

7. Kumaran SP, Gupta K. *Post-traumatic arachnoiditis ossificans*. J Emerg Trauma Shock, 2013; 5(3): 250-252.
8. Lucchesi AC, White WL, Heiserman JE. *Review of Arachnoiditis Ossificans with a Case Report*. Barrow Quarterly 1998. Vol. 14, nr. 4.
9. Lynch C, Patello Moraes G. Spinal arachnoiditis ossificans: case report. Neurosurgery 1983. Vol. 12, nr.3: 321-324.
10. Mello LR, Bernardes CI, Feltrin Y, Rodacki MA. *Thoracic spine arachnoid ossification with and without cord cavitation: Report of three cases*. J Neurosurg 94[Suppl 1]:115–120, 2001.
11. Papavlasopoulos F, Stranjalis G, Kouyialis AT, et al. Arachnoiditis ossificans with progressive syringomyelia and spinal arachnoid cyst. *J Clin Neurosci* 2007; 14(6):572–576.
12. Puusepp L. *Surgical intervention in four cases of myelitis compression caused by osseous deposits in the arachnoidea of the spinal cord (arachnoiditis ossificans)*. J Nerv Ment Dis 1931. 73:1-19.
13. Shiraishi T, Crock HV, Reynolds A. *Spinal arachnoiditis ossificans. Observations on its investigation and treatment*. Eur Spine J, 1995. 4:60–63
14. Slager U: Arachnoiditis ossificans: Report of a case and review of the subject. Arch Pathol, 70:322–327, 1960.
15. Wagner JA, Slager UT, Tucker L. *Hypoparathyroidism with cerebral calcification: Report of a case*. Bull Sch Med Univ Md 39:102–109, 1954.
16. Gherman D.G., Chetrari E. Spondilopatie hormonală. Chișinău, 1984
17. Gherman D.G. Complicațiile neurologice în spondilopatia osteoporotică. Chișinău, 2013.

## **FENOMENUL DE PRECONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA PACIENȚI CU ACCIDENT VASCULAR ISCHEMIC ȘI HEMORAGIC**

**(Revista literaturii)**

**Mihail Gavriliuc, Rodica Luchianciuc**

Catedra Neurologie USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***The phenomenon of ischemic preconditioning at the patients with ischemic and hemorrhagic stroke***

Medical scientific literature referring to the ischemic preconditioning that includes concepts, classifications, pathophysiological mechanisms and biochemical changes has been studied. Electronic library consisting of items about the importance of remote ischemic preconditioning, applied in ischemic and hemorrhagic stroke has been searched. The purpose and objectives of the following research have been set out. The scientific and practical importance of remote preconditioning in ischemic and hemorrhagic stroke has been established.

### **Rezumat**

A fost studiată revista literaturii referitor la preconditionarea ischemică, incluzând notiuni generale, clasificari, mecanisme fiziopatologice și biochimice. A fost cercetată biblioteca electronică cu articole ce includeau informații despre importanța preconditionării ischemice la distanță aplicată în accidentele vasculare cerebrale ischemice și hemoragice. Au fost stabilite scopul și obiectivele următoarei cercetări. S-a stabilit importanța practică și științifică a preconditionării ischemice la distanță în accidentele vasculare cerebrale ischemice și hemoragice.

## Actualitatea

De-a lungul deceniilor problema accidentului vascular cerebral a fost mereu în centrul atenției multor cercetători din mai multe motive. O problemă ar fi că Stroke-ul este a treia cauză de deces și invalidizare în țările înalt industrializate. Conform Jurnalului American al Asociației Cardiologilor "Circulation" din 2013 sunt prezentate următoarele date statistice referitor la incidența Stroke-ului și anume cca. 795 000 persoane dezvoltă un Accident Vascular Cerebral anual, dintre care 610 000 cazuri se manifestă pentru prima dată, iar 185 000 prezintă accidente vasculare cerebrale repetate. O altă problemă ce vizează accidentul vascular cerebral tardiv este că nu s-a descoperit nici medicamentul nici metode efective de tratament, care ar trata pacienții de consecințele acestuia precum ar fi: deficite motorii grave, tulburări cognitive, dereglări de vorbire, tulburări vizuale, epilepsii secundare, depresii și alte sechele invalidizante ale ictusului. Până în prezent tromboliza rămâne a fi metoda de elecție în tratamentul ictusului ischemic din perioada acută, având avantajele și dezavantajele sale.

În ultimul timp a luat amploare cercetarea mecanismelor endogene neuroprotective precum ar fi pre- și postcondiționarea ischemică, care conduc la declanșarea unei toleranțe ischemice celulare ulterioare.

Pentru prima dată fenomenul preconditionării ischemice a fost observat întâmplător, la nivel de cord de către Murry et. al în 1986, ulterior preconditionarea ischemică a fost testată și la nivel de encefal de către Schurr et. al în 1986 și Kitigawa et. al în 1991.

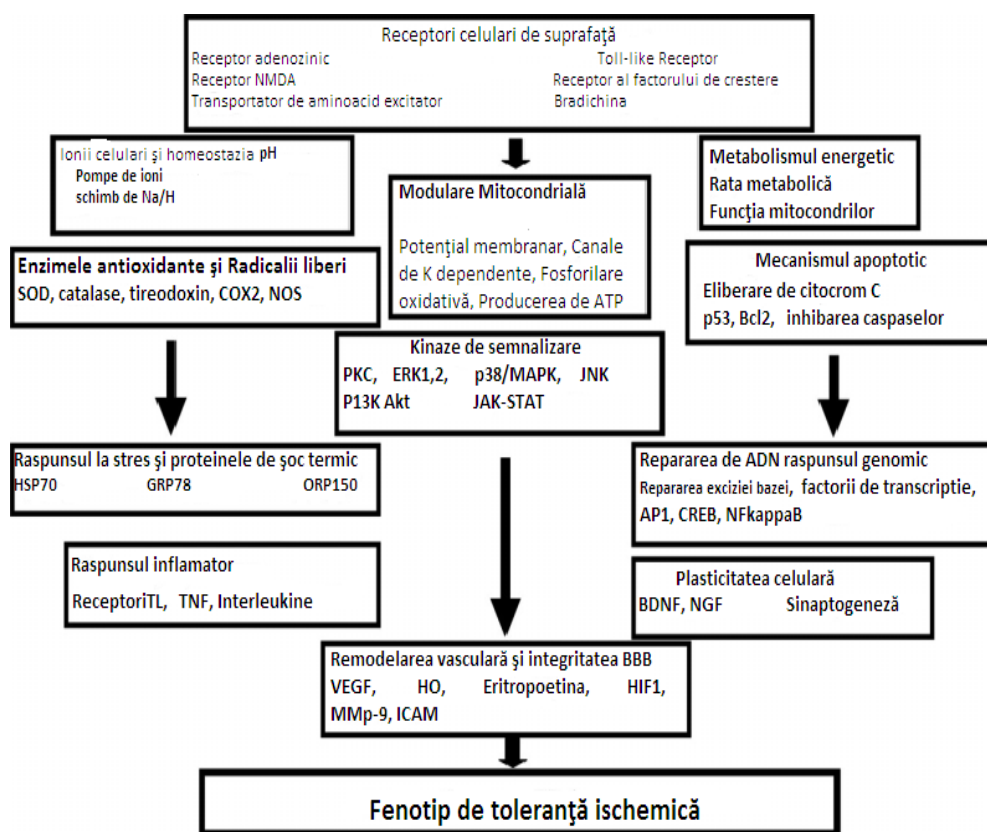


Figura 1. Prezentarea generală a componentelor celulare care sunt activate de diferiți stimuli de pre- și postcondiționare, care conduc la fenotipul ischemic tolerant

Precondiționarea ischemică cerebrală este o stare, ce se caracterizează prin diminuarea sau stoparea afluxului de sânge spre țesutul nervos pe o scurtă perioadă de timp, astfel încât nu ar produce necroza țesutului. În rezultat se instalează așa numitul fenomen de toleranță ischemică. Drept urmare are loc declanșarea unei cascade de reacții biochimice ce conduc la depresia ratei

metabolice, modularea enzimelor glicolitice, reducerea influxului de ioni canal-dependenți, supresia activității neuronale, expresia proteinelor de șoc termic și a proteinelor “chaperones”, activarea sistemelor de apărare și antioxidante, adaptarea sistemelor reologice sanguine. Toate acestea într-un final modifică expresia genelor mitocondriale pentru a crește rezistenței și adaptarea fiziologică a țesutului cerebral la lipsa de oxygen sau la diferiți factori stresori, favorizând protecția celulară și funcția regeneratoare. (Fig.1).

AKT - proteină kinază Serina/treonină; AP1 - activarea proteinelor 1; BCL-2 - Limfomul cu celule B/proteine2; BDNF - factorul neurotrofic cerebral-dependent; CREB - elemente responsabile de proteine-construcatoare; COX - 2ciclooxigenaza 2; ERK1,2 - semnal extracelular pentru reglarea kinazelor; GRP 78 - proteina reglatoare de glucoză 78; HIF1 - factorul de inducere a hipoxiei 1; HO-1-HEM ciclooxigenază 1; HSP 70 - proteina de șoc termic 70; ICAM - molecule de adeziune intercelulara; JAK-STAT-Janus thyrosine - kinază semnal traductor și activator de transducție; EDUARD-c-jun - kinaza terminală; Semnalelor mitogen-activat de proteine kinaza; MMP-9 - metaloproteinaze de matrice-9; NOS - sintaza de oxid nitric; NMDA - N-metil Daspatat; NFjB - factorul nuclear kappa B; NGF - factorul de creștere nervoase; ORP 150 - proteină reglatoare de oxygen-; p53 - tumora supresoare p53; PI3K - fosfatidil inozitol 3-kinaza; SOD - superoxidismutază; VEGF - factorul de creștere al endoteliului vascular; TNF - factorul de necroză tumorală [8].

În dependență de perioada de timp decursă până la instalarea ictusului propriu zis preconditionarea ischemică poate fi precoce sau tardivă. Preconditionarea precoce se produce la câteva minute până la instalarea ictusului și cea tardivă durează mai mult de 24 de ore până la evenimentul stresor vascular.

În dependență de mecanismul instalării unei preconditionări aceasta poate fi preconditionarea ischemică propriu zisă; preconditionarea încrucișată (imunologică, farmacologică, anestezică) și preconditionare la distanță (Fig.2).

Cerebroprotecția poate fi indusă de diferite tipuri de preconditionare sau de stimul postcondiționali (ischemici, imunologici, farmacologici și anestetici). Răspunsuri definite temporar în fereastra terapeutică pot induce alt răspuns protectiv, care servește prin ischemia de bază la ictus ischemic ulterior – fenotip tolerant [8].

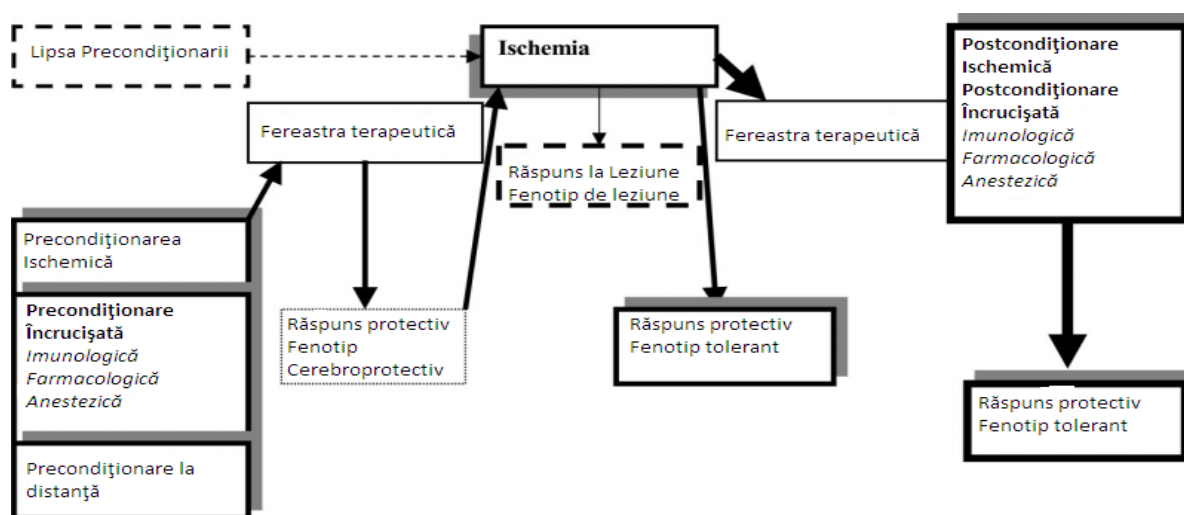


Figura 2. Scală de timp a fenomenelor de leziune induse de ictusul ischemic fără preconditionare anterioare cu ischemie/reperfuzie și fenotip de leziune

Ca preconditionări ischemice pot fi considerate: aflarea la altitudini înalte, hibernarea, hypoxia, hipotermia, hipertermia, atacurile ischemice tranzitorii, hipoperfuzia prelungită,

reținerea respirației la scufundare, administrarea anestezicelor, hormonilor, eritropoetinei, imunizări, inducerea crizelor epileptice, hipoglicemii, exerciții fizice (Kirino,2002, Dirnagl et. al, 2003, Gidday, 2006, Obrenovitch, 2008).

Luând în considerație cele expuse mai sus putem concluziona că în rezultatul unei precondiționări ischemice, declanșarea unui accident vascular cerebral se va produce mai dificil, deoarece țesutul cerebral va fi mai tolerant la factorul stresor, dar dacă totuși ictusul se va produce, atunci evoluția bolii, deficitul neurologic și procesul de neurorecuperare va decurge mai benign, iar focarul patologic va avea un volum mai mic.

Însă conform datelor din literatură și în contradicție ipotezei sus menționate, s-a stabilit că o treime din persoanele care suferă un accident ischemic tranzitor (AIT), vor suferi și de un accident vascular cerebral, de obicei în decursul aceluiași an. Conform AHA/ASA American Heart Association/American Stroke Association) 12% din pacienți cu AIT vor suferi un ictus veritabil în decursul următoarelor 90 de zile, iar ignorarea unui accident ischemic tranzitor poate avea consecințe grave asupra sănătății. Astfel accidentul vascular tranzitor poate fi atât un semnal de alarmă, întrucât anunță un ictus iminent, cât și o ocazie de a lua măsuri pentru a preveni accidentul vascular cerebral.

Accidentul vascular cerebral ischemic din bazinul posterior are o frecvență de 20% din totalul de AVC ischemice. De asemenea s-a constatat că accidentul ischemic tranzitor din sistemul vertebro-bazilar se întâlnește în 30 % cazuri, prezintă un risc mai mic de dezvoltare ulterioară a unui Stroke propriu-zis (Dennis et al., 1989; Hankey et al., 1991, 1992; Dutch TIA Trial Study Group, 1993; Streier et al., 1995; Benavente et al., 2001) și instalarea unui ictus în bazinul posterior are un prognostic mai favorabil. Cauza principală a ictusului este boala aterosclerotică cu stenoza ulterioară a vaselor magistrale din sistemul vertebro-bazilar. În rezultatul mai multor studii, s-a determinat că pacienții care au suportat AIT sau la care sunt prezente lacune în circuitul posterior prezintă o prevalență >50% de stenoza în arterele vertebrale sau bazilară, iar stenozele în sistemul vertebro-bazilar sunt frecvent asociate cu episoade multiple de ischemii și un risc înalt de recurențe precoce ale insultelor. Iar dacă din nou facem trimitere la fenomenul de precondiționare, atunci putem menționa că și stenozele vasculare, mențin o stare de hipoxie cronică și prin urmare, o tolerabilitate mai mare a țesutului cerebral la ischemii.

S-a studiat fenomenul de precondiționare și la accidentele vasculare hemoragice, astfel Z. Qin et al., 2007, au demonstrat că aplicarea oxigenului hiperbaric la șobolani cu accident vascular hemoragic, reduce edemul perifocal [12].

Se fac tentative de a studia fenomenul de precondiționare ischemică la distanță și la pacienții cu hemorie subarahnoidiană după clipirea anevrismului, însă rezultatele obținute nu sunt suficiente de a trage concluzii cu certitudine în favoarea sau defavoare aplicării unei precondiționări ischemice.

Deci pentru elucidarea mai multor necunoscute la problema precondiționării ischemice s-au stabilit obiectivele care urmează în continuare.

#### **Obiectivele ulterioarei cercetări sunt:**

1. Evaluarea dinamică a evoluției clinice la pacienți cu accident vascular cerebral, care au suportat AIT.
2. Studiarea combinației de precondiționare precoce și amânată la pacienți cu AVC ischemic.
3. Studiarea dinamică a particularităților clinice la pacienți cu accident vascular cerebral ischemic, prezentând boală stenozantă mai mică de 50% ale vaselor.
4. Studiarea fenomenului de precondiționare ischemică la distanță asupra manifestărilor clinice cauzate de stenoza de artere magistrale și supuși revascularizării (reperfuziei chirurgicale).

5. Aprecierea focarului patologic în dependență de localizare, de particularitățile de vascularizare și de specificul precondiționării ischemice care s-a produs.

### **Materiale și metode de cercetare**

Pacienții vor fi supuși următoarelor evaluări clinice și paraclinice:

- Examenul clinic neurologic al pacienților;
- Evaluarea NIHSS
- Hunt&Hess pentru pacienți cu HSA
- Evaluarea gradului de independență funcțională utilizând scala BAI - Barthel's index of activities of daily living și scala Rankin;
- Examen imagistic cranio-cerebral prin Tomografie computerizată nativă;
- Examen prin Ultrasonografie Doppler al vaselor brahio-cefalice
- Examen neurofiziologic prin ENMG și potențiale Evocate somato-sensorii și motorii

### **Discuții**

Astfel pentru cercetarea ulterioară se preconizează de a acumula un lot de pacienți cu accidente vasculare ischemice, altul cu accidente vasculare cerebrale hemoragice și respectiv lotul de control. Ulterior de a evalua pacienții conform metodelor propuse mai sus. În final se va aprecia veridicitatea rezultatelor conform formulelor statistice. De menționat că obiectivizarea accidentului ischemic tranzitor este dificilă, însă metoda perfuziei cerebrale se consideră a fi utilă în diagnosticarea acestuia, de asemenea și chestionarul ABCD ar fi un supliment necesar. O altă dilemă în studiul propus este problema obiectivizării interrelației dintre precondiționarea membrului și encefalul lezat. Dar conform datelor din literatură s-a demonstrat că în rezultatul lezării motoneuronului central după suportarea Stroke-lui, se produc schimbări la nivelul unităților motorii din membrele paretice, obiectivizate prin examenul electromiografic (Cengiz 2004; Lukacs 2005; Kallenberg 2009). Se consideră că procesul denervării se petrece prin prisma degenerescenței transinaptice, aceasta fiind una din cele mai plauzibile ipoteze. Totuși dacă s-ar lua în considerație fenomenul de stupefiere cerebrală, și a celui de precondiționare, atunci modificările electromiografice ar trebui să fie reversibile după aplicarea măsurilor terapeutice convenite și recuperarea deficitului neurologic.

### **Concluzii**

În rezultatul efectuării cercetării propuse se va studia în premieră:

1. Abordarea relației dintre accidentul vascular cerebral ischemic și hemoragic vis-a-vis de AIT și stenoza vaselor magistrale cerebrale <50%.
2. Se va cerceta influența fenomenelor de precondiționare ischemică propriu zisă și la distanță asupra accidentului vascular cerebral ischemic și hemoragic.
3. Indirect se va aprecia existența fenomenului de stupefiere cerebrală prin prisma efectelor de precondiționare ischemică.
4. Se va studia dimensiunile focarului patologic și particularitățile clinice la pacienți cu pre-și postcondiționare ischemică.
5. Se vor stabili potențiale strategii în managementul și tratamentul ictusului cerebral.
6. Determinarea unor tactici de tratament ale accidentului vascular cerebral tranzitor pentru a reduce semnificativ instalarea ulterioară a unui ictus veritabil.
7. Se va studia utilitatea aplicării precondiționării ischemice la distanță la pacienții cu accidente vasculare cerebrale.

### **Bibliografie**

1. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SV S Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery

Disease: Executive summary. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 81:E75–E123 (2013);

2. Alan S. Go et. al. Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update : A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127: p. e132-e153;

3. Enrico Floûmann and Peter M. Rothwell. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke; *Brain* (2003), 126, 1940±1954

4. Gavriiliuc M. Toleranța ischemică cerebrală (prelegere). *Buletinul Academiei de Științe din Moldova, Științe medicale*, 2011, vol.1 (29), p.249-251;

5. Gavriiliuc M., Grumeza Al. Leziunea cerebrală postischemică. Efectul preconditionării ischemice și postcondiționării ischemice în identificarea potențialelor strategii pentru tratamentul ictusului cerebral. *Revista literaturii. Buletinul Academiei de Științe din Moldova, Științe medicale*, 2009, vol.3 (22), p.19-22;

6. Gherman D., Luchianciuc R., Arion M., Dacin I., Dereglări ischemice cerebrale în patologia asociată a arterelor magistrale cervicale. *Anale științifice* 2012, p. 327;

7. Giuseppe Pignataro, Antonella Scorziello, Gianfranco Di Renzo and Lucio Annunziato. Post-ischemic brain damage: effect of ischemic preconditioning and postconditioning and identification of potential candidates for stroke therapy. *FEBS Journal* 276 (2009) 46–57;

8. J. Lehotsky' and J. Burda. Ischemic Tolerance: The Mechanisms of Neuroprotective Strategy. *The Anatomical Record* 292:2002-2012 (2009)

9. Kazuo Kitagawa. Ischemic Tolerance in the Brain: Endogenous Adaptive Machinery Against Ischemic Stress. *Journal of Neuroscience Research* 90:1043–1054 (2012);

10. Shaminder Kaur, Amteshwar Singh Jaggi\*, Nirmal Singh. Molecular aspects of ischaemic postconditioning. 2009 Socie' te' Franc,aise de Pharmacologie et de The' rapeutique *Fundamental & Clinical Pharmacology* 23 (2009) 521–536

11. Șchiopu O. Aspecte neurofiziologice ale afectarii sistemului nervos periferic la pacienții cu accident vascular cerebral.(*Revista literaturii*). *Anale științifice*, 2010 pag. 565-569

12. Zhiyong Qin, M.D., Ph.D., Shuijiang Song, M.D., Guohua Xi, M.D., Robert Silbergleit, M.D., Richard F. Keep, Ph.D., Julian T. Hoff, M.D., Ya Hua, M.D. Preconditioning With Hyperbaric Oxygen Attenuates Brain Edema After Experimental Intracerebral Hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5):E13

## PROFILUL VEGETATIV AL PACIENȚILOR CU MIGRENĂ CRONICĂ ȘI MIGRENĂ EPISODICĂ FRECVENTĂ

Stela Odobescu<sup>1</sup>, Ion Moldovanu<sup>12</sup>, Lilia Rotaru<sup>1</sup>, Oxana Grosu<sup>1</sup>,  
Tatiana Lozan<sup>1</sup>, Cristina Paladii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din RM,

<sup>2</sup> Catedra Neurologie, USMF "Nicolae Testemițanu,,

### Summary

#### *The autonomic profile of patients with chronic migraine and episodic frequent migraine*

The Autonomic Profile-2 (AP-2) questionnaire was used to elucidate quantitative and qualitative-structural polysystemic suprasegmentar autonomic disorders in patients with migraine. There were investigated 58 females: 32 – with chronic migraine (CM) and 26 - with frequent migraine (FM). The autonomic profile was higher according to most scales and subscales of the AP-2 in patients with CM compared to FM, indicating a presence of a wider spectrum of associated psycho-autonomic disorders. The most important psycho-autonomic