterior, exceptând abstracțul, că nu este luată în considerare pentru publicare în

altă parte și că publicarea a fost aprobată de către toți autorii.

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

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

**Politica Accesului Deschis**

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

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

\*  
\* \*

**1. AIMS AND SCOPE**

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

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

The journal publishes the following types of articles:

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

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

## 2. GUIDELINES FOR AUTHORS

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

### 2.1. General Requirements and Rules

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

### 2.2. Electronic and Format Requirements of the Manuscript

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

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

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

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

The pages should be numbered consecutively and organized into the following sections: **Title, Abstract and Keywords, Main text, Acknowledgments, References, Tables and Figures**.

#### a. Title Page

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

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

#### b. Abstract and Keywords

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

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

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

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

#### c. Main Text

The manuscript should be written clearly and concisely.

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

#### d. Acknowledgments

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

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

### e. References

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

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

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

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

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

#### *Article within a journal*

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

#### *Article within a journal by DOI*

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

#### *Article within a journal supplement*

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

#### *Book Chapter or an article within a book*

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

#### *Complete book authored*

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

### f. Tables and Figures

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

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

### 3. PUBLICATION AGREEMENT AND COPYRIGHT NOTICE

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

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

#### Open Access Policy

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

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





---

# FORMULAR DE ÎNSCRIERE ÎN SNPCAR

## REGISTRATION FORM IN RSCANP

---



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

## FORMULAR DE ÎNSCRIERE

NUME (LITERE DE TIPAR) \_\_\_\_\_

PRENUME \_\_\_\_\_

DOMICILIU (ADRESĂ FIXĂ) \_\_\_\_\_

COD CU 6 CIFRE \_\_\_\_\_

LOCALITATE \_\_\_\_\_

REZIDENT SPECIALITATEA \_\_\_\_\_

PERIOADA DE REZIDENTIAT \_\_\_\_\_

MEDIC SPECIALIST / PRIMAR \_\_\_\_\_

PROFESIUNI ASOCIATE \_\_\_\_\_

ACREDITARE PROFESIONALĂ \_\_\_\_\_

FUNCȚIE UNIVERSITARĂ \_\_\_\_\_

GRAD ȘTIINȚIFIC \_\_\_\_\_

TELEFON \_\_\_\_\_

FAX \_\_\_\_\_

E-MAIL \_\_\_\_\_

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

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

Data .....

Semnătura.....

SE DEPUNE LA SECRETARIATUL SNPCAR:

STR. CORBULUI NR. 7, COD 300239 - TIMIȘOARA

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





**FORMULAR DE ÎNSCRIERE CONGRES SNPCAR 27-30 SEPTEMBRIE 2017, CLUJ-NAPOCA**  
**REGISTRATION FORM IN RSCANP CONGRESS 27-30 SEPTEMBER 2017, CLUJ-NAPOCA**



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

**AL XVIII-LEA CONGRES SNPCAR**  
**A 40-a Conferință Națională de Neurologie – Psihiatrie și**  
**Profesiuni Asociate a Copilului și Adolescentului cu participare internațională**  
**27-30 septembrie 2017, Cluj-Napoca - România**

## **FORMULAR DE ÎNSCRIERE**

### **DATE DE IDENTIFICARE:**

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

### **TAXE**

<b>CONGRES/ CURS PRECONGRES/ PREGONGRESS COURSE</b>	<b>Participare/ Registration Fees</b>	<b>Profesie/Speciality</b>	<b>Până la/ Until 31.05.2017</b>	<b>Între/ Between 31.05 - 31.07 2017</b>	<b>După/ After 01.08.2017</b>
<b>MEMBRI/ MEMBERS</b>	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENTI, PROFESIUNI ASOCIAȚII/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	300 RON  200 RON	400 RON  250 RON	500 RON  300 RON	
	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENTI, PROFESIUNI ASOCIAȚII/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	400 RON  250 RON	450 RON  300 RON	550 RON  350 RON	
	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENTI, PROFESIUNI ASOCIAȚII/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	75 RON  25 RON	100 RON  40 RON	125 RON  50 RON	
	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENTI, PROFESIUNI ASOCIAȚII/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	100 RON  50 RON	150 RON  60 RON	200 RON  80 RON	
Persoana Însorită/Accompanying Person		200 RON	250 RON	300 RON	

### **MODALITATE DE PLATĂ:**

Taxa de participare la Congres și taxa de cazare se fac în subcontul SNPCAR de Congres:

RO12 BACX 0000 0030 0862 0001, deschis la Unicredit Bank Timișoara

CUI: 11922278, adresa: Cluj – Napoca, str. V. Babeș Nr. 43

\* Nu se admit plăți în cont prin mandat poștal.

**Acest formular se va trimite completat, împreună cu dovada platii la: office@sncar.ro, telefon: 0734.261.122 (Dr. Adriana Cojocaru), 0722.177.234 (As. Soc. Eleonora Gădău); lavinia.bodislav@rotavelplus.com, telefon: 0724.388.430 (Lavinia Bodislav)**

Semnătura.....

