

## **Bibliografie**

- 1 Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev* 1993;15:41–50.
- 2 Angelini, L., Granata, T., Zibordi, F., Binelli, S., Zorzi, G., Besana, C., 1998. Partial seizures associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics* 29, 249–253.
- 3 Bouma, P.A.D., 1992. Determining the prognosis of childhood epilepsies by establishing immune abnormalities. *Clin. Neurol. Neurosurg. (Suppl.)* 94, S54–S56
- 4 Duse, M., Notarangelo, L.D., Tiberti, S., Menegati, E., Plebani, A., Ugazio, A.G., 1996. Intravenous immune globulin in the treatment of intractable childhood epilepsy. *Clin. Exp. Immunol.* 104 (Suppl. 1), 71–76.
- 5 Eriksson K, Peltola J, Keraonen T, Haapala AM, Koivikko M. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: a controlled study of 50 cases. *Epilepsy Res* 2000;46:129–37.
- 6 Eeg-Olofsson O, Osterland CK, Guttmann RD, et al. Immunological studies in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1988;78:358–68.
- 7 Greaves, M., 1999. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 353, 1348–1353.
- 8 Herranz, M.T., Riviari, G., Khamashta, M.A., Blaser, K.U., Hughes, G.R., 1994. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 37 (4), 568–571.
- 9 Ilciuc I. "Curs de Neuropediatrică", Chisinau 2006
- 10 Ilciuc I, A. Bîrca, Sv. Hadjiu, „Epilepsia și sindroamele epileptice la copii”, Chisinau 2000
- 11 Ilciuc I, V. Diaconu, C. Calcîi, „Epilepsia copilului mic ” Chisinau 2008
- 12 Peltola JT, Haapala AM, Isojärvi JI, et al. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders. *Am J Med* 2000;109:712–7.
- 13 Verrot D, San-Marco M, Dravet C, et al. Prevalence and significance of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy. *Am J Med* 1997;103:33–7.

## **ROLUL FACTORULUI NEUROTROFIC (BDNF) ÎN LEZIUNILE HIPOXICO-ISCEMICE PERINATALE**

**Svetlana Hadjiu**

Curs Neuropediatric USMF „Nicolae Testemitanu”

### **Summary**

In this study we appreciated the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the serum of children with diverse grade of perinatal hypoxic-ischemic injuries (PHIE) in acute and retrieval periods. A higher level of BDNF is associated with a better protection of brain against destruction, maintains the neuronal survival and differentiation. The low BDNF level in serum of newborns with PHIE constitutes an objective criterion in prognostic of neuropsychical and motor disabilities. In severe PHIE the processes of neurogenesis are decompensated and the cortical neurons are not protected against destruction. In this case, the low BDNF level is not sufficient to maintain efficiently the processes of neurotrophicity and neuroregeneration. Administration of neurotrophic factor excess protects sensible cerebral tissues against hypoxic-ischemic injuries.

### **Rezumat**

În studiu am apreciat nivelul factorului neurotrofic derivat din creier (BDNF) în ser la copiii cu leziuni hipoxico-ischemice perinatale (EHIP) de diferit grad în perioada acută și de recuperare. Nivelul înalt de BDNF protejează creierul de distrucție, susține supraviețuirea și diferențierea neuronilor. Nivelul scăzut de BDNF din serul nou-născutului cu EHIP constituie un

criteriu obiectiv de prognostic al dezabilitatilor neuropsihice si motorii. În EHIP de grad sever procesele de neurogeneza se decompenseaza si neuronii corticali nu sunt protejati de distructie. Nivelul scazut de factor neurotrofic, în acest caz, nu este suficient pentru a mentine la nivel procesele de neurotroficitate si neuroregenerare. Administrarea unui exces de factori neurotrofici protejeaza tesuturile cerebrale sensibile contra leziunilor hipoxico-ischemice.

### **Actualitatea temei**

În structura invalidizarii copiilor din RM, patologia neuro-psihica (nrps) ocupa valorile de vârf. Encefalopatia hipoxico-ischemica perinataala (EHIP) constituie cea mai importanta cauza de invaliditate si mortalitate infantila prin consecintele sale asupra sistemului nervos central (SNC) [4, 6, 13, 23]. Se estimeaza ca 2 - 4% din nou-nascutii (n.n) la termen prezinta hipoxie în cursul nasterii sau cu putin timp înainte de nastere [23].

Dupa multi ani de cercetari experimentale pe animale cu o serie de agenti farmacologici (inhibitori de sinteze de radicali liberi si maturatori de radicali liberi, antagonisti ai aminoacizilor excitatori tip glutamat, blocanti ai canalelor de calciu, inhibitori al sintezei oxidului nitric), glucocorticoizi, fenobarbital, s-a constatat ineficienta acestora în prevenirea si tratamentul leziunilor cerebrale secundare EHIP. Astfel, cea mai importanta problema a neonatologiei si neuropediatriei contemporane, ramâne nerezolvata [8, 21, 23, 26].

În prezent, multiple cercetari confirma rolul factorilor neurotrofici în dezvoltarea leziunilor hipoxico-ischemice ale creierului [3, 21, 26]. Însa, pâna în prezent, nu s-au efectuat studii clinice estimative privind dereglarile neurotroficitatii corelate cu EHIP.

Studiile experimentale asupra factorilor neurotrofici se afla în avangarda cercetarilor stiintifice fundamentale din domeniul neurobiologiei. Rezultatele experimentale pe animale si culturi de celule au demonstrat ca acesti factori au efecte miraculoase, cu perspective de aplicare terapeutica, în viitorul apropiat [21].

Acest studiu va prezenta o importanta valoare stiintifica prin actualitatea directiei abordate, cât si perspective terapeutice si profilactice, pentru patologia neurologica la copil. Medicii practicieni vor pune în aplicare rezultatele obtinute, vizualizând mai clar mecanismele lezionale ale EHIP.

### **Obiectivele lucrării**

Determinarea nivelului BDNF (factor neurotrofic derivat din creier) din ser la copiii cu leziuni hipoxico-ischemice perinatale de diferit grad în perioada acuta si de recuperare. Studiul va confirma rolul neuroprotector, neurotrofic, neuroregenerator, neurometabolic, cât si perspectivele profilactice si terapeutice ale BDNF.

### **Material și metode**

Au fost investigati 182 copii, cu vârsta între 7 zile si 12 luni (lot de studiu - lt.st.), care au suportat leziuni hipoxico-ischemice perinatale (EHIP) ale SNC de diferit grad (gr.). Repartizarea în subloturi (sbl.), în relatie cu vârsta si diagnosticul clinic: 7 zile – 1 luna (nr. 46) copii cu EHIP perioada acuta (EHIP gr. I / sbl.I - nr. 16, EHIP gr. II / sbl.II - nr. 15, EHIP gr.III / sbl.III - nr. 15); 1 – 3 luni (nr. 46) cu dereglari de tonus muscular (DTM) si nrps (gr. I / sbl.I - nr. 16, gr. II / sbl.II - nr. 15, gr. III / sbl.III - nr. 15); 3 – 6 luni (nr. 45) cu DTM si nrps (gr. I / sbl.I - nr. 15, gr. II / sbl.II - nr. 15, gr. III / sbl.III - nr. 15); 6 – 12 luni (nr. 45) cu DTM si nrps (gr. I / sbl.I - nr. 15, gr. II / sbl.II - nr. 15, gr. III / sbl.III - nr. 15). Copiii între 1 - 12 luni (perioada de recuperare) prezentau DTM si nrps, consecinta a EHIP. 60 copii sanatosi constituiau lotul martor (lt.mt.).

Din studiu au fost exclusi copiii cu infectii intrauterine, encefalopatiile metabolice si toxice, malformatiile congenitale ale creierului.

În conformitate cu scopul si sarcinile propuse, la copiii din ambele loturi au fost efectuate examenele clinice, functionale si de laborator. S-a evaluat statusul neurologic la copiii între 7 zile si 12 luni cu periodicitatea de 3 luni. A fost colectata anamneza pentru stabilirea dinamicii achizitiilor nrps si motorii (mt.). Au fost apreciate domeniile: cognitiv, limbajul expresiv,

receptiv, motricitatea fina, motricitatea grosiera etc. A fost elaborata o Scala de evaluare a gradului de dezvoltare nrps si mt. relational cu vârsta – teste, apreciate cu 1, 2, 3 si 4 baluri. Achizitionarea performantelor corespunzatoare vârstei – 4 baluri (bal.); deficitul performantelor de gr. I – 3 bal., gr. II – 2 bal., gr. III – 1 bal. Evaluarea avea ca scop evidentierea semnelor neurologice de alerta, nivelului de maturatie al SNC si riscului de dezvoltare al sechelelor neurologice la copiii care au suportat EHIP.

S-a efectuat NSG transfontanelara, EEG si TC creierului în dinamica primului an de viata.

A fost studiata plasma si nivelele BDNF din ser la copiii din ambele loturi. Examenul de laborator s-a efectuat la analizatorul imunologic STAT FAX-303 prin metoda de analiza imunoenzimatica (ELIZA).

Prelucrarea statistica a rezultatelor obtinute s-a efectuat la computerul personal IBM PC cu utilizarea programului STATISTICA 6.0. S-a apreciat nivelul deosebirilor semnificative dintre marimile medii ( $\delta$ ) conform criteriului t Student.

### Rezultate obținute

Documentarea antecedentelor s-a efectuat pentru o încadrare diagnostica corecta. 87% din lt.st. au provenit din sarcini cu anamneza obstetricala nefavorabila, 28% au suferit intranatal. Cele mai frecvente afectiuni ale mamei din cursul sarcinii au fost: toxemia gravidica (59%), anemia (62%), hipertensiunea arteriala (38%). S-a constatat, ca cea mai frecventa patologie a travaliului si expulziei, cum ar fi: insuficienta fortelor de contractie, procidenta de cordon, extractia dificila, sau întâlnit în 37% din cazuri. În lt.mt. frecventa precedentelor peri- si intrapartum s-au întâlnit doar în 2% ( $\delta < 0,01$ ).

De asemenea, patologia fetala poate fi un factor provocator de suferinta lezionala hipoxico-ischemica. La copiii din lt.st. s-a întâlnit cu frecventa medie: nastere prematura (23%), maladii congenitale de cord (4%), anemii hemolitice (8%), hiperbilirubinemie (12%). Scorul Apgar scazut, a permis aprecierea starii n.n si suspectarea unei suferinte fetale în lt.st. (67%) comparativ cu lt.ct. (4%). Simptome neurologice la copiii din lt.st. s-au mentinut pe parcursul primelor 2-4 saptamâni de viata (vezi *tab. 1*):

*Tabelul 1*

Simptomele	EHIP (lt.st. – 46 copii)					
	sbl. I, nr.16	%	sbl. II, nr.15	%	sbl. III, nr.15	%
Hiperexcitabilitate neuroreflexora	+	98	-	-	-	-
Reflexe tranzitorii	prezente	96	deprimare	97	inhibate	100
ROT	exagerate	96	deprimare	94	inhibate	100
Hipotonie	usoara	87	exprimate	100	difuza	100
Hiperactivitate simpatica	+	89	-	-	-	-
Letargie/stupoare	-	-	+	73/37	+	31
Convulsii	-	-	±	34	+	58
Coma	-	-	-	-	+	69
Tulbutari neurovegetative	-	-	Mediu exprimate	43	exprimate	100
Semne de afectare ale trunchiului cerebral	-	-	usor si mediu exprimate	45	exprimate	92
Durata manifestarilor clinice	Sub 2-4 ore	86	Sub 1 saptamâna	79	peste 1 saptamâna	96

Manifestarile clinice la copiii cu EHIP se ameliorau catre vârsta de 2 saptamâni-1 luna, dependent de gravitatea lezionala a hipoxico-ischemiei cerebrale. Functiile cerebrale ramâneau sever afectate în formele grave ale EHIP. Copiii din sbl.II si III prezentau sindroame neurologice grave în perioada de recuperare. Pentru monitorizarea dezvoltarii nrps si mt. au fost evaluate reflexele (rf) de dezvoltare morfofunctionala a SNC: rf de extensie al membrilor superioare, rf calcâiului, rf de sustinere vertical, rf extensor suprapubian, rf de extensie încrucisat, rf Galant, rf Moro, rf tonic cervical, rf de prehensiune a mâinii, rf grasping plantar. Rf de dezvoltare au o semnificatie clinica majora în aprecierea nivelului de maturatie al SNC, în multe cazuri prezentând valoarea localizatoare a leziunii. Rf pozitiv la vârsta corespunzatoare se nota cu 4 bal., rf prezent la termenul la care ar trebui sa dispara – 3 bal., prezent timp de 3 luni dupa termenul la care ar trebui sa dispara – 2 bal., prezent peste 6 luni – 1 bal. Raspunsul patologic a

trei rf primitive prezenta o semnificatie de mare valoare, pentru prognosticul unui deficit nrps si mt. important. Au fost evaluate achizitiile mt.: mentinerea capului, rotirea de pe burta pe spate, rotirea de pe spate pe burta, sezutul cu suport, sezutul fara suport, târâtul în toate sensurile, mersul. Dezvoltarea performantelor mt. conform vârstei se nota cu 4 bal., întârzierea dezvoltarii mt. cu 2 luni – 3 bal., cu 4 luni - 2 bal., cu 6 luni si mai mult – 1 bal. Neachizitionarea performantelor mt. la vârsta fiziologica, sugera ideea despre o suferinta neurologica severa, respectiv, despre retinerea procesului de maturatie al SNC. Copiii care au suportat EHIP gr.II prezentau în 4% din cazuri si gr.III – în 38% : DTM, anomalii ale reflexelor de dezvoltare, neachizitionarea performantelor nrps si mt la vârsta fiziologica. S-a constatat, ca indicii privind dezvoltarea nrps si mt. în sbl.I la sfârșitul perioadei de recuperare erau scazuti nesemnificativ comparativ cu lt.mt. ( $\delta < 0,01$ ). Indicii cei mai scazuti se apreciau în sbl. EHIP-II ( $p < 0,05$ ) si –III ( $p < 0,1$ ), comparativ cu lt.mt.

Studiile contemporane confirma rolul neuroprotector al factorilor neurotrofici asupra celulelor SNC si periferic. În studiul prezent am apreciat nivelele *BDNF* în ser la copii cu diverse grade de afectare ale creierului în EHIP. Rezultatele primite sunt expuse în *Tabelul 2*.

A fost apreciat nivelul *BDNF* în lt.st. si lt.mt. S-a stabilit o variatie statistic semnificativa a *BDNF* în lt.mt.: 1001,8 pg/ml (la n.n) si 1011,9 pg/ml (între 6-12 luni), valoarea minima – 989 pg/ml (la n.n), iar cea maxima – 1021,7 pg/ml (între 6-12 luni). Pragul de semnificatie în acest

stabile si au crescut nesemnificativ, cu 0,99%. Astfel, s-a confirmat, ca în perioada de crestere a copilului sanatos, *BDNF* este neurotrofina responsabila de o dezvoltare normala a sistemului nervos (vezi *tab. 2*).

S-a stabilit, ca în sbl.I, nivelul mediu al *BDNF* era mai jos comparativ cu lt.mt. si varia între 945,6 pg/ml (la n.n) si 973,4 pg/ml (între 6-12 luni), nivelul minim constituind 919,2 pg/ml (n.n), iar cel maxim 991,2 pg/ml (6-12 luni). Pragul de semnificatie la acest sbl. de pacienti constituie  $p < 0,05$ ,  $p < 0,1$ . Nivelul *BDNF* în sbl.I (6-12 luni) a crescut cu 2,7% catre vârsta de 1 an comparativ cu sbl.I (n.n) si era cu 38,5 pg/ml (3,8%) mai scazit comparativ cu lt.mt. Variatia statistic semnificativa dintre nivelul minim si maxim la vârsta de n.n constituia  $\pm 26,4$  pg/ml, iar la vârsta între 6-12 luni  $\pm 18,7$  pg/ml. Valorile *BDNF* la copiii din sbl.I s-a apropiat de indicii copiilor sanatosi. Nivelul *BDNF* din serul sbl.I era mai mic în comparație cu cel din lt.mt. cu 3,8% (vezi *tab. 2*).

Nivelul de dezvoltare nrps si mt. în sbl.I s-a apreciat conform Scalei: cu 3 (6% din cazuri) si 4 (94%) bal. Abilitatile neuropsihomotorii au fost afectate usor la 4% din copiii. Nivelul *BDNF* la copiii sub 12 luni a crescut apropiat de indicii copiilor din lt.mt. S-a constatat o ameliorare rapida a traseelor EEG si interpretarilor imagistice. La copiii cu nivele de *BDNF* scazute nesemnificativ dereglarile neurologice vor fi functionale. S-a stabilit o variatie statistic semnificativa dintre nivelele medii ale *BDNF* ( $p < 0,01$ ) la copiii din sbl.I care au prezentat în dinamica dereglari neurologice si lt.mt. Catre vârsta de 1 an sechelele neurologice în sbl.I au fost minore. Sindromul neurologic la acesti copii se va ameliora rapid dupa administrarea neuroprotectorilor la etape precoce.

Astfel, s-a confirmat, ca factorul neurotrofic *BDNF* protejeaza neuronii corticali de distructie si amelioreaza neuroplasticitatea.

*Tabelul 2*

Vârsta copilului	Forma nozologică a bolii			
	Lot control, nr. 12	Lol studiu- sbl.I, nr. 14	Lol studiu –sbl.II, nr. 13	Lol studiu –sbl.III, nr. 14
	<b>Nivelul seric al BDNF, pg/ml</b>			
7 zile – 1 lună	1001,8 $\pm$ 12,8*	945,6 $\pm$ 26,4***	863,1 $\pm$ 41,8***	724,7 $\pm$ 63,5***
1 – 3 luni	1005,9 $\pm$ 9,8*	972,5 $\pm$ 17,2**	882,9 $\pm$ 48,7***	764,5 $\pm$ 46,6***
3 – 6 luni	1007,2 $\pm$ 7,3*	972,5 $\pm$ 18,4**	886,5 $\pm$ 51,6***	785,4 $\pm$ 49,9***
6 – 12 luni	1011,9 $\pm$ 9,8*	973,4 $\pm$ 18,7**	879,8 $\pm$ 52,8***	788,9 $\pm$ 54,7***

Notă: \* -  $p < 0,01$ , \*\* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,1$

S-a stabilit, ca în sbl.II nivelul mediu al BDNF era mai jos comparativ cu lt.mt. si varia între 863,1 pg/ml (la n.n) si 879,8 pg/ml (între 6-12 luni), nivelul minim fiind 821,3 pg/ml (n.n), iar cel maxim – 932,6 pg/ml (6-12 luni). Pragul de semnificatie al nivelelor de BDNF în sbl.II a constituit  $p < 0,1$ . BDNF în sbl.II a crescut cu 1,89% catre vârsta de 1 an comparativ cu sbl.II (n.n), fiind cu 132,1 pg/ml (13,05%) mai jos decât nivelul apreciat în lt.mt. Variatia statistic semnificativa dintre nivelul minim si maxim la vârsta de n.n în sbl.II a constituit  $\pm 41,8$  pg/ml, iar la 6-12 luni  $\pm 52,8$  pg/ml. BDNF avea valori maxime în 72,2% din copiii sbl.II catre vârsta de 12 luni, în 24,8% - nivele medii si 4% - nivele minime (vezi *tab. 2*). Astfel, la 24,8% din copii (sbl.II) aparea un risc crescut de retinere în dezvoltarea nrps si mt., în 4% acesta fiind important. La copiii din acest sbl. s-a apreciat o retinere în dezvoltarea nrps si mt. de grad mediu si grav. Nivelul de dezvoltare nrps si mt. în sbl.II s-a apreciat conform Scalei cu: 4 (54%), 3 (42%) si 2 (4%) bal. Gradul de afectate al abilitatilor nrps si mt. în sbl.II a fost : usor (27%), mediu (15%) si grav (4%). În urma analizei comparative s-a stabilit o variatie statistic semnificativa dintre nivelele medii ale BDNF ( $p < 0,05$ ) la copiii din sbl. II care ulterior au prezentat dereglari neurologice si lt.mt. Dereglarile nrps si mt. au fost minore la copiii din sbl.II cu nivele maxime de BDNF în ser. La fel, la acesti copii, s-a constatat o rapida rezolutie a anomaliiilor NSG si EEG, cea ce se traduce printr-o evolutie favorabila a neurodezvoltarii. Sindroame neurologice de grad mediu si grav s-au dezvoltat la copiii cu nivele minime de BDNF, catre vârsta de 1 an. În evolutie anomaliiile NSG si EEG la acesti copii persistau.

Astfel, s-a stabilit, ca nivelul BDNF va fi cu o tendinta de crestere mai mare catre vârsta de 12 luni la copiii din sbl.I si II comparativ cu lt.mt. Aceasta explica, ca BDNF are rol de neuroprotectie, prin accelerarea proceselor de mielinizare, reorganizare si structurare a neuronilor tesutului cerebral, în leziunile induse de hipoxi-ischemie. Deci, mecanismele de neuroregenerare sunt mai puternic dezvoltate la copiii cu probleme neurologice.

Nivelul mediu al BDNF era mult mai scazut în sbl.III comparativ cu lt.mt., variatiile constituiau între 724,7 pg/ml (la n.n) si 788,9 pg/ml (între 6-12 luni); cu nivel minim 661,2 pg/ml (la n.n) si maxim 743,6 pg/ml (între 6-12 luni). Pragul de semnificatie în sbl.III constituia  $p < 0,1$  (vezi *tab. 2*). BDNF a crescut cu 8,1% catre vârsta de 1 an în acest sbl. comparativ cu n.n, fiind cu 223 pg/ml (22,03%) mai scazut decât nivelul apreciat în lt.mt. Variatia statistic semnificativa dintre nivelul minim si maxim la n.n din acest sbl. constituia  $\pm 63,5$  pg/ml, la vârsta de 6-12 luni –  $\pm 54,7$  pg/ml. Nivelul BDNF, catre vârsta de 12 luni, prezenta valori maxime la 40% din copiii sbl.III. 60% din copiii acestui sbl. aveau un risc crescut de dezvoltare a retardului nrps si mt. Dezabilitatile nrps si mt. în sbl.III se diagnosticau în 78%, 48% dintre acestea fiind grave. Nivelul de dezvoltare nrps si mt. în acest sbl. a fost apreciat conform Scalei cu: 3 (24%), 2 (52%) si 1 (24%) bal. Majoritatea copiilor din sbl.III au prezentat sechele neurologice importante catre vârsta de 12 luni. Nivele foarte scazute de BDNF au fost depistate la copiii cu retard mt. sever si crize epileptice. La vârsta de n.n, BDNF (nivel mai jos de 790 pg/ml) poate fi un marker important de dezvoltare al retardului nrps. si mt. sever la copil. S-a stabilit o variatie statistic semnificativa dintre nivelele medii de BDNF la copiii din sbl.III, cu sechele neurologice grave, si lt.mt. ( $p < 0,1$ ). Dezabilitatile nrps si mt. au fost severe la copiii de 1 an cu nivele minime de BDNF.

Anterior, s-a confirmat, ca BDNF protejeaza tesutul cerebral de distructie. În unul din studii se spune: „Una din premisele cu privire la mecanismul de neuroregenerare evocat de leziune consta în faptul ca celulele lezate induc eliberarea factorilor neurotrofici pentru a stimula neurogeneza. Nucleotidele purinice extracelulare exercita actiuni neurotrofice multiple în SNC fiind mediate prin activarea receptorilor purinergici si mediaza eliberarea factorilor neurotrofici pentru încurajarea regenerarii epiteliului olfactiv traumat” [20]. Dar, probabil, atunci când nivelele de BDNF sunt foarte scazute, procesele neurotrofice se decompenseaza si neuronii corticali nu mai sunt protejati. Nivelul scazut de factor neurotrofic, în acest caz, nu este suficient pentru a mentine la nivel neurotroficitatea si neuroregenerarea. Adaptabilitatea creierului este scazuta. În acest caz, probabil, BDNF se concentreaza maximal în ariile corticale lezate, unde are loc reorganizarea structurala si functionala în substanta alba si cenușie. Astfel, la copiii cu grad

avansat de hipoxi-ischemie, procesele de distructie predomina asupra proceselor de neuroregenerare. Este evident faptul, ca modificarile tesutului cerebral în EHIP gr. I si II (partial) sunt functionale si de scurta durata. Dar, în EHIP gr.II (4%) si III modificarile sunt structurale si de lunga durata.

Nivele joase de BDNF frecvent s-au apreciat (date statistic veridice) la copiii cu forme severe de EHIP, care deseori se asociaza cu dereglari de constiinta, manifestari convulsive, tulburari ale tonusului muscular si reflexelor. De asemenea, nivele scazute de BDNF, s-au stabilit si la n.n cu trasee EEG patologice (o marcata diminuare a amplitudinii si frecventei undelor) si cu date neuroimagistice atribuite hipoxi-ischemiilor cerebrale (cresterea ecogenitatii tesutului cerebral, staza, edem, ischemii în tesutul nervos). Valorile joase ale BDNF confirma prezenta leziunilor severe ale tesutului cerebral catre vârsta de 12 luni. Este stiut ca, BDNF dirijeaza procesele de neurogeneza, când BDNF scade acestea se decompenseaza. Studiul prezent confirma ca, BDNF este un marker important de suferinta distructiv-lezionala al tesutului cerebral. Astfel, în dependenta de gradul de afectate al tesutului cerebral în leziunile hipoxico-ischemice, nivelul BDNF va fi diferit. Acesta creste semnificativ, dar în proportie diferita, catre finele primului an de viata. La copiii din lt.st. nivelul BDNF ramâne scazut comparativ cu lt.mt. Nivele foarte joase se mentin la copiii cu deficit mt. sever si la cei cu crize epileptice repetate. Posibil, ca retinerea sintezei factorilor neurotrofici ar fi unul din motivele cele mai importante care stopeaza procesele de maturatie ale celulelor nervoase la copiii cu precedente hipoxico-ischemice perinatale. De asemenea, nivelul BDNF scazut (mai jos de 790 pg/ml), are valoare prognostica pentru retardul nrps si mt. important la copiii cu leziuni hipoxic-ischemice cerebrale grave. Nivelul scazut al BDNF asociat cu un aspect de anomalii si voltaj diminuat al undelor EEG este un indicator de prognostic nefavorabil.

A fost efectuata analiza comparativa a nivelelor joase de BDNF în sbl.I, II si III. S-a stabilit, ca probabilitatea nivelului scazut al BDNF este de 23,34% la copiii din sbl.II si de 85,4% la copiii din sbl.III în comparatie cu sbl.I (3,42%). Probabilitatea nivelului scazut al BDNF este mare în sbl.III, în special la copiii cu tulburari neurologice severe. Sinteza si secretia BDNF se micsoreaza important la copiii cu leziuni hipoxico-ischemice grave. Datorita nivelului scazut de BDNF procesele de neuroprotectie si neuroregenerare se inhiba. O varietate de anomalii a factorilor neurotrofici pot însoti agresiunea hipoxic-ischemica. Aceasta contribuie la stoparea maturizarii fibrelor nervoase si realizarea sechele neurologice grave. Probabilitatea dezvoltarii sechelelor neurologice în EHIP-II este mai mica. Probabil, procesele de neuroprotectie la acesti copii sunt compensate pe contul accelerarii sintezei factorilor neurotrofici. BDNF, în acest caz, se concentreaza maximal în ariile cerebrale afectate unde participa intens la procesele de neuroregenerare si remodelare. În multiple studii se confirma ca, la 2 ore dupa ischemie se constata o crestere de mai multe ori a numarului celulelor imunoreactive la BDNF în girusul cingular si cortexul frontal în afara ariei lezate [21]. Posibil, ca exista o limita de jos al nivelului BDNF, dupa care procesele de neuroregenerare si neuroreglare sunt ireversibile. Deci, nivelul înalt de BDNF protejeaza creierul de distructie, sustine supravetuirea si diferentierea neuronilor, mareste rezistenta celulelor nervoase la leziunile induse de ischemie. Astfel, s-a stabilit o corelatie buna între sechelele neurologice ale EHIP si concentratia în sânge a BDNF. Deaceea, este cazul de a administra factorii neurotrofici exogeni pâna la aparitia modificarilor lezionale cerebrale, adica în primele minute sau ore de aparitie a leziunilor hipoxico-ischemice cerebrale.

### **Discuții**

Factorii etiologici, care duc la afectarea sistemului nervos al fatului si n.n pot actiona în perioada intrauterina, intranatala si neonatala [23,31, 32]. Structura lezionala a creierului n.n se schimba considerabil în dependenta de vârsta de gestatie. Consecintele patologiei perinatale determina dereglarile neurologice de baza la copiii de vârsta frageda, ocupând primul loc printre patologia cerebrala [24].

Encefalopatia neonatala este un sindrom eterogen caracterizat prin simptome de disfuncție ale SNC la n.n la termen sau până la termen ( $\geq 36$  săptămâni de gestație). Copiii cu encefalopatie neonatala se pot expune la anomalii de nivelului de cunoaștere, convulsii, anomalii de reflexe, apnee, dificultăți în alimentare [23]. Encefalopatia neonatala poate să rezulte dintr-o largă varietate de condiții și de obicei rămâne neexplicată. Asfizia natală și EHIP sunt responsabile de acestea. Dând această natură de bază a leziunii cerebrale cauzează deteriorarea neurologică la n.n, care este de obicei dificil de înțeles. Patogeneza encefalopatiei neonatale este discutabilă oriunde [20, 23, 31]. Encefalopatia neonatală cauzează deteriorarea neurologică a n.n, care deseori duce la paralizie cerebrală (PC), ce constituie o povară grea pentru familie și societate [3, 4, 23].

N.n encefalopatic poate avea o stare de conștiință anormală (ex: hiperalert, iritabil, letargic, obtuz), cu dificultăți respiratorii și de alimentare, tonus scăzut sau activitate convulsivă. În camera de naștere, n.n, de obicei, manifestă un *Apgar score* scăzut și un plâns slab sau absent [23]. Multe din aceste simptome au fost observate la copii din subloturile de studiu.

Atingerea sistemului nervos central (SNC) al copilului va marca retardul în dezvoltarea nrps și mt. [3, 4, 31]. Leziunile în perioada imatură a creierului dau semne diferite față de adult (fiind imatură, zona afectată va fi simptomatic nefuncțională), în special la copiii cu patologii neurologice [23]. Deaceia, este foarte important, de a cunoaște principalele reflexe ce tin de dezvoltarea nrps a copilului la diferite vârste. A fost elaborată o Scală de apreciere a nivelului de dezvoltare nrps și mt. a copiilor din lotul de studiu.

Diagnoza de encefalopatie neonatală impune cercetări spre etiologii potențiale. O examinare evidentă și histologică a placentei și a cordului se poate să furnizeze dovezi de posibile cazuri, cum ar fi leziunea vasculară sau infecțioasă a placentei, sau tromboza cordului [23]. Un istoric minuios, matern și familial este recomandat, inclusiv istoricul dereglărilor tromboembolice, anterior pierderii de sarcină, infecțiile materne, sau folosirea drogurilor materne. Sunt luate probe pentru a determina pH-ul arterial și deficitul de bază al cordului. Prezența de oligurie, cardiomiopatie, sau funcția anormală a plămânului pot să sugereze un eveniment hipoxic-ischemic global [23, 31].

Neuroimagingul a devenit mult mai importantă în evaluarea encefalopatiei neonatale și poate furniza informații privitor la tipul și sincronizarea leziunii cerebrale [4, 23]. De exemplu, câteva patternuri de leziune cerebrală au fost observate la n.n la termen și premature, care sunt considerați a fi cu leziune hipoxic-ischemică cerebrală tipică, dar nu în toate cazurile de afectare hipoxic-ischemică. TC este responsabilă de un diagnostic cert în termeni precoce [23].

Creierul copilului mic este un obiect de studiu. Afectarea SNC al copilului va marca retardul în dezvoltarea nrps. Condiția cea mai favorabilă în cadrul patologiei neurologice este aceea de a grăbi maturizarea fibrelor nervoase la copii cu patologii neurologice, pentru a preveni PC, în cadrul căreia toate deficiențele posibile sunt evidente la maturizarea deplină a structurilor SNC. Realizările contemporane din domeniul neurochimiei, legate de studiul factorilor neurotrofici (BDNF, FCNT etc.) în cadrul proceselor patologice hipoxice și ischemice ale creierului, determină aptitudinea contemporană în aprecierea particularităților de neuroontogeneza la copiii care au suportat o leziune perinatală [8, 14, 17, 18, 21, 26, 28, 29].

Consecințele afectării perinatale ale creierului, în majoritatea cazurilor, vor fi determinate de un diagnostic precoce, la nivel contemporan, al leziunilor cerebrale și eficiența tratamentului în perioada de maturizare intensivă și dezvoltare [23, 31].

Factorii neurotrofici al creierului pot juca un rol important în patogeneza leziunilor hipoxic-ischemice perinatale. Studii experimentale asupra factorilor neurotrofici au demonstrat că ei au un rol primordial în cursul dezvoltării ontogenetice în susținerea supraviețuirii și diferențierea neuronilor [1, 7, 8, 9, 10, 16, 21]. Deosebit de importante sunt rezultatele experimentelor pe animale, care au demonstrat că factorii neurotrofici au efecte terapeutice neuroprotectoare în numeroase condiții patologice ale creierului [21].

BDNF a fost descris inițial ca factor neurotrofic, cu efecte de promovare a supraviețuirii asupra neuronilor senzitivi din ganglionii spinali. S-a constatat că, BDNF acționează asupra

tuturor claselor de neuroni senzitivi, promoveaza diferentierea motoneuronilor *in vitro* si salveaza aceste celule de la moartea naturala programata si de la moartea indusa prin axotomie la animalele n.n [21].

BDNF este neurotrofina cu cea mai larga raspandire în creier. ARN-ul mesager pentru BDNF a fost identificat în numeroase structuri ale creierului sobolanilor [3]. Astfel tratamentul cu kainat (un aminoacid excitator, analog aromatic al acidului glutamic) a determinat o exprimare intensa a BDNF în celulele piramidale din multe regiuni cerebrale, un argument puternic pentru rolul neurotrofin al BDNF în mentinerea neuronilor si sinapselor la animalele adulte [3, 21]. Axotomia cail septo-hipocampale prin lezarea fimbria fornix. A fost investigat rolul BDNF în sustinerea supranetuirii si diferentierea neuronilor colinergici din regiunea bazala si anterioara a creierului anterior [7, 21, 22].

Mai multe grupuri de cercetari au demonstrat ca infuzia intraventriculo-cerebrala de BDNF la sobolani si maimuta poate preveni atrofia si pierderea markerilor fenotipici a neuronilor colinergici septali, care rezulta dupa axotomie [21].

Multiple studii au demonstrat rolul neuroprotector al BDNF în ischemiile cerebrale. Astfel, Arai si col. [1] au confirmat ca, intensificarea exprimarii BDNF si al receptorului acestuia se produce în arii situate în afara infarctului. Un alt studiu constata, ca una din premisele cu privire la mecanismul de neuroregenerare evocat de leziune consta în faptul ca celulele lezate induc eliberarea factorilor neurotrofici pentru a stimula neurogeneza [21]. Alt studiu aparut mai târziu a relatat ca nivelele proteinei BDNF constatate se coreleaza, cel putin partial, cu rezistenta celulelor la leziunile provocate de ischemie si sunt în concordanta cu existenta rolului neurotrofic al BDNF [5]. La fel, același autor, confirma ca la 2 ore dupa ischemie s-a constatat o crestere de mai multe ori a numarului celulelor imunoreactive la BDNF în girusul cingular si cortexul frontal în afara ariei lezate. La animalele cu leziuni corticale s-a constatat o disparitie a fibrelor imunoreactive la BDNF în striat la 2-24h, în timp ce animalele cu leziuni în striat nu au prezentat aceasta modificare. Dupa 2-24h s-au observat fibre puternice imunoreactive de-a lungul fasciculelor mielinizate situate medial de striat, în comisura anterioara si în corpul calos ipsilateral cu OACM. Nivelele proteinei BDNF au crescut la 133-213% dupa 2h în girusul cingulat si cortexul frontal si au scazut la 40%, dupa 24h în striat. Astfel, s-a constatat a crestere a proteinei BDNF la 2h dupa ischemie. Reducerea BDNF dupa 24h sugereaza o eliberare pronuntata sau transport axonal anterograd în faza postischemica. Modificarea proteinei BDNF dupa ischemia focala are rol în supravetuirea neuronilor corticali si striati [5].

A fost efectuata infuzia de BDNF începând la scurt timp dupa ocluzia arterei cerebrale mijlocii (la sobolan) si a fost continuata 24 h, dupa care s-a determinat volumul infarctului, în comparatie cu martorii la care s-a infuzat numai vehicul. S-a constatat o reducere cu 33% a suprafetei infarctului [33].

Alte studii pe animale au constatat ca BDNF are un efect de contracarare a leziunilor neuronale determinate de asfixie [17]. În leziunile hipoxico-ischemice BDNF are efecte diferite asupra creierului în dezvoltare (n.n), în comparatie cu creierul la adult. O singura injectie intraventriculara de BDNF determina o fosforolare viguroasa a receptorilor Trk (responsabili de BDNF) în multiple regiuni ale creierului la sobolan din ziua postnatala 7. Astfel, BDNF protejeaza marcat creierul sobolanului împotriva leziunilor hipoxico-ischemice din ziua postnatala 7. BDNF protejeaza 90% din tesutul nervos împotriva pierderilor de neuroni datorita hipoxiei ischemice, daca este administrat înainte de hipoxi-ischemie si protejeaza 50% din tesutul nervos când este administrat dupa insulta. BDNF reprezinta un tratament potential în asfixie si alte leziuni acute perinatale [8].

La fel studii experimentale recente confirma ca ischemia tranzitorie a intensificat exprimarea genei BDNF atât în hipocamp, cât si în cortexul cerebral, fapt care a fost mediat prin intermediul receptorilor pentru glutamat de tip NMDA si non-NMDA [30]. Alt studiu experimental confirma ca prevenirea mortii neuronale cu BDNF dupa ischemia creierului anterior se asociaza cu cresterea exprimarii receptorului sau specific Trk-B [9]. BDNF este larg distribuit în sistemul nervos central si prezinta efecte trofice *in vitro* asupra numeroase tipuri de



celule inclusiv neuronii corticali, hipocampali, cerebelosi etc. *In vivo* BDNF salveaza motoneuronii, neuronii hipocampali si celulele dopaminergice din substanta nigra împotriva leziunilor traumatice si toxice. Pretatamentul cu BDNF intraventricular a redus dimensiunea infarctului dupa ischemie cerebrala focala. BDNF are un rol neuroprotector în accidente vasculare cerebrale ischemice [27].

În studiul nostru s-a confirmat ca, copiii care au suportat leziuni hipoxico-ischemice perinatale ale creierului de gradul II si III prezentau nivele scazute al BDNF din ser. Aceste date sunt de mare valoare pentru prognosticul la timp a sechelelor neurologice la distanta.

În unul din studii se scrie, „Gasirea unei terapii efective de tratare a bolilor neurodegenerative cronice mai reprezinta înca un scop neatins, în mare parte din cauza multitudinii de variabile caracteristice acestor boli. Recent, atentia a cazut asupra rolului factorilor neurotrofici în etiologia acestor boli din cauza rolului lor de supravietuire a diferitor fenotipuri celulare sub variate conditii adverse, incluzând neurodegenerarea. Acest articol sumeaza statutul curent si eforturile de tratare a bolilor neurodegenerative prin intermediul administrarii exogene a factorilor neurotrofici cu scop de încercare de a reaproviziona stocul trofic, insuficienta caruia poate contribui la dezvoltarea maladiei. Desi s-au observat rezultate promitatoare în modelele animale, aceasta cale mai întâlneste probleme de disordanta si adesea de neînving atunci când se ajunge la aplicarea clinica, probabil din cauza naturii unice a fiintei umane” [10]

Dezvoltarea sistemului nervos este însotita de un proces complicat de comutare consecutiva a sensibilitatii catre neirotrofine în populatii determinate de neuroni. Posibil ca, acest sistem complicat necesita sa fie reglat nu numai, si nu atât la nivel de inductie al semnalului (adica la nivel de productie a neirotrofinelor), cât si la nivel de perceptie al acestui semnal de catre neuroni (adica la nivel de productie a receptorilor pentru neirotrofine). Insuficienta de asigurare a troficitatii are rol important în dezvoltarea proceselor ischemice cerebrale. Nivelul neurotroficitatii determina selectia alternativa dintre programele genetice de apoptoza si protectia antiapoptozica, care actioneaza asupra mecanismelor necrotice si ale proceselor reparative. În primele minute de ischemie, sinteza factorilor trofici si a receptorilor lor constituie reactia de protectie naturala a creierului. Cu expresia rapida si activa a genelor, prin codarea neurotrofinelor (factorii de crestere), ischemia cerebrala poate timp îndelungat sa nu produca schimbari infarctice. În caz de formare a leziunii ischemice nivelul înalt de factori trofici va asigura regresul dereglarilor neuropsihomotorii pâna si cu conservarea defectului morfologic, care l-a provocat.

Mai multe studii experimentale constata ca, administrarea unui exces de factori neurotrofici protejeaza tesaturile cerebrale sensibile contra leziunilor. Tratamentul animalelor cu factori neurotrofici înainte sau 90 minute dupa o ischemie tranzitorie a redus efectiv volumul si aria de infarct fara a afecta fluxul sanguin cerebral regional în comparatie cu grupul de control sau cel al animalelor netratate. Astfel, se sugereaza ca factorii neurotrofici exercita un puternic efect neuroprotector contra leziunilor cerebrale ischemice [2, 10, 12, 25].

O explicatie alternatava a efectelor benefice ale BDNF în ischemie este ameliorarea exitotoxicitatii [21, 31]. Antagonistii receptorilor pentru glutamat reduc volumul infarctului [19, 21, 25].

BDNF poate sa-si exercite efectul neuroprotector în ischemie si prin alte mecanisme, de exemplu: toxicitatea oxidului nitric. Exista dovezi solide ca inhibitia enzimei sintetaza oxidului nitric neuronal reduce volumul infarctului [21]. Astfel, BDNF inhiba exprimarea enzimei sintetaza oxidului nitric neuronal si sustine supravetuirea neuronilor dupa avulsia radacinii ventrale [22]. Exista si posibilitatea ca BDNF sa creasca debutul sangvin local. Desi, efectele hemodinamice ale BDNF nu au fost investigate [21]. Însa, este clar, ca BDNF are efecte terapeutice marcate în infarctul cerebral [11].

Au fost efectuate studii pe sobolani privind eficienta factorilor de crestere în recuperarea deficitelor neurologice dupa infarcte cerebrale. În acest caz, factorii de crestere au fost administrati dupa mai multe zile de la provocarea ischemiei. În aceste studii, intentia nu a fost

reducerea volumului infarctului, și intensificarea recuperării neurologice. La sobolani, există numeroase dovezi că infarctarea focală cerebrală este urmată de înmugurirea neuronală și formarea de noi sinapse în regiunile din vecinătatea infarctului, în aceeași emisferă și în regiunile omologate din emisferă contralaterală [11, 16, 33].

Această înmugurire și formarea de noi sinapse poate reprezenta un mecanism de recuperare neurologică după infarctarea focală [21].

Aceste observații au dus la ipoteza că administrarea de factori de creștere exogeni, care intensifică înmugurirea axonilor și dendritelor, pot intensifica recuperarea funcțională după ischemiile cerebrale [21].

Plasticitatea neuronală reprezintă o adaptabilitate a sistemului nervos la diverse leziuni prin reorganizarea structurală și funcțională în substanța albă și cenușie [7, 15, 21].

Potentialul de a facilita refacerea neurologică prin manipularea adaptabilității biologice a creierului și a maduvei spinării a devenit un fapt evident pentru practica clinică. Condiția cea mai favorabilă este: utilizarea tuturor mijloacelor de reducere a impactului condițiilor dizabilitante și handicapante și oferirea posibilităților integrării optime în societate a persoanelor cu dizabilități [7]. Pentru a optimiza procesul de refacere este important de a aplica tehnici de stimulare a neuroplasticității.

Factorii de creștere reprezintă un tratament citoprotector pentru limitarea creșterii volumului infarctului dacă sunt administrați în primele ore după accident și facilitează recuperarea funcțională dacă sunt administrați în prima lună după accident [21].

Numeroase studii pe modele de animale cu hipoxie și/sau ischemie a creierului confirmă rolul neuroprotector și neuromodulator al Cerebrolysinului în tratamentul ischemiilor cerebrale. Pe mai multe specii de animale, Cerebrolysin are următoarele efecte: scade mortalitatea după ischemie cerebrală acută la 50% [27]; previne formarea edemului citotoxic [27], protejează celulele piramidale împotriva leziunilor determinate de ischemie [28]; previne formarea radicalilor liberi în timpul reperfuziei după ischemie cerebrală [28]; Scade semnificativ concentrația lactatului în creier, sugerând un efect protector în cursul epizoadelor ischemice-hipoxice [21]; Asigură supraviețuirea și promovează diferențierea neuronilor în culturi, în mod asemănător cu factorii neurotrofici naturali [21]; Are un efect dozo-dependent de prevenire a morții neuronilor indusă de concentrații mari de glutamat [12]; Tratamentul cu Cerebrolysin determină o ameliorare statistic semnificativă la itemurile din Scala de Neuroreabilitare Barolin în primele 7 zile. Constatarea este deosebit de importantă, pentru a introduce noțiunea de „fereastră terapeutică” în tratamentul hipoxi-ischemiilor cerebrale [21].

Astfel, remediile neurotrofice administrate vor contribui la ameliorarea achizițiilor nrps și mt. la copiii cu probleme neurologice. Neurotrofinele sunt remediile care ar avea succese în acest domeniu.

## **Concluzii**

În leziunile cerebrale, induse de hipoxi-ischemie, BDNF are rol de neuroprotecție. BDNF este o neurotrofină cu importante proprietăți de încurajare a creșterii, a proceselor de mielinizare, reorganizare și structurare a neuronilor țesutului cerebral. La copiii cu probleme neurologice mecanismele de neuroregenerare sunt mai puternic dezvoltate. Una din premisele cu privire la mecanismul de neuroregenerare evocat de leziune constă în faptul că celulele lezate induc eliberarea factorilor neurotrofici pentru a stimula neurogeneza. Am studiat efectul purtat de BDNF asupra neuronilor din SNC. Sugerăm ca BDNF încurajează supraviețuirea și regenerarea axonală, maturarea și menținerea neuronilor din SNC, când aceștia sunt afectați de hipoxi-ischemie. Nivelul înalt de BDNF protejează creierul de distrucție, susține supraviețuirea și diferențierea neuronilor. Dezabilitățile neuropsihice și motorii de diferit grad vor corela cu nivele scăzute de BDNF din ser. BDNF, mai jos de 720 pg/ml, reprezintă un marker de retenție în dezvoltarea nrps și mt. la copiii cu leziuni hipoxico-ischemice ale SNC. Când nivelele BDNF sunt foarte joase, procesele neurotrofice se decompensează și neuronii corticali nu sunt protejați de distrucție. Nivelul scăzut de factor neurotrofic, în acest caz, nu este suficient pentru a menține

la nivel procesele de neurotroficitate si neuroregenerare. Astfel, la copiii cu grad avansat de hipoxi-ischemie, procesele de distructie predomina asupra proceselor de neuroregenerare. Cautarea unei terapii eficiente de tratare a leziunilor hipoxico-ischemice perinatale ale SNC mai reprezinta inca un scop neatins, in mare parte din cauza variabilitatii simptomelor clinice ale EHIP. Administrarea factorilor neurotrofici exogeni, pâna la aparitia modificarilor lezionale cerebrale, in primele minute sau ore de aparitie a injuriei hipoxico-ischemice cerebrale va contribui la ameliorarea sechelelor neurologice si la scaderea handicapului neuropsihic si motor.

### **Bibliografie**

1. Arai S. et al. Induction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the receptor t.r.k.B.m.R.N.A. following middle cerebral artery occlusion in rat. *Neuroscience Letters*; 1996, 211 (1): pp. 57-60.
2. Arien-Zakay H. et al. Neuroprotection by cord blood neural progenitors involves antioxidants, neurotrophic and angiogenic factors. *Exp Neurol*. 2008, Nov. 25.
3. Bartha A.I., Foster-Barber A., Miller S.P. et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr. Res.*; 2004, pp. 56:960.
4. Borg E. et al. Perinatal asphyxia, hypoxia, ischemia and hearing loss. An overview. *Scandinavian Audiology*; 1997, V.26, Nr.2, pp.77-91.
5. Kokaia Z. et al. Regional brain-derived neurotrophic factor in RNA and protein levels following transient forebrain ischemia in the rat. *Brain Research. Molecular Brain Research*. 1996, 38 (1): pp. 139-44.
6. Cowan F., Rutherford M., Groenendaal F. et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*; 2003, pp. 361:736.
7. Chu T.H. et al. Implantation of Neurotrophic Factor-Treated Sensory Nerve Graft Enhances Survival and Axonal Regeneration of Motoneurons After Spinal Root Avulsion. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008, Dec. 19.
8. Cheng Y. et al. Marked age dependent neuroprotection by brain derived neurotrophic factor against neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Annals of Neurology*. 41 (4): 521-9, 1997.
9. Ferrer I. et al. BDNF up-regulates Trk-B protein and prevent the death of CA1 neurones following transient forebrain ischemia. *Brain Pathology*. 8 (2): 253-61, 1998.
10. Fumagalli F. et al. Neurotrophic factors in neurodegenerative disorders: potential for therapy. *CNS Drugs*. 2008; 22(12):1005-19.
11. Hossmann A. K. et al. Effect of BDNF and CNTF treatment on infarct volume after middle cerebral artery occlusion of rat: relationship to apoptotic cell injury. J. Kriegstein (Ed) *Pharmacology of Cerebral Ischemia*. 1998, p. 361-370.
12. Hutter-Paier et al. Death of cultured telencephalon neurones induced by glutamate is reduced by the peptide derivative cerebrolysin. *J. Neural Transm*. 1996 [Supl.] 47: 267-273.
13. Ilciuc I., Gherman D., Gavriluc M. "Encefalopatia toxi-infectioasa la copii". Chisinau, 1996, 183 p.
14. Jungbluth S. et al. Co-ordination of early neural tube development by BDNF /Trk-B. *Development*. 124 (10): 1877 – 85, 1997.
15. Kidane A.H. et al. Differential Neuroendocrine Expression of Multiple Brain-Derived Neurotrophic Factor Transcripts. *Endocrinology*. 2008, Nov. 13.
16. Kokaia Z. et al. Regional brain-derived neurotrophic factor in RNA and protein levels following transient forebrain ischemia in the rat. *Brain Research. Molecular Brain Research*. 1996, 38 (1): pp. 139-44.
17. Korhonen et al. Brain derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid of children suffering from asphyxia. *Neuroscience Letters*. 240 (3): 151-4, 1998.
18. Li Z.K. et al. Effects of androgen on the expression of brain aromatase cytopigment and nerve growth factor in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2008, Aug. 10(4):441-6.

19. Mattson M.P. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N.Y., Acad Sci.* 2008 Nov; pp.1144:97-112.
20. McDonald D.G., Kelehan P., McMenamin J.B. et al. Placental fetal thrombotic vasculopathy is associated with neonatal encephalopathy. *Hum. Pathol*; 2004, p. 35.
21. Muresanu D.F. Factorii neurotrofici. Bucuresti: Libripress; 2001, pp.
22. Novicov L. et al. Brain-derived neurotrophic factor promoted axonal regeneration and long-term survival of adult rat spinal motoneurons in vivo. *Neuroscience.* 79 (3): 765-74, 1997.
23. Popescu V. *Neurologie pediatrica.* Bucuresti, 2004, pp. 445-498.
24. Redline R.W. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 2005, pp. 192:452.
25. Reyes J.H. et al. Glutamatergic neuronal differentiation of mouse embryonic stem cells after transient expression of neurogenin 1 and treatment with BDNF and GDNF: in vitro and in vivo studies. *J.Neurosci.* 2008, Nov. 26; 28(48):12622-31.
26. Samsonava O., Bobrova E. et al. Dinamica productiei neurotroficeschih factorov u detiei v rannem vostonovitelinom periode perinatalinîh ghipoxiceschih porajenii golovnogo mozga. *Iaroslavli*; 2006, pp. 212-215.
27. Schwab M. Physiological effect and brain protection by hypothermia and cerebrolysin after moderate forebrain ischemia in rats. *Txicol. Pathol.* 1997, 49: 105-6.
28. Sugita V. The protective effect of FPF 1070 (cerebrolysin) on delayed neuronal death in the gerbil – detection of hydroxyl radicals with salicylic acid. *Brain and Nerve.* 1993, 45; 325-601.
29. Tang S., Machaalani R., Waters K.A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and TrkB in the piglet brainstem after post-natal nicotine and intermittent hypercapnic hypoxia. *Brain Res.* 2008, Sep. 26;1232:195-205.
30. Tsukahara T. et al. Increases in levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and its promoted after transient forebrain ischemia in the rat brain. *Neurochemistry International.* 33 (2): 201-7, 1998.
31. Volpe M. D. *Neurology of the Newborn.* Second edition; W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, MexicoCity, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, HongKong, 1987, V.22, pp.159-236.
32. Wu Y.W., Backstrand K.H., Zhao S. et al. Declining diagnosis of birth asphyxia in California: 1991-2000; *Pediatrics*, 2004, pp. 114:1584.
33. Yamashita K. et al. Post-occlusion treatment with BDNF reduced infarct size in a model of permanent occlusion in the middle cerebral artery in rat. *Metabolic Brain Disease.* 12 (4): 271-80, 1997.
34. Yan Q. et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system. *Neuroscience*; 1997; 78 (2): pp. 431-48.
35. Yoshimura R., Ito K., Endo Y. Differentiation/maturation of neuropeptide Y neurons in the corpus callosum is promoted by brain-derived neurotrophic factor in mouse brain slice cultures. *Neurosci Lett.* 2008, Dec. 16.

## **PARTICULARITĂȚILE DIAGNOSTICULUI DIFERENȚIAT AL UNOR CRIZE NEEPILEPTICE LA COPIL**

**Svetlana Hadjiu, D.Gherman, I. Iliciuc, Cornelia Călcâi, Liliana Ciobanu**  
Cursul Neuropediatric USMF „Nicolae Testemitanu”

### **Summary**

A host of paroxysmal conditions can simulate epileptic seizures in children. Indeed, the overdiagnosis of epilepsy is all common in spite of the disastrous effect of the wrongly attributed label of epilepsy on children's life. Probably 30% of patients sent to specialized