GHIDURI
DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT
ÎN NEUROLOGIE

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
BĂJENARU, OVIDIU
Ghiduri de diagnostic şi tratament în neurologie / Coordonator ştiinţific: Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru. – Ed. a 2-a, rev. şi adăugită. – Bucureşti : Amaltea, 2010

Bibliogr.

ISBN 978-973-162-061-9

I. Băjenaru, Ovidiu (coord.)

616.8-071

GHIDURI DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN NEUROLOGIE
EDIȚIA A II-A REVIZUITĂ ŞI ADĂUGITĂ
Coordonator ştiinţific Prof. Dr. OVIDIU BĂJENARU

ISBN 978-973-162-061-9

© EDITURA MEDICALĂ AMALTEA

Ghiduri de diagnostic şi tratament în neurologie

Coordonator ştiinţific
Prof. Dr. OVIDIU **BĂJENARU**



EDITURA MEDICALĂ AMALTEA
www.amaltea.ro

Cuprins

Cuvânt înainte 7

Ghid de diagnostic şi tratament pentru bolile cerebro-vasculare 8

Ghid de management al accidentului vascular cerebral ischemic şi atacului ischemic tranzitor 2008 10

Ghid de diagnostic şi tratament pentru accidentele vasculare cerebrale hemoragice 79

Ghidul de management al hemoragiei subarahnoidiene anevrismale 100

Ghid de evaluare şi tratament de recuperare după accidentele vasculare cerebrale 148

Ghidul EFNS de recuperare cognitivă: Raportul Grupului de Lucru EFNS (2005) 164

Ghid de diagnostic şi tratament în demenţe 185

Ghid de diagnostic şi tratament în boala Parkinson 201

Ghid de diagnostic şi tratament în scleroza multiplă 218

Directivele EFNS pentru managementul sclerozei laterale amiotrofice: Ghidul de diagnostic şi atitudine terapeutică 239

Epilepsia adultului – Ghid de diagnostic şi tratament 263

Ghidurile EFNS de tratament ale trombozei sinusurilor şi venelor cerebrale *(septembrie 2005)* 278

Recomandări privind testele neurofiziologice şi procedurile neuroimagistice în cefaleea non-acută 287

Ghidul EFNS pentru tratamentul migrenei – Raportul revizuit asupra directivelor EFNS 296

Ghidurile EFNS pentru tratamentul cefaleei în „ciorchine“ („cluster headache“) şi altor cefalalgii vegetative trigeminale 313

Recomandările AAN-EFNS privind managementul nevralgiei de trigemen 328

Ghidul EFNS privind terapia prin neurostimulare în durerea neuropatică 348

Ghidul EFNS de tratament farmacologic în durerea neuropatică 367

Ghidul EFNS/Peripheral Nerve Society pentru managementul polineuropatiei cronice inflamatorii demielinizante: Raportul Grupului Comun de Lucru al EFNS şi al Peripheral Nerve Society – *Prima revizuire (2010)* 387

Ghidul European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society pentru managementul neuropatiei motorii multifocale 396

Ghidul EFNS/Peripheral Nerve Society pentru managementul neuropatiilor demielinizante paraproteinemice: Raportul Grupului Comun de Lucru al EFNS şi Peripheral Nerve Society 404

Ghidul EFNS pentru tratamentul bolilor autoimune neuromusculare 416

Ghidul EFNS pentru utilizarea imunoglobulinelor cu administrare intravenoasă în tratamentul bolilor neurologice 427

Managementul sindroamelor neurologice paraneoplazice: Raportul Grupului de Lucru EFNS 446

Ghidul EFNS de diagnostic şi tratament al metastazelor cerebrale: Raportul Grupului de Lucru al EFNS 457

Ghidul EFNS pentru diagnosticul şi managementul sindromului post-polio. Raportul Comitetului EFNS 467

Ghid de diagnostic şi tratament în distoniile primare şi sindroamele distonie-plus 476

Ghidul EFNS pentru leziunea cerebrală traumatică uşoară: Raportul Grupului de Lucru EFNS *(2002)* 491

Recomandări EFNS privind sindromul picioarelor neliniştite şi sindromul mişcării periodice a membrelor în somn 507

Raportul Grupului de Lucru EFNS privind managementul tulburărilor de somn la pacienţii cu boli neurologice (boli neurodegenerative şi accidente vasculare cerebrale) – *august 2007* 529

Cuvânt înainte

Această nouă ediție a *Ghidurilor de diagnostic şi tratament în neurologie* este o reeditare revizuită şi adăugită a volumului similar publicat în anul 2005. Aceste documente aparțin Societății de Neurologie din România (SNR) şi nu autorilor care au avut ca misiune redactarea textelor ghidurilor în concordanță cu datele actuale bazate pe dovezi ştiințifice obiective privind aspectele de diagnostic şi de tratament ale afecțiunilor respective. În egală măsură, SNR îşi exprimă recunoştința față de cei care au redactat aceste ghiduri, care, cu profesionalism şi responsabilitate, au investit timpul lor prețios în această activitate utilă tuturor neurologilor din țară.

În concordanță cu hotărârea Adunării Generale din mai 2009 a Societății de Neurologie din România, volumul de față conține acele ghiduri redactate de grupuri de lucru ale Societății (care au fost supuse dezbaterii publice ale acesteia cu prilejul Adunării Generale menționate, după care au fost aprobate prin vot unanim al acesteia) în raport cu particularitățile sistemului de asistență medicală actual din România, dar şi cu exigențele ştiințifice unanim acceptate pe plan internațional, precum şi o serie de ghiduri deja redactate şi adoptate de societățile ştiințifice internaționale cele mai reprezentative din domeniul neurologiei (European Federation of Neurological Societies, European Stroke Organization şi American Heart Association/American Academy of Neurology/American Stroke Association) pentru acele afecțiuni față de care Societatea de Neurologie din România a considerat că abordarea medicală trebuie realizată şi în țara noastră în concordanță cu normele internaționale deja adoptate de aceste foruri. În facilitarea procesului de obținere a dreptului de traducere, publicare şi de folosire în România a acestor ghiduri am beneficiat de ajutorul deschis şi necondiționat, oferit cu multă prietenie pentru neurologii din România de către câteva personalități de primă mărime din neurologia mondială, cărora le exprim şi public pe această cale mulțumirile noastre: Profesorului Vladimir Hachinski (Preşedinte în exercițiu al World Federation of Neurology şi Editor-Şef al revistei „Stroke"), Profesorului Werner Hacke (Preşedinte în exercițiu al European Stroke Organization), Consiliului executiv al European Federation of Neurological Societies precum şi conducerii Editurii Karger.

Nu în ultimul rând doresc să mulțumesc colegilor mei din Clinica de Neurologie a Spitalului Universitar de Urgență Bucureşti, care au depus un efort enorm şi de mare responsabilitate în traducerea riguroasă a textelor ghidurilor originale din limba engleză, care să respecte cu exactitate toate aspectele şi sensurile corespunzătoare în limba română medicală: Conf. Dr. Cristina Tiu, Dr. Florina Antochi, Dr. Adina Roceanu, Dr. Doina Marinescu precum şi medicilor rezidenți Dr. Elena Teracoasa, Dr. Atena Mergeani, Dr. Floriana Boghez şi Dr. Dan Popescu. De asemenea, aduc mulțumirile mele Dr. Bogdan Ovidiu Popescu – Secretar General al Societății de Neurologie din România pentru eforturile constante de organizare şi tehnoredactare şi medierea colaborării cu Editura Amaltea, cărora doresc să le mulțumesc, de asemenea, pentru colaborarea constantă în editarea Romanian Journal of Neurology şi a altor documente ale Societății.

Forma finală a ghidurilor din acest volum a fost înaintată şi prin Comisia de Neurologie pentru adoptarea lor ca documente oficiale ale Ministerului Sănătății (de menționat faptul că Ghidul de diagnostic şi tratament pentru bolile cerebro-vasculare, prezent şi în acest volum, a obținut deja acest statut prin Ordinul Ministrului Sănătății publicat în Monitorul Oficial nr. 608 bis din 3 septembrie 2009).

Bucureşti, 10 aprilie 2010

Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru
Preşedintele Societății de Neurologie din România

GHID DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT PENTRU BOLILE CEREBRO-VASCULARE

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN
pentru aprobarea ghidurilor de practică medicală*)

Văzând Referatul de aprobare al secretarului de stat pentru asistență medicală nr. I.B. 8.504 din 2 septembrie 2009,
în temeiul prevederilor art. 7 alin. (1) și (4) din Hotărârea Guvernului nr. 1.718/2008 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. 1. — Se aprobă următoarele ghiduri elaborate de comisia națională înființată prin Ordinul ministrului sănătății nr. 276/2009 privind aprobarea înființării Comisiei naționale pentru elaborarea ghidurilor de practică medicală și a responsabililor pentru acestea:

a) Ghid de diagnostic și tratament pentru bolile cerebro-vasculare, prevăzut în anexa nr. 1;

b) Ghid de management al anginei pectorale stabile, prevăzut în anexa nr. 2;

c) Ghid de diagnostic și tratament al sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, prevăzut în anexa nr. 3;

d) Ghid de management al infarctului miocardic, prevăzut în anexa nr. 4;

e) Ghid pentru managementul hipertensiunii arteriale, prevăzut în anexa nr. 5;

f) Ghid de management al bolilor pulmonare cronice, prevăzut în anexa nr. 6;

g) Ghid local de management al BPOC, prevăzut în anexa nr. 7;

h) Ghid de diagnostic și tratament al cancerului de col uterin, prevăzut în anexa nr. 8;

i) Ghid de management al cancerului mamar, prevăzut în anexa nr. 9;

j) Ghid pentru cancerul de prostată, prevăzut în anexa nr. 10;

k) Ghid de tratament al carcinoamelor colorectale, prevăzut în anexa nr. 11;

l) Ghid medical pentru îngrijirea pacienților cu diabet zaharat, prevăzut în anexa nr. 12.

Art. 2. — Pe baza ghidurilor de practică medicală, fiecare unitate sanitară are obligația de a elabora până la data de 31 decembrie 2009 protocoalele terapeutice care vor sta la baza încheierii contractului de furnizare de servicii medicale cu casele de asigurări de sănătate județene și a municipiului București.

Art. 3. — Protocoalele terapeutice se elaborează pe baza recomandărilor comisiilor de specialitate ale Ministerului Sănătății și vor fi validate de Comisia de transparență a Ministerului Sănătății.

Art. 4. — Unitățile sanitare vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. 5. — Anexele nr. 1—12 fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 6. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Ion Bazac

București, 2 septembrie 2009.
Nr. 1.059.

*) Ordinul nr. 1.059/2009 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 608 din 3 septembrie 2009 și este reprodus și în acest număr bis.

Acest ghid general cuprinde 3 ghiduri specifice destinate diferitelor subtipuri majore de accidente vasculare cerebrale şi modului specific de diagnostic şi tratament în funcţie de etapa de evoluţie (AVC ischemice şi hemoragice, prevenţie primară, managementul în timpul AVC acut, prevenţia secundară şi tratamentul de recuperare neurologică după AVC):

1. Primul ghid este traducerea în limba română a Ghidului European (ESO) pentru atacul ischemic tranzitoriu şi AVC ischemic.

Pentru acest ghid, Societatea de Neurologie din România a primit dreptul de traducere de la autori (ESO) şi copyright-ul de la Editura Karger (v. documentul anexat). Traducerea a fost realizată de către Conf. Dr. Cristina Tiu, Dr. Florina Antochi şi Dr. Mihai Vasile.

Prin hotărârea cu unanimitate de voturi a Adunării Generale a Societăţii de Neurologie din România din data de 15 mai 2009, la propunerea făcută de către Comitetul Director al Societăţii, s-a hotărât că prevederile acestui ghid sunt în totalitate valabile pentru diagnosticul şi tratamentul afecţiunilor citate şi în România.

2. Al doilea ghid se referă la AVC hemoragice şi are două părţi:

A. HEMORAGIA CEREBRALĂ INTRAPARENCHIMATOASĂ

B. HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ ANEVRISMALĂ

A. Proiectul textului acestui ghid a fost redactat de un colectiv alcătuit din Prof. Dr. Ana Câmpeanu şi Prof. Dr. Mihaela Simu; textul final a rezultat în urma dezbaterilor în adunarea generală a Societăţii de Neurologie din România din data de 15 mai 2009, a proiectului propus de către Comitetul Director al Societăţii. Forma finală a textului a fost adoptată cu unanimitate de voturi de către Adunarea Generală a Societăţii de Neurologie din România la data mai sus menţionată.

B. Ghidul pentru hemoragia subarahnoidiană reprezintă traducerea fidelă a Ghidului AHA/ASA din 2009, pentru care Societatea de Neurologie din România a obţinut dreptul de copyright de la American Heart Association. Traducerea a fost efectuată de către Dr. Florina Antochi şi Prof. Dr. Mihaela Simu. La propunerea Comitetului Director al Societăţii Române de Neurologie, adunarea generală a Societăţii din data de 15 mai 2009 a hotărât că prevederile acestui ghid sunt aplicabile şi în ţara noastră, motiv pentru care s-a decis aplicarea sa şi în practica medicală din România.

3. Al treilea ghid se referă la tratamentul de recuperare şi neuroreabilitare după AVC.

Proiectul textului acestui ghid a fost redactat de un colectiv alcătuit din Prof. Dr. Cristian Dinu Popescu, Dr. Viorica Mihailovici, Dr. Valentin Bohotin, Dr. Bogdan Ignat, Dr. Alexandrina Rotar, Conf. Dr. Aurora Constantinescu, Dr. Doru Baltag; textul final a rezultat în urma dezbaterilor în Adunarea Generală a Societăţii de Neurologie din România din data de 15 mai 2009, a proiectului propus. Forma finală a textului a fost adoptată cu unanimitate de voturi de către Adunarea Generală a Societăţii de Neurologie din România la data mai sus menţionată.

Textul integral al acestor ghiduri a fost analizat şi aprobat şi de către experţi externi din România, aparţinând altor specialităţi decât neurologia din România, care au responsabilităţi în realizarea unor prevederi limitate în situaţii particulare, din aceste ghiduri. Toţi aceşti experţi externi au asociat acordului lor şi câte o declaraţie prin care arată că nu au nici un fel de interese personale particulare în relaţie cu realizarea acestor ghiduri.

Experţii externi care au avizat prezentul ghid sunt:

- Prof. Dr. Mircea Cinteză – medic primar cardiolog şi medic primar de medicină internă;
- Prof. Dr. Ştefan Florian – medic primar neurochirurg;
- Conf. Dr. Elena Copaciu – medic primar ATI;
- Conf. Dr. Delia Cinteză – medic primar medicină de recuperare.



Coordonator,
Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru
Preşedinte al Societăţii de Neurologie din România

Ghid de management al accidentului vascular cerebral ischemic şi atacului ischemic tranzitor 2008

Comitetul Executiv al Organizației Europene de Accident Vascular Cerebral (European Stroke Organization – ESO) şi Comitetul de Redactare ESO

Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germania; Marie-Germaine Bousser, Paris, Franța; Gary Ford, Newcastle, Marea Britanie; Philip Bath, Nottingham, Marea Britanie; Michael Brainin, Krems, Austria; Valeria Caso, Perugia, Italia; Álvaro Cervera, Barcelona, Spania; Angel Chamorro, Barcelona, Spania; Charlotte Cordonnier, Lille, Franța; László Csiba, Debrețin, Ungaria; Antoni Davalos, Barcelona, Spania; Hans- Christoph Diener, Essen, Germania; José Ferro, Lisabona, Portugalia; Werner Hacke, Heidelberg, Germania; Michael Hennerici, Mannheim, Germania; Markku Kaste, Helsinki, Finlanda; Peter Langhorne, Glasgow, Marea Britanie; Kennedy Lees, Glasgow, Marea Britanie; Didier Leys, Lille, Franța; Jan Lodder, Maastricht, Olanda; Hugh S. Markus, Londra, Marea Britanie; Jean-Louis Mas, Paris, Franța; Heinrich P. Mattle, Berna, Elveția; Keith Muir, Glasgow, Marea Britanie; Bo Norrving, Lund, Suedia; Victor Obach, Barcelona, Spania; Stefano Paolucci, Roma, Italia; E Bernd Ringelstein, Münster, Germania; Peter D. Schellinger, Erlangen, Germania; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlanda; Veronika Skvortsova, Moscova, Rusia; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Suedia; Lars Thomassen, Bergen, Norvegia; Danilo Toni, Roma, Italia; Rüdiger von Kummer, Dresda, Germania; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Suedia; Marion F. Walker, Nottingham, Marea Britanie; Joanna Wardlaw, Edinburgh, Marea Britanie

Adresa de corespondență:
Werner Hacke MD PhD, Department of Neurology, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg Germania

Cuvinte cheie: ghid, accident vascular cerebral (AVC), prevenție, educație, unitate de urgențe neurovasculare (Stroke Unit), imagistică, tratament acut, reabilitare

ACI – artera carotidă internă
ACM – artera cerebrală medie
ADC – coeficient de difuzie aparentă (apparent diffusion coefficient)
ADL – activitățile vieții curente (activities of daily living)
AIT – atac ischemic tranzitor
AOS – apnee obstructivă de somn
AR – risc absolut (absolute risk)
ARM – C – angiografie RM cu substanță de contrast
CI – interval de încredere (confidence interval)
CT – tomografie computerizată (computed tomography)
CTA – angiografie prin tomografie computerizată (computed tomography angiography)
CV – cardiovascular
DSA – angiografie cu substracție digitală (digital subtraction angiography)
DTC – examen Doppler transcranian
DU – departamentul de urgențe
DWI – imagistică de difuzie prin rezonanță magnetică (diffusion-weighted imaging)
EAC – endarterectomie carotidiană
ECG – electrocardiografie
EEG – electroencefalografie
EFNS – Federația Europeană a Societăților de Neurologie (European Federation of Neurological Societies)

EP – embolie pulmonară
ESO – Organizația Europeană de Accident Vascular Cerebral (European Stroke Organization)
ETO – ecocardiografie transesofagiană
ETT – ecocardiografie transtoracică
EUSI – Inițiativa Europeană pentru Accidentul Vascular Cerebral (European Stroke Initiative)
FA – fibrilație atrială
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery
FOP – foramen ovale patent
GCP – bună practică clinică (good clinical practice)
GEP – gastrostomă enterală percutanată
HGMM – heparină cu greutate moleculară mică
HIC – hemoragie intracerebrală
HNF – heparină nefracționată
HR – raport de risc (hazard ratio)
INR – raport internațional normalizat (international normalized ratio)
ISRS – inhibitor selectiv al recaptării serotoninei
iv – intravenos
LCR – lichid cefalorahidian
LDL – lipoproteine cu densitate mică (low density lipoprotein)
mRS – scor Rankin modificat
NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NG – nazogastric
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale
Ghid ESO de Management al Accidentului Vascular Cerebral Ischemic 2008
NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NNH – numărul de pacienți de tratat pentru a provoca un efect advers (numbers needed to harm)
NNT – numărul de pacienți necesari a fi tratați pentru a evita un eveniment (numbers needed to treat)
OR – odds ratio (raportul cotelor)
PIC – presiune intracraniană
PUK – pro-urokinază
QTc – interval QT corectat pentru frecvența cardiacă
RR – risc relativ
rtPA – activator tisular al plasminogenului recombinat
SAC – stentarea arterei carotide
SCR – studiu clinic randomizat
SMU – servicii medicale de urgență
TA – tensiune arterială
TVP – tromboză venoasă profundă

PREFAȚĂ

Acest ghid reprezintă actualizarea Recomadărilor de management al accidentului vascular cerebral elaborate de Inițiativa Europeană pentru Accidentul Vascular Cerebral (EUSI), care au fost inițial publicate în această revistă în anul 2000 [1,2] şi ulterior traduse în mai multe limbi printre care spaniola, portugheza, italiana, germana, greaca, turca, lituaniana, poloneza, rusa şi chineza mandarină. Prima actualizare a recomandărilor a fost publicată în 2003 [2]. În 2006 EUSI a decis ca un grup mai mare de autori să pregătească următoarea actualizare. Între timp a luat ființă o nouă Societate Europeană de Accident Vascular Cerebral, Organizația Europeană de Accident Vascular Cerebral (ESO) care a preluat sarcina de a actualiza ghidurile. În consecință, noile recomandări au fost pregătite de membri atât ai fostului Comitet de Redactare al EUSI cât şi ai ESO (vezi anexa). Membrii grupului de redactare s-au reunit la Heidelberg, Germania, pentru 3 zile, în decembrie 2007, pentru a finaliza noile recomandări. Membrii Comitetului de Redactare au fost împărțiți în 6 grupuri pentru subiecte diferite. Fiecare grup a fost prezidat de doi colegi şi a inclus până la încă cinci experți. Pentru a evita subiectivismul sau conflictele de interese niciunul dintre preşedinți nu a fost implicat major în studii clinice sau alte studii discutate în grupul respectiv. În plus, un formular detaliat de declarare a conflictelor de interese se află în dosarul editorului revistei şi este ataşat versiunii electronice a acestui articol. Totuşi, datorită numărului mare de autori, declarațiile detaliate nu se regăsesc în articolul tipărit.

Aceste ghiduri acoperă atât accidentul vascular cerebral ischemic, cât şi atacurile ischemice tranzitorii (AIT), care sunt acum considerate ca fiind o singură entitate. Dacă recomandările diferă pentru cele două afecțiuni, se va menționa în mod explicit; dacă nu, recomandările sunt valabile pentru ambele afecțiuni. Există sau sunt în pregătire ghiduri separate pentru hemoragia intracerebrală [3] şi hemoragia subarahnoidiană. Clasele de evidență şi nivelurile de recomandări folosite în aceste ghiduri sunt definite în funcție de criteriile Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS) (Tabelul 1, Tabelul

2). Manuscrisul acoperă adresarea pacienților şi managementul în urgență, serviciile de unitate neurovasculară, diagnosticul, prevenția primară şi secundară, tratamentul general al accidentului vascular cerebral, tratamentele specifice incluzând managementul acut, managementul complicațiilor şi recuperarea.

Modificările ghidurilor antrenate de publicarea de noi date vor fi continuu incluse în versiunea online care se găseşte pe website-ul ESO (www.eso-stroke.org).

Cititorul este sfătuit să utilizeze versiunea online în luarea deciziilor importante.

INTRODUCERE

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă una dintre cauzele principale de morbiditate şi mortalitate pe plan mondial [4]. Există diferențe de prevalență, incidență şi mortalitate între țările din Estul şi respectiv Vestul Europei. Aceste diferențe pot fi explicate prin diferențele între factorii de risc, în special a hipertensiunii arteriale, ducând la apariția unor AVC mai severe în țările din Estul Europei [5]. Între țările din vestul Europei se observă diferențe regionale. AVC reprezintă cea mai importantă cauză de morbiditate şi dizabilitate pe termen lung în Europa, iar modificările demografice au dus la o creştere atât a incidenței cât şi a prevalenței acesteia.

AVC reprezintă a doua cauză de apariție a demenței şi cea mai frecventă cauză de epilepsie la vârstnici, precum şi o cauză frecventă de depresie [6,7].

Mai multe ghiduri şi recomandări cu privire la managementul AVC sau de management al unor aspecte specifice ale AVC-ului au fost publicate în ultimul deceniu [2,8-18]. Mai recent, declarația revizuită de la Helsingborg s-a focalizat asupra standardelor de îngrijire şi asupra nevoilor de cercetare din Europa [19]. În viitor, o armonizare globală a ghidurilor de AVC va fi în atenția Organizației Mondiale de AVC, sprijinită de ESO şi de alte societăți regionale şi naționale de AVC.

INFORMAREA ŞI EDUCAREA PUBLICULUI:

Recomandări:

- **Programele educaționale de creştere a capacității de identificare şi recunoaştere a AVC de către populație sunt recomandate (clasa II, nivel B)**
- **Programele educaționale de creştere a capacității de identificare a AVC efectuate în rândul diferitelor categorii profesionale (paramedici şi medici de urgență) sunt recomandate (clasa II, nivel B)**

Conceptul „timpul înseamnă creier" înseamnă că tratamentul AVC-ului trebuie să fie considerat o urgență. De aceea, evitarea întârzierilor trebuie să fie principalul deziderat în faza acută prespitalicească a managementului accidentului vascular cerebral. Aceasta are multiple implicații în ceea ce priveşte recunoaşterea semnelor şi simptomelor accidentului vascular cerebral de către pacient, rude sau de către cei prezenți, natura primului contact medical şi mijloacele de transport la spital.

Întârzierile în timpul managementului acut al AVC au fost identificate la diferite niveluri [20]:

- La nivel populațional – întârzieri în recunoaşterea simptomelor de AVC şi în contactarea serviciilor de urgență
- La nivelul serviciilor de urgență şi medicilor de urgență unde pacienții cu AVC nu au prioritate
- La nivel spitalicesc din cauza întârzierilor în efectuarea imagisticii cerebrale şi a îngrijirii ineficiente din spital.

O mare parte din timp se pierde în afara spitalului [21]: pentru pacienții cu AVC din Portugalia ce se prezintă la spitale universitare, aceste cauze extraspitaliceşti reprezintă aproximativ 82% din cauzele de întârziere a tratamentului [22]. Studiile au identificat factori demografici, sociali, culturali, comportamentali şi clinici asociați cu o întârziere, prin prelungirea timpului prespitalicesc, factori care vor trebui să reprezinte ținte ale campaniilor eduaționale [23, 24].

Intervalul de timp scurs de la debutul simptomatologiei până la apelarea serviciilor medicale reprezintă partea predominantă a întârzierii de cauză prespitalicească [25-28]. Principalele motive pentru contactarea întârziată sunt reprezentate de lipsa de recunoaştere a simptomelor de AVC, a gradului lor de severitate, dar şi un grad de refuz al bolii şi speranța că simptomele se vor ameliora. Acest lucru sugerează că acțiunea de educare a populației în recunoaşterea simptomelor de AVC şi schimbarea atitudinilor față de AVC-ul acut, poate reduce timpul scurs de la debutul simptomatologiei şi până la implicarea serviciilor medicale de urgență.

De cele mai multe ori contactul este realizat de un membru al familiei şi mai rar de pacient [28-30]. Astfel, inițiativele de informare şi educare trebuie sa fie direcționate atât asupra pacienților cu risc crescut de AVC, dar şi asupra persoanelor din jurul acestora.

Recunoaşterea AVC-ului depinde atât de factorii demografici şi socio-culturali cât şi de nivelul de cunoştințe al personalului medical. Cunoaşterea semnelor de alarmă pentru AVC variază foarte mult, în funcție de simptomatologie şi depinde şi de modul de formulare a întrebărilor (adică deschise sau cu variante multiple) [31, 32].

În timp ce majoritatea populației consideră că AVC-ul este o urgență care necesită îngrijire medicală imediată, în realitate doar până la 50% dintre ei cheamă serviciile medicale de urgență. În multe cazuri primul contact cu aceste servicii medicale de urgență se face printr-un membru al familiei sau prin medicul de familie. În unele studii, între 45 şi 48% dintre pacieți au fost trimişi prin intermediul unui medic de familie [29,33-36].

Mai multe studii au arătat că între 33 şi 50% dintre pacienți îşi recunosc propriile simptome de AVC. Există diferențe importante între cunoştințele teoretice privind AVC-ul şi reacția acută în caz de AVC. Unele studii au arătat că pacienții cu o bună cunoaştere a simptomelor de AVC nu ajung mai devreme la spital.

Cele mai frecvent utilizate surse de informații sunt mass-media [37-39], rudele sau prietenii cu cunoştințe în domeniu, foarte rar apelându-se la surse de informare precum tratatele medicale sau medicii generaliști [40-44]. Sursele de informare apelate variază cu vârsta; astfel, vârstnicii obțin informații din campaniile de sănătate sau de la medicul generalist, în timp ce tinerii preferă informațiile de la TV [38-40].

Studiile intervenționale au măsurat efectul educației în recunoaşterea simptomelor de AVC. 8 studii non-randomizate au măsurat impactul măsurilor educaționale asupra întârzierilor prespitaliceşti şi asupra efectuării trombolizei [45-52]. În şase studii intervenția a fost un program educațional combinat adresat populației, cadrelor medicale şi paramedicilor, în timp ce în două studii aceste programe educaționale s-au adresat doar populației. Doar unul dintre proiecte a inclus şi un grup de control (TLL Temple Foundation Stroke Project) [50, 51]. Toate studiile au avut un design pre- şi post-AVC. Utilizarea trombolizei a crescut după desfăşurarea programului educațional în grupul intervențional al studiului Temple, dar numai pentru următoarele 6 luni după finalizarea programului [51]. Acest aspect sugerează faptul că programele educaționale populaționale trebuie să fie repetate pentru a menține o atenție crescută a populației asupra AVC-ului.

Programele educaționale trebuie să vizeze atât paramedicii, cât şi personalul din departamentul de urgență, astfel încât să îmbunătățească identificarea şi să grăbească transferul către spital [53]. Programele destinate paramedicilor cresc cunoştințele despre AVC, deprinderile clinice şi capacitatea de comunicare şi scad întârzierile de cauze prespitaliceşti [54].

Programele de educație privind noțiunile de bază în AV destinate studenților la medicină din primul an de facultate au fost asociate cu un grad crescut de reținere a cunoştințelor [55]. Valoarea educațională a programelor postuniversitare este una general recunoscută, dar programele de educație destinate specialiştilor în AVC sunt extrem de heterogene în țările europene. Cu scopul de a compensa această heterogenitate şi de a creşte numărul de specialişti în îngrijirea AVC, unele țări precum Marea Britanie şi Franța au dezvoltat şi implementat o curiculă națională. Alte țări au optat doar pentru o educare în cadrul pregătirii generale în specialitate. În scopul armonizării programelor educaționale au fost dezvoltate un Program European de Master (http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/stroke medicine/index.php) precum şi un program anual de şcoli de vară dedicate îngrijirii AVC-ului (http://www.eso-stroke.org/).

ÎNDRUMAREA ŞI TRANSFERUL PACIENȚILOR

Recomandări:

- **Contactarea imediată şi preluarea cu prioritate a apelurilor în dispeceratul serviciului medical de urgență (clasa II, nivel B)**
- **Transportul prioritar cu anunțarea în prealabil a spitalului (extern sau intern) este recomandabil (clasa III, nivel B)**
- **Pacienții cu suspiciune de AVC trebuie să fie transportați fără întârziere la cel mai apropiat centru medical cu unitate de urgențe nouro-vasculare şi care să poată să îi**

administreze tratamentul cât mai rapid (clasa III, nivel B)

- **Dispecerii şi personalul de pe ambulanță, instruiți, trebuie să fie capabili să recunoască semnele incipiente de AVC, apelând la instrumente simple precum testul Face-Arm-Speech (clasa IV, GCP)**
- **Este recomandabil triajul imediat în departamentul de urgență, evaluarea clinică, de laborator şi imagistică, diagnosticul corect, decizia terapeutică şi administrarea tratamentului de urgență la spitalul primitor (clasa III,nivel B)**
- **În cazul zonelor rurale sau cu acces dificil trebuie să existe posibilitatea unui transfer aerian pentru îmbunătățirea accesului la tratament (clasa III, nivel C)**
- **Trebuie să fie disponibile programe de telemedicină pentru zonele rurale (clasa II, nivel B)**
- **Pacienții cu suspiciune de AIT trebuie să fie transportați fără întârziere la o clinică specializată în AIT sau la un centru medical cu unitate de urgențe neurovasculare care să poată oferi o evaluare expertă şi un tratament de urgență (clasa III,nivel B)**

Tratamentul de succes pentru pacientul cu AVC trebuie să înceapă prin recunoaşterea de către populația generală cât şi de specialişti a faptului că acesta reprezintă o urgență medicală, similar cu infarctul de miocard sau traumatismele [56]. În practică se cunoaşte că majoritatea pacienților cu AVC ischemic nu primesc tratament cu activator recombinat de plasminogen tisular (rtPA) deoarece nu ajung în timp util la spital [22, 36,57,58]. Îngrijirea în urgență a pacienților cu AVC acut depinde de funcționarea unui lanț alcătuit din 4 paşi:

- Recunoaşterea rapidă şi reacționarea rapidă în fața semnelor de AVC sau AIT
- Apelarea imediată şi preluarea prioritară la nivelul serviciilor medicale de urgență
- Transportul prioritar şi anunțarea în prealabil a spitalului ce va primi pacientul
- Triajul clinic imediat la camera de gardă, evaluarea clinică, de laborator şi imagistică, diagnosticul corect şi tratamentul adecvat la spitalul primitor

Atunci când pacientul are nişte simptome ce sugerează AVC, pacientul sau familia acestuia trebuie să anunțe serviciul medical de urgență care trebuie să aibă un algoritm electronic validat pentru diagnosticul de AVC prin intermediul întrebărilor din interviul telefonic [33, 59]. Dispecerii şi paramedicii trebuie să fie capabili să pună diagnosticul de AVC apelând la instrumente simple precum testul Face-Arm-Speech [60]. Ei trebuie să identifice şi să ofere ajutor adecvat pacienților ce necesită îngrijiri de urgență, deoarece pot să apară complicații precoce sau comorbidități precum alterarea stării de conştiență, convulsii, vărsături sau instabilitate hemodinamică.

Pacienții cu suspiciune de AVC trebuie să fie transportați fără întârziere la cel mai apropiat centru medical cu unitate de urgențe neurovasculare, capabil să ofere tratamentul de urgență. Pacienții cu debut al simptomelor de mai puțin de 3 ore trebuie să aibă prioritate în evaluare şi transport [20]. În fiecare comunitate trebuie să se organizeze o rețea de unități de urgențe neurovasculare sau, atunci când acestea nu sunt disponibile, o rețea de centre medicale care să ofere îngrijiri pacienților cu AVC acut. Aceste rețele trebuie să fie cunoscute atât de populație, cât şi de sistemele de transport medical şi de specialiştii din domeniul sanitar [61, 62].

Dacă un medic primeşte un telefon sau consultă un pacient cu suspiciune de AVC, trebuie să asigure un transport preferabil prin sistemul medical de urgență către cel mai apropiat spital cu unitate de urgențe neurovasculare, ce oferă îngrijiri specifice şi tratament precoce. Dispeceratul trebuie să informeze unitatea medicală şi să descrie statusul clinic al pacientului. Membrii familiei sau cunoscuții pacientului care pot să descrie debutul simptomatologiei sau antecedentele medicale ale pacientului trebuie să însoțească pacientul.

Puține studii intervenționale au examinat impactul scăderii timpului scurs de la debutul simptomatologiei până la sosirea la spital şi accesibilitatea la tratament rapid pentru o proporție mare de pacienți. Majoritatea acestor studii a avut un design pre şi post intervențional, dar niciunul nu a fost în orb sau randomizat referitor la intervenție sau la evaluarea prognosticului şi nici nu a avut grup de control [23, 53]. Tipurile de intervenții au inclus programe educaționale şi programe de deprinderi practice, transfer aerian, telemedicină şi reorganizarea protocoalelor pre şi intraspitaliceşti pentru pacienții cu AVC acut.

Prezentarea directă la departamentul de urgență prin intermediul ambulanței sau al serviciilor medicale de urgență reprezintă cel mai rapid mod de adresare [28, 53, 63-65]. Transportul aerian cu elicopterul poate să reducă timpul scurs între trimitere şi sosirea la spital [66, 67] şi promovează accesul la tromboliză în zonele rurale sau fără acces [68].

În ariile mixte urban-rural rutele aeriene şi terestre pot fi comparate cu ajutorul unor reguli simple [69]. Nici un studiu nu a comparat modul de transport aerian sau terestru pentru pacienții cu AVC acut. Într-un studiu, predominant la pacienți cu traumatisme, transportul terestru a fost mai rapid pentru distanțe mai mici de 16 km de spital, iar transportul aerian, cu dezavantajul unui dispecerat mai dificil, a fost mai rapid în cazul distanțelor mai lungi de 72 km [70]. Un studiu economic a arătat că transferul aerian al pacienților cu suspiciune de AVC ischemic în vederea efectuării unei eventuale trombolize este cost-eficient [71].

Telemedicina cu echipamente de video-conferință bidirecționale ce oferă servicii de sănătate sau care asistă personalul medical aflat la distanță este o metodă fezabilă, validă şi justificată de facilitarea efectuării trombolizei pentru pacienții aflați la distanță sau în spitale rurale, atunci când transportul prompt terestru sau aerian nu este posibil. Calitatea tratamentului, frecvența complicațiilor şi prognosticul pe termen scurt şi lung sunt similare pentru pacienții tratați cu rtPA prin intermediul unei consultații cu ajutorul telemedicinei la nivelul spitalelor locale cu cei tratați în spitale universitare [72-81].

Activarea unui cod de AVC ca o infrastructură specială cu apelarea imediată a neurologului specialist din unitatea de urgențe neurovasculare şi transferul prioritar al pacientului către acest centru s-a dovedit a fi o metodă eficientă de creştere a ponderii pacienților trombolizați şi, de asemenea, de scurtare a întârzierii de cauze prespitaliceşti [82, 83].

Studiile recente comunitare şi spitaliceşti au demonstrat un risc crescut de AVC imediat după un AIT [6, 84]. Studiile observaționale au arătat că evaluarea urgentă în cadrul unei clinici de AIT şi inițierea imediată a tratamentului reduce riscul de AVC după AIT [85, 86]. Această observație subliniază nevoia unui transfer rapid al pacientului cu AIT în vederea evaluării de specialitate şi inițierii tratamentului.

MANAGEMENTUL DE URGENȚĂ

Recomandări:

- **Organizarea unor rețele şi sisteme de îngrijire a pacienților cu AVC acut atât la nivel pre- cât şi intra-spital (clasa III, nivel C)**
- **Sunt recomandate unele teste rezentate în tabelul 3 (clasa IV, nivel GCP)**

Întârzierile intraspitaliceşti pot să ocupe 16% din totalul timpului pierdut de la debutul simptomatologiei până la efectuarea examenului CT [22]. Cauze de întârziere intraspitalicească sunt:

- Nerecunoaşterea AVC-ului ca o urgență
- Transport intraspitalicesc ineficient
- Întârzieri ale evaluării medicale
- Evaluare imagistică tardivă
- Nesiguranță în ceea ce priveşte administrarea tromboliticului [20,21,24]

Protocoalele de îngrijire pot permite o organizare mai eficientă, chiar dacă o meta-analiză [87] nu a evidențiat un efect benefic al implementării lor în practica de rutină. Aceste protocoale pot să reducă timpul petrecut de pacient de la prezentare până la departamentul medical şi la imagistică [88,89], cât şi până la efectuarea trombolizei, şi atunci când e cazul, timpul scurs până la efectuarea angiografiei.

Îngrijirea accidentului vascular acut trebuie să integreze şi serviciile medicale de urgență, personalul de la camera de gardă şi specialiştii din unitățile de urgențe neurovasculare. Comunicarea şi colaborarea între personalul din serviciile medicale de urgență, departamentul de urgență şi radiologi, personalul din laborator şi neurologi este importantă în asigurarea efectuării unui tratament foarte prompt [90-92]. Integrarea organizatorică a serviciului medical de urgență şi a celui din departamentul de urgență a dus la creşterea utilizării trombolizei [93]. În spitalele în care pacienții nu sunt direct internați în unitățile de urgențe neurovasculare trebuie introdus un sistem care să permită departamentului de urgență prenotificarea echipei din unitatea de urgențe neurovasculare cât mai curând posibil. Informarea periodică a personalului din departamentul de urgență şi a personalului din unitatea de urgențe neurovasculare pe toată durata transportului duce la o reducere a întârzierilor de cauze intraspitaliceşti [82,94-96], la creşterea utilizării trombolizei [93,94], la scăderea duratei de

spitalizare [96] şi la scăderea mortalității intraspitaliceşti [93].

Utilizarea unui instrument de recunoaştere a AVC-ului cu o acuratețe diagnostică crescută este necesară pentru un triaj rapid [97]; unele afecțiuni care mimează AVC-ul acut, precum migrena şi convulsiile pot reprezenta o problemă [98,99]. Instrumente de recunoaştere a unui AVC, precum testul Face-Arm-Speech şi testul Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) pot să fie utile personalului din departamentul de urgență în recunoaşterea corectă a unui AVC [60,98,100].

Un neurolog sau un specialist în îngrijirea AVC-ului acut trebuie să fie implicat în îngrijirea pacienților cu AVC acut şi trebuie să fie disponibili în departamentul de urgență [99]. Două studii efectuate în SUA, care şi-au propus compararea îngrijirilor acordate de către neurologi şi non-neurologi, au arătat că neurologii apelează la teste mai multe şi mai costisitoare, dar că ratele de mortalitate intraspitalicească şi la 90 de zile sunt mai mici, la fel ca şi dependența la externare [101,102]. Aceste rezultate nu pot fi extrapolate şi pentru țări precum Marea Britanie unde majoritatea medicilor din unitățile de urgențe neurovasculare nu sunt neurologi, dar sunt instruiți în managementul AVC-ului acut şi al AIT.

Reorganizarea unităților de îngrijire a AVC-ului va duce la evitarea aglomerației în departamentele de urgență şi a transporturilor inutile în cadrul spitalului. Serviciile de imagistică cerebrală trebuie să fie amplasate în apropierea unității de urgențe neurovasculare sau a departamentul de urgență, iar pacienții cu AVC-acut trebuie să aibă acces prioritar la aceste servicii [90].

Neuroradiologii trebuie şi ei anunțați cât de curând posibil [90]. Într-un studiu finlandez, întârzierile intraspitaliceşti au fost reduse semnificativ prin mutarea aparatului de tomografie computerizată lângă departamentul de urgență şi prin implementarea unui sistem de prenotificare [95]. Tromboliza trebuie inițiată în camera de tomografie sau într-o locație aropiată acesteia. În final, arteriografia trebuie să fie accesibilă atunci când tratamentul endovascular este indicat.

Protocoale tipărite de îngrijire a pacienților cu AVC acut trebuie să fie disponibile. Centrele care utilizează astfel de protocoale au o rată mai mare de utilizare a trombolizei [93]. Implementarea unor scheme de îmbunătățire continuă a calității îngrijirilor poate diminua întârzierile intraspitaliceşti [81, 103]. E necesară definirea şi măsurarea unor indicatori de calitate a îngrijirii pentru fiecare instituție, indicatori ce au fost de curând elaborați pentru rețele regionale sau naționale de îngrijiri. Un minimum constă în monitorizarea timpului scurs de la sosirea pacientului la departamentul de urgență până la efectuarea examenului imagistic, cât şi a timpului scurs între sosirea pacientului cu AVC şi instituirea tratamentului.

Deşi doar o mică parte dintre pacienții cu AVC acut se prezintă într-o stare iminent amenințătoare de viață, mulți dintre pacienți au tulburări fiziologice sau comorbidități semnificative. Semnele şi simptomele care pot prezice eventuale complicații ulterioare, cum sunt infarctul cerebral masiv, sângerarea sau un AVC recurent, precum şi condițiile medicale cum sunt criza hipertensivă, coexistența infarctului miocardic, pneumonia de aspirație, insuficiența cardiacă sau renală, trebuie recunoscute cât mai rapid.

Severitatea AVC-ului trebuie să fie evaluată de personal instruit, utilizând scala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [104].

Examinarea inițială trebuie să includă:

- Observarea respirației şi a funcției pulmonare
- Semne precoce de disfagie, preferabil cu ajutorul unor teste de evaluare validate [105]
- Evaluarea bolii cardiace concomitente
- Evaluarea tensiunii arteriale şi a ritmului cardiac
- Determinarea saturației arteriale a oxigenului utilizând pulsoximetria în infraroşu atunci când este posibil

Simultan trebuie prelevate probe biologice pentru analizele de biochimie a sângelui, glicemie, coagulogramă şi hemoleucogramă şi trebuie montată o linie de abord venos. Examinarea clinică trebuie completată cu un istoric medical care să includă factorii de risc pentru AVC, boli cardiace, medicație asociată, afecțiuni care predispun la complicații hemoragice şi semne ale unor afecțiuni care mimează AVC-ul. Un istoric de consum de droguri sau de contraceptive orale, de infecții, de traumatisme sau de migrenă poate da indicii importante, mai ales la pacienții tineri.

SERVICIILE ŞI UNITĂȚILE DE URGENȚE NEUROVASCULARE

Recomandări:

- **Este recomandabil ca toți pacienții cu AVC să fie tratați într-o unitate de urgențe neurovasculare (clasa I, nivel A)**
- **Este recomandabil ca sistemele de servicii medicale să se asigure că toți pacienții cu AVC acut au acces la servicii medicale şi chirurgicale de înaltă tehnologie atunci când acestea sunt necesare (clasa III, nivel B)**
- **Dezvoltarea unor rețele clinice care să includă şi telemedicina este recomandată în vederea extinderii accesului la îngrijirile specializate de înaltă tehnologie (clasa II, nivel B)**

Asigurarea serviciilor de îngrijire a AVC-ului

Toți pacienții cu AVC acut necesită îngrijiri multidisciplinare de specialitate în cadrul unei unități de urgențe neurovasculare, iar o parte selecționată dintre aceşti pacienți necesită intervenții suplimentare de înaltă tehnologie. Serviciile de sănătate trebuie să stabilească infrastructura necesară oferirii acestor intevenții tuturor pacienților care au nevoie de ele, singurul motiv pentru a exclude pacienți din unitatea de urgențe neurovasculare fiind condiția lor medicală care nu garantează managementul activ. Documentele recente de consens [11,106] au stabilit rolul centrelor primare şi multidisciplinare, de integrare a îngrijii AVC (Tabelul 4).

Centrele primare de urgențe neurovasculare sunt definite ca fiind centre cu dotarea necesară de personal, infrastructură, experiență şi programe astfel încât să asigure metode de diagnostic şi de tratament adecvate pentru majoritatea pacienților cu AVC. Unii pacienți cu afecțiuni rare, AVC complicate sau cu afecțiuni multisistemice ar putea necesita îngrijiri mai specializate şi resurse care nu sunt disponibile în centrele primare de urgențe neurovasculare.

Centrele multidisciplinare pentru pacienții cu AVC sunt definite ca centre care oferă atât servicii de diagnostic şi tratament adecvate pentru majoritatea pacienților cu AVC, cât şi acces la tehnologii medicale şi chirurgicale avansate (metode noi de diagnostic şi reabilitare, teste specializate, monitorizare automată a unor paramentri fiziologici, radiologie intervențională, chirurgie vasculară şi neurochirurgie).

Organizarea unor rețele clinice utilizând telemedicina este recomandată pentru a facilita accesul la opțiuni de tratament nedisponibile în spitalul în care s-a internat pacientul. Administrarea de rtPA utilizând consultația cu ajutorul telemedicinei este fezabilă şi sigură [107]. Rețelele clinice ce utilizează sisteme de telemedicină au dus la creşterea utilizării rtPA-ului [80, 108] şi au dus la o mai bună îngrijire a pacienților cu AVC acut şi la rezultate clinice mai bune [80].

Unitatea de urgențe neurovasculare

O sinteză sistematică recentă a literaturii ştiințifice a confirmat reducerea semnificativă a deceselor (reducere absolută de 3%), a dependenței (creştere de 5% a supraviețuitorilor independenți) şi a nevoii de instuționalizare (reducere de 2%) pentru pacienții îngrijiți în unitățile de urgențe neurovasculare, comparativ cu cei îngrijiți în secții obişnuite.

Toate tipurile de pacienți, indiferent de sex, vârstă, subtip de AVC şi severitate a AVC-ului, par să beneficieze de îngrijirea în unitatea de urgențe neurovasculare [61, 109]. Aceste rezultate au fost confirmate de studiile observaționale ample asupra practicilor de rutină [110-112]. Chiar dacă îngrijirile în unitatea de urgențe neurovasculare sunt mai costisitoare decât tratamentul într-o secție de neurolgie generală sau de medicină internă, ele reduc costurile de îngrijire spitalicească postacut [113,114] şi sunt cost-eficiente [115-118].

O unitate de urgențe neurovasculare necesită un spațiu dintr-o secție de spital, în care să fie tratați în exclusivitate sau aproape în exclusivitate pacienții cu AVC şi care să fie dotată cu echipe medicale multidisciplinare [61]. Echipa trebuie să fie compusă din medici, asistente medicale, fizioterapeuți, specialişti în terapie ocupațională, logopezi şi asistenți sociali [119]. Echipa multidisciplinară trebuie să funcționeze într-un mod coordonat, să aibă întâlniri periodice în care să stabilească planul de îngrijiri ce urmează a fi aplicat. Trebuie puse la dispoziție programe periodice de educare şi training al personalului. [119].

În studiile desfăşurate au existat următoarele componente tipice ale unității de urgențe neurovasculare [119]:

- Metode de diagnostic şi evaluare, inclusiv imagistică (CT, IRM) şi metode de stabilire rapidă a nevoilor de nursing şi de tratament

- Îngrijiri medicale instituite rapid, constând în mobilizare precoce, prevenirea complicațiilor şi tratamentul hipoxiei, reabilitare continuă ce implică echipe multidisciplinare coordonate şi evaluarea precoce a nevoilor de îngrijiri după externare

Atât unitățile primare, cât şi cele multidisciplinare internează pacienți în acut şi continuă tratamentul pentru câteva zile. Unitățile de recuperare a AVC-ului internează pacienții după 1-2 săptămâni de la debutul AVC-ului şi continuă tratamentul şi recuperarea pentru câteva săptămâni dacă este necesar. Majoritatea dovezilor ştiințifice privind eficiența provin din studiile ce au inclus atât centre multidisciplinare de îngrijire, cât şi centre de neuroreabilitare [61, 120]. Echipe mobile de îngrijire a AVC-ului, care să ofere asistență în mai multe secții probabil că nu îmbunătățesc semnificativ prognosticul şi nu pot fi recomandate [121]. Aceste echipe au fost organizate de obicei în spitale în care nu era disponibilă o unitate de urgențe neurovasculare.

Unitățile de urgențe neurovasculare trebuie să aibă o suprafață suficientă astfel încât să poată oferi îngrijiri multidisciplinare pe toată durata spitalizării. Spitalele mai mici pot îndeplini acest deziderat cu o singură unitate multidisciplinară, în schimb spitalele mari pot necesita o rețea de îngrijiri care să încorporeze unități de urgență şi de recuperare separate.

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul imagistic:

Recomandări:

- **La pacienții cu suspiciune de AVC sau AIT se recomandă CT cranian de urgență (clasa I) sau alternativ IRM (clasa II) (nivel A)**
- **Dacă este utilizat IRM-ul se recomandă includerea în examinare şi secvențele de difuzie (DWI) şi secvențele T2-ponderate cu gradient echo (clasa II, nivel A)**
- **La pacienții cu AIT, AVC minor sau cu remisiune spontană rapidă se recomandă efectuarea de urgență a investigațiilor diagnostice, inclusiv imagistică vasculară de urgență (ultrasonografie, angiografie CT sau angiografie IRM) (clasa I, nivel A)**

Investigația imagistică a creierului şi a vaselor cerebrale este crucială în evaluarea pacienților cu AVC şi AIT. Imagistica cerebrală diferențiază AVC-ul ischemic de hemoragiile intracraniene, de afecțiunile care mimează AVC, identifică tipul de AVC ischemic şi uneori şi etiologia AVC; poate uneori să distingă zonele de țesut cerebral afectate ireversibil de cele care s-ar putea recupera, ghidând astfel tratamentul de urgență şi pe cel ulterior şi ar putea ajuta la evaluarea prognosticului. Imagistica vasculară poate să identifice localizarea şi cauza obstrucției arteriale şi identifică pacienții cu risc crescut de recurență a AVC.

Principii generale

Pacienții cu AVC trebuie să aibă acces prioritar la imagistică cerebrală, deoarece timpul este crucial. La pacienții cu suspiciune de AIT sau AVC, examinarea generală şi neurologică, urmată de imagistica cerebrală diagnostică trebuie să fie efectuată imediat la sosirea pacientului la spital astfel încât tratamentul să fie inițiat prompt. Investigarea AIT este la fel de urgentă, deoarece până la 10% dintre aceşti pacienți vor suferi un AVC în următoarele 48 de ore. Accesul imediat la imagistică este facilitat de anunțarea din faza prespital şi de buna comunicare cu serviciul de imagistică: serviciul de urgență neurovasculară trebuie să lucreze împreună cu departamentul de imagistică pentru planificarea utilizării cât mai eficiente a resurselor.

Imagistica diagnostică trebuie să fie sensibilă şi specifică în detectarea patologiei AVC, în special în faza inițială a AVC-ului. Trebuie să ofere imagini de încredere şi care să fie fezabile tehnic pentru pacienții cu AVC acut. Examenul neurologic bine țintit, rapid, este necesar în stabilirea tipului de metodă diagnostică ce va fi utilizată. Alegerea acesteia trebuie să țină cont uneori şi de situația medicală a pacientului [122]. De exemplu, până la 45% dintre pacienții cu AVC sever pot să nu tolereze efectuarea examenului IRM cerebral datorită stării clinice sau contraindicațiilor [123-125].

Imagistica la pacienții cu AVC acut:

Pacienții internați în primele 3 ore de la debutul AVC pot fi candidați pentru efectuarea trombolizei intravenoase [126]; examenul CT cerebral este de obicei suficient pentru a ghida tromboliza de rutină. Pacienții internați mai târziu pot fi candidați pentru studiile clinice care testează posibilitatea extinderii ferestrei terapeutice pentru tromboliză în AVC sau testează alte strategii de reperfuzie experimentale.

Examenul CT cerebral este disponibil în general, identifică majoritatea afecțiunilor care mimează AVC, distinge AVC ischemic de cel hemoragic în primele 5-7 zile[127-129]. Examenul CT cerebral imediat este metoda imagistică cea mai cost-eficientă pentru pacienții cu AVC acut [130], dar nu este o metodă sensibilă pentru hemoragia veche. În general, CT cerebral este mai puțin sensibil în comparație cu IRM cerebral, dar este la fel de specific pentru detectarea modificărilor ischemice precoce [131].

Două treimi dintre pacienții cu AVC moderat sau sever au modificări ischemice vizibile în primele câteva ore [131-135], dar nu mai mult de 50% dintre pacienții cu AVC minor au o leziune ischemică vizibilă relevantă la examenul CT cerebral, în special în primele câteva ore de la debutul AVC [136]. Perfecționarea în identificarea modificărilor ischemice precoce pe examenul CT cerebral [135, 137, 138] şi utilizarea sistemelor de scor [134] au dus la îmbunătățirea detecției modificărilor ischemice precoce.

Modificările precoce pe examenul CT cerebral în AVC ischemic includ scăderea atenuării razelor X la nivel tisular, edem tisular cu ştergerea spațiilor lichidiene cerebro-spinale şi hiperatenuarea arterială, ceea ce indică prezența trombului intraluminal cu mare specificitate [139]. CT cerebral este înalt specific pentru identificarea precoce a leziunilor cerebrale ischemice [132, 140, 141]. Prezența semnelor precoce de ischemie pe CT nu trebuie să excludă pacieții de la efectuarea trombolizei în primele 3 ore de la debutul AVC, chiar dacă pacienții cu o leziune hipodensă ischemică ce depăşeşte mai mult de o treime din teritoriul arterei cerebrale medii (ACM) beneficiază mai puțin de efectele trombolizei [126, 134, 135, 142, 143].

Unele centre medicale preferă de rutină utilizarea IRM ca investigație de primă intenție pentru diagnosticul AVC acut. Examenul IRM cu secvențele de difuzie are avantajul unei sensibilități crescute în detectarea modificărilor ischemice precoce comparativ cu CT cerebral [131]. Această sensibilitate crescută este utilă mai ales în diagnosticul AVC în teritoriul vascular posterior, infarctelor cerebrale de tip lacunar sau a infarctelor corticale mici. IRM poate să detecteze şi hemoragiile mici şi vechi pentru o perioadă mai lungă de timp atunci când utilizăm secvențele T2 cu gradient echo [144]. Uneori secvențele de difuzie pot să fie negative la pacienții cu AVC definit [145].

Restricția de difuzie pe secvențele DWI, măsurate prin coeficientul de difuzie aparentă (ADC) nu este 100% specifică pentru leziunile cerebrale ischemice. Deşi țesutul ce apare anormal pe secvențele de difuzie de cele mai multe ori progresează către infarctizare el se poate totuşi recupera, ceea ce demonstrează că secvențele de difuzie nu arată numai țesutul afectat definitiv [146, 147]. Țesutul cu o reducere moderată a valorilor coeficientului de difuzie aparentă poate fi lezat iremediabil, astfel încât acest coeficient nu poate diferenția țesutul cerebral mort de cel viabil [148,149].

Alte secvențe IRM (T2, FLAIR, T1) sunt mai puțin sensibile în detectarea precoce a leziunilor cerebrale ischemice.

IRM este în mod deosebit important la pacienții cu AVC acut cu prezentări mai puțin tipice, varietăți de AVC şi etiologii rare sau la pacienții la care suspiciunea unei cauze ce mimează AVC este bănuită, dar nu a putut fi decelată prin efectuarea CT.

Dacă este suspectată disecția arterială, IRM în regiunea gâtului cu secvențe T1 cu supresie pentru grăsime este necesar pentru detectarea hematomului intramural.

IRM cerebral este mai puțin potrivit pentru pacienții agitați şi pentru cei care vomită şi pot să aspire. Dacă este necesar, îngrijirile de urgență trebuie să fie continuate chiar şi în momentele de efectuare a examenului imagistic, mai ales în cazul pacienților cu AVC sever şi care devin hipoxici în poziția clinostatică din timpul examinării imagistice [125]. Riscul de aspirație este crescut la cea mai mare parte a pacienților care nu îşi pot proteja căile respiratorii.

Imagistica de perfuzie prin CT sau IRM şi angiografia pot să fie utilizate la anumiți pacienți cu AVC ischemic (de exemplu, cu fereastră terapeutică neclară, internare tardivă), fiind utilă în stabilirea indicației de tromboliză, chiar dacă nu există dovezi ştiințifice care să arate dacă anumite modele de perfuzie pot beneficia mai mult sau mai puțin de tromboliză [150-153]. Anumiți pacienți cu ocluzii arteriale intracraniene pot fi candidați pentru tromboliza intraarterială, chiar dacă sunt puține dovezi ştiințifice care să sprijine această strategie terapeutică [154, 155]. Pacienții cu obstrucții combinate ale arterei carotide interne şi ale arterei cerebrale medii au şanse mai mici de restabilire a fluxului arterial prin efectuarea trombolizei intravenoase,

comparându-i cu pacienții cu obstrucție izolată a ACM [156]. La pacienții cu obstrucție a trunchiului arterei cerebrale medii, frecvența bolii ocluzive extracraniene severe în teritoriul de distribuție carotidiană este mare [157, 158].

Mismatch-ul dintre volumul de țesut cerebral cu hipoperfuzie critică (ce se poate recupera după reperfuzie) şi volumul de țesut infarctizat (care nu se remite chiar după reperfuzie) poate fi detectată cu secvențele IRM de difuzie/perfuzie, având uneori Însă validitate moderată [159]; această metodă nu are dovezi de îmbunătățire a răspunsului la tromboliză în primele 9 ore [160].

Există mai multe păreri cu privire la metodele de identificare a leziunilor cerebrale ischemice ireversibile şi la a defini afectarea critică a fluxului cerebral [150, 153, 161]. Cuantificarea perfuziei prin examen IRM este una problematică [162], în prezent existând mai multe asocieri între parametrii de perfuzie şi rezultatele clinice şi radiologice [150].

Scăderea fluxului cerebral la examenul CT cerebral este asociată cu afectarea ulterioară a țesutului cerebral [151, 152], dar valoarea terapeutică a imaginilor CT de perfuzie nu este încă stabilită. Chiar dacă extinderea infarctului cerebral apare într-o proporție mare la pacienții cu mismatch, mai mult de 50 % dintre pacienții fără mismatch pot să aibă o creştere a zonei de infarct şi astfel ar putea beneficia de salvarea țesutului [153, 163].

Mismatch-ul „imagistic/clinic", adică neconcordanța dintre extensia leziunilor vizibile la secvențele de perfuzie sau CT şi extensia lezională aşteptată prin prisma severității deficitului neurologic, a dus la rezultate multiple [164, 165]; astfel, nici imaginile de perfuzie prin CT sau IRM, nici conceptul de mismatch nu pot fi recomandate pentru deciziile terapeutice de rutină.

Microhemoragiile sunt prezente în secvențele T2* IRM la mai mult de 60% dintre pacienții cu AVC hemoragic şi sunt asociate cu vârsta înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat, leucoaraioză, accidente lacunare şi angiopatie amiloidă [166]. Incidența hemoragiei intracraniene simptomatice în urma trombolizei la pacienții cu AVC ischemic nu a fost mai mare la cei care aveau microhemoragii cerebrale pe secvențele T2* ale IRM înaintea inițierii tratamentului [167].

Imagistica vasculară trebuie efectuată rapid pentru identificarea pacienților cu stenoze arteriale simptomatice strânse care ar putea beneficia de endarterectomie sau angioplastie. Imagistica neinvazivă prin ecografie Doppler color a arterelor extracraniene şi intracraniene, angiografia CT (CTA) sau angiografia RM cu substanță de contrast (ARM-C) sunt disponibile. Aceste investigații sunt relativ lipsite de riscuri, pe când angiografia intraarterială are un risc de 1-3% de a produce AVC la pacienții cu leziuni carotidiene simptomatice [168, 169]. Angiografia cu substracție digitală (DSA) poate fi necesară în anumite circumstanțe, de exemplu atunci când alte teste au fost neconcludente. Ecografia carotidiană, ARM şi CTA vizualizează stenoza carotidiană. Sintezele articolelor din literatură şi meta-analizele informațiilor individuale ale pacienților au indicat că ARM cu substanță de contrast (ARM-C) este cel mai sensibil şi mai specific test imagistic non-invaziv pentru stenoza arterelor carotide, urmat îndeaproape de ecografia Doppler şi CTA; ARM fără substanță de contrast fiind cea mai puțin concludentă [170, 171].

Anumite date sugerează că AIT vertebro-bazilar şi AVC minor sunt asociate cu un risc înalt de AVC recurent [172]. Diagnosticul prin ecografie a vaselor vertebrale extracraniane este util, dar ecografia intracraniană a sistemului vertebro-bazilar poate da rezultate false datorită specificității scăzute. Puține date sugerează faptul că ARM cu substanță de contrast şi CTA oferă imagini mai bune ale arterelor vertebrale intracraniene şi ale arterei bazilare în mod non-invaziv [173].

Spre deosebire de alte teste imagistice, ecografia este rapidă, non-invazivă şi poate fi efectuată folosind aparate portabile. De aceea este aplicabilă la pacienții care nu pot coopera pentru ARM sau CTA [158]. Totuşi, numai examinările Doppler oferă de obicei informații limitate, sunt dependente de investigator şi necesită operatori experimentați, dar permit măsurători repetate la patul bolnavului.

Ecografia Doppler transcraniană (TCD) este utilă în diagnosticul anomaliilor arterelor cerebrale mari de la baza creierului. Totuşi între 7 şi 20% dintre pacienții cu AVC acut, mai ales cei în vârstă şi cei din anumite grupuri etnice nu au o fereastră acustică adecvată [174, 175]. Această problemă poate fi redusă considerabil prin folosirea agenților ecografici de contrast, care permit, de asemenea, şi studii de perfuzie în faza acută [176-178], dar şi monitorizarea continuă a răspunsurilor hemodinamice cerebrale [179].

Combinarea tehnicilor imagistice cerebrale şi ARM dă rezultate excelente similare cu DSA [180]. Reactivitatea cerebrală şi autoreglarea cerebrală sunt afectate la pacienții cu boală ocluzivă arterială extracerebrală (mai ales stenoza şi ocluzia carotidiană) şi cu perfuzie colaterală deficitară, aceşti pacienți având astfel un risc crescut de AVC recurent [181, 182]. TCD este singura tehnică ce detectează embolii circulanți intracranieni [183], foarte frecvenți la pacienții cu boală a arterelor mari. La pacienții cu stenoză carotidiană simptomatică sunt un predictor independent puternic al AVC recurent precoce şi AIT [184] şi au fost folosiți ca marker surogat de evaluare a medicamentelor antiagregante [185]. Examinarea TCD cu microbule poate fi folosită pentru identificarea şuntului dreapta-stânga, frecvent întâlnit la pacienții cu foramen ovale patent (FOP) [186].

Imagistica cerebrală în cazul pacienților cu AIT, AVC minor şi AVC cu remisiune spontană

Pacienții care se prezintă cu AIT au risc ridicat de AVC recurent precoce (până la 10% în primele 48 de ore) [187]. De aceea ei necesită diagnosticul clinic urgent pentru a trata afecțiunile generale asociate, pentru modificarea factorilor de risc activi şi pentru identificarea cauzelor specifice tratabile, în special stenoza arterială şi alte surse de embolie. Imagistica vasculară este o prioritate la aceşti pacienți cu AIT sau AVC minor, mai mult decât la cei cu AVC major la care chirurgia nu va fi benefică pe termen scurt. Tratamentul de prevenție imediat va reduce riscul de AVC, dizabilitate şi deces [86, 188]. Sisteme simple de scoruri clinice pot fi folosite pentru identificarea pacienților cu risc înalt [187]. Pacienții cu AVC minor şi recuperare clinică spontană rapidă au, de asemenea, risc înalt de AVC recurent [58].

Pacienți cu patologii cerebrale foarte variate se pot prezenta cu deficite neurologice tranzitorii nediferențiabile de AIT. CT detectează cu încredere unele dintre aceste patologii (de exemplu, hemoragia intracerebrală, hematomul subdural, tumorile) [130], dar altele (precum scleroza multiplă, encefalita, leziunile cerebrale hipoxice etc.) sunt mai bine identificate prin IRM; altele (precum perturbările metabolice acute) nu sunt deloc vizibile. Hemoragia intracraniană este o cauză rară de AIT.

Între 20-50% dintre pacienții cu AIT-uri pot avea leziuni ischemice acute pe DWI [145, 189, 190]. Aceşti pacienți au risc crescut de recurență precoce a AVC [190]. Totuşi, în prezent nu există dovezi că DWI anticipează mai bine riscul de AVC decât scorurile clinice de risc [191]. Riscul de AVC recurent este, de asemenea, crescut la pacienții cu AIT şi cu un infarct vizibil pe CT [192].

Capacitatea DWI de a identifica leziuni ischemice de dimensiuni foarte mici poate fi deosebit de utilă în cazul pacienților care se prezintă tardiv la medic sau la pacienții cu AVC minor la care diagnosticul clinic poate fi dificil [131]. IRM cu secvențe T2* este singura metodă de încredere pentru identificarea hemoragiilor după faza acută, atunci când sângele nu mai este vizibil pe CT [144].

Alte teste diagnostice:

Recomandări:

- **În cazul pacienților cu AVC acut şi AIT se recomandă evaluare clinică rapidă, inclusiv parametrii fiziologici şi analizele sanguine de rutină (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă o serie de analize de laborator pentru toți pacienții cu AVC şi AIT (Tabelul 3, Tabelul 5).**
- **Se recomandă ca pentru toți pacienții cu AVC acut şi AIT să se efectueze o ECG cu 12 derivații. În plus înregistrarea continuă ECG se recomandă pentru pacienții cu AVC ischemic şi AIT (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă ca pentru pacienții cu AVC şi AIT consultați după depăşirea fazei acute să se efectueze monitorizare ECG Holter pentru 24 de ore, atunci când se suspectează aritmii şi nu se descoperă alte cauze de AVC (Clasa I, Nivel A).**
- **Ecocardiografia se recomandă la pacienți selecționați (Clasa III, Nivel B).**

Evaluarea cardiacă:

Anomalile cardiace şi ECG sunt frecvente la pacienții cu AVC acut [193]. Mai ales prelungirea intervalului QTc, subdenivelarea ST şi inversarea undei T sunt prevalente la pacienții cu AVC schemic acut, în special în cazul afectării cortexului insular [194, 195]. De aceea la toți pacienții cu AVC acut şi AIT trebuie să se efectueze o ECG cu 12 derivații.

Monitorizarea cardiacă trebuie să fie efectuată de rutină după un eveniment cerebrovascular acut pentru a detecta aritmii cardiace grave. Este neclar

dacă înregistrarea continuă ECG la patul bolnavului este echivalentă cu monitorizarea Holter pentru detectarea fibrilației atriale (FA) la pacienții cu AVC acut. Monitorizarea Holter este superioară ECG de rutină pentru detectarea FA la pacienții la care se suspectează AVC tromboembolic şi care sunt în ritm sinusal [196]; totuşi, ECG seriate cu 12 derivații ar putea fi suficiente pentru detectarea FA nou instalate într-o unitate de urgențe neurovasculare [197]. O sinteză sistematică recentă a demonstrat că FA nou instalată a fost detectată prin monitorizare Holter ECG la 4,6% dintre pacienții cu AVC ischemic sau AIT recente, indiferent de aspectul ECG de bază şi de examinarea clinică [198]. Durata extinsă a monitorizării, înregistrarea de lungă durată şi monitorizarea Holter doar a pacienților cu AVC nonlacunar pot îmbunătăți ratele de detecție [199].

Ecocardiografia poate detecta multe cauze potențiale de AVC [200], dar există controverse cu privire la indicația şi la tipul de ecografie pentru pacienții cu AVC şi AIT. S-a susținut că ecografia trans-esofagiană (ETE) este superioară ecografiei trans-toracice (ETT) pentru detectarea potențialelor surse cardiace de embolie [201], indiferent de vârstă [202].

Ecografia este îndeosebi recomandată la pacienții cu:

- dovezi de boală cardiacă la anamneză, la examinarea clinică sau pe ECG;
- suspiciune de sursă cardiacă de embolie (de exemplu, infarcte în teritorii cerebrale multiple sau în teritorii arteriale sistemice);
- suspiciune de boală aortică;
- suspiciune de embolie paradoxală;
- atunci când nu se poate identifica o altă cauză de AVC.

ETT este suficientă pentru identificarea trombilor murali mai ales situați la nivelul apexului ventriculului stâng; această tehnică are >90% sensibilitate şi specificitate pentru trombii ventriculari după infarctul miocardic [203]. ETE este superioară pentru evaluarea arcului aortic, atriului stâng şi septului interatrial [200]. Permite, de asemenea, stratificarea riscului de evenimente tromboembolice ulterioare la pacienții cu FA [204].

Rolul CT şi IRM cardiace în detectarea surselor de embolie la pacienții cu AVC nu a fost evaluat sistematic.

Analize de laborator:

Analizele de laborator care sunt necesare la internarea în urgență sunt înscrise în Tabelul 3. Testele ulterioare depind de tipul de AVC şi de etiologia suspectată (Tabelul 5).

PREVENȚIA PRIMARĂ

Scopul prevenției primare este de a reduce riscul de AVC la persoanele asimptomatice. Riscul relativ (RR), riscul absolut (RA), raportul cotelor (odds ratio – OR), numărul necesar a fi tratat (NNT) pentru a evita un eveniment vascular major pe an şi numărul necesar a fi tratat pentru a cauza o complicație majoră pe an (numbers needed to harm – NNH) pentru fiecare intervenție se regăsesc in Tabelele 6-8.

Managementul factorilor de risc vascular

Recomandări:

- **Tensiunea arterială ar trebui verificată regulat. Se recomandă ca hipertensiunea arterială să fie tratată prin modificarea stilului de viață şi terapie medicamentoasă individualizată (Clasa I, Nivel A) având ca țintă niveluri de 120/80 mmHg (Clasa IV, GCP). Pentru pacienții prehipertensivi (120-139/80-90 mmHg), cu insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, diabet sau insuficiență renală cronică este indicată medicația antihipertensivă (Clasa I, Nivel A)**
- **Glicemia trebuie verificată cu regularitate. Se recomandă ca diabetul să fie tratat prin modificarea stilului de viață şi terapie medicamentoasă individualizată (Clasa IV, Nivel C). La pacienții diabetici, tensiunea arterială ridicată trebuie intensiv tratată (Clasa I, Nivel A) având ca țintă niveluri sub 130/80 mm Hg (Clasa IV, Nivel C). Atunci când este posibil, tratamentul ar trebui să includă un inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei sau un antagonist de receptori ai angiotensinei (Clasa I, Nivel A).**
- **Colesterolul sanguin trebuie verificat cu regularitate. Se recomandă tratarea hipercolesterolemiei (LDL>150 mg/dl [3,9 mmol/l]) prin modificarea stilului de viață (Clasa IV, Nivel C) şi o statină (Clasa I, Nivel A).**

- **Se recomandă descurajarea fumatului (Clasa III, Nivel B).**
- **Se recomandă descurajarea consumului cronic de alcool în cantităţi mari (Clasa III, Nivel B).**
- **Se recomandă activitatea fizică regulată (Clasa III, Nivel B).**
- **Se recomandă o dietă cu conţinut scăzut de sare şi grăsimi saturate şi bogată în fructe, legume şi fibre (Clasa III, Nivel B).**
- **Se recomandă scăderea ponderală pentru persoanele cu index de masă corporală ridicat (Clasa III, Nivel B).**
- **Nu se recomandă suplimentele vitaminice antioxidante (Clasa I, Nivel A).**
- **Terapia de substituţie hormonală nu se recomandă pentru prevenţia primară a accidentului vascular cerebral (Clasa I, Nivel A).**

Un stil de viaţă sănătos, constând din: abstinenţa de la fumat, index de masă corporală la limita de jos a valorilor normale, consum moderat de alcool, activitate fizică regulată şi alimentaţie sănătoasă se asociază cu o reducere a accidentelor vasculare cerebrale ischemice (RR 0,29; 95% CI 0,14-0,63) [205].

Hipertensiunea arterială

O tensiune arterială (TA) ridicată (>120/80 mm Hg) este un important factor de risc pentru mortalitatea vasculară şi generală fără dovada vreunei valori-prag [206]. Scăderea TA reduce substanţial riscurile de accident vascular şi coronar, în funcţie de magnitudinea scăderii [207-209]. TA ar trebui scăzută la 140/85 mm Hg sau sub aceste valori [210]; tratamentul antihipertensiv trebuie să fie mai agresiv la pacienţii diabetici (vezi mai jos) [211]. Frecvent este necesară o combinaţie de două sau mai multe medicamente antihipertensive pentru a atinge această ţintă.

Majoritatea studiilor care compară medicamente diferite nu sugerează că o anumită clasă ar fi superioară [207, 208, 212]. Totuşi, studiul LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) a arătat că losartanul a fost superior atenololului la pacienţii hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă (NNT pentru a preveni AVC = 270) [213, 214]. Similar, studiul ALLHAT (Antihypertensive and Lipid –Lowering treatment to prevent Heart Attack) a arătat că clortalidona a fost mai eficientă decât amlodipina şi lisinoprilul [215].

Beta-blocantele pot fi în continuare considerate o opţiune pentru tratamentul iniţial şi ulterior al hipertensiunii arteriale [210]. La persoanele vârstnice, controlul hipetensiunii sistolice izolate (tensiune arterială sistolică > 140 mm Hg şi tensiune arterială diastolică < 90 mm Hg) este benefic [208, 216].

Diabetul zaharat

Nu există dovezi că îmbunătăţirea controlului glicemic scade numărul accidentelor vasculare cerebrale [217]. La pacienţii diabetici tensiunea arterială trebuie scăzută sub 130/80 mm Hg [211]. Tratamentul cu statine reduce riscul de evenimente majore cardiovasculare, inclusiv AVC [218-220].

Hiperlipidemia

Într-o sinteză a 26 de studii cu statine (95.000 de pacienţi), incidenţa AVC a fost redusă de la 3,4% la 2,7% [221]. Aceasta s-a datorat în principal unei reduceri a AVC non-fatal, de la 2,7% la 2,1%. Trecerea în revistă a inclus studiul Heart Protection Study care a fost parţial un studiu de prevenţie secundară [222]; acest studiu a demonstrat un risc suplimentar de miopatie de 1 la 10.000 de pacienţi trataţi pe an [222]. Nu există date care să sugereze că statinele previn AVC la pacienţii cu LDL-colesterol sub 150 mg/dl (3,9 mmol/l).

Fumatul

Studiile observaţionale au arătat că fumatul de ţigarete este un factor indepenedent de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic [223] atât la femei cât şi la bărbaţi [224-228]. Dacă unul dintre soţi fumează, aceasta se poate asocia cu un risc crescut de AVC pentru partener [229]. O meta-analiză a 22 de studii arată că fumatul dublează riscul de AVC ischemic [230]. Persoanele care opresc fumatul îşi scad riscul cu 50% [225]. Transformarea locurilor de muncă în spaţii în care nu se fumează ar aduce beneficii considerabile din punct de vedere economic şi al sănătăţii [231].

Consumul de alcool

Consumul masiv de alcool (>60g/zi) creşte riscul de AVC ischemic (RR 1,69; 95% CI 1,34-2,15) şi AVC hemoragic (RR 2,18; 95% CI 1,48-3,2). Din contră,

consumul uşor (<12 g/zi) este asociat cu o reducere a tuturor AVC-urilor (RR 0,83; 95% CI 0,75-0,91) şi AVC ischemic (RR 0,80; 95% CI 0,67-0,96) şi consumul moderat (12-24 g/zi) cu o reducere a AVC ischemic (RR 0,72; 95% CI 0,57-0,91) [232]. Consumul de vin roşu este asociat cu riscul cel mai scăzut comparativ cu alte băuturi [233]. Creşterea tensiunii arteriale pare a fi un intermediar important în relația dintre consumul de alcool şi accidentul vascular cerebral [234].

Activitatea fizică

Într-o meta-analiză a studiilor de cohortă şi caz-control, persoanele cu activitate fizică susținută au avut un risc mai scăzut de deces sau AVC comparativ cu cei cu activitate scăzută (RR 0,73; 95% CI 0,67-0,79). Similar, persoanele cu activitate fizică moderată au risc mai scăzut de accident vascular cerebral față de cele sedentare (RR 0,80; 95% CI 0,74-0,86) [235]. Această asociere este parțial explicată de efectele benefice asupra greutății corporale, tensiunii arteriale, colesterolului seric şi toleranței la glucoză. Activitatea fizică recreativă (2-5 ore pe săptămână) a fost independent asociată cu o severitate redusă a AVC ischemic la internare şi prognostic mai bun pe termen scurt [236].

Dieta

Aportul de fructe, legume şi peşte

În studiile observaționale aportul ridicat de fructe şi legume a fost asociat cu un risc scăzut de accident vascular cerebral, comparativ cu aportul scăzut (RR 0,96 pentru fiecare creştere de 2 porții/zi; 95% CI 0,93-1,00) [237]. Riscul de accident vascular cerebral ischemic a fost mai scăzut la persoanele care consumau peşte cel puțin o dată pe lună (RR 0, 69; 95% CI 0,48-0,99) [238]. Aportul de cereale integrale a fost asociat cu o reducere a bolilor cardiovasculare (OR 0,79; 95% CI 0,73-0,85), dar nu şi a AVC [239]. Aportul alimentar de calciu din produse lactate a fost asociat cu mortalitate mai scăzută prin AVC la populația japoneză [240]. Totuşi într-un studiu ulterior nu a fost nici o asociere între aportul total de grăsimi sau colesterol şi riscul de AVC la bărbați [241].

Într-un studiu controlat randomizat la femei intervențiile la nivelul dietei nu au redus incidența evenimentelor coronare şi a AVC în ciuda scăderii cu 8,2% a aportului de grăsimi şi a unui consum crescut de legume, fructe şi cereale [242].

Masa corporală

Un indice de masă corporală crescut (BMI≥25) este asociat cu un risc crescut de AVC la bărbați [243] şi femei [244], mediat în principal de hipertensiunea arterială concomitentă şi diabet. Grăsimea abdominală este un factor de risc pentru AVC la bărbați, dar nu şi la femei [245]. Deşi scăderea ponderală reduce tensiunea arterială [246], nu scade riscul de AVC [247].

Vitaminele

Un aport scăzut de vitamina D se asociază cu un risc crescut de AVC [248], dar suplimentele de calciu cu vitamina D nu reduc riscul de AVC [249]. Suplimentele de tocoferol şi beta-caroten nu reduc AVC [250]. O meta-analiză a studiilor cu suplimentare de vitamina E a relevat că aceasta poate creşte mortalitatea atunci când este folosită în doze mari (≥400 UI/zi) [251].

Nivelurile ridicate de homocisteină sunt asociate cu un risc crescut de AVC (OR 1,19; 95% CI 1,05-1,31) [252]. De când US Food and Drug Administration a cerut îmbogățirea cu acid folic a produselor cerealiere îmbogățite a apărut o scădere a mortalității prin AVC față de țările în care nu se practică această [253]. O meta-analiză a conchis că suplimentarea cu acid folic poate reduce riscul de AVC (RR 0,82; 95% CI 0,68-1,00) [254]; beneficiul a fost cel mai mare în studiile cu durată mare a tratamentului sau efecte mai mari de scădere a homocisteinei şi în țările în care cerealele nu erau îmbogățite.

Terapia de substituție hormonală post-menopauză

Ratele AVC cresc rapid la femei după menopauză. Totuşi într-o analiză bazată pe urmărirea timp de 16 ani a 59.337 de femei post-menopauză, participând în studiul Nurses' Health Study, a apărut doar o asociere slabă între AVC şi substituția estrogenică [255]. După studiul HERS II, substituția hormonală la femeile sănătoase este asociată cu un risc crescut de AVC ischemic [256]. O recenzie Cochrane [257] a evidențiat că terapia de substituție hormonală este asociată cu un risc crescut de AVC (RR 1,44; 95% CI 1,10-1,89). O analiză secundară a studiului controlat randomizat Women's Health Initiative sugerează că riscul de AVC este crescut de terapia de substituție

hormonală doar la femeile cu terapie de lungă durată (>5 ani; RR 1,32; 95% CI 1,12-1,56) [258, 259].

Terapia antitrombotică

Recomandări:

- **Aspirina în doză mică se recomandă la femeile peste 45 de ani care nu au risc crescut de hemoragie intracerebrală şi care au toleranţă gastrointestinală bună; totuşi efectul este foarte mic (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă să se ia în considerare aspirina în doză mică la bărbaţi pentru prevenţia primară a infarctului miocardic; totuşi nu reduce riscul de AVC ischemic (Clasa I, Nivel A).**
- **Agenţii antiplachetari, alţii decât aspirina, nu se recomandă în prevenţia primară a AVC (Clasa IV, GCP).**
- **Aspirina poate fi recomandată pentru pacienţii cu fibrilaţie atrială nonvalvulară, care sunt mai tineri de 65 de ani şi fără factori de risc vascular (Clasa I, Nivel A).**
- **Dacă nu există contraindicaţie se recomandă fie aspirina, fie un anticoagulant oral (raport internaţional normalizat [INR] 2,0-3,0) pentru pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară în vârstă de 65-75 de ani şi fără factori de risc vascular (Clasa I, Nivel A).**
- **Dacă nu există contraindicaţie se recomandă un anticoagulant oral (INR 2,0-3,0) pentru pacienţii cu fibrilaţie atrială nonvalvulară în vârstă de >75 de ani sau mai tineri şi cu factori de risc ca hipertensiunea arterială, disfuncţie ventriculară stângă sau diabet zaharat (Clasa I, Nivel A)**
- **Se recomandă aspirina pentru pacienţii cu fibrilaţie atrială la care nu se pot administra anticoagulante orale (Clasa I, Nivel A)**
- **Se recomandă ca pacienţii cu fibrilaţie atrială care au proteze valvulare cardiace mecanice să primească terapie anticoagulantă pe termen lung cu un INR ţintă bazat pe tipul de proteză, dar nu mai mic de 2-3 (Clasa II, Nivel B).**
- **Aspirina în doză mică se recomandă pentru pacienţii cu stenoză asimptomatică de arteră carotidă internă (ACI) >50% pentru reducerea riscului de evenimente vasculare (Clasa II, Nivel B).**

Persoanele cu risc scăzut

Şase studii mari randomizate au evaluat beneficiile aspirinei în prevenţia primară a evenimentelor cardiovasculare (CV) la bărbaţi şi femei (47.293 în grupul de tratament cu aspirină, 45.580 în grupul de control) cu o vârstă medie de 64,4 ani [260-265]. Aspirina a redus evenimentele coronariene şi cardiovasculare, dar nu AVC, mortalitatea cardiovasculară sau mortalitatea de toate cauzele [266]. La femei aspirina a redus AVC (OR 0,83; 95% CI 0,7-0,97) şi AVC ischemic (OR 0,76; 95% CI 0,63-0,93) [267]. Într-un studiu separat la 39.876 de femei sănătoase în vârstă de 45 de ani şi peste, aspirina a redus AVC (RR 0,83; 95% CI 0,69-0,99) şi AVC ischemic (RR 0,76; 95% CI 0,63-0,93) şi a dus la o creştere nesemnificativă a AVC hemoragic pe o perioadă de 10 ani; nu a redus riscul de infarct miocardic fatal şi nonfatal sau deces de cauză cardiovasculară [268]. Nu există date disponibile la ora actuală despre folosirea altor agenţi antiplachetari în prevenţia primară la subiecţii cu risc scăzut.

Persoanele cu factori de risc vascular

O sinteză a studiilor clinice randomizate, comparând agenţii antitrombotici cu placebo la pacienţi cu hipertensiune arterială şi fără antcedente cardiovasculare, a arătat că aspirina nu a redus riscul de AVC sau riscul total de evenimente cardiovasculare [267]. În studiul CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) combinaţia de aspirină şi clopidogrel a fost mai puţin eficientă decât aspirina singură la subgrupul de pacienţi cu multipli factori de risc vascular, dar fără evenimente ischemice [269].

Ateroscleroza arterelor mari

Pacienţii cu boală arterială aterosclerotică au un risc crescut de infarct miocardic, AVC şi deces de cauză cardiovasculară. Aspirina reduce riscul de infarct miocardic la pacienţii cu boală carotidiană asimptomatică [270] şi reduce riscul de AVC după chirurgia carotidiană [271].

Fibrilaţia atrială

FA este un puternic factor de risc independent pentru AVC. O meta-analiză a studiilor randomizate

cu cel puțin 3 luni de urmărire a arătat că agenții antiagreganți plachetari au redus AVC (RR 0,78; 95% CI 0,65-0,94) la pacienții cu FA nonvalvulară [272]. Warfarina (INR țintă 2,0-3,0) este mai eficientă decât aspirina în reducerea AVC (RR 0,36; 95% CI 0,26-0,51) [272]. Deoarece riscul de AVC la persoanele cu FA variază considerabil, trebuie folosită stratificarea riscului pentru a determina dacă pacienții trebuie să primească anticoagulante orale, aspirină sau nimic [14]. Anticoagularea orală este mai eficientă la pacienții cu FA care au unul sau mai mulți factori de risc vascular, cum ar fi antecedente de embolie sistemică, vârsta peste 75 de ani, hipertensiune arterială sau disfuncția ventriculului stâng [14].

În meta-analiza descrisă mai sus, creşterea absolută a riscului de hemoragie extracraniană majoră a fost mai mică decât reducerea absolută a riscului de AVC [272]. Studiile WASPO (Warfarin vs. Aspirin for AVC Prevention in Octogenarians) [273] şi BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) [274] au arătat că warfarina este sigură şi eficientă la persoanele în vârstă. Studiul ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) a arătat că aspirina în combinație cu clopidogrel a fost mai puțin eficientă decât warfarina şi a avut o rată similară de hemoragii [275].

Pacienților cu proteze valvulare cardiace, cu sau fără fibrilație atrială, trebuie să li se administreze terapie anticoagulantă pe termen lung cu un INR țintă în funcție de tipul de proteză (valve bioprostetice: INR 2,0-3,0; valve mecanice: INR 3,0-4,0) [276].

Chirurgia carotidiană şi angioplastia

Recomandări:

- **Chirurgia carotidiană nu se recomandă pentru persoanele asimptomatice cu stenoză carotidiană semnificativă (NASCET 60-99%), cu excepția celor cu risc mare de AVC (Clasa I, Nivel C).**
- **Angioplastia carotidiană, cu sau fără stent, nu se recomandă pentru pacienții cu stenoză carotidiană asimptomatică (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă ca pacienților să li se administreze aspirină înainte şi după chirurgie (Clasa I, Nivel A).**

Studiile de chirurgie carotidiană pentru stenoza carotidiană asimptomatică au conchis că, deşi chirurgia reduce incidența AVC ipsilateral (RR 0,47-0,54) şi a tuturor AVC, beneficiul absolut este mic (aproximativ 1% pe an) [277-279], pe când rata de AVC sau deces perioperator este 3%. Tratamentul medical este cea mai potrivită opțiune pentru majoritatea persoanelor asimptomatice; numai centrele cu o rată a complicațiilor perioperatorii de 3% sau mai puțin ar trebui să îşi pună problema chirurgiei. Pacienții cu un risc înalt de AVC (bărbați cu stenoză mai mare de 80% şi o speranță de viață de peste 5 ani) pot avea un oarecare beneficiu după chirurgie în centre adecvate [277, 279]. Toate stenozele sunt clasificate după metoda NASCET (stenoza distală) [280].

Endarterectomia carotidiană (EAC) este eficientă la pacienții mai tineri şi posibil şi la cei mai în vârstă, dar nu pare a fi benefică pentru femei [277]. Pacienții cu ocluzie de arteră carotidă internă contralaterală arterei carotide operate nu au beneficiu al EAC [281, 282]. Riscul de AVC ipsilateral creşte cu gradul stenozei [281, 283]; EAC pare să fie eficientă indiferent de gradul stenozei ipsilaterale între 60-99% [277]. EAC nu este benefică pentru pacienții asimptomatici care au o speranță de viață de sub 5 ani. Aspirina nu trebuie oprită la pacienții care sunt tratați prin chirugie carotidiană [284]. Pacienții trebuie să fie urmăriți postoperator de medicul care i-a trimis serviciului de chirurgie vasculară. Nu există date din studii clinice randomizate cu privire la beneficiile şi riscurile angioplastiei carotidiene, față de EAC, la pacienții asimptomatici [285].

PREVENȚIA SECUNDARĂ

Managementul optim al factorilor de risc vascular

Recomandări:

- **Se recomandă ca tensiunea arterială să fie verificată cu regularitate. Scăderea tensiunii arteriale se recomandă după faza acută, inclusiv la pacienții cu tensiune arterială normală (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă ca glicemia să fie verificată cu regularitate. Se recomandă ca diabetul să fie controlat prin modificarea stilului de viață şi terapie farmacologică individualizată (Clasa IV, GCP).**
- **După AVC la pacienții cu diabet de tip II care nu necesită insulină se recomandă**

tratamentul cu pioglitazonă (Clasa III, Nivel B).

- **La persoanele cu AVC non-cardioembolic se recomandă terapia cu statine (Clasa I, Nivel A)**
- **Se recomandă descurajarea fumatului (Clasa III, Nivel C)**
- **Se recomandă descurajarea consumului masiv de alcool (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă activitatea fizică regulată (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă dieta săracă în sare şi grăsimi saturate şi bogată în fructe, legume şi fibre (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă scăderea ponderală pentru persoanele cu un index de masă corporală ridicat (Clasa IV, Nivel C).**
- **Nu se recomandă suplimentele vitaminice antioxidante (Clasa I, Nivel A).**
- **Terapia de substituție hormonală nu se recomandă pentru prevenția secundară a AVC (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă tratarea tulburărilor respiratorii ale somnului, cum a fi apneea obstructivă de somn prin respirație cu presiune pozitivă continuă (CPAP) (Clasa III, Nivel GCP)**
- **Se recomandă ca închiderea endovasculară a FOP să fie luată în considerare la pacienții cu AVC criptogenic şi FOP cu risc înalt (Clasa IV, GCP).**

Hipertensiunea arterială

O meta-analiză a şapte studii clinice controlate randomizate a arătat că medicamentele antihipertensive au scăzut recurența AVC după AVC sau AIT (RR 0,76; 95% CI 0,63-0,92) [286]. Această analiză a inclus studiile PATS (indapamidă, un diuretic), HOPE (ramipril) şi PROGRESS (perindopril cu sau fără indapamidă) [287-290]. Reducerea riscului de AVC apare indiferent de tensiunea arterială şi de tipul de AVC [290]. Deci TA trebuie redusă şi monitorizată pe termen nelimitat după AVC sau AIT.

Nivelul țintă absolut al reducerii TA nu este bine stabilit şi trebuie individualizat, dar beneficiul a fost asociat cu o reducere medie a TA de aproximativ 10/5 mm Hg şi nivelurile normale TA au fost definite ca <120/80 mm Hg [291]. Totuşi, tensiunea arterială nu trebuie scăzută intensiv la pacienții cu suspiciune de AVC hemodinamic sau la cei cu stenoză carotidiană bilaterală. Antagonistul de receptori ai angiotensinei eprosartan poate fi mai eficient decât blocantul de canale de calciu nitrendipină [292].

Diabetul zaharat

Studiul prospectiv dublu-orb PROactive a randomizat 5238 de pacienți cu diabet de tip II şi istoric de boală macrovasculară în grupul de tratament cu pioglitazonă sau placebo. La pacienții cu AVC în antecedente (n=486 în grupul cu pioglitazonă, n=498 în grupul placebo) a fost o tendință către beneficiu cu pioglitazonă în ceea ce priveşte riscul combinat de deces şi evenimente vasculare majore (HR 0,78; 95% CI 0,60-1,02; P=0,067). Într-o analiză secundară, pioglitazona a redus AVC fatal şi non-fatal (HR 0,53; 95% CI 0,34-0,85; P=0,0085) şi decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non-fatal sau AVC non-fatal (HR 0,72; 95% CI 0,52-1,00; P=0,0467) [293].

Hiperlipidemia

În studiul SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) terapia cu statine respectiv atorvastatină a redus recurența AVC (HR 0,84; 95% CI 0,71-0,99) [294], în timp ce în studiul Heart Protection Study simvastatina a redus evenimentele vasculare la pacienții cu antecedente de AVC şi a redus AVC la pacienții cu alte boli vasculare (RR 0,76) [222]. Nici unul dintre studii nu a analizat eficiența în funcție de subtipul de AVC şi SPARCL nu a inclus pacienții cu AVC presupus cardioembolic [222, 294]. Riscul de AVC hemoragic a fost uşor crescut în ambele studii [222, 294]. Reducerea absolută a riscului atinsă cu terapia cu statine este scăzută (NNT 112-143 pe un an). Oprirea tratamentului cu statine în faza acută a AVC poate fi asociată cu un risc crescut de deces sau dependență [295].

Fumatul

Nu există date specifice în prevenția secundară. Vezi prevenția primară.

Dieta

Supraponderalitatea

Nu există date specifice pentru prevenția secundară. Vezi prevenția primară. Scăderea ponderală poate fi benefică după AVC întrucât scade tensiunea arterială [246].

Vitaminele

Beta-carotenul a crescut riscul de deces cardiovascular într-o meta-analiză a studiilor de prevenție primară şi secundară (RR 1,10; 95% CI 1,03-1,17) [296]. Suplimentarea cu vitamină E nu previne evenimentele cardiovasculare [297]. Suplimentele antioxidante liposolubile pot creşte mortalitatea [298]. Vitaminele care scad homocisteina (folat, B12, B6) nu par a reduce recurența AVC şi pot creşte evenimentele vasculare [299-302], dar sunt în curs studii suplimentare [303].

Tulburările respiratorii în timpul somnului

Tulburările respiratorii în timpul somnului reprezintă atât un factor de risc, cât şi o consecință a AVC şi se asociază cu prognostic mai prost pe termen lung şi mortalitate crescută a AVC pe termen lung [304]. Peste 50% dintre pacienții cu AVC au tulburări respiratorii în timpul somnului, majoritatea sub forma apneei obstructive de somn (AOS). Aceasta se poate ameliora spontan după un AVC, dar poate necesita tratament. Presiunea respiratorie pozitivă continuă este tratamentul de elecție pentru AOS. Oxigenul şi alte forme de ventilație pot fi utile în alte forme (de exemplu centrale) de tulburări respiratorii ale somnului.

Foramen ovale patent

Prezentările de cazuri şi studiile caz-control au indicat o asociere între prezența FOP şi AVC criptogenic atât la pacienții tineri, cât şi la cei în vârstă [305, 306]. Două studii populaționale au dat indicații similare, dar nu au confirmat o asociere semnificativă [307, 308]. La pacienții numai cu FOP riscul total de recurență este scăzut. Totuşi, dacă FOP se asociază cu un anevrism de sept interatrial, o valvă Eustache, o rețea Chiari sau la pacienții care au suferit mai mult de un AVC, riscul de recurență poate fi substanțial [309]. Închiderea endovasculară a FOP cu sau fără anevrism septal este fezabilă la aceşti pacienți [310] şi poate scădea riscul de AVC recurent comparativ cu tratamentul medical [311]; totuşi, studiile randomizate controlate încă lipsesc.

Terapia de substituție estrogenică post-menopauză

Terapia de substituție hormonală nu protejează împotriva evenimentelor vasculare şi poate creşte severitatea AVC [312].

Terapia antitrombotică

Recomandări:

- **Se recomandă ca pacienții să primească terapie antitrombotică (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă ca pacienții care nu necesită anticoagulare să primească terapie antiplachetară (Clasa I, Nivel A). Acolo unde este posibil trebuie administrate combinația aspirină – dipiridamol sau clopidogrel singur. Alternativ pot fi folosite aspirina singură sau triflusal singur (Clasa I, Nivel A).**
- **Combinația aspirină – clopidogrel nu se recomandă la pacienții cu AVC ischemic recent, cu excepția pacienților cu indicații specifice (de exemplu, angină instabilă sau infarct miocardic non-Q sau stentare recentă); tratamentul trebuie administrat până la 9 luni după eveniment (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă ca pacienții care au un AVC sub tratament antiplachetar să fie reevaluați pentru patofiziologie şi factori de risc (Clasa IV, GCP).**
- **Anticoagularea orală (INR=2,0-3,0) se recomandă după AVC ischemic asociat cu fibrilația atrială (Clasa I, Nivel A). Anticoagularea orală nu se recomandă la pacienții care asociază comorbidități, ca de exemplu căderi, complianță scăzută, epilepsie necontrolată sau hemoragie gastrointestinală (Clasa III, Nivel C). Vârsta înaintată nu reprezintă o contraindicație pentru anticoagularea orală (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă ca pacienții cu AVC cardioemblic nelegat de FA să primească terapie anticoagulantă (INR 2,0-3,0) dacă riscul de recurență este ridicat (Clasa III, Nivel C).**
- **Se recomandă ca anticoagularea să nu fie folosită după AVC ischemic noncardioembolic, cu excepția anumitor situații specifice ca de exemplu ateroame aortice, anevrisme fusiforme de arteră bazilară, disecție de arteră cervicală sau PFO în prezența trombozei venoase profunde (TVP) dovedite sau anevrismului de sept atrial (Clasa IV, GCP).**
- **Dacă anticoagularea orală este contraindicată se recomandă administrarea combinației aspirină în doză mică – dipiridamol (Clasa IV, GCP).**

Terapia antiplachetară

Terapia antiplachetară reduce evenimentele vasculare inclusiv infarctul miocardic non-fatal, AVC non-fatal şi decesul de cauză vasculară la pacienții cu antecedente de AVC sau AIT (RR 0,78; 95% CI 0,76-0,80) [313].

Aspirina

Aspirina reduce recurențele indiferent de doză (50-1300 mg/zi) [314-317], deşi dozele mari (>150 mg/zi) cresc efectele secundare. La pacienții cu ateroscleroză intracraniană simptomatică, aspirina este la fel de eficientă ca anticoagularea orală şi are mai puține complicații [318].

Clopidogrel

Clopidogrel este puțin mai eficient decât aspirina în prevenirea evenimentelor vasculare (RR 0,91; 95% CI 0,84-0,97) [319]. Poate fi mai eficient la pacienții cu risc ridicat (de exemplu, cei cu antecedente de AVC, boală arterială periferică, boală coronariană simptomatică sau diabet) [269].

Dipiridamol

Dipiridamolul reduce recurența AVC cu eficiență similară cu aspirina [320].

Triflusal

Triflusal reduce recurența AVC cu eficiență similară cu aspirina, dar cu mai puține efecte secundare [321].

Dipiridamol plus aspirină

Combinația de aspirină (38-300 mg/zi) şi dipiridamol (200 mg retard de două ori pe zi) reduce riscul de deces din cauză vasculară, AVC sau IM față de aspirina singură (RR 0,82; 95% CI 0,74-0,91) [320, 322]. Dipiridamolul poate produce cefalee; incidența acesteia poate fi scăzută prin creşterea gradată a dozei [323, 324].

Clopidogrel plus aspirină

Comparativ cu clopidogrelul singur, combinația de aspirină şi clopidogrel nu a redus riscul de AVC ischemic, infarct miocardic, deces de cauză vasculară sau respitalizare [325]; în schimb, a crescut numărul hemoragiilor amenințătoare de viață sau majore. Similar, în studiul CHARISMA, combinația de aspirină şi clopidogrel nu a redus riscul de infarct miocardic, AVC sau deces de cauză cardiovasculară comparativ cu aspirina singură [269]. La pacienții care au avut un eveniment coronarian acut în ultimele 12 luni sau stentare coronariană, combinația clopidogrel şi aspirină reduce riscul de noi evenimente vasculare [326].

Anticoagularea orală

Anticoagularea orală după AVC ischemic fără cauză cardiacă nu este superioară aspirinei, dar produce mai multe hemoragii [327-329]. Anticoagularea orală (INR 2,0- 3,0) reduce riscul de AVC recurent la pacienții cu FA non-valvulară (fie ea permanentă, cronică sau paroxistică) [330] şi cu majoritatea celorlalte surse de embolii cardiace. Anticoagularea trebuie administrată pe termen lung sau pentru cel puțin 3 luni după AVC cardioembolic datorat unui infarct miocardic [331]. Momentul optim în care să se înceapă anticoagularea este controversat. După AIT sau AVC minor se poate începe imediat, dar după AVC major cu infarct semnificativ la neuroimagistică (de exemplu, mai mult de o treime din teritoriul ACM) trebuie aşteptat câteva săptămâni (de exemplu 4). Totuşi, această decizie trebuie individualizată.

La pacienții cu FA şi boală coronariană stabilă, aspirina nu trebuie asociată anticoagulării orale [332]. Anticoagularea poate fi benefică la pacienții cu aterom aortic [333], anevrisme fusiforme ale arterei bazilare [334] sau disecție cervicală [335]. Studiul în curs ARCH compară combinația clopidogrel plus aspirină cu anticoagularea orală în prevenția secundară la pacienții cu plăci aterosclerotice ale arcului aortic.

Eveniment vascular recurent în cursul tratamentului antiplachetar

Tratamentul pacienților care au un eveniment vascular recurent pe durata terapiei antiplachetare rămâne neclar. Trebuie căutate alte cauze de AVC şi mai ales la aceşti pacienți este obligatoriu controlul factorilor de risc. Trebuie luate în considerare strategii terapeutice alternative: menținerea neschimbată a tratamentului, schimbarea cu un alt medicament antiplachetar, adăugarea unui alt medicament antiplachetar sau folosirea anticoagulării orale.

Chirurgia şi angioplastia

Recomandări:

- **EAC se recomandă la pacienții cu stenoză 70-99% (Clasa I, Nivel A). EAC trebuie efectuată numai în centre cu o rată a complicațiilor perioperatorii (AVC totale şi decese) de sub 6% (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă ca EAC să fie efectuată cât mai repede posibil după ultimul eveniment ischemic, ideal până în 2 săptămâni (Clasa II, Nivel B).**
- **Se recomandă ca EAC să fie indicată anumitor pacienți cu stenoză de 50-69%; bărbații cu simptome emisferice foarte recente au cele mai mari şanse de beneficiu (Clasa III, Nivel C). EAC pentru stenoză de 50-69% trebuie efectuată doar în centre cu o rată a complicațiilor perioperatorii (AVC totale şi decese) de sub 3% (Clasa I, Nivel A).**
- **EAC nu se recomandă pentru pacienții cu stenoză de sub 50% (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă ca pacienții să primească tratament antiplachetar atât înainte, cât şi după chirurgie (Clasa I, Nivel A).**
- **Angioplastia carotidiană transluminală percutană şi/sau stentarea (CAS) sunt recomandate la pacienți selecționați (Clasa I, Nivel A). Trebuie să fie restrânse la următoarele subgrupe de pacienți cu stenoză carotidiană severă simptomatică: cei care au contraindicații ale EAC, stenoză într-o zonă inaccesbilă chirurgical, restenoză după CEA inițială şi stenoză post-iradiere (Clasa IV, GCP). Pacienții trebuie să primească o combinație de aspirină şi clopidogrel imediat înainte şi pentru cel puțin o lună după stentare (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă ca tratamentul endovascular să fie luat în considerare la pacienții cu stenoză intracraniană simptomatică (Clasa IV, GCP).**

Endarterectomia carotidiană

Evaluarea gradului de stenoză trebuie făcută după criteriile NASCET. Deşi ECST (European Carotid Surgery Trialists) şi NASCET folosesc metode diferite de măsurare, este posibilă convertirea stenozei procentuale derivate dintr-o metodă în cealaltă [336]. EAC reduce riscul de AVC recurent dizabilitant sau deces (RR 0,52) la pacienții cu stenoză severă (70-99%) de arteră carotidă internă ipsilaterală [280, 337, 338]. Pacienții cu stenoză carotidiană ipsilaterală mai puțin severă (50-69%) ar putea, de asemenea beneficia [338]. Chirugia este potențial nocivă la pacienții cu stenoză uşoară sau moderată (<50%) [338].

EAC trebuie efectuată cât mai curând posibil (ideal până în 2 săptămâni) după ultimul eveniment cerebrovascular [339]. Procedura chirurgicală este importantă în prevenția AVC; angioplastia carotidiană cu patch poate reduce riscul ocluziei arteriale perioperatorii şi al restenozei [340]. Pacienții mai vârstnici (>75 de ani) fără insuficiențe de organ sau disfuncție cardiacă severă beneficiază în urma EAC [339]. Femeile cu stenoză severă (>70%) simptomatică trebuie să fie tratate prin EAC, pe când femeile cu stenoză mai moderată trebuie tratate medical [341]. Pacienți cu amaurosis fugax, stenoză severă şi profil de risc înalt trebuie evaluați pentru EAC; cei cu amaurosis fugax şi puțini factori de risc au rezultate mai bune cu tratament medical. Pacienții cu stenoză intracraniană uşoară până la moderată şi stenoză extracraniană severă trebuie evaluați pentru EAC.

Beneficiul EAC este mai mic la pacienții cu AVC lacunar [342]. Pacienții cu leucoaraioză au risc periopeator crescut [343]. Ocluzia ACI contralaterale nu reprezintă o contraindicație pentru EAC, dar comportă un risc perioperator mai ridicat. Beneficiul endarterectomiei este minim la pacienții cu carotida aproape ocluzată.

Angioplastia şi stentarea carotidiană

Mai multe studii au comparat SAC şi EAC în prevenția secundară a AVC (Tabelul 9) [344-347]. Totuşi, studiul SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) a inclus peste 70% pacienți asimptomatici şi de aceea nu trebuie luat în considerare în decizii asupra prevenției secundare [346]. În CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) la majoritatea pacienților din grupul de tratament endovascular s-a efectuat angioplastie şi numai 26% au fost tratați cu stent [347]. Cele mai recente 2 studii au evidențiat rezultate diferite. SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) a eşuat la limită să demonstreze non-inferioritatea SAC

comparativ cu EAC; pentru parametrul de AVC ipsilateral sau deces până la ziua 30, rata de evenimente după 1200 de pacienți era 6,8% pentru SAC şi 6,3% pentru pacienții cu EAC (diferență absolută 0,5%; 95% CI –1,9% până la +2,9%; P=0,09) [345]. Studiul francez EVA3S (Endarterectomy Versus Stenting in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis) a fost oprit prematur după includerea a 527 de pacienți din cauza problemelor de siguranță şi lipsei de eficiență. RR de AVC de orice tip sau deces după SAC comparativ cu EAC a fost 2,5 (95% CI 1.2-5.1) [344]. O meta-analiză actualizată a acestor studii a arătat un risc semnificativ mai înalt de AVC de orice tip şi deces până la 30 de zile de la SAC comparativ cu EAC (OR 1.41; 95% CI 1.07-1.87; P=0.016). Totuşi în această analiză a fost observată o heterogenitate semnificativă (P=0,035) [348]. După perioada periprocedurală au survenit câteva AVC ipsilaterale în cazul fiecărei proceduri (Tabelul 9).

Boala ocluzivă arterială intracraniană şi vertebrală
Anastomoza extracraniană-intracraniană

Anastomoza între arterele temporală superficială şi cerebrală medie nu aduce beneficii în prevenția AVC la pacienții cu stenoză sau ocluzie ACM sau ACI [349].

Stentarea stenozelor arterelor intracraniene sau vertebrale

Pacienii cu stenoze intracraniene simptomatice de ≥ 50% au risc înalt de AVC recurente, atât în circulația anterioară cât şi posterioară (12% după 1 an şi 15% după 2 ani în teritoriul arterei stenozate) [318, 350]. Stenozele severe (≥ 70%) au un risc mai ridicat decât stenozele moderate (50% până la <70%) [350]. După stentare AVC recurente sunt raportate la aproximativ 5-7% din pacienții cu stenoze moderate sau severe după un an, şi la aproximativ 8% după 2 ani [351, 352]. Totuşi incidența complicațiilor după angioplastie sau stentare poate fi până la 6% [353-355]. Nu există studii randomizate controlate care să fi evaluat angioplastia sau stentarea, sau ambele, pentru stenoza intracraniană. Mai multe studii non-randomizate au arătat fezabilitate şi siguranță acceptabilă a stentării intracraniene, dar riscul de restenozare rămâne ridicat [355, 356]. De asemenea, stentarea segmentelor extracraniene ale arterei vertebrale este fezabilă din punct de vedere tehnic cu un risc periprocedural moderat, cum s-a demonstrat de exemplu în studiul SSYLVIA; dar mai ales la originea arterei există o rată ridicată de restenozare [356].

TRATAMENTUL GENERAL AL AVC

Recomandări:

- **Monitorizarea intermitentă a stării neurologice, pulsului, tensiunii arteriale, temperaturii şi saturației în oxigen este recomandată pentru 72 de ore la pacienții cu deficite neurologice semnificative persistente (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă administrarea de oxigen dacă saturația în oxigen scade sub 95% (Clasa IV, GCP)˝.**
- **Monitorizarea regulată a echilibrului hidric şi electroliților se recomandă la pacienții cu AVC sever sau tulburări de deglutiție (Clasa IV, GCP).**
- **Serul fiziologic (0,9%) se recomandă pentru reechilibrare hidrică în primele 24 de ore după AVC (Clasa IV, GCP).**
- **Scăderea de rutină a tensiunii arteriale nu se recomandă după AVC acut (Clasa IV, GCP).**
- **Scăderea cu atenție a tensiunii arteriale se recomandă la pacienții cu valori extrem de mari ale tensiunii arteriale (>220/120 mm Hg) la măsurători repetate, sau cu insuficiență cardiacă severă, disecție de aortă sau encefalopatie hipertensivă (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă evitarea scăderii brutale a tensiunii arteriale (Clasa II, Nivel C).**
- **Se recomandă ca tensiunea arterială scăzută secundar hipovolemiei sau asociate cu deteriorare neurologică în AVC acut să fie tratată cu soluții de creştere a volemiei (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă monitorizarea glicemiei (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă tratamentul cu insulină (prin titrare), a glicemiei >180mg/dl (>10mmol/l) (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă ca hipoglicemia severă (<50 mg/dl [<2,8 mmol/l]) să fie tratată prin administrarea de dextroză intravenos sau perfuzie cu glucoză 10-20% (Clasa IV, puncte GCP).**

- **Se recomandă evaluarea pentru infecții concomitente în prezența febrei (temperatură>37,5°C) (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă tratarea febrei (temperatură >37,5°C) cu paracetamol şi asigurarea unei temperaturi adecvate a mediului ambiant (Clasa III, Nivel C).**
- **Profilaxia antibiotică nu este recomandată la pacienții imunocompetenți (Clasa II, Nivel B).**

Termenul „tratament general" se referă la strategiile terapeutice adresate stabilizării pacientului în stare critică pentru controlul problemelor sistemice care pot afecta recuperarea după AVC; managementul acestor probleme este o parte centrală a tratamentului AVC [2, 106]. Tratamentul general include îngrijiirea respiratorie şi cardiacă, controlul hidric şi metabolic, controlul tensiunii arteriale, prevenirea şi tratarea afecțiunilor cum sunt crizele convulsive, tromboembolismul venos, disfagia, pneumonia de aspirație, alte infecții, escarele şi ocazional tratarea hipertensiunii intracraniene. Totuşi, multe aspecte ale tratamentului general al AVC nu au fost adecvat evaluate în studii clinice randomizate.

Controlul activ al stării neurologice şi funcțiilor fiziologice vitale ca tensiunea arterială, pulsul, saturația în oxigen, glicemia şi temperatura reprezintă practica curentă. Starea neurologică poate fi monitorizată folosind scale neurologice validate ca NIH Stroke Scale [104] sau Scandinavian Stroke Scale [357]. Există puține dovezi directe din studii clinice randomizate care să indice cât de intensivă trebuie să fie monitorizarea, dar în studiile de unități neurovasculare [119] s-a practicat de obicei observarea periodică la minimum 4 ore interval, pentru primele 72 de ore după AVC. Studiile clinice folosind telemetria continuă [358, 359] sugerează că din monitorizarea mai intensivă continuă poate apărea un beneficiu în ceea ce privește îmbunătățirea detectării complicațiilor şi scăderea duratei de spitalizare, dar rezultatele clinice sunt neconcludente. În practică, monitorizarea mai intensivă este frecvent aplicată pentru subgrupuri de pacienți, cum sunt cei cu tulburări ale stării de conştiență, deficite neurologice progresive sau istoric de boli cardiorespiratorii. Monitorizarea strictă este, de asemenea, necesară pentru primele 24 de ore după tromboliză. Proceduri de monitorizare mai invazive, cum sunt cateterele venoase centrale sau monitorizarea presiunii intracraniene, sunt folosite numai pentru grupuri supraselecționate de pacienți.

Funcția pulmonară şi protecția căilor respiratorii

Funcția respiratorie normală cu oxigenare normală a sângelui se crede a fi importantă în perioada acută a AVC pentru conservarea țesutului cerebral ischemic. Totuşi nu există dovezi convingătoare că administrarea de rutină a oxigenului în flux scăzut pentru toți pacienții este eficientă [360]. Se consideră importantă identificarea şi tratamentul hipoxiei la persoanele cu AVC întins de trunchi cerebral sau emisferic, stare critică sau complicații cum sunt pneumonia, insuficiența cardiacă, embolismul pulmonar sau acutizări ale BPOC.

Oxigenarea sângelui este îmbunătățită de obicei prin administrarea de 2-4 litri de oxigen/min pe sonda nazală. Ventilația poate fi necesară la pacienții cu funcție respiratorie sever compromisă. Totuşi, înainte de instalarea ventilației mecanice trebuie luate în considerare prognosticul general, afecțiunile medicale coexistente şi dorințele pacientului, exprimate anterior.

Funcția cardiacă

Aritmiile cardiace, mai ales fibrilația atrială, sunt destul de frecvente după AVC şi insuficiența cardiacă, infarctul miocardic şi moartea subită sunt, de asemenea, complicații recunoscute [361, 362]. Un număr mic de pacienți cu AVC au niveluri crescute ale troponinei sanguine indicând o afectare cardiacă [363].

Fiecare pacient cu AVC trebuie să aibă un ECG inițial. Monitorizarea cardiacă trebuie efectuată pentru depistarea FA. Optimizarea debitului cardiac cu menținerea tensiunii arteriale în gama înaltă a valorilor normale şi un ritm cardiac normal este o componentă standard a managementului AVC. Folosirea agenților inotropi pozitivi nu este o practică de rutină, dar umplerea volemică este frecvent folosită pentru corectarea hipovolemiei. Creşterea debitului cardiac poate creşte perfuzia cerebrală. Poate fi uneori necesară restabilirea ritmului cardiac normal folosind medicamente, cardioversie sau un pacemaker.

Refacerea volemiei

Mulți pacienți cu AVC sunt deshidratați la internarea în spital şi aceasta se asociază cu prognostic prost [364]. Deşi dovezile clinice sunt limitate, administrarea de fluide pe cale intravenoasă este de obicei considerată parte a managementului general al AVC acut, mai ales la pacienții cu risc de deshidratare datorat tulburărilor de conştiență sau de deglutiție. Experiența în managementul hiperglicemiei susține evitarea glucozei în faza precoce post-AVC [365]. Utilizarea fluidelor de umplere volemică specializate, cu hemodiluție nu a fost demonstrată a ameliora prognosticul AVC [366].

Controlul tensiunii arteriale

Monitorizarea şi tratamentul tensiunii arteriale reprezintă o parte controversată a managementului AVC. Pacienții cu nivelurile cele mai ridicate şi cele mai scăzute ale tensiunii arteriale în primele 24 de ore după AVC au o probabilitate mai ridicată de deteriorare neurologică precoce şi prognostic mai prost [367]. O tensiune arterială normală sau în zona de valori scăzute ale normalului la debutul AVC este neobişnuită [368] şi se poate datora unui infarct cerebral întins, insuficienței cardiace, ischemiei coronariene, hipovolemiei sau septicemiei. Tensiunea arterială poate fi crescută, de obicei, prin rehidratare corectă cu soluții cristaloide (saline); pacienții cu debit cardiac scăzut pot necesita uneori susținere inotropă. Totuşi studiile clinice de creştere activă a tensiunii arteriale în AVC acut au avut rezultate neconcludente.

O analiză sistematică a literaturii, acoperind o varietate de medicamente cu efecte asupra tensiunii arteriale, nu a oferit dovezi convingătoare că prognosticul pacientului este influențat de controlul activ al tensiunii arteriale după AVC acut [369]. Studiile mici care s-au ocupat de markerii-surogat ai fluxului sanguin cerebral, cum ar fi SPECT, au indicat că nici perindopril, nici losartan nu scad fluxul sanguin cerebral când sunt administrate în 2-7 zile de la debutul AVC [370]. Mai multe studii aflate în curs evaluează dacă tensiunea arterială ar trebui să fie scăzută după AVC acut şi dacă terapia antihipertensivă ar trebui continuată sau oprită în primele câteva zile după AVC [371, 372]. În absența dovezilor fiabile din studiile clinice, mulți clinicieni au dezvoltat protocoale pentru managementul tensiunii arteriale extrem de ridicate. În unele centre este o practică curentă să se înceapă reducerea precaută a tensiunii arteriale atunci când nivelurile TA sistolice depăşesc 220 mm Hg şi TA diastolice 120 mm Hg. Totuşi, în multe centre reducerea tensiunii arteriale este luată în considerare doar în prezența insuficienței cardiace severe, insuficienței renale acute, disecției de arc aortic sau hipertensiunii maligne. La pacienții care beneficiază de tromboliză, practica curentă este să nu se depăşească tensiuni arteriale de peste 185 mm Hg.

Folosirea nifedipinei sublingual trebuie evitată din cauza riscului de scădere brutală a tensiunii arteriale [373]. Labetalolul sau urapidilul intravenos sunt frecvent folosite în America de Nord. Nitroprusiatul de sodiu este uneori recomandat.

Controlul glicemiei

Hiperglicemia apare la 60% dintre pacienții cu AVC fără diabet cunoscut [374, 375]. Hiperglicemia după AVC acut este asociată cu volume mai mari ale infarctului şi afectare corticală şi cu prognostic funcțional prost [376-378]. Există dovezi limitate că reducerea activă a glicemiei în AVC ischemic acut îmbunătățeşte prognosticul pacientului. Cel mai mare studiu randomizat de scădere a glicemiei prin perfuzii de glucoză-potasiu-insulină [365] comparativ cu serul fiziologic standard nu a arătat diferențe în mortalitate sau prognostic funcțional la pacienții cu creştere uşoară până la moderată a glicemiei (valoare mediană 137 mg/dl [7.6 mmol/l]). Utilizarea acestui regim a fost laborioasă şi asociată cu episoade de hipoglicemie. În prezent, folosirea de rutină a regimurilor de perfuzii cu insulină la pacienții cu hiperglicemie moderată nu poate fi recomandată. Totuşi, reducerea nivelurilor glicemice care depăşesc 180 mg/dl (10 mmol/l) este o practică obişnuită în AVC [119]. Folosirea serului fiziologic intravenos şi evitarea soluțiilor glucozate în primele 24 de ore după AVC sunt practici curente şi par a reduce nivelurile glicemice [365].

Hipoglicemia (<50mg/dl [2.8 mmol/l]) poate mima un infarct ischemic acut şi trebuie tratată cu injectarea intravenoasă de glucoză în bolus sau perfuzii cu glucoză 10- 20% [379].

Controlul temperaturii corporale

În AVC experimental, hipertermia este asociată cu dimensiuni crescute ale infarctului şi prognostic

prost [380]. Creşterea temperaturii poate fi de origine centrală sau poate fi rezultatul unei infecţii concomitente şi este asociată cu prognostic clinic mai prost [381-383]. O temperatură corporală crescută trebuie să determine evaluarea promptă pentru căutarea unei infecţii şi tratament atunci când este cazul. Studiile cu medicaţie antipiretică au fost neconcludente, dar tratamentul temperaturii crescute (>37,5°C) cu paracetamol este o practică curentă la pacienţii cu AVC.

TRATAMENTUL SPECIFIC ÎN AVC

Recomandări:

- **rtPA intravenos (0,9 mg/kg de masă corporală, maximum 90 mg), cu 10% din doză administrată ca bolus, urmată de o perfuzie de 60 de minute, se recomandă în primele 4,5 ore de la debutul AVC ischemic (Clasa I, Nivel A), deşi tratamentul între 3 şi 4,5 ore nu este inclus în înregistrarea (etichetarea) europeană a produsului (modificat în ianuarie 2009).**
- **Folosirea criteriilor de imagistică multimodală poate fi utilă pentru selecţia pacienţilor pentru tromboliză, dar nu se recomandă pentru practica clinică de rutină (Clasa III, Nivel C).**
- **Se recomandă ca tensiunea arterială de 185/110 mm Hg sau mai ridicată să fie scăzută înaintea trombolizei (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă ca rtPA intravenos să fie folosit la pacienţii cu crize convulsive la debutul AVC dacă deficitul neurologic este datorat ischemiei cerebrale acute (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă ca rtPA intravenos să fie folosit şi la pacienţi selecţionaţi, sub vârsta de 18 ani şi peste 80 de ani, deşi este în afara reglementării europene curente (Clasa III, Nivel C).**
- **Tratamentul intraarterial al ocluziei acute ACM într-o fereastră de timp de 6 ore este recomandat ca o opţiune (Clasa II, Nivel B).**
- **Tromboliza intraarterială este recomandată pentru ocluzia acută de arteră bazilară la pacienţi selecţionaţi (Clasa III, Nivel B). Tromboliza intravenoasă pentru ocluzia de arteră bazilară este o opţiune acceptabilă chiar după 3 ore (Clasa III, Nivel B).**
- **Se recomandă ca aspirina (160-325 mg doză de încărcare) să fie administrată în 48 de ore de la debutul AVC ischemic (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă ca în cazul în care terapia trombolitică este planificată sau administrată, aspirina sau alte tratamente antitrombotice să nu fie începute până după 24 de ore (Clasa IV, GCP).**
- **Folosirea altor agenţi antiplachetari (singuri sau combinaţii) nu este recomandată în cazul AVC ischemic acut (Clasa III, Nivel C).**
- **Folosirea inhibitorilor de glicoproteină IIb-IIIa nu este recomandată (Clasa I, Nivel A).**
- **Administrarea precoce de heparină nefracţionată, heparine cu greutate moleculară mică sau heparinoizi nu este recomandată pentru tratamentul pacienţilor cu AVC ischemic acut (Clasa I, Nivel A).**
- **La ora actuală, nu există recomandări de a trata pacienţii cu AVC ischemic cu substanţe neuroprotectoare (Clasa I, Nivel A).**

Terapia trombolitică

Activatorul tisular al plasminogenului administrat intravenos

Terapia trombolitică cu rtPA (0,9 mg/kg de masă corporală, doză maximă 90 mg) administrat până la 3 ore de la debutul AVC îmbunătăţeşte semnificativ prognosticul la pacienţii cu AVC ischemic acut [126]: NNT pentru a atinge un prognostic clinic favorabil după 3 luni este de 7. Prin contrast, studiile ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) şi ECASS II nu au arătat rezultate semnificativ statistic mai bune pentru rtPA (rezultatele primare) în cazul în care tratamentul a fost administrat până la 6 ore [384, 385]. Studiile cu rtPA implicând un număr de 2889 de pacienţi au arătat o reducere semnificativă a numărului de pacienţi decedaţi sau dependenţi (OR 0,83; 95% CI 0,73-0,94) [386]. O analiză grupată a datelor individuale ale studiilor cu rtPA a arătat că şi în cadrul ferestrei terapeutice de 3 ore, atunci când tratamentul este administrat cât mai precoce, prognosticul pacienţilor este unul mai bun (0-90 min: OR 2,11; 95% CI 1,33-3,55; 90-180 min: OR 1,69; 95% CI 1,09-2,62) [387]. Această analiză sugerează un beneficiu pentru un interval de timp de până la 4,5 ore.

Rezultatele recent publicate ale studiului European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) au arătat că alteplase administrată intravenos între 3 ore şi 4,5 ore (mediana 3h şi 59 min) de la debutul simptomatologiei ameliorează prognosticul clinic la pacienții cu AVC ischemic acut comparative cu placebo [Hacke 2008]; ameliorarea absolută a fost de 7,2% şi OR ajustat al prognosticului favorabil (mRS 0-1) a fost 1.42, 1.02-1.98. Mortalitatea nu a fost semnificativ diferită (7,7% versus 8,4%), dar alteplase a crescut riscul de hemoragie intracerebrală simptomatică (2,4% vs 0,2%). Beneficiul terapeutic este dependent de timp. Numărul necesar a fi tratat (NNT) pentru a obține un prognostic mai bun trece de la 2, în primele 90 de minute, la 7, în primele trei ore şi ajunge la 14 între 3 şi 4,5 ore [387, Hacke şi colab. 2008].

Investigatorii SITS au comparat 664 de pacienți cu AVC ischemic acut tratați între 3 şi 4,5 ore, dar altfel compatibili cu criteriile din RCP European (rezumatul caracteristicilor produsului), cu 11865 pacienți tratați în primele trei ore [Wahlgren 2008].

În cohorta de 3-4,5 ore, tratamentul a fost inițiat în medie după 55 de minute de la debutul simptomatologiei. Nu au existat diferențe semnificative între cohorta de 3-4,5 ore şi cea de trei ore pentru niciunul dintre elementele de prognostic, confirmând că alteplase poate fi administrată în condiții de siguranță între 3 şi 4,5 ore după debutul simptomatologiei la pacienții care îndeplinesc criteriile RCP European [Wahlgren 2008] (modificat în ianuarie 2009).

Studiul NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) a arătat că amploarea modificărilor ischemice precoce (folosind scorul ASPECT) nu influențează răspunsul la tratament în cadrul ferestrei de 3 ore [388]. Totuşi, agențiile europene de reglementare nu recomandă tratamentul cu rtPA la pacienții cu AVC sever (NIHSS≥25), modificări ischemice precoce întinse la CT sau vârsta peste 80 de ani (spre deosebire de reglementările din Statele Unite). Totuşi, studiile observaționale sugerează că rtPA administrat până în 3 ore de la debutul AVC este sigur şi eficient la pacienții de peste 80 de ani [389-391], dar se aşteaptă mai multe studii randomizate. Efectul sexului pacienților asupra răspunsului la rtPA este nesigur [392].

Terapia trombolitică pare a fi sigură şi eficientă în diferitele tipuri de spitale, dacă diagnosticul este stabilit de un medic cu experiență în AVC şi CT este evaluat de un medic cu experiență [393-395]. Atunci când este posibil, riscurile şi beneficiile rtPA trebuie discutate cu pacientul şi familia înaintea inițierii tratamentului.

Tensiunea arterială trebuie să fie sub 185/110 mm Hg înainte şi pentru primele 24 de ore după tromboliză. Este necesar controlul tensiunii arteriale ridicate [126]. Încălcările protocoalelor se asociază cu rate mai mari ale mortalității [396, 397].

Ecografia Doppler transcraniană continuă a fost asociată cu o rată mai mare de recanalizări precoce după rtPA într-un studiu randomizat de mici dimensiuni [398]; acest efect poate fi facilitat de administrarea de microbule [399]. Totuşi, un studiu clinic randomizat a fost recent oprit din motive care nu au fost făcute publice.

rtPA intravenos poate fi benefic şi în AVC ischemic acut după 3 ore de la debut, dar nu este recomandat în practica de rutină. Folosirea criteriilor imagistice multimodale poate fi utilă pentru selecția pacienților. Mai multe studii mari observaționale sugerează siguranță crescută şi posibilă eficiență crescută la pacienții tratați cu rtPA intravenos pe baza examinărilor imagistice avansate [131, 160, 400, 401]. Totuşi datele disponibile asupra zonei de mismatch definite prin IRM sau CT multimodale sunt prea limitate pentru a ghida tromboliza în practica de rutină (vezi şi secțiunea de imagistică) [153].

Pacienții cu crize convulsive la debutul AVC au fost excluşi din studiile de tromboliză din cauza confuziei potențiale cu fenomenele post-ictale ale lui Todd. Seriile de cazuri au sugerat că tromboliza poate fi folosită la astfel de pacienți dacă există probe pentru un AVC ischemic nou [389].

Analizele post-hoc au identificat următorii factori potențial asociați cu riscul crescut de complicații hemoragice intracerebrale după folosirea rtPA [402]:

- Glicemia ridicată
- Istoricul de diabet zaharat
- Severitatea simptomelor de bază
- Vârsta înaintată
- Durata crescută până la tratament
- Folosirea anterioară a aspirinei
- Istoricul de insuficiență cardiacă congestivă
- Activitatea scăzută a inhibitorului activatorului de plasminogen
- Încălcarea protocolului NINDS

Totuşi nici unul dintre aceşti factori nu a contrabalansat beneficiul total al rtPA.

Alte trombolitice administrate intravenos

Streptokinaza administrată intravenos a fost asociată cu un risc inacceptabil de hemoragie şi deces [403, 404]. Desmoteplaza administrată intravenos, între 3 şi 9 ore de la AVC ischemic acut la pacienți selectați pe baza discordanței difuzie/perfuzie (mismatch), a fost asociată cu o rată mai mare de reperfuzie şi prognostic clinic mai bun față de placebo, în două mici studii clinice randomizate (SCR) [405, 406]. Aceste descoperiri nu au fost confirmate în studiul de fază III DIAS (Desmoteplase In Acute ischemic Stroke)-II, dar acest agent va fi în continuare evaluat.

Tromboliza intraarterială şi combinată (intravenos + intraarterial)

Tratamentul trombolitic intraarterial al ocluziei proximale a ACM folosind pro-urokinază (PUK) până la 6 ore a fost semnificativ asociat cu prognostic mai bun în studiul PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) [154].

Câteva SCR mai mici cu PUK (PROACT I) sau urokinază (MELT) şi o meta-analiză a PROACT I, PROACT II şi MELT indică un beneficiu al terapiei trombolitice intraarteriale la pacienții cu ocluzie proximală a ACM [407]. Pro-urokinaza nu este disponibilă şi tromboliza intraarterială cu tPA nu este susținută de SCR, dar există date observaționale şi comparații nonrandomizate [155,408].

Este în curs un studiu randomizat comparând rtPA standard intravenos cu o abordare combinată intravenoasă şi intraarterială (IMS3) [409].

Tratamentul intraarterial al ocluziei acute de arteră bazilară cu urokinază sau rtPA este disponibil de peste 20 de ani, dar nu a fost testat într-un SCR cu putere statistică adecvată [410] deşi au fost obținute rezultate încurajatoare în studiile observaționale [411, 412].

O analiză sistematică a literaturii nu a evidențiat diferențe semnificative între tromboliza intraarterială şi intravenoasă pentru ocluzia de arteră bazilară [413].

Dispozitive de recanalizare intraarterială

Studiul MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) a evaluat un dispozitiv care înlătura trombul dintr-o arteră intracraniană. Recanalizarea a fost obținută la 48% (68/141) dintre pacienții la care s-a folosit dispozitivul la mai puțin de 8 ore de la debutul simptomelor de AVC [414]. Nu există SCR cu date de prognostic pentru nici unul dintre dispozitivele de recanalizare.

Terapia antiplachetară

Rezultatele a două studii intervenționale, randomizate, non-orb indică aspirina ca sigură şi eficientă atunci când este începută până la 48 de ore după AVC [415, 416]. În termeni absoluți, pentru fiecare 1000 de pacienți tratați erau cu 13 pacienți în plus în viață sau independenți la sfârşitul perioadei de urmărire. Mai mult, tratamentul a crescut şansele de recuperare completă după AVC (OR 1,06; 95% CI 1,01-1,11): pentru fiecare 1000 de pacienți tratați, 10 pacienți în plus au avut o recuperare completă. Terapia antiplachetară a fost asociată cu un exces mic, dar net de hemoragii intracraniene simptomatice, două pentru fiecare 1000 de pacienți tratați, dar acesta a fost mai mult decât depăşit de reducerea de şapte recurențe ale AVC ischemic şi aproximativ o embolie pulmonară pentru fiecare 1000 de pacienți tratați.

Un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, a arătat că aspirina (325 mg) administrată o dată pe zi pentru 5 zile consecutive şi începută la sub 48 de ore de la debutul AVC nu a redus semnificativ progresia AVC comparativ cu placebo (RR 0,95; 95% CI 0,62-1,45) la pacienții cu pareză incompletă [417].

Folosirea clopidogrel, dipiridamol sau a combinațiilor de medicamente antiagregante orale în AVC ischemic acut nu a fost evaluată.

Într-un studiu dublu-orb de faza a II-a inhibitorul de glicoproteină IIb-IIIa abciximab a produs o deplasare nesemnificativă a prognosticului favorabil măsurat cu scorul Rankin modificat (mRS) la 3 luni, comparativ cu placebo (OR 1,20; 95% CI 0,84- 1,70) [418]. Un studiu de faza a III-a evaluând siguranța şi eficiența abciximab a fost oprit prematur după includerea a 808 pacienți datorită ratei crescute a hemoragiei intracraniane simptomatice sau fatale la abciximab comparativ cu placebo (5,5% față de 0,5%; P=0,002). Nici acest studiu nu a demonstrat nici o îmbunătățire a prognosticului sub tratament cu abciximab [419].

Anticoagularea precoce

Heparina nefracționată (HNF) administrată subcutanat în doze scăzute sau moderate [415],

nadroparina [420, 421], certoparina [422], tinzaparina [423], dalteparina [424] şi danaparoidul intravenos [425] nu au demonstrat un beneficiu general al anticoagulării iniţiate la 24-48 de ore de la debutul AVC. Ameliorările prognosticului sau reducerile ratelor de recurenţă a AVC au fost în majoritate contrabalansate de un număr crescut de complicaţii hemoragice. Într-o meta-analiză a 22 de studii, terapia anticoagulantă a fost asociată cu aproximativ nouă AVC ischemice recurente mai puţin, la 1000 de pacienţi trataţi (OR 0,76; 95% CI 0,65-0,88), şi cu aproximativ nouă hemoragii intracraniene simptomatice mai multe la 1000 (OR 2,52; 95% CI 1,92-3,30) [426]. Totuşi calitatea studiilor a variat considerabil.

Anticoagulantele testate au fost HNF, heparine cu greutate moleculară mică, heparinoizi, anticoagulante orale şi inhibitori de trombină.

Puţine studii clinice au evaluat raportul risc-beneficiu al administrării foarte precoce a HNF în AVC ischemic acut. Într-un studiu de anticoagulare la pacienţi cu AVC nonlacunar în primele 3 ore mai mulţi pacienţi au fost independenţi (38,9% faţă de 28,6%; P=0,025), s-au înregistrat mai puţine decese (16,8% faţă de 21,9%; P=0,189) şi mai multe hemoragii cerebrale simptomatice (6,2% faţă de 1,4%; P=0,008) [427]. În studiul RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage) pacienţii trataţi cu HNF au avut mai puţine AVC recurente precoce şi o incidenţă similară a evenimentelor hemoragice severe comparativ cu cei care au primit aspirină [428]. În grupul HNF, agravarea ischemică sau hemoragică a fost asociată cu niveluri plasmatice neadecvate ale HNF. În urma acestor descoperiri, valoarea HNF administrată la scurt timp după debutul simptomelor este încă în discuţie [429, 430]. SCR nu au identificat un beneficiu net al heparinei pentru nici unul dintre subtipurile de AVC. O meta-analiză restrânsă la pacienţii cu AVC cardioembolic acut a arătat că anticoagulantele administrate în maximum 48 de ore de la debutul clinic au fost asociate cu o reducere nesemnificativă în recurenţa AVC ischemic, dar fără reducerea substanţială a deceselor sau dizabilităţii [431]. În ciuda lipsei de dovezi, unii experţi recomandă heparina în doză uzuală la pacienţi selecţionaţi, ca de exemplu cei cu surse cardiace de embolie cu risc înalt de re-embolizare, disecţie arterială sau stenoză de grad înalt înaintea operaţiei. Contraindicaţiile tratamentului cu heparină includ infarctele de mari dimensiuni (de exemplu, peste 50% din teritoriul ACM), hipertensiunea arterială necontrolabilă şi modificări cerebrale microvasculare avansate.

Neuroprotecţia

Nici un program de neuroprotecţie nu a demonstrat ameliorarea obiectivului primar predefinit. SCR recente cu agentul de capturare a radicalilor liberi NXY-059 [432] şi cu sulfat de magneziu [433] au fost negative. Un studiu randomizat placebo-controlat de faza a III-a de rtPA intravenos urmat de terapie antioxidantă cu acid uric este în curs, urmând unui studiu sigur de faza a II-a [433]. O meta-analiză a sugerat un uşor beneficiu cu citicolină [435]; un studiu clinic cu acest agent este în curs.

EDEMUL CEREBRAL ŞI HIPERTENSIUNEA INTRACRANIANĂ

Recomandări

- **Terapia chirurgicală decompresivă în maximum 48 de ore de la debutul simptomelor este recomandată la pacienţii de până la 60 de ani cu infarcte maligne ale ACM în evoluţie (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă posibilitatea folosirii osmoterapiei în tratamentul tensiunii intracraniene ridicate înaintea chirurgiei dacă aceasta este preconizată (Clasa III, Nivel C).**
- **Nu se poate face nici o recomandare în ceea ce priveşte terapia hipotermică la pacienţii cu infarcte cu efect de masă (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă ca ventriculostomia sau decompresia chirurgicală să fie luate în considerare pentru tratamentul infarctelor cerebeloase care comprimă trunchiul cerebral (Clasa III, Nivel C).**

Edemul cerebral cu efect de masă este principala cauză de deteriorare precoce şi deces la pacienţii cu infarcte mari supratentoriale. Edemul cerebral ameninţător de viaţă apare între zilele a 2-a şi a 5-a de la debutul AVC, dar până la o treime dintre pacienţi pot suferi deteriorare clinică în primele 24 de ore de la instalarea AVC [436, 437].

Tratamentul medical

Tratamentul medical la pacienţii cu infarcte mari cu efect de masă şi edem cerebral este bazat în

mare parte pe date observaționale. Tratamentul de bază include poziționarea capului ridicat până la 30 de grade, evitarea stimulilor nociceptivi, terapia durerii, oxigenare adecvată şi normalizarea temperaturii corporale. Dacă monitorizarea presiunii intracraniene (PIC) este posibilă, perfuzia cerebrală ar trebui menținută la peste 70 mm Hg [438]. Glicerolul administrat intravenos (4x250 ml de glicerol 10% în 30-60 de minute) sau manitol (25-50 g la fiecare 3-6 ore) reprezintă prima linie de tratament medical dacă apar semne clinice sau radiologice de edem cerebral înlocuitor de spațiu [439, 440]. Soluțiile saline hipertone administrate intravenos sunt probabil la fel de eficiente [441]. Soluțiile hipotone şi care conțin glucoză ar trebui evitate ca fluide de umplere vasculară. Dexametazona şi corticosteroizii nu sunt utili [442]. Thiopentalul administrat ca bolus poate reduce rapid şi semnificativ PIC şi poate fi folosit pentru tratamentul crizelor acute. Tratamentul barbituric necesită monitorizarea PIC, electroencefalografică (EEG) şi hemodinamică, deoarece poate apărea o scădere semnificativă a tensiunii arteriale.

Hipotermia

Hipotermia uşoară (de exemplu, temperatura cerebrală între 32-33°C) scade mortalitatea la pacienții cu infarcte severe în teritoriul ACM, dar poate determina efecte secundare severe inclusiv recurența episoadelor de creştere a PIC în timpul reîncălzirii [443, 444]. Într-un mic SCR, hipotermia uşoară (35°C) asociată chirurgiei decompresive a dus la o tendință către un prognostic clinic mai bun decât chirurgia decompresivă singură (P=0,08) [445].

Chirurgia decompresivă

Infactul malign de ACM: O analiză grupată a 93 de pacienți incluşi în studiile DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery) şi HAMLET (hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) a arătat că la un an, mai mulți pacienți din grupul de chirurgie decompresivă aveau un mRS≤4 sau mRS≤3 şi mai mulți au supraviețuit (NNT 2, 4 şi respectiv 2) față de grupul de control [446, 447]. Nu a existat o creştere a proporției pacienților care au supraviețuit chirurgiei în stare vegetativă (mRS=5). Criteriile de includere în această analiză combinată au fost vârsta 18-60 de ani, NIHSSS >15, scăderea nivelului stării de conştiență cel puțin la scorul de 1 la itemul 1a al NIHSS, semne de infarct pe CT de 50% sau mai mult din teritoriul ACM sau >145 cm³ la DWI, şi includere la <45 de ore de la debut (chirurgia la <48 de ore). Urmărirea supraviețuirii şi statusului funcțional peste un an sunt la ora actuală în curs în studiile DECIMAL şi DESTINY [447].

O sinteză a 12 studii observaționale retrospective a descoperit că vârsta de peste 50 de ani este un predictor de prognostic prost. Intervalul de timp până la intervenția chirurgicală, lateralitatea infarctului, semnele clinice de herniere înaintea operației şi implicarea altor teritorii vasculare nu au afectat prognosticul în mod semnificativ [448].

Infarctul cerebelos: ventriculostomia şi chirurgia decompresivă sunt considerate tratamentele de elecție ale infarctelor cerebeloase înlocuitoare de spațiu deşi lipsesc SCR. Ca şi în infarctul supratentorial înlocuitor de spațiu, operația trebuie efectuată înaintea apariției semnelor de herniere. Prognosticul pentru supraviețuitori poate fi foarte bun, chiar şi la pacienții care sunt în comă înaintea chirurgiei.

PREVENȚIA ŞI MANAGEMENTUL COMPLICAȚIILOR

Recomandări

- **Se recomandă ca infecțiile post-AVC să fie tratate cu antibiotice adecvate (Clasa IV, GCP).**
- **Administrarea profilactică de antibiotice nu este recomandată, iar levofloxacina poate fi nocivă la pacienții cu AVC acut (Clasa II, Nivel B).**
- **Rehidratarea precoce şi ciorapii de compresiune gradată sunt recomandate pentru scăderea incidenței tromboembolismului venos (Clasa IV, GCP).**
- **Mobilizarea precoce se recomandă pentru prevenirea complicațiilor, cum sunt pneumonia de aspirație, TVP şi escarele (Clasa IV, GCP).**
- **Se recomandă luarea în considerare a administrării heparinei subcutanate în doză scăzută sau a heparinelor cu greutate moleculară mică pentru pacienții cu risc înalt de TVP sau embolie pulmonară (Clasa I, Nivel A).**

- **Administrarea de anticonvulsivante se recomandă pentru prevenirea crizelor convulsive recurente post-AVC (Clasa I, Nivel A). Administrarea profilactică de anticonvulsivante la pacienții cu AVC recent care nu au avut crize convulsive nu este recomandată (Clasa IV, GCP).**
- **O evaluare a riscului de cădere este recomandată la fiecare pacient cu AVC (Clasa IV, GCP).**
- **Suplimentele calciu/vitamina D se recomandă la pacienții cu AVC şi risc de căderi (Clasa II, Nivel B).**
- **Bifosfonații (alendronat, etidronat şi risedronat) se recomandă la femeile cu antecedente de fracturi (Clasa II, Nivel B).**
- **La pacienții cu AVC care au incontinență urinară se recomandă evaluarea urologică şi tratamentul de specialitate (Clasa III, Nivel C).**
- **Evaluarea deglutiției este recomandată, dar nu există suficiente date pentru a recomanda abordări terapeutice specifice (Clasa III, GCP).**
- **Suplimentele alimentare orale se recomandă numai la pacienții cu AVC fără disfagie şi care sunt malnutriți (Clasa II, Nivel B)**
- **Debutul precoce (în maximum 48 de ore) al alimentării nazogastrice (NG) se recomandă la pacienții cu AVC cu tulburări de deglutiție (Clasa II, Nivel B).**
- **Se recomandă ca alimentarea pe gastrostomă enterală percutanată (GEP) să nu se ia în considerare la pacienții cu AVC în primele 2 săptămâni (Clasa II, Nivel B).**

Aspirația şi pneumonia

Pneumonia bacteriană este una dintre cele mai importante complicații la pacienții cu AVC [449] şi este cauzată în principal de aspirație [450]. Aspirația apare frecvent la pacienții cu tulburări ale stării de conştiență şi la cei cu tulburări de deglutiție. Alimentarea orală trebuie să fie amânată până când pacientul demonstrează deglutiție intactă cu cantități mici de apă şi posibilitatea de a tuşi la comandă. Alimentarea nazogastrică (NG) sau prin gastrostomă enterală percutană (GEP) poate preveni pneumonia de aspirație deşi refluxul hranei lichide, staza gastrică, diminuarea reflexului de tuse şi imobilizarea cresc riscul. Schimbarea frecventă a poziției pacientului în pat şi terapia fizică pulmonară pot preveni pneumonia de aspirație. O stare imunodepresivă, mediată cerebral, contribuie la infecțiile post-AVC [451, 452]. Administrarea profilactică de levofloxacină (500 mg/100 ml/zi pentru 3 zile) nu este mai bună decât îngrijirea optimă la pacienții cu AVC acut nonseptic şi a fost invers asociată cu prognosticul la 90 de zile (OR 0,19; 95% CI 0,04-0,87; P=0,03) [453].

Tromboza venoasă profundă şi embolia pulmonară

Este unanim acceptat că riscul de TVP şi embolie pulmonară (EP) poate fi scăzut prin hidratarea precoce şi mobilizarea precoce. Deşi ciorapii de compresiune gradată sunt eficienți în prevenirea tromboembolismului venos la pacienții chirurgicali, eficacitatea lor în AVC nu a fost dovedită [454]. La pacienții cu AVC heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) în doză scăzută au redus atât incidența TVP (OR 0,34; 95% CI 0,19-0,59), cât şi a emboliei pulmonare (OR 0,36; 95% CI 0,15-0,87), fără un risc crescut de hemoragie intracerebrală (OR 1,39; 95% CI 0,53-3,67) sau extracerebrală (OR 1,44; 95% CI 0,13-16), NNT: 7 şi 38 pentru TVP şi respectiv EP, în timp ce HNF în doză mică a scăzut riscul de tromboză (OR 0,17; 95% CI 0,11- 0,26), dar nu a avut nici o influență asupra emboliei pulmonare (OR 0,83, 95% CI 0,53-1,31); riscul de HIC nu a fost crescut semnificativ statistic (OR 1,67; 95% CI 0,97-2,87) [455].

Cu toate acestea, profilaxia cu heparină în doză mică administrată subcutanat (5000 UI de două ori/zi) sau HGMM se indică la pacienți cu risc înalt de TVP sau EP (de exemplu, din cauza imobilizării, obezității, diabetului, AVC în antecedente) [456, 457].

Escarele de decubit

La pacienții cu risc înalt de a dezvolta escare, folosirea suprafețelor speciale de susținere, repoziționarea frecventă, optimizarea statusului nutrițional şi hidratarea pielii din regiunea sacrată sunt strategii preventive adecvate [458].

Pielea pacientului incontinent trebuie menținută uscată. Pentru pacienții la risc deosebit de înalt trebuie folosită o saltea cu aer sau fluid.

Convulsiile

Crizele convulsive parțiale sau generalizate pot apărea în faza acută a AVC ischemic. Medicamentele antiepileptice standard trebuie folosite pe principiile generale de tratament al crizelor. Nu există dovezi că tratamentul antiepileptic profilactic ar fi benefic.

Agitația

Agitația şi confuzia pot fi o consecință a AVC acut, dar se pot datora şi complicațiilor cum ar fi febra, deshidratarea sau infecțiile. Tratamentul adecvat al cauzei trebuie să preceadă orice tip de sedare sau tratament antipsihotic.

Căderile

Căderile sunt frecvente (până la 25%) după AVC în faza acută [459], în timpul recuperării în spital [460] şi pe termen lung [461]. Factori de risc probabili pentru căderi la supraviețuitorii unui AVC [462] includ tulburările cognitive, depresia, polimedicația şi tulburările senzoriale [463, 464]. Un pachet de prevenție multidisciplinar care se concentrează pe factori personali şi de mediu a fost considerat ca având succes în cadrul departamentelor generale de reabilitare [465, 466]. Incidența leziunilor severe este de 5% [459] inclusiv fracturile de şold (care sunt de patru ori mai frecvente decât la subiecții de control de aceeaşi vârstă [467]) care sunt asociate cu prognostic prost [468]. Exercițiile fizice [469], suplimentele de calciu [470] şi biofosfonații [471] cresc duritatea oaselor şi scad rata fracturilor la pacienții cu AVC. Dispozitivele de protecție a şoldurilor pot reduce incidența fracturilor pentru grupurile de risc înalt în cadrul îngrijirii instituționalizate, dar dovezile sunt mai puțin convingătoare pentru folosirea lor în comunitate [472].

Infecțiile tractului urinar şi incontinența

Majoritatea infecțiilor de tract urinar dobândite în spital sunt asociate cu folosirea cateterelor à demeure [473, 474]. Nu s-a demonstrat că riscul de infecție este redus prin cateterizarea intermitentă. Odată infecția urinară diagnosticată, trebuie alese antibioticele adecvate; pentru a evita dezvoltarea rezistenței bacteriene este mai bine să se evite administrarea profilactică a antibioticelor.

Incontinența urinară este frecventă după AVC, mai ales la pacienții mai vârstnici, cu grad mai ridicat de dizabilitate şi cu tulburări cognitive [475]. Estimările recente sugerează o prevalență de 40-60% în populația cu AVC acut, dintre care 25% sunt încă incontinenți la externare şi 15% rămân incontinenți după un an [476]. Incontinența urinară este un puternic predictor de prognostic funcțional prost chiar după corectarea pentru vârstă şi status funcțional [477]. Totuşi, datele din studiile disponibile sunt insuficiente pentru a ghida îngrijirile de continență ale adulților după AVC [474, 478]. Cu toate acestea, există dovezi sugestive că aportul profesional prin evaluare structurată, tratament şi nursing specializat de continență poate reduce incontinența urinară şi simptomele asociate după AVC. Evaluarea structurată şi tratamentul fizic au fost demonstrate a îmbunătăți ratele de continență atât la pacienții internați, cât şi la cei din comunitate [474, 476]. Totuşi, studiile intervenționale sunt insuficiente numeric şi calitativ pentru a face vreo recomandare [478].

Disfagia şi alimentarea

Disfagia orofaringiană apare la până la 50% dintre pacienții cu AVC cu hemiplegie [479]. Prevalența disfagiei este cea mai ridicată în fazele acute de AVC şi scade până la aproximativ 15% la 3 luni [480]. Disfagia se asociază cu o incidență mai mare a complicațiilor medicale şi cu o mortalitate generală crescută [479]. Interzicerea sau limitarea aportului oral poate agrava starea catabolică asociată unei boli acute cum este AVC. Estimările incidenței malnutriției variază de la 7-15% la internare [481, 482] la 22-35% la 2 săptămâni [483]. Printre pacienții care necesită reabilitare prelungită prevalența malnutriției poate atinge 50% [484]. Malnutriția este un factor de prognostic funcțional prost [485] şi mortalitate crescută [486, 487]. Totuşi suplimentele alimentare administrate de rutină la toți pacienții cu AVC acut nu au îmbunătățit prognosticul şi nu au redus complicațiile [488]. Nu există studii cu suficientă putere axate pe suplimentarea nutritivă la pacienții cu AVC şi risc înalt de malnutriție.

Pentru pacienții cu disfagie permanentă opțiunile pentru nutriție enterală includ

- alimentarea NG sau GEP. Un studiu de alimentare NG precoce (mediană 48 de ore după AVC), față de întârziată (o săptămână), nu a evidențiat un beneficiu al alimentării precoce, deşi a existat o tendință către mai puține decese în grupul NG precoce [488].

Într-un studiu înrudit, examinând alimentarea prin GEP şi NG în 30 de zile, alimentarea prin GEP nu a fost mai bună decât cea NG şi de fapt a fost potențial nocivă [488]. Alimentarea prin GEP a fost studiată, de asemenea, în disfagia pe termen lung. Două studii, comparând alimentarea prin GEP şi NG, au evidențiat o tendință de ameliorare a statusului nutrițional cu alimentarea prin GEP, dar nu au atins semnificația statistică [489, 490]. Studiile care s-au adresat calității vieții au evidențiat că aceasta nu era crescută de alimentarea GEP [491, 492].

Recuperarea

Chiar cu îngrijiri optime în unități neuro-vasculare, incluzând tromboliza, sub o treime din pacienți se recuperează complet după AVC [387]. Recuperarea medicală are scopul de a permite persoanelor cu dizabilități să atingă şi să mențină funcția optimă fizică, intelectuală, psihologică şi/sau socială [493]. Scopurile recuperării medicale se pot extinde de la intervențiile inițiale pentru diminuarea dizabilităților la intervenții mai complexe cu scopul de a încuraja participarea activă.

Cadrul recuperării medicale

Recomandări

- **Internarea în unitatea neurovasculară este recomandată pentru pacienții cu AVC acut spre a beneficia de recuperare medicală multidisciplinară coordonată (Clasa I, Nivel A)**
- **Este recomandată recuperarea medicală precoce (Clasa III, Nivel C).**
- **Se recomandă posibilitatea externării precoce din unitatea neurovasculară pentru pacienții stabili din punct de vedere medical, cu afectări uşoare sau moderate în cazul în care recuperarea medicală este practicată în comunitate de o echipă multidisciplinară cu experiență în AVC (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă continuarea recuperării medicale după externare în primul an după AVC (Clasa II, Nivel A).**
- **Se recomandă creşterea duratei şi intensității recuperării medicale (Clasa II, Nivel B).**

O caracteristică-cheie a unităților neurovasculare este recuperarea practicată de o echipă multidisciplinară specializată [494]. Studiul „Stroke Unit Trialists Collaboration" [61] a demonstrat ameliorarea supraviețuirii şi a prognosticului funcțional pentru pacienții tratați într-un serviciu special dedicat AVC şi existența de beneficii funcționale pe termen lung ale tratamentului în unități neurovasculare; urmărirea la 5 şi la 10 ani a arătat persistența eficacității comparativ cu subiecții de control [495, 496]. Consecințele financiare şi sociale ale spitalizării prelungite au dus la un interes crescut pentru facilitarea revenirii precoce în comunitate. În scopul externării rapide, o echipă multidisciplinară cu experiență în tratamentul AVC, incluzând (cel puțin) asistentă medicală, fizioterapeut şi ergoterapeut, poate reduce semnificativ zilele de spitalizare pentru anumiți pacienți cu AVC [497] cu afectare uşoară sau moderată [498]. Totuşi serviciile specializate după externare sunt necesare: mortalitatea a crescut substanțial atunci când pacienții au fost externați rapid beneficiind ulterior numai de serviciile de recuperare obişnuite din comunitate [498].

O meta-analiză a arătat că recuperarea continuă după externare în primul an după AVC reduce riscul de deteriorare funcțională şi îmbunătățeşte activitățile vieții curente [500]. Intervențiile au inclus ergoterapia, fizioterapia şi echipele multidisciplinare şi de aceea nu se poate face o afirmație categorică cu privire la modul optim de administrare a serviciilor.

Momentul de debut, durata şi intensitatea recuperării

Momentul optim de debut al recuperării este incert. Susținătorii terapiei precoce citează dovezi ale neuroimagisticii funcționale [501] şi studiile pe animale [502, 503], care definesc perioada periinfarct ca momentul crucial de debut al recuperării. Inițierea precoce a recuperării este o componentă-cheie a îngrijirii în unitatea neurovasculară [61], dar nu există un consens în definirea „terapiei precoce". Studiile care compară inițierea „precoce" şi „tardivă" a recuperării au raportat ameliorarea prognosticului dacă terapia este începută în primele 20-30 de zile [504, 505]. Multe dintre complicațiile imediate ale AVC (TVP, leziunile cutanate, apariția contracturilor, constipația şi pneumonia de stază) sunt legate de imobilizare [506] şi deci, mobilizarea este o componentă fundamentală a recuperării precoce.

Momentul optim al primei mobilizări este incert, dar mobilizarea în primele câteva zile pare a fi bine tolerată [507]. Rezultatele preliminare ale studiului în curs AVERT de recuperare din primele 24 de ore sugerează că terapia fizică imediată este bine tolerată fără creşterea reacţiilor adverse [508].

Există puține studii pentru recuperarea la mai mult de un an după evenimentul acut şi datele sunt neconcludente pentru a face o recomandare asupra recuperării în această fază [509].

Intensitatea mai mare a recuperării, mai ales partea concentrată pe activitățile vieții curente (ADL), este asociată cu prognostic funcțional mai bun [510, 511]. O sinteză a literaturii privind terapiile de recuperare a funcției brațului sugerează, de asemenea, o relație doză-răspuns, deşi heterogenicitatea studiilor incluse a împiedicat o măsurare normală a efectelor [512]. Cele mai mari beneficii au fost observate în studiile de exerciții ale membrelor inferioare şi de antrenament al activităților vieții curente.

Organizarea şi „calitatea" îngrijirii pot fi mai importante decât numărul absolut de ore de terapie [513]. Într-o comparație între o echipă multidisciplinară specializată în AVC şi o echipă de recuperare obişnuită, echipa specializată a obținut rezultate mai bune cu semnificativ mai puține ore de terapie [514].

Elemente ale recuperării

Recomandări:

- **Fizioterapia este recomandată, dar modul optim de administrare este incert (Clasa I, Nivel A).**
- **Ergoterapia este recomandată, dar modul optim de administrare este incert (Clasa I, Nivel A).**
- **Deşi evaluarea deficitelor de comunicare este recomandată, există date insuficiente pentru a recomanda tratamente specifice (Clasa III, GCP).**
- **Se recomandă oferirea de informații pacientului şi aparținătorilor, dar dovezile nu susțin folosirea unui serviciu de legătură specializat în AVC pentru toți pacienții (Clasa II, Nivel B).**
- **Se recomandă ca recuperarea să fie luată în considerare la toți pacienții, dar există dovezi limitate care să ghideze tratamentul adecvat pentru cei cu dizabilitățile cele mai grave (Clasa II, Nivel B).**
- **Deşi evaluarea deficitelor cognitive pare de dorit există date insuficiente pentru a recomanda tratamente specifice (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pentru depresie în timpul spitalizării şi al perioadei de urmărire (Clasa IV, Nivel B).**
- **Terapia medicamentoasă şi nemedicamentoasă este recomandată pentru ameliorarea dispoziției (Clasa I, Nivel A).**
- **Terapia medicamentoasă trebuie luată în considerare pentru tratamentul labilității emoționale post-AVC (Clasa II, Nivel B).**
- **Terapia cu antidepresive triciclice şi anticonvulsivante este recomandată pentru tratamentul durerii neuropate post-AVC la pacienți selecționați (Clasa III, Nivel B).**
- **Se recomandă evaluarea toxinei botulinice în tratamentul spasticității post-AVC, dar beneficiile funcționale sunt incerte (Clasa III, Nivel B).**

Rezultatele studiilor de unități neurovasculare favorizează echipele coordonate multidisciplinare alcătuite din personal cu experiență în îngrijirea AVC [515].

Alcătuirea acestor echipe nu este formal prescrisă, dar include de obicei medici specializați în AVC, personal de nursing, fizioterapeuți, ergoterapeuți şi logopezi.

Fizioterapia

Nu există un model de fizioterapie net superior pentru recuperarea post-AVC [516, 517], dar există anumite dovezi care susțin intervenții specifice. Câteva grupuri au arătat că forța poate fi îmbunătățită de o manieră dependentă de doză, fără creşterea spasticității [512]. Stimularea funcțională electrică poate creşte forța, dar efectul asupra prognosticului clinic este incert [518].

O sinteză a literaturii de specialitate nu a demonstrat eficacitatea antrenamentului pe covor rulant în ameliorarea mersului [519]. Antrenamentul electromecanic al mersului în combinație cu terapia fizică poate fi mai eficient decât fizioterapia singură [520]. Există puține date care să susțină folosirea pe scară largă a ortezelor şi dispozitivelor de asistare [521].

Statusul cardiovascular se poate deteriora în timpul fazei de recuperare post-AVC. Această decondiționare fizică afectează negativ recuperarea activă şi este marker de risc pentru evenimente ulterioare [522]. O meta-analiză a arătat că exercițiile aerobice pot creşte capacitatea de exercițiu la persoanele cu deficite uşoare şi moderate post-AVC [469].

Tehnicile bazate pe constrângere implică exerciții intensive cu scop definit ale membrului paretic, cu imobilizarea membrului non-paretic. Studiul EXCITE a raportat rezultate pozitive ale aceastei metode la 3-9 luni de la AVC într-un grup de supraviețuitori ai AVC stabili din punct de vedere medical, cu un oarecare beneficiu asupra mişcărilor brațului, persistent la un an [523].

Ergoterapia

O sinteză a nouă studii care comparau ergoterapia bazată pe activitățile vieții curente (ADL) cu terapia obişnuită a raportat ameliorarea prognosticului funcțional în grupul cu intervenția activă [525]. Aceste date nu justifică concluzii asupra modului optim de ergoterapie. O meta-analiză a studiilor de ergoterapie din comunitate a descoperit performanțe ameliorate la indicii ADL. Cele mai mari efecte au fost observate la pacienții mai în vârstă şi pentru folosirea intervențiilor focalizate [525]. Ergoterapia bazată pe activități de relaxare (loisir) nu a dus la ameliorarea ADL. Un studiu de ergoterapie la pacienții instituționalizați post-AVC a arătat deteriorare funcțională mai mică în grupul cu intervenție activă [526]. Nu există date din studii controlate care să descrie eficiența ergoterapiei la peste un an de la AVC.

Logopedia

Logopedia poate optimiza deglutiția în condiții de siguranță şi poate asista comunicarea. Două studii de logopedie pentru ameliorarea disfagiei nu au arătat diferențe față de îngrijirile obişnuite [527]. Un studiu comparând tratamentul prin instrucțiuni simple în scris pentru pacienți şi aparținători cu administrarea de niveluri gradate de intervenție logopedică pentru disfagie nu a găsit diferențe în prognosticul celor două grupuri [528].

Afazia şi dizartria sunt simptome frecvente după AVC şi influențează calitatea vieții [529]. O sinteză a literaturii privind logopedia pentru dizartrie în afectarea cerebrală non-progresivă (AVC şi traumatisme craniene) nu a găsit dovezi de bună calitate în ceea ce priveşte beneficiul [530]. Similar, o sinteză a literaturii privind logopedia pentru afazie [531] a raportat insuficiente dovezi de bună calitate pentru a recomanda intervenții formale sau informale. Studiile incluse în această sinteză se desfăşurau în comunitate şi aveau o durată medie a terapiei de 3 luni: oferă puține informații asupra recuperării intraspitaliceşti în faza acută. Două meta-analize înrudite ale studiilor cu defecte de design au conchis că ameliorarea vorbirii este mai mare dacă logopedia este inițiată precoce [532, 533]. Dovezi limitate susțin posibilitatea folosirii terapiei de constrângere modificate pentru pacienții cu afazie [534, 535].

Serviciile de legătură pentru AVC şi informarea

O sinteză de dată recentă a literaturii, comparând serviciile specializate de legătură pentru AVC față de îngrijirile obişnuite, nu a găsit dovezi de îmbunătățire a ADL, a stării de sănătate subiective sau a sănătății aparținătorilor [536]. La analiza pe subgrupuri, succesul serviciilor de legătură pentru AVC a fost determinat de vârsta mai tânără, deficite mai puțin severe şi concentrarea asupra educației în cadrul serviciului. Informarea neadecvată duce la scăderea calității vieții pacienților cu AVC şi a familiilor lor [537]. Există anumite dovezi că informarea combinată cu sesiunile educaționale ameliorează cunoştințele şi este mai eficientă decât informarea singură [538]. Pe măsură ce pacientul progresează de la recuperarea în cadrul spitalului către comunitate, implicarea aparținătorilor în recuperare devine din ce în ce mai importantă. Educarea formală a aparținătorilor în administrarea de îngrijiri scade costurile de personal şi creşte calitatea vieții [539].

Alte grupuri

În funcție de scopurile specifice ale fiecărui pacient poate fi indicat aportul altor terapii. Astfel de grupuri includ dieteticieni, opticieni şi asistenți sociali. Deşi cercetările formale în acest domeniu sunt limitate, unii autori au susținut că personalul specializat creează un „mediu îmbogățit" care încurajează practicarea activităților de recuperare în afara perioadelor formale de terapie [540].

Deficitele cognitive:

Deficitele cognitive sunt frecvente după AVC şi influențează calitatea vieții. În prezent nu există dovezi pentru eficiența recuperării special dedicate

memoriei [541]. Antrenamentul cognitiv pentru deficitul de atenție nu a rezultat în îmbunătățiri clinic semnificative pentru măsurătorile ADL [542]. Exercițiile pentru neglijența spațială au îmbunătățit măsurătorile, dar nu a fost demonstrat un efect asupra ADL [543]. Câteva studii au evaluat strategiile de antrenament de recuperare în inatenția vizuală şi apraxie: nu se pot trage concluzii specifice [544].

Sexualitatea

Sexualitatea poate fi afectată după un AVC. Limitările fizice subiacente şi bolile vasculare concomitente se pot asocia cu efectele secundare ale medicamentelor [545]. Este de dorit să se discute problemele de sexualitate şi viață intimă cu pacienții [546]. Oferirea de sprijin şi informații este importantă: mulți pacienți se tem pe nedrept că reluarea unei vieți sexuale active poate duce la un nou AVC [547].

Complicațiile care afectează recuperarea

Recuperarea poate fi compromisă de complicații care pot fi puternici predictori de prognostic funcțional prost şi mortalitate. Complicații frecvente în timpul recuperării intraspitaliceşti includ depresia, durerile de umăr, căderile, tulburările micționale şi pneumonia de aspirație [548]. Unele dintre acestea sunt discutate la capitolul „Prevenția complicațiilor"

Depresia post-AVC

Depresia post-AVC este asociată cu rezultate slabe ale recuperării şi în final cu un prognostic prost [549, 550]. În practica clinică, numai o minoritate a pacienților depresivi sunt diagnosticați şi încă şi mai puțini sunt tratați [551]. Depresia a fost raportată la mai puțin de 33% dintre supraviețuitorii AVC, comparativ cu 13% dintre subiecții de aceeaşi vârstă şi sex [552], dar fără AVC, ținând cont însă, că estimările fiabile ale incidenței şi prevalenței depresiei în cohortele de AVC sunt limitate [550]. Factorii de predicție ai depresiei post-AVC în unitățile de recuperare includ dizabilitatea fizică crescută, tulburările cognitive şi severitatea AVC [550]. Nu există consens cu privire la metoda optimă de screening sau diagnostic pentru depresia post-AVC. Instrumentele standard de screening pentru depresie pot fi neadecvate pentru pacienții cu afazie sau tulburări cognitive [553, 554].

Medicamentele antidepresive, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), şi antidepresivele heterociclice pot ameliora dispoziția după AVC [555, 556], dar există mai puține dovezi că acestea pot duce la remisiunea completă a unui episod depresiv major sau că pot preveni depresia. ISRS sunt mai bine tolerați decât heterociclicele [557]. Nu există dovezi de bună calitate pentru recomandarea psihoterapiei în tratamentul sau prevenția depresiei post-AVC [558], deşi astfel de terapii pot ameliora dispoziția. Lipsesc, de asemenea, dovezile privind efectul tratării depresiei post-AVC asupra recuperării sau prognosticului funcțional. Labilitatea emoțională este un simptom deranjant pentru pacienți şi aparținători. ISRS pot scădea accesele de emotivitate, dar efectele asupra calității vieții sunt neclare [559].

Durerea şi spasticitatea

Durerile de umăr post-AVC sunt frecvente [560] mai ales la pacienții cu afectarea funcționalității brațului şi status funcțional precar, asociindu-se şi cu un prognostic mai prost. Mişcarea pasivă a membrului paretic poate fi o metodă preventivă [561]. Stimularea electrică este frecvent folosită în tratament, dar eficiența sa nu este dovedită [562]. O sinteză Cochrane a descoperit că există date insuficiente pentru a recomandă folosirea de orteze pentru subluxația umărului deşi există o tendință de eficiență a mobilizării în eşarfă a brațului afectat [563].

Lamotrigina şi gabapentina pot fi luate în considerare pentru durerea neuropată [564]. Par a fi bine tolerate, dar trebuie luate în considerare efectele secundare cognitive. Spasticitatea în faza cronică poate afecta negativ ADL şi calitatea vieții [565]. Terapia posturală şi dinamică, terapia de relaxare, atelele şi suporturile sunt toate frecvent folosite, dar lipsesc dovezile solide [566]. Farmacoterapia cu toxină botulinică s-a dovedit eficientă asupra tonusului muscular al membrelor, dar beneficiile funcționale sunt mai puțin studiate [567-569]. Medicamentele administrate pe cale orală au o utilitate limitată de efectele secundare [570].

Eligibilitatea pentru recuperare

Un predictor important al prognosticului recuperării este severitatea inițială a AVC [549]. Dizabilitatea

pre-AVC este de asemenea un predictor puternic al prognosticului [571]. Alți factori cum ar fi sexul [572], etiologia AVC [573], vârsta [574] şi topografia leziunii [575] au fost toți studiați ca predictori ai prognosticului recuperării; totuşi, nu există dovezi că aceşti factori nemodificabili ar trebui să influențeze deciziile asupra recuperării [576]. Internarea într-o unitate specializată neurovasculară ameliorează prognosticul pentru toate accidentele vasculare indiferent de vârstă, sex sau severitate [61]. Excluderea de la recuperare pe baza dizabilității pre-AVC rămâne o problemă controversată [577, 578]. Pacienții cu cele mai severe deficite cognitive sau fizice au fost excluşi din majoritatea studiilor de recuperare şi de aceea este necesară precauție în extrapolarea rezultatelor la acest grup [579]. Date limitate sugerează că recuperarea activă permite pacienților cu dizabilități grave revenirea la domiciliu [580, 581]. Pentru cei care nu pot participa activ, au fost recomandate mişcările pasive pentru prevenirea contracturilor sau escarelor [2].

ANEXE

Comitetul de redactare a recomandărilor ESO (EUSI)
Preşedinte: Werner Hacke, Heidelberg, Germania
Vicepreşedinți: Marie-Germaine Bousser, Paris, Franța; Gary Ford, Newcastle, Marea Britanie

Educație, adresare şi camera de gardă
Vicepreşedinți: Michael Brainin, Krems, Austria; José Ferro, Lisabona, Portugalia
Membri: Charlotte Cordonnier, Lille, Franța; Heinrich P. Mattle, Berna, Elveția; Keith Muir, Glasgow, Marea Britanie; Peter D. Schellinger, Erlangen, Germania
Contribuție importantă: Isabel Henriques, Lisabona, Portugalia

Unități neurovasculare
Vicepreşedinți: Hans-Christoph Diener, Essen, Germania; Peter Langhorne, Glasgow, Marea Britanie
Membri: Antony Davalos, Barcelona, Spania; Gary Ford, Newcastle, Marea Britanie; Veronika Skvortsova, Moscova, Rusia

Imagistică şi diagnostic
Vicepreşedinți: Michael Hennerici, Mannheim, Germania; Markku Kaste, Helsinki, Finlanda
Membri: Hugh S. Markus, Londra, Marea Britanie; E. Bernd Ringelstein, Münster, Germania; Rüdiger von Kummer, Dresda, Germania; Joanna Wardlaw, Edinburgh, Marea Britanie
Contribuție importantă: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Germania

Prevenția
Vicepreşedinți: Philip Bath, Nottingham, Marea Britanie; Didier Leys, Lille, Franța
Membri: Álvaro Cervera, Barcelona, Spania; László Csiba, Debrețin, Ungaria; Jan Lodder, Maastricht, Olanda; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Suedia

Tratamentul general
Vicepreşedinți: Christoph Diener, Essen, Germania; Peter Langhorne, Glasgow, Marea Britanie
Membri: Antony Davalos, Barcelona, Spania; Gary Ford, Newcastle, Marea Britanie; Veronika Skvortsova, Moscova, Rusia

Tratamentul acut şi tratamentul complicațiilor
Vicepreşedinți: Angel Chamorro, Barcelona, Spania; Bo Norrving, Lund, Suedia
Membri: Valeria Caso, Perugia, Italia; Jean-Louis Mas, Paris, Franța; Victor Obach, Barcelona, Spania; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germania; Lars Thomassen, Bergen, Norvegia

Recuperare
Vicepreşedinți: Kennedy Lees, Glasgow, Marea Britanie; Danilo Toni, Roma, Italia
Membri: Stefano Paolucci, Roma, Italia; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlanda; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Suedia; Marion F. Walker, Nottingham, Marea Britanie
Contribuție importantă: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

Mulțumiri Dr. Michael Shaw pentru ajutorul acordat pe durata pregătirii acestui manuscris

Tabelul 1: Clasificarea dovezilor pentru diagnostic şi măsuri terapeutice (după [582])

Schema de clasificare a dovezilor pentru o măsură diagnostică		**Schema de clasificare a dovezilor pentru o intervenție terapeutică**
Clasa I	Un studiu prospectiv pe un număr mare de persoane cu afecțiunea suspectată, folosind o metodă „gold standard" pentru definirea cazurilor, unde testul este aplicat cu evaluare „în orb", permițând evaluarea testelor adecvate de acuratețe diagnostică	Un studiu clinic de putere adecvată, prospectiv, randomizat, controlat, cu evaluare mascată a rezultatelor într-o populație reprezentativă sau o sinteză de putere adecvată a studiilor clinice randomizate controlate cu evaluare mascată a rezultatelor în populații reprezentative. Sunt necesare următoarele: a. mascarea randomizării; b. rezultatul(ele) primar(e) este(sunt) clar definit(e); c. criteriile de includere/excludere sunt clar definite; d. evidența adecvată a celor care sunt pierduți din studiu şi a celor care trec în celălalt grup cu numere suficient de mici pentru a avea un potențial minim de interferență cu rezultatele; şi e. caracteristicile de bază relevante sunt prezentate şi echivalente între grupurile de tratament sau există ajustare statistică adecvată pentru diferențe.
Clasa II	Un studiu prospectiv al unui spectru îngust de persoane cu boala suspectată sau un studiu retrospectiv bine proiectat al unui spectru larg de persoane cu o boală diagnosticată (prin „gold-standard") comparativ cu un spectru larg de subiecți de control, în care testul este aplicat cu evaluare „în orb", permițând evaluarea testelor adecvate de acuratețe diagnostică	Studiu prospectiv de cohortă cu grup de control într-o populație reprezentativă cu evaluare mascată a rezultatelor care întruneşte criteriile a-e de mai sus sau un studiu randomizat, controlat, într-o populație reprezentativă care nu întruneşte unul dintre criteriile a-e
Clasa III	Dovezi oferite de un studiu retrospectiv în care fie grupul persoanelor cu boala diagnosticată, fie grupul de control aparțin unui spectru îngust, şi în care testul este aplicat cu evaluare „în orb"	Toate celelalte studii controlate (incluzând cazurile de control bine definite pentru studiile de istorie naturală a bolii, sau pacienții servind ca proprii subiecți de control) într-o populație reprezentativă în care evaluarea rezultatelor este independentă de tratament
Clasa IV	Dovezi din studii necontrolate, serii de cazuri, prezentări de caz sau opinia experților	Dovezi din studii necontrolate, serii de cazuri, prezentări de caz sau opinia experților

Tabelul 2: Definiții pentru nivelurile de recomandare (după [582])

Nivel A	Stabilit ca folositor/predictiv sau nefolositor/nepredictiv pentru o măsură diagnostică sau stabilit ca eficient, ineficient sau nociv pentru o intervenție terapeutică; necesită cel puțin un studiu convingător de Clasa I sau cel puțin două studii convingătoare, compatibile, de Clasa II
Nivel B	Stabilit ca folositor/predictiv sau nefolositor/nepredictiv pentru o măsură diagnostică sau stabilit ca eficient, ineficient sau nociv pentru o intervenție terapeutică; necesită cel puțin un studiu convingător de Clasa II sau dovezi covârşitoare de Clasa III
Nivel C	Stabilit ca posibil folositor/predictiv sau nefolositor/nepredictiv pentru o măsură diagnostică sau stabilit ca posibil eficient, ineficient sau nociv pentru o intervenție terapeutică; necesită cel puțin două studii de Clasa III
Aspecte de bună practică clinică (puncte GCP- *good clinical practice)*	Practica optimă recomandată pe baza experienței grupului de elaborare a ghidului. De obicei bazate pe dovezi de Clasa IV indicând incertitudine clinică mare, astfel de aspecte de GCP pot fi utile pentru personalul sanitar

Tabelul 3: Teste diagnostice de urgență la pacienții cu AVC acut

Pentru toți pacienții	
1	Imagistică cerebrală: CT sau IRM
2	ECG
3	*Analize de laborator* Hemoleucograma completă, timpul de protrombină sau INR, timpul parțial de trombină (PTT), electroliții serici, glicemia Proteina C reactivă (PCR) sau VSH Biochimia hepatică şi renală
În cazuri selecționate	
4	Ecografie Doppler/ duplex extracraniană şi transcraniană
5	ARM sau CTA
6	IRM de difuzie şi perfuzie sau CT de perfuzie
7	Ecocardiografie (transtoracică şi/sau transesofagiană)
8	Radiografie pulmonară
9	Pulsoximetrie şi analiza gazelor sanguine arteriale
10	Puncție lombară
11	EEG
12	Probe toxicologice

Tabelul 4: Cerințe recomandate pentru centrele care tratează pacienți cu AVC acut

Unități neurovasculare primare	**Unități neurovasculare specializate**
Disponibilitatea CT 24 de ore	IRM/ARM/CTA
Ghiduri stabilite de tratament al AVC şi proceduri operaționale, incluzând protocoale de rtPA intravenos 24/7	Ecografie transesofagiană
Cooperare strânsă a neurologilor, internıştilor şi experților în recuperare	Angiografie cerebrală
Personal de nursing cu studii de specialitate	Ecografie Doppler transcraniană
Recuperare precoce interdisciplinară în unitatea neurovasculară incluzând logopedie, ergoterapie şi fizioterapie	Ecografie duplex color extracraniană şi intracraniană
Investigații neurosonologice disponibile în 24 de ore (ecografie Doppler extracraniană)	Consultații de specialitate neuroradiologice, neurochirurgicale şi de chirurgie vasculară (incluzând rețele de telemedicină)
Ecocardiografia transtoracică	Chirurgia carotidiană
Analize de laborator (inclusiv parametrii de coagulare)	Angioplastie şi stentare
Monitorizarea tensiunii arteriale, electrocardiogramei, saturației în oxigen, glicemiei, temperaturii	Monitorizare automată a pulsoximetriei, tensiunii arteriale
Monitorizare ECG automată la patul bolnavului	Rețele stabilite de facilități de recuperare pentru a oferi un proces continuu de îngrijire, incluzând colaborarea cu centrele de recuperare exterioare

Tabelul 5: Analize de laborator ulterioare în funcție de tipul de AVC şi etiologia suspectată

Toți pacienții	Hemoleucogramă completă, electroliți, glucoză, lipide, reatinină, PCR sau VSH
Tromboză venoasă cerebrală, hipercoagulabilitate	Screening de trombofilie AT3, mutații de factor 2, 5, factor 8, proteina C, proteina S, anticorpi antifosfolipidici, D-dimeri, homocisteină
Tulburare hemoragipară	INR, aPTT, fibrinogen etc.
Vasculită sau boală de sistem	LCR, screening pentru autoanticorpi, anticorpi specifici sau PCR pentru HIV, sifilis, borelioză, tuberculoză, fungi, droguri Hemoculturi
Suspiciune de boli genetice, de ex. mitocondriopatii (MELAS), CADASIL, siclemie, boala Fabry, cavernoame multiple etc.	Testare genetică

Tabelul 6: Numărul de pacienți de tratat (NNT) pentru a preveni un AVC pe an la pacienții care sunt operați pentru stenoză de ACI; toate procentajele se referă la metoda NASCET (modificat după [583] şi [339])

Boala	NNT pentru a evita un AVC/an
Asimptomatic (60–99%)	**85**
Simptomatic (70–99%)	**27**
Simptomatic (50–69%)	**75**
Simptomatic (>50%) la bărbați	**45**
Simptomatic (>50%) la femei	**180**
Simptomatic (>50%) > 75 ani	**25**
Simptomatic (>50%) < 65 ani	**90**
Simptomatic (>50%) < 2 săptămâni de la eveniment	**25**
Simptomatic (>50%) > 12 săptămâni de la eveniment	**625**
Simptomatic (≤50%)	**Nici un beneficiu**

Tabelul 7: Analize de laborator ulterioare în funcție de tipul de AVC şi etiologia suspectată

Boala	Tratamentul	RRR %	ARR % /an	NNT pentru a evita un eveniment pe an
AVC ischemic noncardioembolic sau AIT	Aspirină/PCB	13	1.0	100
	Aspirină + DIP/PCB	28	1.9	53
	Aspirină + DIP/Aspirină	18	1.0	104
	Clop/PCB	23	1.6	62
	Clop/Aspirină	10	0.6	166
Fibrilația atrială (prevenția primară)	Warfarină/PCB	62	2.7	37
	Aspirină/PCB	22	1.5	67
Fibrilația atrială (prevenția secundară)	Warfarină/PCB	67	8	13
	Aspirină/PCB	21	2.5	40

PCB – placebo, CLOP – clopidogrel, DIP- dipiridamol

Tabelul 8: Reducerea relativă a riscului (RRR), reducerea absolută a riscului (ARR) şi numărul de pacienți de tratat (NNT) pentru a evita un eveniment vascular major pe an la pacienții cu modificări ai factorilor de risc (modificat după [288, 2290, 294, 583])

Afecțiune clinică	Tratament	RRR%	ARR% pe an	NNT pentru a evita un eveniment pe an
Populația generală cu tensiune arterială crescută	Antihipertensiv	42	0,4	250
Populația generală cu risc vascular crescut	IECA	22	0,65	154
Post-AVC/AIT cu tensiune arterială crescută	Antihipertensiv	31	2,2	45
Post-AVC/AIT cu tensiune arterială normală	IECA ± diuretic	24	0,85	118
Post-AVC/AIT	Statine	16	0,44	230
	Renunțarea la fumat	33	2,3	43

Tabelul 9: Riscul de AVC sau deces din studii randomizate de mari dimensiuni comparând tratamentul endovascular şi chirurgical la pacienții cu stenoză severă de carotidă – date de intenție-de-tratament [intention-to-treat]; nec: necunoscut

Rezultat	AVC de orice tip sau deces la 30 de zile		AVC dizabilitant sau deces la 30 de zile		AVC ipsilateral după 30 de zile	
	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n(%)	CEA n (%)
CAVATAS [347]	25 (10,0)	25 (9,9)	16 (6,4)	15 (5,9)	6+	10+
SAPPHIRE [346]	8 (4,8)	9 (5,4)	Nec	Nec	Nec	Nec
SPACE [345, 584]	46 (7,7)	38 (6,5)	29 (4,8)	23 (3,9)	4 (0,7)*	1 (0,2)*
EVA3S [344]	25 (9,6)	10 (3,9)	9 (3,4)	4 (1,5)	2 (0,6) *	1 (0,3)*

+: Durată de urmărire medie 1,95 ani; *: până la 6 luni

BIBLIOGRAFIE

1. European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. Cerebrovasc Dis 2000; 10:335-351.
2. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. Cerebrovascular Disease 2003; 16:311-337.
3. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage – part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Cerebrovasc Dis 2006; 22:294-316.
4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006; 367:1747-1757.
5. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. Eur J Neurol 2000; 7:5-10.
6. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). Lancet 2005; 366:1773-1783.
7. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV,Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST:Vascular cognitive impairment. Lancet Neurol 2003; 2:89-98.
8. *** Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American StrokeAssociation Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007; 38:1655-1711.
9. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1999; 30:2502- 2511.
10. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. JAMA 2000; 283:3102-3109.
11. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD: Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement fromthe Brain Attack Coalition. Stroke 2005; 36:1597-1616.
12. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1998; 29:554-562.
13. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringleb PA. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, ed. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.
14. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN,

Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelinesand Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 2001; 104:2118-2150.

15. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American HeartAssociation/ American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and M etabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37:1583-1633.
16. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. Eur J Neurol 2000; 7:607-623.
17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37:577-617.
18. The National Board of Health and Welfare: Swedish National Guidelines for the Management of Stroke, Version for Health and Medical Personnel 2000. Available at: wwwsosse/ sosmenyehtm 2000:Article number: 2002-2102-2001.
19. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. Cerebrovasc Dis 2007; 23:231-241.
20. Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. Age Ageing 2004; 33:116-121.
21. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. Neuroepidemiology 2001; 20:65-76.
22. Ferro J, Melo T, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto A: An analysis of the admission delay of acute stroke. Cerebrovasc Dis 1994; 4:72-75.
23. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. Circulation 2006;114:168-182.
24. Gil Nunez AC, Vivancos Mora J: Organization of medical care in acute stroke:importance of a good network. Cerebrovasc Dis 2004; 17 Suppl 1:113-123.
25. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy RE: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. Med Princ Pract 2005; 14:408-412.
26. Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. Stroke 2004; 35:700-704.
27. Yu RF, San Jose MC, Manzanilla BM, Oris MY, Gan R: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. J Neurol Sci 2002; 199:49-54.
28. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H: The impact of ambulance practice on acute stroke care. Stroke 2007; 38:2765-2770.
29. Wein TH, Staub L, Felberg R, Hickenbottom SL, Chan W, Grotta JC, Demchuk AM, Groff J, Bartholomew LK, Morgenstern LB: Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. Stroke 2000; 31:1925-1928.
30. Rosamond WD, Evenson KR, Schroeder EB, Morris DL,

Johnson AM, Brice JH: Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. Prehosp Emerg Care 2005; 9:19-23.
31. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D: Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. Stroke 2006; 37:1248-1253.
32. Montaner J, Vidal C, Molina C, Alvarez-Sabin J: Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: a local survey conducted by neurologists. Eur J Epidemiol 2001; 17:581-586.
33. Porteous GH, Corry MD, Smith WS: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. Prehosp Emerg Care 1999;3:211- 216.
34. DeLemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL, Wentworth DA, Akins PT: How effective are "community" stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. Stroke 2003;34:e247-249.
35. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, Schroth G, Mattle HP: Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. Stroke 2006;37:963-966.
36. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. BMJ 2002; 325:17-21.
37. Schneider AT, Pancioli AM, Khoury JC, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick JP: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. JAMA 2003; 289:343-346.
38. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle HP: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. J Neurol 2007; 254:179-184.
39. Müller-Nordhorn J, Nolte C, Rossnagel K, Jungehülsing G, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich S: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. Stroke 2006; 37:946-950.
40. Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors--a population-based survey. Cerebrovasc Dis 2003; 16:134-140.
41. Evci ED, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. Eur J Neurol 2007; 14:517-522.
42. Sug Yoon S, Heller RF, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald PE: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. Stroke 2001; 32:1926-1930.
43. Pandian JD, Jaison A, Deepak SS, Kalra G, Shamsher S, Lincoln DJ, Abraham G: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest India. Stroke 2005; 36:644-648.
44. DuBard CA, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S Hispanics. Am J Prev Med 2006; 30:189-196.
45. Luiz T, Moosmann A, Koch C, Behrens S, Daffertshofer M, Ellinger K: [Optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001; 36:735-741.
46. Schmidt NK, Huwel J, Weisner B: [Causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit. Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. Nervenarzt 2005; 76:181-185.
47. Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. Stroke 1992; 23:352-356.
48. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. Stroke 1994; 25: 2132-2137.
49. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? Stroke 2007; 38: 2115-2122.
50. Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. Stroke 2002; 33: 160-166.
51. Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. Arch Intern Med 2003; 163:2198-2202.
52. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). Stroke 2005; 36:1512-1518.
53. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. QJM 2004; 97:273-279.

54. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. Cerebrovasc Dis 2002; 13:262-266.
55. Billings-Gagliardi S, Fontneau NM, Wolf MK, Barrett SV, Hademenos G, Mazor KM: Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. Stroke 2001; 32:2854-2859.
56. Wang MY, Lavine SD, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy ML, Giannotta SL: Treating stroke as a medical emergency: a survey of resident physicians' attitudes toward "brain attack" and carotid endarterectomy. Neurosurgery 2001; 48:1109-1115; discussion 1115-1107.
57. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. Stroke 2002; 33:153-159.
58. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. Neurology 2001; 56:1015- 1020.
59. Camerlingo M, Casto L, Censori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. Neurol Sci 2001; 22:357-361.
60. Nor AM, McAllister C, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Jenkinson D, Ford GA: Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. Stroke 2004; 35:1355-1359.
61. ***Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD000197.
62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised impatient (stroke unit) care after stroke. BMJ 1997; 314:1151-1159.
63. Barsan WG, Brott TG, Broderick JP, Haley EC, Levy DE, Marler JR: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. Arch Intern Med 1993; 153:2558-2561.
64. Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford GA: Rapid ambulance protocol for acute stroke. Lancet 1999; 353:1935.
65. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Moller-Hartmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss WD: The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. Cerebrovasc Dis 2007; 24:56-65.
66. Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. Prehosp Emerg Care 2002; 6:210-214.
67. Svenson JE, O'Connor JE, Lindsay MB: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. Air Med J 2006; 25:170-172.
68. Silliman SL, Quinn B, Huggett V, Merino JG: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. Stroke 2003; 34:729-733.
69. Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air: ground coefficient. J Emerg Med 2003; 24:199-202.
70. Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. J Trauma 2005; 58:148-153.
71. Silbergleit R, Scott PA, Lowell MJ: Cost-effectiveness of helicopter transport of stroke patients for thrombolysis. Acad Emerg Med 2003; 10:966-972.
72. Shafqat S, Kvedar JC, Guanci MM, Chang Y, Schwamm LH: Role for telemedicine in acute stroke. Feasibility and reliability of remote administration of the NIH stroke scale. Stroke 1999; 30:2141–2145.
73. Wiborg A, Widder B: Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project. Stroke 2003; 34:2951-2956.
74. Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. Stroke 2003; 34:2842-2846.
75. Wang S, Lee SB, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, Nichols FT, 3rd, Hess DC, Adams RJ: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. Stroke 2003; 34:188-191.
76. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW, Haberl RL, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke

Care (TEMPiS) in Bavaria. Stroke 2005; 36:287-291.
77. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, Furst A, Haberl RL: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. Stroke 2006; 37:1822–1827.
78. Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams RJ: REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. Stroke 2005; 36:2018-2020.
79. Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst A, Audebert HJ, Horn M: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. Neurology 2007; 69:898-903.
80. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. Lancet Neurol 2006; 5:742-748.
81. Schwamm LH, Rosenthal ES, Hirshberg A, Schaefer PW, Little EA, Kvedar JC, Petkovska I, Koroshetz WJ, Levine SR: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. Acad Emerg Med 2004; 11:1193-1197.
82. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona//Spain. Cerebrovasc Dis 2005;19:96-101.
83. de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Davalos A: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. Neurology 2008;70:1238-1243. 84. Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2007; 6:1063-1072.
84. Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. Lancet Neurol 2007;6:953-960.
85. ** Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. Lancet 2007; 370:1432-1442.
86. Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. Stroke 2003; 34:587-588.
87. Suzuki M, Imai A, Honda M, Kobayashi K, Ohtsuka S: Role of a critical pathway for door-to-CT-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. Keio J Med 2004; 53:247-250.
88. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA: Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. Can J Neurol Sci 2006; 33:214-216.
89. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Stroke 1997; 28:1530-1540.
90. Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK: Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. Stroke 2007; 38:3097-3115.
91. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM,Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O`Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose- DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD: Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attaack Coalition. Stroke 2005; 36:1597-1616
92. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care

for ischemic stroke? Neurology 2005; 64:422-427.
93. Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J: „Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. Med Clin (Barc) 1999; 113:481-483.
94. Lindsberg PJ, Happola O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. Neurology 2006; 67:334-336.
95. Hamidon BB, Dewey HM: Impact of acute stroke team emergency calls on inhospital delays in acute stroke care. J Clin Neurosci 2007; 14:831-834.
96. Goldstein LB, Simel DL: Is this patient having a stroke? JAMA 2005;293:2391-2402.
97. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. Stroke 2003;34:71-76.
98. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. Stroke 2006;37:769-775.
99. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA: The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. Lancet Neurol 2005;4:727-734.
100. Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, Matchar DB: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? Stroke 1996;27:1937-1943.
101. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD: VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. Neurology 2003;61:792-796.
102. Tilley B, Lyden P, Brott T, Lu M, Levine S, Welch K: Total Quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Arch Neurol 2007;64:1466-1474.
103. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. Stroke 1994;25:2220-2226.
104. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. Stroke 2007;38:2948-2952.
105. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W: The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. Cerebrovasc Dis 2007;23:344-352.
106. LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, Crarey P, Page W: Telemedicine for acute stroke: triumphs and pitfalls. Stroke 2003;34:725-728.
107. Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? International Journal of Stroke 2006;1:201-207.
108. Ronning OM, Guldvog B, Stavem K: The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:631-634.
109. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. Stroke 2007;38:1886-1892.
110. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A: Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. Lancet 2007;369:299- 305.
111. Walsh T, Cotter S, Boland M, Greally T, O'Riordan R, Lyons D: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. Ir Med J 2006;99:300-302.
112. Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF: Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. Stroke 2004;35:770-775.
113. Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Schaeg M, Schoffski O, Hennerici M, Back T: Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. Health Policy 2007;81:339-349.
114. Patel A, Knapp M, Perez I, Evans A, Kalra L: Alternative strategies for stroke care: cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. Stroke 2004;35:196-203.
115. *** Brady BK, McGahan L, Skidmore B: Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. Int J Technol Assess Health Care 2005;21:15-21.
116. Moodie M, Cadilhac D, Pearce D, Mihalopoulos C, Carter R, Davis S, Donnan G: Economic evaluation of Australian stroke services: a prospective,

multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. Stroke 2006;37:2790-2795.
117. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: what should it be? International Jornal of Stroke 2007;2:191-200.
118. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? Age Ageing 2002;31:365-371.
119. Teasell R, Foley N, Bhogal S, Bagg S, Jutai J: Evidence-based practice and setting basic standards for stroke rehabilitation in Canada. Top Stroke Rehabil 2006;13:59-65.
120. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E: Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. Age Ageing 2005;34:324-330.
121. Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991:88-94.
122. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach JB, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusionweighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. Stroke 2004;35:1562-1568.
123. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM: Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1528-1533.
124. Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS: Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1525-1527.
125. *** The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-1587.
126. *** Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:77-81.
127. *** Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. JAMA 2004;292:1823-1830.
128. *** Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. Neurocrit Care 2004;1:31-45.
129. Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, Lewis S, Sandercock PA, Dennis MS, Cairns J: What is the best imaging strategy for acute stroke? Health Technol Assess 2004;8:iii, ixx, 1-180.
130. *** Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. Lancet 2007;369:293-298.
131. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. Radiology 2001;219:95-100.
132. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. Radiology 1997;205:327-333.
133. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet 2000;355:1670-1674.
134. Wardlaw JM, Mielke O: Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. Radiology 2005;235:444-453.
135. Wardlaw JM, West TM, Sandercock PA, Lewis SC, Mielke O: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:452-458.
136. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. Neurology 1998;51:S50-S52.
137. Wardlaw JM, Farrall AJ, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing the detection of early CT signs of cerebral ischemia: an

internet-based, international multiobserver study. Stroke 2007;38:1250-1256.
138. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. AJNR Am J Neuroradiol 1994;15:9-15; discussion 16-18.
139. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. J Neuroimaging 2004;14:42-48.
140. Dzialowski I, Klotz E, Goericke S, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Ischemic brain tissue water content: CT monitoring during middle cerebral artery occlusion and reperfusion in rats. Radiology 2007;243:720-726.
141. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. Stroke 2003;34:1925-1931.
142. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Jr., Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. JAMA 2001;286:2830-2838.
143. ** Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. J Stroke Cerebrovasc Dis 2004;13:104-108.
144. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Schaefer PW, Furie KL, Chang YC, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: 'Footprints' of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. Cerebrovasc Dis 2002;14:177-186.
145. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Rother J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. Stroke 2004;35:514-519.
146. ** Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, Meder JF: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? AJNR Am J Neuroradiol 2006;27:1782-1787.
147. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? Neurology 2002;59:1381-1387.
148. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, Dennis MS: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. Neurology 2006;66:1159-1163.
149. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. Stroke 2007;38:3158-3164.
150. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. Ann Neurol 2002;51:417-432.
151. Lev MH, Gonzalez RG, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Dillon WP, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. Stroke 2006;37:1334-1339.
152. *** Kane I, Sandercock P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:485-490.
153. ** Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA 1999;282:2003-2011.
154. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW: Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. Stroke 2008;39:379-383.
155. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. Stroke 2006;37:2301-2305.
156. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C,

Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. Stroke 2005;36:2121-2125.
157. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. Lancet Neurology 2005;5:835-840.
158. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, Mitchell JR, Frayne R, Eliasziw M, Buchan AM, Demchuk AM: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. Stroke 2003;34:1681-1683.
159. *** Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. Ann Neurol 2006;60:508-517.
160. *** Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. Stroke 2006;37:1334-1339.
161. Carpenter TK, Armitage PA, Bastin ME, Wardlaw JM: DSC perfusion MRIQuantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. Magn Reson Med 2006;55:1342-1349.
162. Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvoro V, Hand PJ, Dennis MS: Do acute diffusion-and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? Stroke 2006;37:98-104.
163. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar J, Silva Y, Serena J, Castillo J: The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. Neurology 2004;62:2187-2192.
164. Kent DM, Hill MD, Ruthazer R, Coutts SB, Demchuk AM, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R: "Clinical-CT mismatch" and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. Stroke 2005;36:1695-1699.
165. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. Brain 2007;130:1988-2003.
166. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thromboLysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. Stroke 2007;38:2738-2744.
167. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. Stroke 2003;34:1324-1332.
168. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. Radiology 2003;227:522-528.
169. *** Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. Lancet 2006;367:1503-1512.
170. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. Health Technol Assess 2006;10: iii-iv, ix-x, 1-182.
171. Flossmann E, Rothwell PM: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. Brain 2003;126:1940-1954.
172. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:1218-1225.
173. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced colorcoded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. Ultrasound Med Biol 1997;23:857-862.
174. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. Circulation 2001;103:2897-2902.
175. Droste DW, Jurgens R, Nabavi DG, Schuierer G, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. Stroke 1999;30:2302-2306.
176. Droste DW, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein EB: Benefit

of echocontrastenhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. Stroke 2000;31:920-923.
177. Droste DW, Nabavi DG, Kemeny V, Schulte-Altedorneburg G, Ritter MA, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. Acta Neurol Scand 1998;98:193-199.
178. Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO2 to acetazolamide. Cereb Blood Flow Metab 1992;12:162-168.
179. *** Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. Stroke 2003;34:1324-1332.
180. Markus H, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. Brain 2001;124:457-467.
181. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. Stroke 2002;33:1057-1062.
182. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M: Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. Stroke 1998;29:725-729.
183. Markus HS, MacKinnon A: Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. Stroke 2005;36:971-975.
184. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. Circulation 2005;111:2233-2240.
185. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P: Transesophageal echocardiography and contrast- TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. Neurology 1994;44:1603-1606.
186. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. Lancet Neurol 2005;5:323-331.
187. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". Stroke 2004;35:2453-2458.
188. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC: Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. Stroke 2003;34:932-937.
189. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD, Barber PA, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott JN, Buchan AM, Demchuk AM: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. Ann Neurol 2005;57:848-854.
190. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. Stroke 2007;38:1482-1488.
191. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. Stroke 2003;34:2894-2898.
192. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen GG: Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. J Neurol Sci 2005;234:99 –103.
193. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. J Intern Med 2006;259:592-597.
194. Tatschl C, Stollberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M: Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke. Cerebrovasc Dis 2006;21:47-53.
195. Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B: Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. Adv Ther 2006;23:854-860.

196. Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial Electrocardiographic Assessments Significantly Improve Detection of Atrial Fibrillation 2.6-Fold in Patients With Acute Stroke. Stroke 2008;39:480-482.
197. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. Stroke 2007;38:2935-2940.
198. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R: Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. Stroke 2004;35:1647-1651.
199. Lerakis S, Nicholson WJ: Part I: use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. Am J Med Sci 2005;329:310-316.
200. Kapral MK, Silver FL: Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Cmaj 1999;161:989-996.
201. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. Stroke 2006;37:2531-2534.
202. Chiarella F, Santoro E, Domenicucci S, Maggioni A, Vecchio C: Predischarge twodimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study. Am J Cardiol 1998;81:822-827.
203. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG:Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol 1998;31:1622-1626.
204. Kurth T, Moore S, Gaziano J, Kase C, Stampfer M, Berger K, Buring J: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. Arch Intern Med 2006;166:1403-1409.
205. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903-1913.
206. Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000;356:1955-1964.
207. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997;350:757-764.
208. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekbom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup metaanalysis of randomised controlled trials. INDANA Group. Lancet 1999;353:793-796.
209. ** Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28:1462-1536.
210. *** Mancia G: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and

microvascular events. J Hypertens Suppl 2007;25 Suppl 1:S7-12.
211. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH, Jr., Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA 2003;289:2073- 2082.
212. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
213. Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman JM, Snapinn SM, Harris KE, Devereux RB: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005;45:46-52.
214. ALLHAT investigators: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002;288:2998-3007.
215. Ekbom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO, Dahlof B, Schersten B: Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. Blood Press 2004;13:137-141.
216. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281:2005-2012.
217. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-696.
218. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOTLLA). Diabetes Care 2005;28:1151-1157.
219. *** Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117-125.
220. *** Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke 2004;35:2902-2909.
221. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
222. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. JAMA 1988;259:1025-1029.
223. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. N Engl J Med 1986;315:717-720.
224. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. N Engl J Med 1988;318:937-941.
225. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. JAMA 1993;269:232-236.
226. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. JAMA 1995;274:155-160.
227. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A: Smoking cessation and mortality from cardiovascular

disease among Japanese men and women: the JACC Study. Am J Epidemiol 2005;161:170-179.
228. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA: Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. Stroke 2005;36:e74-76.
229. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1989;298:789-794.
230. Ong MK, Glantz SA: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. Am J Med 2004;117:32-38.
231. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. JAMA 2003;289:579-588.
232. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA, Jr., Kawachil, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. Ann Intern Med 2005;142:11-19.
233. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. Ann Neurol 2007;62:569-578.
234. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. Stroke 2003;34:2475-2481.
235. Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R: Prior TIA, lipidlowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. Neurology 2006;67:1403-1410.
236. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE,
237. Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. JAMA 1999;282:1233-1239.
238. He K, Song Y, Daviglus M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. Stroke 2004;35:1538-1542.
239. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007;85:1495-1502.
240. Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. Stroke 2006;37:20- 26.
241. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. BMJ 2003;327:777-782.
242. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006;295:655-666.
243. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: Body mass index and the risk of stroke in men. Arch Intern Med 2002;162:2557-2562.
244. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. Circulation 2005;111:1992-1998.
245. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. Arch Intern Med 2007;167:1420-1427.
246. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42:878-884.
247. Curioni C, Andre C, Veras R: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD006062
248. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppanen R, Hakala P, Rajala T, Ronnemaa T: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005;15:188-197.
249. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. Circulation 2007;115:846-854.

250. Tornwall ME, Virtamo J, Korhonen PA, Virtanen MJ, Albanes D, Huttunen JK: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: a 6- year follow-up of the Alpha Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study. Stroke 2004;35:1908-1913.
251. *** Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005;142:37-46.
252. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. JAMA 2002;288:2015-2022.
253. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. Circulation 2006;113:1335-1343.
254. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet 2007;369:1876- 1882.
255. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. Ann Intern Med 2001;135:1-8.
256. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N:
257. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:49-57.
258. *** Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD002229.
259. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. Arch Intern Med 2005;165:1976-1986.
260. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007;297:1465-1477.
261. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:313-316.
262. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med 1989;321:129-135.
263. ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. JAMA 1992;268:1292-1300.
264. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-1762.
265. de Gaetano G: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: arandomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet 2001;357:89-95.
266. Iso H, Hennekens CH, Stampfer MJ, Rexrode KM, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. Stroke 1999;30:1764-1771.
267. Bartolucci AA, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. Am J Cardiol 2006;98:746-750.
268. *** Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sexspecific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006;295:306-313.
269. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2005;352:1293-1304.
270. *** Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA,

Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706-1717.

271. Hobson RW, 2nd, Krupski WC, Weiss DG: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. J Vasc Surg 1993;17:257-263; discussion 263-255.
272. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD001458.
273. *** Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857-867.
274. *** Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). Age Ageing 2007;36:151-156.
275. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:493-503.
276. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1903-1912.
277. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 1995;333:11-17.
278. ••• Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD001923.
279. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995;273:1421-1428.
280. ••• Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004;363:1491-1502.
281. ••• North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991;325:445-453.
282. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. Stroke 2000;31:2330-2334.
283. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. JAMA 2002;288:1388-1395.
284. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. Lancet 1995;345:209-212.
285. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a
286. randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Mayo Clin Proc 1992;67:513-518.
287. Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. Stroke 2007;38:715-720.
288. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. Stroke 2003;34:2741-2748.
289. Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl) 1995;108:710–717.
290. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145-153.
291. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. BMJ 2002;324:699-702.
292. PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based bloodpressure- lowering

regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-1041.
293. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-2572.
294. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005;36:1218-1226.
295. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke 2007;38:865-873.
296. ••• Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-559.
297. •• Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, Castillo J: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. Neurology 2007;69:904-910.
298. Vivekananthan D, Penn M, Sapp S, Hsu A, Topol E: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. Lancet 2003;361:2017-2023.
299. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH: Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med 2004;164:1552-1556.
300. ••• Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;297:842-857.
301. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ 2002;325:1202.
302. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 2004;291:565-575.
303. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006;354:1578-1588.
304. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006;296:2720-2726.
305. VITATOPS Trial Study Group: The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteinelowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. Cerebrovasc Dis 2002;13:120-126.
306. •• Bassetti CL: Sleep and stroke. Semin Neurol 2005;25:19-32.
307. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. N Engl J Med 2007;357:2262-2268.
308. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: a metaanalysis of case-control studies. Neurology 2000;55:1172-1179.
309. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S: Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. J Am Coll Cardiol 2007;49:797- 802.
310. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. J Am Coll Cardiol 2006;47:440-445.
311. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. N Engl J Med 2001;345:1740-1746.
312. Wahl A, Krumsdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S,

Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. J Am Coll Cardiol 2005;45:377-380.

313. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B: Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. J Am Coll Cardiol 2004;44:750-758.
314. ••• Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:1243-1249.
315. ••• Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
316. Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:197-199.
317. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. N Engl J Med 1991;325:1261-1266.
318. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:1044-1054.
319. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA 2007;297:2018-2024.
320. ••• Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2005;352:1305-1316.
321. ••• CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339.
322. ••• Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996;143:1-13.
323. •• Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD004296.
324. ••• Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1665-1673.
325. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. Cerebrovasc Dis 2006;22:258-262.
326. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. Future Neurology 2007;2:279- 283.
327. ••• Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:331-337.
328. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K, and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.
329. ••• Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:1444-1451.
330. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. Ann Neurol 1997;42:857-865.
331. ••• Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2007;6:115-124.
332. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993;342:1255-1262.
333. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D: Long-term

follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. Chest 1984;86:532-536.

334. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL: Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. Am Heart J 2006;152:967-973.
335. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol 1998;31:134-138.
336. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. Stroke 1989;20:1741-1747.
337. Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. Stroke 2007;38:2605-2611.
338. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet 2003;361:107-116.
339. ••• European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. Lancet 1996;347:1591-1593.
340. ••• Cina C, Clase C, Haynes R: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999
341. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery.Lancet 2004;363:915-924.
342. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplastyversus primary closure for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev 2004: CD000160.
343. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. Stroke 2004;35:2855-2861.
344. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Neurology 2000;54:660-666.
345. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. Stroke 2002;33:1651-1655.
346. ••• Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albucher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. N Engl J Med 2006;355:1660-1671.
347. ••• Ringleb PA, Allenberg JR, Berger J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2006;368:1239-1247.
348. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 2004;351:1493-1501.
349. ••• Cavatas Group: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. Lancet 2001;357:1729-1737.
350. Kastrup A, Groschel K: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. Acta Chir Belg 2007;107:119-128.
351. The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. N EnglJ Med 1985;313:1191-1200.

352. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. Circulation 2006;113:555-563.
353. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. Neurology2007;68:856-858.
354. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. Neurology 2007;68:420-426.
355. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. Stroke 2006;37:1016-1020.
356. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG: US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. Stroke 2007;38:881-887.
357. •• Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. Stroke 2007;38:1531-1537.
358. •• SSYLVIA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. Stroke 2004;35:1388-1392.
359. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. Cerebrosvasc Dis 1991;1:103-107.
360. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J: Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. Stroke 2003;34:101-104.
361. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. Stroke 2003;34:2599-2603.
362. Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. Stroke 1999;30:2033-2037.
363. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:824-829.
364. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. Stroke 1992;23:1250-1256.
365. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ: Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. Cerebrovasc Dis 2007;23:260-266.
366. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, Swaminathan R, Wolfe CD, Rudd AG: Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. Stroke 2000;31:2043-2048.
367. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). Lancet Neurol 2007;6:397-406.
368. Asplund K, Marke LA, Terent A, Gustafsson C, Wester P: Costs and gains in stroke prevention: European perspective. Cerebrosvasc Dis 1993;3 (suppl):34-42.
369. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. Stroke 2004;35:520-526.
370. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. Stroke 2002;33:1315-1320.
371. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2001:CD000039.
372. Nazir FS, Overell JR, Bolster A, Hilditch TE, Lees KR: Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: a randomized controlled trial. Cerebrovasc Dis 2005;19:77-83.
373. COSSACS investigators: COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. J Hypertens 2005;23:455-458.

374. Thomas GN, Chan P, Tomlinson B: The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. Drugs Aging 2006;23:131-155.
375. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P: Should a moratorium be placedm on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? JAMA 1996;276:1328-1331.
376. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:263-270.
377. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ: Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. Stroke 1993;24:1129-1132.
378. Baird TA, Parsons MW, Phanh T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. Stroke 2003;34:2208- 2214.
379. Baird TA, Parsons MW, Barber PA, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Jerums G, Chambers BR, Davis SM: The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. J Clin Neurosci 2002;9:618-626.
380. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM: Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. Ann Neurol 2002;52:20-28.
381. Huff JS: Stroke mimics and chameleons. Emerg Med Clin North Am 2002;20:583- 595.
382. Fukuda H, Kitani M, Takahashi K: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. Acta Neurol Scand 1999;100:385- 390.
383. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. Lancet 1996;347:422-425.
384. Castillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. Cerebrovasc Dis 1999;9:22-27.
385. Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. Stroke 2000;31:410-414.
386. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Scheider D, Diez-Tejedor E, Trouilas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Lancet 1998;352:1245-1251.
387. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. JAMA 1995;274:1017- 1025.
388. ••• Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2003: CD000213.
389. ••• Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004;363:768-774.
390. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR: Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. Stroke 2005;36:2110-2115.
391. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:826-829.
392. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:375-377.
393. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Külkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:690-693.
394. Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. Neurology 2007;68:842-848.
395. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke

Effectiveness Study (CASES). CMAJ 2005;172:1307- 1312.
396. Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. Stroke 2006;37:440-446.
397. ••• Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Külkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet 2007;369:275-282.
398. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM: Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. Stroke 2003;34:799-800.
399. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. Stroke 2003;34:2847-2850.
400. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moye LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasoundenhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2004;351:2170-2178.
401. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. Stroke 2006;37:425-429.
402. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA,Schellinger PD, Hacke W: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. Lancet Neurol 2006;5:661-667.
403. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann- Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. Stroke 2007;38:2640-2645.
404. •• Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. Stroke 2007;38:2275-2278.
405. The Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group: Thrombolytic Therapywith Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 1996;335:145-150.
406. (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. Lancet 1995;346:1509-1514.
407. •• Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. Stroke 2005;36:66-73.
408. •• Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W: Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. Stroke 2006;37:1227-1231.
409. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. Stroke 2007;38:2633-2639.
410. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. Stroke 2006;37:3002-3007.
411. IMS investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. Stroke 2007;38:2127-2135.
412. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart- Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA: Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. Cerebrovasc Dis 2005;20:12-17.
413. Brandt T, von Kummer R, Muller Kuppers M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. Stroke 1996;27:875-881.

414. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ: Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. Stroke 1988;19:1216-1222.
415. •• Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. Stroke 2006;37:922-928.
416. •• Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke 2005;36:1432-1438.
417. ••• International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial if aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349:1569-1581.
418. ••• CAST-Collaborative-Group: CAST:randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischeaemic stroke. Lancet 1997;349:1641-1649.
419. Rödén-Jüllig A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B: Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. J Intern Med 2003;254:584-590.
420. ••• AbESST investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. Stroke 2005;36:880-890.
421. ••• Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W: Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). Stroke 2008;39:87-99.
422. ••• Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1588-1593.
423. ••• Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB: Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. Lancet Neurol 2007;6:407-413.
424. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. Stroke 2001;32:22- 29.
425. •• Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. Lancet 2001;358:702-710.
426. ••• Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet 2000;355:1205-1210.
427. ••• The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. JAMA 1998;279:1265-1272.
428. ••• Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD000024.
429. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A: Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. Stroke 2005;36:2415-2420.
430. Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Davalos A: The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. Cerebrovasc Dis 2005;19:402-404.
431. Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes.Stroke 2006;37:3052-3053.
432. Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. Stroke 2006;37:3054-3055.
433. ••• Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2007;38:423-430.

434. •• Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U: NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med 2007;357:562-571.
435. ••• Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. Lancet 2004;363:439- 445.
436. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. Stroke 2007;38:2173-2175.
437. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R: Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 2002;33:2850-2857.
438. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. Arch Neurol 1996;53:309-315.
439. Qureshi AI, Suarez JI, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ: Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. Crit Care Med 2003;31:272-277.
440. Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. J Trauma 1997;42: S32-37.
441. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S: Glycerol for acutestroke: a Cochrane systematic review. J Neurol 2002;249:445-451.
442. Bereczki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2001;1:CD001153.
443. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S: Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. Stroke 2002;33:136-140.
444. •• Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemicstroke. Cochrane Database Syst Rev 2002;2: CD000064.
445. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. Stroke 1998;29:2461-2466.
446. Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. Neurology 2001;57(5 Suppl 2):S61-68.
447. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison withhemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2006;21:79-85.
448. ••• Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser MG, van der Worp HB, Hacke W: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol 2007;6:215-222.
449. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. Stroke 2007;38:2518-2525.
450. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. Stroke 2004;35:539-543.
451. Weimar C, Roth MP, Zillessen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC: Complications following acute ischemic stroke. Eur Neurol 2002;48:133-140.
452. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. Neurology 1988;38:1359-1362.
453. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. J Exp Med 2003;198:725-736.
454. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:1279-1281.
455. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J: The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. Stroke 2005;36:1495-1500.

456. •• Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. Cochrane Database Syst Rev 2004: CD001922.
457. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. J Thromb Haemost 2005;3:1187-1194.
458. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G: Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the lowmolecular- weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. Stroke 2006;37:139- 144.
459. ••• Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. Lancet 2007;369:1347-1355.
460. Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: a systematic review. JAMA 2006;296:974-984.
461. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. BMJ 1995;311:83-86.
462. Mackintosh SF, Goldie P, Hill K: Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke survivors (> 1 year after stroke) and matched controls. Aging Clin Exp Res 2005;17:74-81.
463. Mackintosh SF, Hill KD, Dodd KJ, Goldie PA, Culham EG: Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 2006;87:1583-1589.
464. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM: Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. Stroke 2003;34:494-501.
465. Aizen E, Shugaev I, Lenger R: Risk factors and characteristics of falls during inpatient rehabilitation of elderly patients. Arch Gerontol Geriatr 2007;44:1-12.
466. Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A: The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. Arch Phys Med Rehabil 2002;83:329-333.
467. Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC, Hallam H, Binns K, Briggs R, Ross I, Allen S: The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: the Hospital Injury Prevention Study. J Am Geriatr Soc 2004;52:335-339.
468. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA: Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. BMJ 2007;334:82.
469. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. Osteoporos Int 1998;8:92-95.
470. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. Stroke 2000;31:1572-1577.
471. ••• Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S: The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. Clin Rehabil 2006;20:97-111.
472. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. Cerebrovasc Dis 2005;20:187-192.
473. Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. J Bone Miner Res 2000;15:2487-2494.
474. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2001:CD001255.
475. Gerberding JL: Hospital-onset infections: a patient safety issue. Ann Intern Med 2002;137:665-670.
476. Thomas L, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD004462.
477. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK: Self-reported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: A population-based study. Arch Phys Med Rehabil 2005;86:416-420.
478. Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD004462.
479. Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ: Prognostic factors for

ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. Clin Rehabil 2003;17:119-129.
480. Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C: Urinary incontinence after stroke: does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. Top Stroke Rehabil 2005;12:66-76.
481. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R: Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. Stroke 2005;36:2756-2763.
482. Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. Stroke 1999;30:744-748.
483. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;365:755-763.
484. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. Acta Med Scand 1988;224:217-224.
485. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S: Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. J Am Diet Assoc 1989;89:1092-1096.
486. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. Arch Phys Med Rehabil 1995;76:310-316.
487. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. Arch Phys Med Rehabil 1996;77:340-345.
488. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D: Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. Stroke 1996;27:1028-1032.
489. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. Stroke 2003;34:1450- 1456.
490. •• Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;365:764-772.
491. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. BMJ 1996;312:13-16.
492. Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA: A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. Med J Malaysia 2006;61:59-66.
493. Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, Nisi R: Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. J Am Geriatr Soc 2000;48:1048-1054.
494. Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. Br J Nurs 1998;7:723-729.
495. WHO: International classification of functioning disability and Health. Geneva World Health Organisation. 2001
496. Langhorne P, Dennis MS. Stroke units, an evidence based approach. London: BMJ Publishing group; 1998.
497. Lincoln NB, Husbands S, Trescoli C, Drummond AE, Gladman JR, Berman P: Five year follow up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. BMJ 2000;320:549.
498. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. Stroke 1997;28:1861-1866.
499. Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD000443.
500. Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, Dey P, Indredavik B, Mayo N, Power M, Rodgers H, Ronning OM, Rudd A, Suwanwela N, Widen-Holmqvist L, Wolfe C: Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2005;365:501-506.
501. Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. Stroke 1998;29:779-784.
502. ••• Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. Lancet 2004;363:352-356.
503. Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, Marshall RS, Ward NS: Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International

Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. Cerebrovasc Dis 2004;18:260-267.
504. Barbay S, Plautz E, Friel KM, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo RJ: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. Soc Neurosci abstr 2001;27:931-934.
505. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. J Neurosci 2004;24:1245-1254.
506. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. Arch Phys Med Rehabil 2000;81:695-700.
507. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R: Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. J Rehabil Med 2006;38:113-117.
508. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G: Medical complications after stroke: a multicenter study. Stroke 2000;31:1223-1229.
509. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. Cerebrovasc Dis 2006;22:183-190.
510. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G: Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. Stroke 2004;35:1005-1009.
511. ••• Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J, Legg L: Therapy based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke – A Cochrane review. Cochrane database of systematic reviews 2007
512. ••• Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. Stroke 2004;35:2529-2539.
513. ••• Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? Physiother Res Int 1996;1:75-88.
514. ••• van der Lee JH, Snels IA, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM: Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. Clin Rehabil 2001;15:20-31.
515. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? Lancet 2001;358:1586-1592.
516. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. Stroke 1993;24:1462-1467.
517. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. Stroke Unit Trialists Collaboration. Stroke 1997;28:2139-2144.
518. ••• van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J: The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? Clin Rehabil 2004;18:833-862.
519. ••• Pollock A, Baer G, Langhorne P, Pomeroy V: Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: a systematic review. Clin Rehabil 2007;21:395-410.
520. ••• Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for Promoting Recovery of Movement or Functional Ability After Stroke. Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2006;37:2441 – 2442.
521. ••• Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD002840.
522. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD006185.
523. de Wit DC, Buurke JH, Nijlant JM, Ijzerman MJ, Hermens HJ: The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. Clin Rehabil 2004;18:550-557.
524. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. Stroke 2004;35:1230-1240.

525. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. JAMA 2006;296:2095-2104.
526. ••• Legg LA, Drummond AE, Langhorne P: Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD003585.
527. ••• Walker MF, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorne P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman JR, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. Stroke 2004;35:2226-2232.
528. Sackley C, Wade DT, Mant D, Atkinson JC, Yudkin P, Cardoso K, Levin S, Lee VB, Reel K: Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy interventionfor residents with stroke in UK care homes. Stroke 2006;37:2336-2341.
529. Bath PMW, Bath-Hextall FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2007
530. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. Neurology 1994;44:1655-1660.
531. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Lyrer PA: Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. Stroke 2006;37:1379-1384.
532. ••• Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD002088.
533. ••• Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000425.
534. Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. Brain Lang 1994;47:582-608.
535. Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. J Speech Lang Hear Res 1998;41:172-187.
536. Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E: Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. Stroke 2001;32:1621-1626.
537. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. Stroke 2003;34:987-993.
538. ••• Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: results by intervention characteristic. Cerebrovasc Dis 2006;21:120.
539. O'Mahony PG, Rodgers H, Thomson RG, Dobson R, James OF: Satisfaction with information and advice received by stroke patients. Clin Rehabil 1997;11:68-72.
540. ••• Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD001730.
541. Kalra L, Evans A, Perez I, Melbourn A, Patel A, Knapp M, Donaldson N: Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. BMJ 2004;328:1099.
542. Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. Stroke 2000;31:223-230.
543. Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD002293.
544. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD002842.
545. Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD003586.
546. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J: Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. Arch Phys Med Rehabil 2005;86:1681-1692.
547. Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. J Urol 2001;165:359-370.
548. Sjogren K, Fugl-Meyer AR: Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. J Psychosom Res 1982;26:409-417.
549. Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a casecrossover analysis. Am J Cardiol 2000;86:14F-18F.
550. McLean DE: Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 2004;85:466- 469.
551. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballesi M, Lubich S, Grasso MG: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation:

predicting no, low and high response patients. Cerebrovasc Dis 1998;8:228-234.
552. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. Stroke 2005;36:2296-2301.
553. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V: The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). J Neurol 2006;253:556-562.
554. Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. Stroke 2007;38:1860-1863.
555. Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. Br J Clin Psychol 2006;45:49-61.
556. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. Stroke 1999;30:1875-1880.
557. ••• van de Meent H, Geurts AC, Van Limbeek J: Pharmacologic treatment of poststroke depression: a systematic review of the literature. Top Stroke Rehabil 2003;10:79-92.
558. ••• Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. Stroke 2005;36:1098-1103.
559. ••• Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. J Am Geriatr Soc 2005;53:1051-1057.
560. ••• Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD003689.
561. ••• House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD003690.
562. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. Stroke 2007;38:343-348.
563. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. J Rehabil Med 2003;35:49-54.
564. ••• Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating poststroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. Clin Rehabil 2001;15:5-19.
565. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD003863.
566. ••• Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD001133.
567. ••• Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. CMAJ 2003;169:1173-1179.
568. Lannin NA, Herbert RD: Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. Clin Rehabil 2003;17:807-816.
569. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. N Engl J Med 2002;347:395-400.
570. van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J: Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. J Rehabil Med 2002;34:51-61.
571. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovsky P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E: A double-blind randomised placebocontrolled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. Cerebrovasc Dis 2003;15:289-300.
572. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM: Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. Arch Phys Med Rehabil 2001;82:1155-1163.
573. Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. Stroke 1990;21:241-246.
574. Wyller TB, Sodring KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? Clin Rehabil 1997;11:171-179.
575. Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV: Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. Am J Phys Med Rehabil 1996;75:177-182.
576. Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM:

Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. J Am Geriatr Soc 1994;42:39-44.
577. Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N: Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. Arch Phys Med Rehabil 1999;80:379-384.
578. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. Neurology 1996;47:388-392.
579. Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. Disabil Rehabil 1998;20:391-394.
580. Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. Disabil Rehabil 2000;22:199-200.
581. van Peppen RP, Hendriks HJ, van Meeteren NL, Helders PJ, Kwakkel G: The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in The Netherlands: a systematic review of available evidence. Disabil Rehabil 2007;29:767- 783.
582. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. Stroke 1995;26:2031-2034.
583. Schmidt JG, Drew-Cates J, Dombovy ML: Severe Disability After Stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. Neurorehab Neural Repair 1999;13:199-203.
584. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004;11:577-581.
585. Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. Lancet 1999;354:1457-1463.
586. Ringleb PA, Hacke W: [Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results]. Nervenarzt 2007;78:1130-1137.

Ghid de diagnostic şi tratament pentru accidentele vasculare cerebrale hemoragice

Textul proiectului iniţial al acestui ghid a fost redactat de Prof. Dr. Ana Câmpeanu şi Prof. Dr. Mihaela Simu, la solicitarea Comisiei de Neurologie a Ministerului Sănătăţii.

Cu ocazia Congresului anual al Societăţii de Neurologie din România desfăşurat în Bucureşti, în perioada 13-16 mai 2009, acest text a fost dezbătut în detaliu în cadrul adunării generale a Societăţii de Neurologie din România, iar în forma finală, rezultată din aceste dezbateri, care constituie prezentul text, a fost adoptat în unanimitate de către comunitatea profesională a medicilor neurologi din România.

A. GHID DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT AL HEMORAGIEI CEREBRALE (ACCIDENT VASCULAR HEMORAGIC INTRAPARENCHIMATOS)

Acest ghid reprezintă recomandările experţilor din Societatea Română de Neurologie pentru diagnosticul şi tratamentul hemoragiei intracerebrale (parenchimatoase).

La baza documentării şi formulării acestora au stat publicaţii în reviste de specialitate, consensul opinei experţilor europeni şi americani după analiza trialurilor clinice publicate în revistele de specialitate, sintezele, ghidurile Asociaţiei Americane (AHA, ASA) şi Europene de AVC (EUSI, ESO) publicate în anul 2007, actualizate şi adaptate la condiţiile din România.

Aceste recomandări sunt orientative şi vor fi individualizate în funcţie de particularităţile fiecărui caz. Clasele de recomandare au fost bazate pe nivelele de evidenţă şi sunt definite în funcţie de criteriile Federaţiei Europene a Societăţii de Neurologie.

Accidentul vascular cerebral este una dintre cauzele principale de morbiditate şi mortalitate la nivel mondial. S-au observat mari diferenţe între Europa de Est şi de Vest în ceea ce priveşte incidenţa, prevalenţa şi mortalitatea din cauza AVC. Acestea au fost atribuite diferenţelor în ceea ce priveşte factorii de risc, cu niveluri mai mari ale hipertensiunii, rezultând accidente vasculare cerebrale mai severe în Europa de Est. Au fost, de asemenea, evidenţiate variaţii regionale în Europa de Vest. Accidentul vascular cerebral este cea mai importantă cauză de morbiditate şi dizabilitate pe termen lung şi modificările demografice vor determina o creştere atât a incidenţei, cât şi a prevalenţei accidentului vascular cerebral. Este, de asemenea, a doua cauză de demenţă în ordinea frecvenţei, cea mai frecventă cauză de epilepsie la vârstnici şi o cauză frecventă de depresie.

DEFINIŢIA hemoragiei intracerebrale (intraparenchimatoase cerebrale – HIP) se referă la sângerarea spontană în parenchimul cerebral sau ventriculi datorită rupturii unor artere, vene sau altei structuri vasculare cerebrale. Este important să se distingă HIP primară de transfomare hemoragică a unui infarct cerebral. În HIP primară evenimentul iniţial este ruptura vasculară, în timp ce în transformarea hemoragică este ocluzia vasculară. Este esenţială diferenţierea pentru stabilirea etiologiei şi tratamentului care sunt total diferite.

EPIDEMIOLOGIE

Hemoragia cerebrală reprezintă 10-15% dintre toate AVC la nivel mondial şi în România frecvenţa este mai mare (cca. 30%). Se asociază cu mortalitate

	Clasa I Beneficiu >>> Risc Procedură/tratament Trebuie (este recomandat) efectuată procedura /administrat tratamentul.	**Clasa IIa** Beneficiu >> Risc Sunt necesare studii adiționale concentrate pe un obiectiv stabilit. Este considerată rezonabilă efectuarea procedurii sau administrarea tratamentului	**Clasa IIb** Beneficiu ≥ Risc Sunt necesare studii adiționale cu obiective cu spectru larg – un registru de date adițional ar fi util. Procedura sau tratamentul pot fi luate în considerare.	**Clasa III** Beneficiu ≥Risc Procedura sau tratamentul nu ar trebui efectuate sau administrate deoarece nu sunt utile şi pot fi chiar dăunătoare.
NIVEL A Au fost evaluate multiple sectoare de populație*. Date obținute din multiple studii clinice randomizate sau meta-analize	Există recomandări care certifică faptul că procedura sau tratamentul sunt utile sau eficace. Dovezi suficiente din studii randomizate sau meta-analize multiple.	Există recomandări în favoarea procedurii sau tratamentului ca fiind utile sau eficace. Câteva dovezi contradictorii din studii randomizate sau meta-analize multiple.	Recomandările de utilitate sau eficacitate sunt mai puțin dovedite. Mai multe dovezi contradictorii din studii randomizate sau meta-analize multiple.	Se recomandă: procedura sau tratamentul nu sunt utile sau eficiente şi pot fi chiar dăunătoare. Dovezi suficiente din studii randomizate sau meta-analize multiple.
NIVEL B A fost evaluat un număr limitat de sectoare de populație*. Date obținute dintr-un singur procedeu clinic aleatoriu sau din studii care nu au fost făcute aleatoriu.	Există recomandări care certifică faptul că procedura sau tratamentul sunt utile sau eficace. Dovezi dintr-un singur studiu randomizat sau studiu nerandomizat.	Există recomandări în favoarea procedurii sau tratamentului ca fiind utile sau eficace. Câteva dovezi contradictorii dintr-un singur studiu randomizat sau studiu nerandomizat.	Recomandările de utilitate sau eficacitate sunt mai puțin dovedite. Mai multe dovezi contradictorii dintr-un singur studiu randomizat sau studiu nerandomizat.	Se recomandă: procedura sau tratamentul nu sunt utile sau eficiente şi pot fi chiar dăunătoare. Dovezi suficiente dintr-un singur studiu randomizat sau studiu nerandomizat.
NIVEL C A fost evaluat un număr foarte limitat de sectoare de populație*. Doar păreri general acceptate ale experților, studii de caz sau îngrijirile standard.	Există recomandări care certifică faptul ca procedura sau tratamentul sunt utile sau eficace. Informații obținute doar din părerea experților, studii de caz sau îngrijirile standard.	Există recomandări în favoarea procedurii sau tratamentului ca fiind utile sau eficace. Informații strânse doar din părerea experților, studii de caz sau îngrijirile standard.	Recomandările de utilitate sau eficacitate sunt mai puțin dovedite. Informații strânse doar din părerea experților, studii de caz sau îngrijirile standard.	Se recomandă: procedura sau tratamentul nu sunt utile sau eficiente şi pot fi chiar dăunătoare. Informații strânse doar din părerea experților, studii de caz sau îngrijirile standard.
**Exprimări sugerate pentru recomandări scrise*	– *trebuie* – *se recomandă* – *este indicat* – *este folositor/ eficient/benefic*	– *este rezonabil* – *poate fi util/eficient/ benefic* – *probabil că este recomandat sau indicat*	– *ar putea fi luat în considerare* – *ar putea fi rezonabil* – *utilitatea/eficiența este necunoscută/ neclară/nesigură sau nu este bine stabilită*	– *nu se recomandă* – *nu este indicat* – *nu ar trebui* – *nu este folositor/ eficient/benefic/ar putea fi dăunător*

şi morbiditate mare, incidența reprezintă 10-15% dintre toate evenimentele vasculare şi este influențată de factori rasiali. Rata mortalității în primele 30 de zile de la debutul simptomatologiei este de 35-52%, jumătate fiind în primele 2 zile.

Clasificarea hemoragiilor intraparenchimatoase:

1. primară (80-85%-50% se asociază cu HTA şi 30% asociate cu angiopatia amiloidă);
2. secundară (15-20%) şi se datorează rupturii anevrismelor, malformațiilor arterio-venoase (MAV), angioamelor, cavernoamelor cerebrale, tratamentului anticoagulant, antitrombotic, cirozei hepatice, neoplaziilor, traumatismelor, vasculitelor, bolii Moya-Moya, trombozei sinusurilor venoase, eclampsiei, endometriozei cerebrale, coagulopatiilor.

Localizarea hemoragiei intracerebrale:

- 50% profund
- 35% lobar
- 10% cerebeloasă
- 6% în trunchiul cerebral

Mortalitatea în primul an este diferită în funcție de localizare, astfel:

- 51% în hemoragia profundă,
- 57% în hemoragia lobară
- 42% în hemoragia cerebeloasă
- 65% în hemoragia din trunchiul cerebral.

Numai 20% dintre bolnavii cu hemoragie cerebrală sunt independenți funcțional la 6 luni.

FACTORI DE RISC

Factorii de risc cei mai importanți sunt:

- HTA (70-80%). Rolul HTA şi efectul benefic al tratamentului antihipertensiv sunt binecunoscute (studiul PROGRESS – Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), riscul relativ al hemoragiei cerebrale fiind redus cu 50% în comparație cu placebo, după 4 ani. Hemoragia intracerebrală din HTA este produsă de factori multipli, încă parțial neelucidați, la care se asociază modificările histopatologice ale vaselor cerebrale şi alterarea hemodinamică a fluxului cerebral;
- vârsta, etnia, fumatul, consumul de alcool, de droguri, valorile scăzute ale colesterolului seric. De menționat că tratamentul cu statine nu creşte riscul de hemoragie intracerebrală.
- riscul de hemoragie este mai mare de 2,5% la fumători (Physicians Health Study, Women's Health Study);
- creşterea indexului masei corporale este corelată cu volumul crescut al hemoragiei;
- coagulopatiile, tratamentul anticoagulant şi antitrombotic determină la 4-20% HIP, creşte riscul de 8-11 ori. O meta-analiză pe 16 studii clinice randomizate (55462 bolnavi) evidențiază că terapia cu aspirină creşte riscul de hemoragie cerebrală (12 evenimente la 10000), efect cu greutate mai mică față de riscul infarctului de miocard (137 de evenimente la 10000) şi accidentul ischemic cerebral (39 de evenimente la 10000). Riscul crescut de hemoragie este la asocierea aspirinei cu clopidogrel administrate la pacienții cu risc de recurență mare după AIT sau accident ischemic. Toyoda consideră că tratamentul antitrombotic este un factor independent în creşterea hematomului măsurat în a 2-a zi de spitalizare;
- consumul de droguri (amfetamina, cocaina, fenilpropanolamina) reprezintă factori de risc la bolnavii tineri fără altă cauză de boală vasculară;
- tromboliza efectuată în infarctul ischemic sau infarctul miocardic creşte riscul de hemoragie cerebrală.

Factorii importanți în riscul de mortalitate în 30 de zile de la debutul simptomatologiei sunt:

- mărimea şi localizarea sângerării inițiale (hemoragia profundă este asociată cu mortalitate mai mare).

	Rata mortalității		
Volum	**Hemoragia profundă**	**Hemoragia lobară**	**Hemoragia cerebeloasă**
30-60 cm^3	64%	60%	75%
<30 cm^3	23%	7%	57%

Studiul retrospectiv arată că 35-52% decedează în prima lună, iar tratamenul în unitățile de urgențe neurovasculare scade mortalitatea la 28-38%.

- Scor GLASGOW (Glasgow Coma Score) la admisie, vârsta mai mare de 80 ani, localizarea infratentorială, prezența sângelui în sistemul intraventricular, volumul hematomului şi hidrocefalia reprezintă factori de risc independenți ai mortalității la 30 de zile.

Localizarea corticală, tulburările neurologice minore şi valorile scăzute ale fibrinogenului sunt asociate cu evoluție mai bună.

Cauzele hemoragiei intracerebrale sunt numeroase, dar cele mai frecvente sunt:

1. Ruptura arterelor perforante mici, profunde cu localizare profundă (ganglioni bazali, talamus, cerebel, trunchi cerebral), frecvent asociate cu HTA şi vârsta >45 ani.
2. Angiopatia amiloidă cerebrală – localizare lobară, sau multiplă, mai puțin asociată cu HTA, vârsta >70 ani.
3. Malformații arteriovenoase sau cavernoame – localizare variată, aspect tipic IRM, cea mai comună cauză la vârsta mai mică de 45 ani.
4. Anevrisme saculare – pattern sugestiv şi localizare lobară, asociate cu hemoragie subarahnoidiană.
5. Coagulopatii sau tratamente anticoagulante, terapie antitrombotică, tratament trombolitic, trombocitopenie, deficiența unor factori ai coagulării.
6. Tumori – (melanoame, carcinoame pulmonare, renale, testiculare, choriocarcinoame, glioblastoame).
7. Tromboza venoasă intracraniană – vârsta tânără, frecvență mai mare la femei, se asociază cu crize epileptice, cefalee, hemoragii multiple.
8. Traumatisme – localizare frecventă bifrontală sau temporală, asociată cu hemoragie subarahnoidiană, subdurală, contuzii cerebrale, istoric de traumatism.
9. Endocardita infecțioasă cu anevrisme micotice – semnele clinice de endocardită bacteriană sunt asociate hemoragiei cerebrale.
10. Administrare de medicamente (amfetamine), alcool, droguri (cocaină).
11. Hipertensiune acută incluzând IRA, eclampsia.

Complicațiile precoce ale hemoragiei intracerebrale:

- creşterea mărimii hematomului are o frecvență ridicată (cauza este neclară, resângerarea sau sângerarea continuă). Creşterea cu 33% a volumului hematomului (definit CT) apare la 26% dintre cazuri la 4 ore de la debut şi la 12% în următoarele 20 de ore; creşterea semnificativă a hematomului se poate produce şi în primele 48 de ore. Se asociază cu deteriorare semnificativă a tabloului clinic (3 studii retrospective). Factorii predictivi ai expansiunii hematomului sunt: timpul dintre debut şi momentul efectuării CT, volumul inițial al hematomului, forma neregulată, boala hepatică, HTA, hiperglicemia, consumul de alcool, hipofibrinogenemia;
- inundația intraventriculară (36-50% dintre pacienți) creşte rata mortalității şi probabilitatea de prognostic nefavorabil. Rata mortalității la 30 de zile este de 43%, comparativ cu 9%, fără hemoragie intraventriculară, iar probabilitatea de mortalitate la 30 de zile este mai mare. Localizarea intraparenchimatoasă, prezența sângelui în sistemul ventricular şi volumul total reprezintă factori predictivi ai evoluției sângerării, iar extensia intraventriculară cu hidrocefalie este factor independent de mortalitate precoce;
- edemul cerebral este observat în fază acută şi subacută şi se poate accentua până la 14 zile. Retracția cheagului duce la acumulare de ser. Trombina şi proteinele serice sunt participante la reacția inflamatorie din zona perihematomului cu extensia secundară a hematomului pe seama necrozei parenchimului cerebral înconjurător şi alterărilor severe în microcirculația locală perihematică; factorii proveniți din eliberarea plachetelor la locul sângerării (de exemplu, factorul de creştere endotelial) pot reacționa cu trombină şi cresc permeabilitatea vasculară contribuind la creşterea edemului.

Rolul ischemiei perihemoragice este mic. Studiile IRM găsesc perfuzie scăzută, dar nu ischemie în zona perihematom, în timp ce PET (Positron Emission Tomography) găseşte intactă autoreglarea în aria respectivă şi numai o reducere reactivă a fluxului cerebral legată de oligoemie şi diaschizis.

Criterii de diagnostic clinic şi paraclinic ale hemoragiei intracerebrale

Criterii de diagnostic clinic

1. Tabloul clinic neurologic variază în funcție de localizare (supratentoriale lobare sau în ganglionii bazali, subtentoriale cerebeloase sau în trunchiul cerebral – cel mai frecvent pontine), de mărimea sângerării, precum şi de prezența sau de absența sângelui în sistemul ventricular.
2. Caracteristic este debutul brusc cu cefalee, grețuri şi vărsături, accese de epilepsie şi/sau

apariția unui deficit motor. În perioada de stare există o alterare a stării de conştienţă (de la obnubilare la comă), cu semne de iritație meningeală, deficite motorii (hemipareze, hemiplegii), sindroame cerebeloase, pareze ale nervilor cranieni (în special ale oculomotorilor), tulburări vegetative, epilepsie.

3. Din punct de vedere evolutiv se descriu formele supraacută şi acută, subacută, cronică.
4. Tabloul clinic este completat de examenul general şi în special al aparatului cardiovascular, pentru identificarea afectării organelor țintă (în cazul HTA). Se vor cerceta factorii de risc vascular şi metabolici.

Localizarea şi simptomatologia clinică

Simptomatologia depinde de localizarea, mărimea hematomului şi viteza dezvoltării lui. Corpul striat (nucleul caudat şi mai frecvent putamenul) este cel mai obişnuit loc al hemoragiei cerebrale spontane. Debutează gradual cu progresie în decurs de minute sau ore, obişnuit cu deficit motor. Se datorează rupturii vaselor mici perforante, sub presiunea arterială sau capilară. Alt tip de debut este brutal, cu modificarea rapidă a stării de conştienţă. Dacă hematomul debutează în putamen se asociază şi hemianestezie sau în talamus, când tabloul clinic este dominat de tulburările de sensibilitate. Dacă singerarea creşte, deficitul devine sever, apar tulburări de vorbire, devierea capului şi globilor oculari cu tulburări ale stării de conştienţă până la comă şi moarte. Vărsăturile sunt un semn obişnuit în hemoragia cerebrală şi se datorează hemoragiei înseşi, hipertensiunii intracraniene, distorsiunii structurilor creierului, localizării infratentoriale; în hemoragia cerebeloasă vărsătura este precoce. Vărsătura asociată cu modificări ale stării de conştienţă poate fi singura manifestare a hemoragiei din nucleul caudat şi care se extinde în spațiul ventricular.

Evaluarea inițială a pacientului cu hemoragie cerebrală

Se axează pe cunoaşterea simptomatologiei şi asocierea de semne clinice la debut. Este importantă cunoaşterea momentului debutului, vârsta şi alți factori de risc (diabet zaharat, alte accidente vasculare cerebrale, consumul de alcool, droguri, antitrombotice, tulburări hematologice, alte boli care evoluează cu sângerare – ex: boala hepatică).

Anamneza şi examenul clinic, neurologic (atenție la semnele de traumatism) sunt concentrate pe starea de conştienţă (scala stării de conştienţă Glasgow, reflexe de trunchi cerebral), gradul deficitului neurologic (scor NIHSS), evaluarea căilor respiratorii, a respirației, circulației, semnelor vitale, creşterea TA>180 mmHg – toate se asociază cu expansiunea hematomului. Febra >37,5, dacă persistă mai mult de 24 de ore reprezintă factor de prognostic defavorabil la 83% dintre pacienți şi se corelează cu pătrunderea sângelui în ventriculi.

Investigațiile biochimice de rutină (glicemie, uree, creatinină, ionograma serică, transaminaze serice, CPK şi CPK-MB), **hematologice** (hemoleucograma, trombocite, coagulograma – INR, PTT), **EKG** sunt recomandate, de regulă, ori de câte ori există suspiciunea de AVC; în situații particulare, individualizate se recomandă şi investigații toxicologice şi/sau test de sarcină. Creşterea glucozei poate fi răspuns la stres, dar reprezintă şi factor de gravitate a hemoragiei cerebrale.

Probe biologice în prezent facultative, dar care în viitor pot reprezenta factor de prognostic: creşterea numărului de neutrofile şi a fibrinogenului, creşterea matrix-metaloproteinazelor (care sunt activate de factori proinflamatori; MMP9 la 24 de ore după debutul hemoragiei este corelată cu edemul cerebral, MMP3 la 24-48 de ore corelată cu riscul de moarte). Nivelul ambelor este corelat cu volumul cavității reziduale. Fibronectina (o glicoproteină importantă pentru adeziunea plachetară la fibrină) cu valori crescute reprezintă marker pentru leziunile vasculare şi nivelul IL-6 (marker de inflamație – 24 picograme la ml) sunt independent asociate cu mărimea hematomulu; TNF-alfa este corelat cu edemul perihematom, nivelul glutamatului corelat cu mărimea cavității reziduale. Utilizarea acestor markeri rămâne de stabilit prin rezultatele studiilor viitoare.

Simptomatologia hemoragiei nu poate fi diferențiată prin criterii clinice de accidentul ischemic. De aceea este absolut necesară investigația imagistică prin **examen tomodensitometric (CT) cranio-cerebral de urgență.**

Evaluarea clinică generală şi neurologică trebuie efectuată **repetat** şi **particularizată** la pacientul cu hemoragie cerebrală pentru depistarea precoce a deteriorării neurologice, a complicațiilor hemoragiei, a complicațiilor medicale pentru intervenția terapeutică promptă.

Creşterea hematomului apare în 20-35% dintre cazuri şi se asociază cu prognostic nefavorabil. Apare în toate localizările, de obicei în primele 24 de ore, mai ales în primele ore după debutul simptomelor. Poate apărea şi tardiv la pacienţii cu coagulopatii. Scăderea agresivă a HTAS la <150 mmHg poate preveni creşterea hematomului (nedovedit, studii clinice în derulare). S-a presupus că Factorul VII activat recombinat poate preveni creşterea hematomului şi astfel să amelioreze semnificativ evoluţia clinică a pacienţilor cu hemoragie cerebrală primară; s-au realizat în acest scop 2 mari studii clinice care nu au demonstrat eficacitea clinică presupusă, în schimb s-a evidenţiat riscul relativ de complicaţii tromboembolice: AVC ischemic, infarct de miocard, embolism. În prezent nu are indicaţie în tratamentul hemoragiei cerebrale primare.

Agravarea este obişnuită şi se datorează factorilor legaţi de hemoragie (expansiunea hematomului, resângerare, apariţia unui AVC ischemic, edem cerebral, hidrocefalie, epilepsie, vasospasm) sau de cauze sistemice (40%): infecţii (respiratorii, urinare, venoase/arteriale la locul de acces), hipoxia (embolism pulmonar, IR ,IC), tulburări metabolice hiponatremia etc.), sindroame coronariene acute.

Recomandări pentru diagnosticul de urgenţă şi evaluarea hemoragiei intracerebrale:

- **hemoragia este urgenţa medicală cu probabilitatea deteriorării precoce, continuarea sângerării şi deteriorarea progresivă, cu deficite clinice severe, mortalitate mare şi morbiditate, deci trebuie recunoscută prompt şi diagnosticată (Clasa 1, Nivel A).**

IMAGISTICA ÎN HEMORAGIA INTRAPARENHIMATOASĂ

Imagistica crucială, în evaluarea de urgenţă a bolnavului cu suspiciune de hemoragie cerebrală, este examinarea CT şi/sau IRM care au aceeaşi importanţă în identificarea hemoragiei, mărimea, localizarea şi creşterea hematomului.

CT şi IRM, în particular secvenţele în gradient-echo (IRM-GRE), au mare sensibilitate pentru hemoragia intracerebrală. Uneori hemoragiile mici şi examenul efectuat după câteva zile de la debut pot să nu fie vizibile, dar produşii de degradare ai sângelui rămân vizibili pe perioadă lungă, IRM-GRE fiind cel mai bun test pentru a distinge hemoragia de ischemie la persoanele la care examenul se face târziu.

Sensibilitatea CT în hemoragia cerebrală este probată de diferite studii. Hematomul apare hiperdens, cu 40-60 unităţi Hounsfield (HU), singura situaţie când hemoragia apare izodensă este când hematocritul este scăzut. În evoluţie hematomul devine izodens, scăzând cu 2 HU/zi.

CT poate fi superioară în diagnosticul hemoragiei intraventriculare, în timp ce IRM este superioară în delimitare, identificarea edemului perihematomului şi hernierilor intracraniene. CT cu contrast identifică anevrismele şi MAV. CT poate urmări evoluţia hematomului. Într-un studiu prospectiv (1999), creşterea volumului hematomului cu 33% este detectat la 38% dintre pacienţi în primele 2-3 ore, 2/3 dintre cazuri cu creştere în prima oră. Creşterea hematomului se asociază cu risc de 5 ori mai mare de deteriorare clinică, evoluţie nefavorabilă şi moarte. Localizarea lobară creşte riscul de recurenţă a hemoragiei pe termen lung cu 3,8.

Examenul **IRM,** la fel ca şi CT, evidenţiază caracteristicile hematomului, dar studii multicentrice în stadiul acut (în primele 6 ore) şi în hemoragiile cronice au arătat că secvenţa IRM în gradient-echo are o mai mare sensibilitate. IRM este superior în identificarea malformaţiilor (în special cavernoame), dar efectuarea examenului este contraindicată la 20% dintre pacienţi sau nu poate fi efectuată din cauza tulburărilor de conştienţă, tulburărilor hemodinamice, vărsăturilor şi agitaţiei.

Imaginile IRM depind de variabilele tehnice şi biologice precum şi secvenţele utilizate, vârsta hematomului. Folosind camera magnetică de 1,5 T, aspectul imaginilor RM sunt trecute în tabelul următor.

Imagistic trebuie diferenţiată hemoragia intracerebrală hipertensivă de cea nonhipertensivă. Hemoragia dezvoltată în putamem, globus palidus, talamus, capsula internă, substanţă albă periventriculară, punte şi cerebel sunt obişnuite la pacienţii cunoscuţi hipertensivi şi este atribuită bolii de vase mici hipertensive. În aceste situaţii nu trebuie continuate investigaţiile pentru o altă etiologie vasculară.

CT şi IRM au valoare particulară la pacienţii cu hemoragie intraventriculară şi la cei cu deteriorare clinică. La pacienţii tineri necunoscuţi hipertensivi trebuie continuate investigaţiile cu angioTC, angioRM,

	Vârsta hematomului	T1w	T2w
Hiperacut	Ore, predomină oxihemoglobina, edem în jur	**Hipointens**	**Hiperintens**
Acut	Zile, predomină deoxihemoglobina, edem în jur	**Hipointens**	**Hipointens** înconjurat de margine hiperintensă
Subacut	Săptămâni, predomină methemoglobina	**Hiperintens**	**Hipointens**, subacut **precoce** cu predominentă methemoglobinei intracelular **hiperintens tardiv** predominentă methemoglobinei extracelular
Cronic	Ani – Hemosiderina sau margine de hemosiderina în jurul unei cavități fluide	**Hipointens**	**Hipointens** sau margine hipointensa în jurul unei cavități fluide hiperintense

şi/sau arteriografie (DSA-Digital Subtraction Angiography). La bolnavii cu hemoragie lobară sau hemoragii multiple corticale şi subcorticale (imaginile T2w) se suspicionează angiopatie amiloidă.

Examenele IRM reprezintă tehnica optimală pentru descoperirea malformațiilor de tip cavernom (lowflow), hemoragii în tumori şi alte cauze de hemoragie (tromboza sinusurilor venoase durale).

Indicațiile de angiografie în hemoragia intracerebrală sunt: prezența şi a hemoragiei subarahnoidiene, calcificări anormale, anomalii vasculare precise, prezența sângelui în locuri neobişnuite, ca valea silviană, sau o cauză neobişnuită de sângerare, ca hemoragiile intraventriculare izolate. Timpul când se efectuează angiografia balansează între diagnostic şi necesitatea intervenției neurochirurgicale, pacientul critic cu hemoragie şi herniere necesită întâi consult neurochirurgical, în timp ce pacientul stabil cu imagine de anevrism sau MAV va face DSA înaintea intervenției.

DSA reprezintă metoda optimă pentru malformațiile arteriovenoase (MAV). Hematomul poate modifica hemodinamica şi MAV nu se vizualizează decât la DSA.

Recomandări

1. **Sensibilitatea în vizualizarea hemoragiei intracraniene acute – incluzând HSA- este aproape egală pentru CT şi IRM, dacă protocolul IRM include T2* şi/sau imagini PD (proton density). Monitorizarea este mai uşoară dacă se foloseşte CT (Clasa I, Nivel A).**
2. **La pacienții cu hemoragie intracerebrală cu localizare tipică pentru hemoragia hipertensivă şi cu istoric clinic caracteristic pentru hemoragia hipertensivă nu sunt necesare explorări imagistice ulterioare (Nivel B). În toate celelalte cazuri sunt indicate explorări imagistice ulterioare, la 4 săptămâni de la debut.**
3. **Dacă se indică evacuarea chirurgicală de urgență a unei hemoragii intracerebrale non-hipertensive, este necesară efectuarea în prealabil a unei explorări angio CT sau angio RM, DSA pentru evidențierea cauzei hemoragiei (Clasa IIb).**
4. **Dacă nu se indică evacuarea chirurgicală de urgență a unei hemoragii intracerebrale presupusă non-hipertensivă, atunci explorarea cauzei ar trebui să se facă prin:**
   - **IRM, dacă se suspectează un cavernom sau anevrism;**
   - **angio-CT sau angio-IRM, dacă se suspectează tromboza sinusală durală;**
   - **DSA dacă se suspectează ruptura anevrismală sau MAV pială sau durală.**

Aceste explorări se efectuează ca proceduri de elecție, cu excepția rupturii anevrismale (clasa IIb).

TRATAMENTUL HEMORAGIEI INTRACEREBRALE

În general, bolnavii cu hemoragie cerebrală trebuie tratați în unități de urgențe neurovasculare sau în servicii de neurologie cu secții de terapie intensivă.

Tratamentele potențiale ale hemoragiei cerebrale includ oprirea şi încetinirea sângerării inițiale în primele ore de la debut, scoaterea sângelui din parenchim sau ventriculi prin metode mecanice şi chimice, îndepărtarea factorilor cauzali, managementul complicațiilor, incluzând presiunea intracraniană crescută şi presiunea de perfuzie cerebrală scăzută; de asemenea, include terapia complicațiilor căilor respiratorii, oxigenarea, echilibrul circulator, controlul nivelului glicemiei şi hipertermiei, nutriția,

precum şi profilaxia trombozelor venoase profunde şi tromboembolismului pulmonar.

Din cauza lipsei studiilor clinice randomizate în ceea ce priveşte tratamentul medical şi chirurgical, metodele de tratament sunt variate şi diferite.

MANAGEMENTUL GENERAL AL BOLNAVULUI CU HEMORAGIE CEREBRALĂ ÎN STADIUL ACUT

Faza prespital

Conştientizarea publică şi educaţia

Îngrijirea cu succes a unui bolnav cu AVC începe cu recunoaşterea atât de către populaţie, cât şi de către profesioniştii din sistemul medical a faptului că AVC este o urgenţă (conceptul „timpul este creier"), că infarctul miocardic sau traumatismele severe sunt urgenţă şi datorită complicaţiilor precoce sau comorbidităţilor (tulburările stării de conştienţă, crize convulsive, vărsături sau instabilitate hemodinamică).

De aceea, evitarea întârzierilor trebuie să fie principalul deziderat în faza acută prespital a managementului accidentului vascular cerebral. Aceasta are multiple implicaţii în ceea ce priveşte recunoaşterea semnelor şi simptomelor accidentului vascular cerebral de către pacient, rude sau cei ce sunt de faţă, natura primului contact medical şi mijloacele de transport la spital.

Întârzierile în timpul managementului acut al AVC au fost identificate la diferite niveluri:

- la nivel populaţional, prin nerecunoaşterea semnelor şi simptomelor AVC şi lipsa contactului cu serviciile de urgenţă;
- la nivelul serviciilor de urgenţă şi al medicilor de urgenţă, unde pacienţii cu accident vascular cerebral nu au prioritate;
- la nivel spitalicesc, din cauza întârzierilor în neuroimagistică şi îngrijiri intraspitaliceşti ineficiente.

Studiile care identifică factorii demografici, sociali, culturali, comportamentali şi clinici asociaţi cu durata mai mare prespital pot identifica ţintele campaniilor educaţionale.

Intervalul de la debutul simptomelor până la primul telefon, pentru a cere ajutor medical, este partea predominantă a întârzierilor prespital. Motivele majore pentru contactul tardiv includ lipsa conştientizării simptomelor AVC şi nerecunoaşterea severităţii lor, dar şi negarea bolii şi speranţa că simptomele se vor rezolva. Aceasta sugerează că educarea populaţiei în recunoaşterea simptomelor AVC şi schimbarea atitudinii oamenilor faţă de accidentul vascular cerebral acut pot reduce durata de la debutul simptomelor până la implicarea serviciilor medicale de urgenţă (SMU).

Rareori pacientul va cere ajutor medical, în multe cazuri contactul iniţial este făcut de un membru al familiei.

De aceea, informarea şi iniţiativele educaţionale trebuie să fie direcţionată atât către persoanele cu risc înalt de AVC, cât şi către cei din jurul lor.

Conştientizarea AVC depinde de factori demografici şi socio-culturali şi de cunoştinţele medicale personale.

Deşi majoritatea oamenilor sunt de acord că AVC este o urgenţă şi că ar cere ajutor medical imediat, în realitate numai până la 50% telefonează la SMU. În multe cazuri, primul contact este cu un membru al familiei sau cu medicul de familie. Majoritatea studiilor arată că numai aproximativ 33-50% dintre pacienţi îşi recunosc propriile simptome ca AVC. Există discrepanţe considerabile între cunoaşterea teoretică a AVC şi reacţia în cazul unui AVC acut.

Cele mai frecvente surse de informare sunt mass-media, prietenii şi rudele care au cunoştinţe despre AVC: numai rareori informaţia provine de la medicul de familie sau din cărţi. Sursele accesate variază cu vârsta: persoanele în vârstă obţin informaţii din campaniile de sănătate publică sau de la medicul de familie, în timp ce persoanele mai tinere obţin mai multe informaţii de la televizor.

Educaţia trebuie, de asemenea, direcţionată către paramedici şi personalul din departamentele de urgenţă (DU) pentru a îmbunătăţi acurateţea identificării AVC şi a grăbi transferul către spital. Educaţia paramedicilor creşte cunoştinţele despre AVC, abilităţile clinice şi de comunicare şi scade întârzierile prespital.

Valoarea educaţiei postuniversitare este universal recunoscută, dar programele de pregătire pentru specialiştii în AVC sunt încă eterogene în Europa.

ADRESAREA ŞI TRANSFERUL PACIENŢILOR

Recomandări

- **Programele educaţionale pentru creşterea conştientizării accidentului vascular cerebral la**

nivelul populației sunt recomandate (Clasa II, Nivel B).

- **Programele educaționale pentru creşterea conştientizării accidentului vascular cerebral printre profesionişti (paramedici/medici de urgență) sunt recomandate (Clasa II, Nivel B).**
- **Se recomandă contactul imediat cu SMU (Clasa II, Nivel B).**
- **Se recomandă transportul prioritar cu alertarea în avans a spitalului care va primi pacientul (Clasa III, Nivel B).**
- **Se recomandă ca pacienții suspecți de AVC să fie transportați fără întârziere la cel mai apropiat centru medical cu unitate neurovasculară sau în servicii de neurologie cu secții de terapie intensivă care pot oferi tratament ultra-rapid (Clasa III, Nivel B).**
- **Se recomandă a fi efectuate imediat la camera de gardă: evaluarea clinică, de laborator şi imagistică, diagnosticul precis, decizia terapeutică şi administrarea tratamentelor adecvate (Clasa III, Nivel B).**
- **Se recomandă ca în zonele îndepărtate sau rurale să se ia în considerare şi transportul cu elicopterul, pentru a îmbunătăți accesul la tratament (Clasa III, Nivel C).**

FAZA DE SPITAL

Terapia generală

Obiectivele tratamentului hemoragiei cerebrale acute sunt:

1. tratamentul general, care nu diferă substanțial de tratamentul AVC ischemic (v. ghidul corespunzător). Evaluarea neurologică şi a funcțiilor vitale (TA, frecvența cardiacă, gazele sanguine şi temperatura) trebuie continuu monitorizate şi controlate;
2. prevenirea şi tratamentul complicațiilor, care pot fi neurologice (edemul cerebral, crize) sau medicale (infecții, ulcere de decubit, tromboembolismul pulmonar);
3. prevenția secundară pentru a scădea incidența recurenței precoce a hemoragiei (controlul HTA, controlul altor factori de risc);
4. reabilitarea precoce care nu este diferită de reabilitarea din AVC ischemic;
5. terapie specifică direcționată pe creşterea hematomului, opțiuni terapeutice neurochirurgicale.

Termenul de tratament general se referă la procedurile clinice şi instrumentale, monitorizarea funcțiilor vitale, terapia de stabilizare a stării pacientului în faza acută a hemoragiei cerebrale şi are ca scop echilibrarea stării bolnavului folosindu-se cunoştințele fiziologice şi fiziopatologice ale producerii şi evoluția accidentului cerebral hemoragic, cunoscând toate complicațiile care pot influența evoluția hemoragiei.

Bolnavul cu hemoragie cerebrală trebuie tratat în secții de urgențe neurovasculare sau secții de neurologie cu terapie intensivă; astfel se reduce mortalitatea şi probabilitatea de evoluție favorabilă este crescută. Este general considerat că supraviețuitorul hemoragiei cerebarale are adesea un prognostic neurologic şi funcțional mai bun ca după AVC ischemic.

Componențele tipice ale îngrijirii în unitatea neurovasculară în diferitele studii au fost:

- evaluarea neurologică şi medicală pentru diagnostic, incluzând şi imagistica (CT, imagistica prin rezonanță magnetică [IRM]), şi evaluarea precoce a nevoilor de nursing şi terapeutice;
- tratamentul de urgență, prevenirea complicațiilor şi tratamentul hipoxiei, hiperglicemiei, febrei şi deshidratării;

Atât unitățile neurovasculare acute, cât şi cele specializate internează pacienții în fază acută şi continuă tratamentul, apoi ar trebui transferat în secții de recuperare neurologică după 1-2 săptămâni unde se continuă tratamentul şi recuperarea pentru câteva săptămâni dacă este necesar (v. Ghidul de tratament de recuperare după AVC).

Deşi numai o parte a pacienților cu hemoragie cerebrală ajung la spital într-o situație amenințătoare de viață, mulți au tulburări neurologice semnificative sau comorbidități. Trebuie recunoscute rapid simptomele şi semnele care pot anunța complicații ulterioare, cum sunt infarctele cerebrale cu efect de masă, hemoragia sau AVC-ul recurent şi afecțiunile medicale, cum sunt criza hipertensivă, infarctul miocardic coexistent, pneumonia de aspirație, insuficiența cardiacă sau renală.

Managementul general al pacientului cu hemoragie cerebrală include: tratamentul tulburărilor respiratorii, cardice, controlul TA, reechilibrare hidroelectrolitică şi metabolică.

Măsurile de prevenție se referă la tromboza venoasă profundă, embolismul pulmonar, pneumonia de aspirație şi alte infecții, ulcerul de decubit.

Măsurile generale sunt aceleaşi, vor fi prezentate numai procedurile diferite.

Recomandări pentru tratamentul medical iniţial:
Clasa I

- Toţi pacienţii cu hemoragie intracerebrală acută ar trebui trataţi în unităţile de urgenţe neurovasculare sau secţiile de neurologie cu terapie intensivă dacă starea pacientului este gravă, deoarece hemoragia reprezintă o urgenţă medicală de gravitate mare, la care se asociază frecvent creşterea presiunii intracraniene şi a presiunii arteriale, necesită frecvent intubare şi asistare ventilatorie, apar numeroase complicaţii medicale (Clasa I, Nivel B). Tratamentul în unităţile de urgenţe neurovasculare scade mortalitatea şi creşte probabilitatea unui prognostic funcţional bun.
- Febra şi cauza ei se tratează cu medicaţie antipiretică (Clasa I, Nivel C).
- Mobilizarea şi reabilitarea sunt recomandate la pacienţii cu hemoragie intracerebrală care sunt clinic stabili (Clasa I, Nivel C).

Clasa II

- Monitorizarea cardiacă continuă este indicată în primele 48-72 de ore de la debut, în special la pacienţii cu cardiopatii cunoscute, istoric de aritmii, TA instabilă, semne şi simptome de insuficienţă cardiacă, modificări EKG, hemoragie ce afectează cortexul insular (Nivel C).
- Hiperglicemia persistentă >140 mg/l, peste 24h, se asociază cu evoluţie nefavorabilă astfel că trebuie tratată cu administrare de insulină (Clasa II a, Nivel C).

MANAGEMENTUL TA

Monitorizarea TA şi tratamenul ei rămân probleme critice în tratamentul general al bolnavului cu hemoragie cerebrală; controversele rămân în legătură cu limita de tratament a HTA după hemoragie şi ischemia din jurul hematomului (nu există studii clinice randomizate mari).

Nivelul optim al TA trebuie să se bazeze şi pe factori individuali: hipertensiune intracraniană, vârsta, intervalul de timp de la debut. Teoretic creşterea presiunii arteriale măreşte riscul continuării sângerării, presiunii intracraniene, creşterii volumului hematomului, fiind dificil de găsit cauza reală a înrăutăţirii stării pacientului. Contrar tratamentul agresiv al HTA poate reduce presiunea de perfuzie cerebrală (PPC), care poate compromite fluxul cerebral adecvat în condiţii de presiune intracraniană crescută şi teoretic ar accentua leziunile cerebrale.

În general, bolnavul cu accident vascular cerebral cu HTA are curba autoreglării debitului sanguin cerebral spre dreapta, ceea ce înseamnă că pacienţii hipertensivi pot tolera presiunea arterială mai mare. În mod obişnuit, presiunea arterială medie trebuie să fie scăzută gradual, sub 120 mmHg, la persoanele hipertensive cronic şi scăderea trebuie făcută lent, cu aproximativ 20%. Bazate pe aceste date, nivelul optim al TA la pacienţii cu hemoragie cerebrală este de 180/105 mmHg pentru pacienţii cu HTA cunoscută sau cu semne de HTA cronică (EKG, modificări retiniene). Dacă tratamentul este necesar, ţinta TA trebuie să fie 160-100 mmHg. La pacienţii fără HTA cunoscută, limita superioară este 160/95 mmHg; dacă tratamentul este necesar, ţinta TA trebuie să fie 150/90 mmHg. Aceste limite trebuie adaptate la valori mai mari la pacienţii cu HTA intracraniană pentru a garanta presiunea de perfuzie cerebrală la cel puţin 60-70 mmHg.

Altă indicaţie pentru antihipertensive este tratamentul adaptat în cazul infarctului de miocard acut concomitent, insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală acută, encefalopatie hipertensivă acută sau disecţie de aortă când ţinta şi nivelul tratamentului HTA sunt mai mici. Trebuie evitaţi antagoniştii de canale de calciu sublingual pentru riscul de scădere bruscă a TA, posibil furt ischemic şi rebound hipertensiv. Se poate administra captopril 6,25-12,5 mg oral.

Se administrează antihipertensive intravenos cu perioada de înjumătăţire scurtă de prima intenţie: Labetalol 10-80 mg (încă nefolosit în România), Esmol, Nicardipin, Enalapril, Urapidil, Nitroprusiatul de sodium este uneori necesar, în ciuda unor efecte secundare, ca tahicardia reflexă, ischemia coronariană, acţiunea antiplachetară şi creşterea hipertensiunii intracraniene, care pot duce la scăderea PPC.

Recomandări

- **Tratamentul antihipertensiv imediat este recomandat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, disecţie de aortă, infarct miocardic acut şi**

Antihipertensive care pot fi folosite în hemoragia intracerebrală acută

Medicament	Doză	Răspuns	Durată
Labetalol	20-80 mg bolus la fiecare 10 minute, până la 300mg; 0,5-2,0 mg/min	5-10 min	3-6 ore
Esmolol	250-500µg/kg/min bolus, apoi 50-500µg/kg/min	1-2 min	10-30 min
Urapidil	12,5-25 mg bolus 5-40 mg/h	3-5 min	4-6 ore
Nitroprusside	0,2-10µg/kg/min		2-5 min
Nicardipine	5-15 mg/h	5-10 min	0,5-4 ore
Enalaprilat	1,25-5 mg la fiecare 6 ore	15-30 min	6-12 ore
Hydralazine	10-20 mg bolus	10-20 min	1-4 ore
Fenoldopam	0,1-0,3 µg/kg/min	<5 min	30 min
Diuretice			
Furosemid	20-40 mg bolus	2-5 min	2-3 ore

insuficienţă renală acută, dar trebuie aplicat cu prudenţă (Clasa IIb).

- **Scăderea TA de rutină nu este recomandată.**
- **Se recomandă tratament antihipertensiv în următoarele cazuri (Clasa I):**

a. **La pacienţi cu istoric de HTA sau semne (ECG sau retiniene) de HTA cronică – dacă TAS > 180 mm Hg şi/sau TAD >105 mm Hg. TA ţinta ar trebui să fie 170/100 mm Hg (TA medie 120 mm Hg)**
b. **La pacienţi fără istoric de HTA – dacă TAS >160 şi/sau TAD >95. TA ţinta= 150/90 mm Hg (TA medie 110 mmHg).**
c. **Trebuie evitată scăderea TA medii cu mai mult de 20%.**
d. **În cazul pacienţilor monitorizaţi pentru PIC crescută, valorile ţintă ale TA trebuie adaptate pentru a asigura o CPP> de 70mm Hg.**

- **Medicamentele recomandate pentru scăderea TA sunt: labetalol I.V., urapidil, nitroprusiat de Na, nitroglicerina I.V., captopril po. Se evită nifedipina po şi scăderea bruscă a TA.**

PREVENIREA TROMBOZEI VENOASE PROFUNDE ŞI A TROMBOEMBOLISMULUI PULMONAR

Are o importanţă majoră în îngrijirea bolnavului cu hemoragie cerebrală prin administrarea subcutanată a heparinei nefracţionate sau a heparinelor cu greutate moleculară mică care reduc riscul tromboembolic, dar este posibil ca efectul lor să fie contrabalansat de complicaţiile hematomului cerebral (creşterea hematomului).

În primele zile ale debutului hemoragiei cerebrale de regulă se evită astfel de tratamente, dar se pot administra numai la pacienţii cu risc înalt de tromboze venoase profunde şi tromboembolism pulmonar la jumătate din doza uzuală recomandată. Trebuie monitorizat nivelul de anticoagulare.

Rata recurenţei hemoragiei intracraniene în primele 3 luni după hemoragia acută este de 1%, teoretic anticoagularea creşte riscul hemoragiei de 2 ori astfel trebuie cântărit riscul apariţiei tromboembolismului vs riscul recurenţei hemoragiei în care rata mortalităţii este de 50%.

Riscul recurenţei hemoragiei este dependent de vârstă şi localizare (risc mai mare au pacienţii cu hemoragia lobară, din cauza angiopatiei amiloide).

Se pot folosi metode mecanice (compresie mecanică intermitentă).

O altă opţiune este plasarea unui filtru pe vena cavă inferioară, dar nu sunt studii clinice.

Recomandarea curentă este ca la pacientul stabil neurologic să se administreze o doză mică de heparină subcutanat sau heparină cu greutate moleculară mică, începând din ziua a doua după debutul hemoragiei. (The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.)

Recomandări pentru prevenirea trombozei venoase şi embolismului pulmonar

- **Pacienţilor cu hemoragie primară li se recomandă să aibă compresie mecanică (ciorapi medicinali, compresie pneumatică intermitentă) pentru prevenţia trombembolismului,**

mai ales la cei cu deficite motorii, imobilizați (opinia experților).

- **După încetarea sângerării (prin documentare imagistică) se recomandă doze mici de heparină cu greutate moleculară mică, subcutanat sau heparină nefracționată la pacienții cu hemiplegie după 3-4 zile de la debut (Clasa II b, Nivel B).**
- **Decizia de terapie anti trombotică pe termen lung sau plasarea unui filtru pe vena cavă inferioară trebuie să fie discutată în legătură cu cauza hemoragiei (amiloidoza are risc crescut de recurență a hemoragiei vs hipertensiune), condițiile asociate riscului crescut de tromboză arterială (fibrilația trială) şi alte comorbidități care modifică mobilitatea pacientului (Clasa II b, Nivel B).**

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR HEMORAGIEI CEREBRALE

Tratamentul hipertensiunii intracraniene

Creşterea presiunii intracraniene, edemul cerebral şi efectul de masă sunt asociate cu morbiditate şi mortalitate mare după hemoragie cerebrală. Hipertensiunea intracraniană modifică starea de conştiență a pacientului cu hemoragie cerebrală deci necesită monitorizare. Ținta tratamentului presiunii intracraniene crescute este să se mențină PPC în jur de 60-70 mmHg.

Metodele pentru decompresiunea medicală includ:

- Metode generale (ridicarea capului la 30 de grade îmbunătățeşe scurgerea jugulară şi scade hiperensiunea intracraniană, trebuie să se evite la bolnavii cu hipotensiune hipovolemică, înlăturarea durerii şi sedarea).
- Hiperventilație controlată, diuretice osmotice şi barbiturice administrate IV. Aceste tehnici sunt folosite mai ales în temporizarea intervenției neurochirurgicale. Nu se administrează corticosteroizi. Pragul de hiperventilație terapeutică este să se ajungă PCO2 arterial la 30-35 mmHg. Efectul hiperventilației controlate este tranzitoriu, lipsa reducerii presiunii intracraniene reprezintă factor de pronostic nefavorabil.
- Soluțiile hiperosmolare ca manitol 20%, care produce o scădere răpida a presiunii intracraniene şi este observat în primele 20 de minute de administrare în bolus iv. Efectul poate fi independent de diureza secundară. Doza de manitol 20% este de 0,75-1 g/kg corp administrat în bolus urmat de 0,25-0,5 g/kg corp la 3-6 ore, în funcție de starea neurologică, balanța hidrică şi osmolaritatea serului care poate creşte la dozele repetate de manitol. Osmolaritatea trebuie menținută între 300-320 mos/litru. Manitolul poate produce insuficiență renală şi tulburări electrolitice.
- Dacă hipertensiunea intracraniană nu poate fi controlată cu terapie osmotică şi hiperventilație poate fi discutată posibiliatea inducerii comei barbiturice care reduce fluxul sanguin cerebral, scade metabolismul şi, secundar, scade presiunea intracraniană. Coma se induce cu Pentobarbital (3-10 mg/kg corp cu rata de administrare 1 mg/kg/minut sau Thiopental 10 mg/kg în perfuzie continuă. Dozele sunt adaptate folosind monitorizare EEG. Experiența cu doze mari de barbiturice este limitată, necesită studii ulterioare.

Recomandări

Monitorizarea continuă a presiunii intracraniene trebuie luată în considerare la pacienții care necesită ventilație mecanică (Clasa IIa).

Tratamentul medical al hipertensiunii intracraniene trebuie inițiat dacă deteriorarea clinică poate fi corelată cu creşterea edemului cerebral-vizualizat CT şi IRM (Clasa IIa).

Tratamentul medical al presiunii intracraniene crescute include – manitol, hiperventilația pe termen scurt aplicată intermitent (Clasa IIa).

CRIZELE TIP EPILEPTIC

În studiile prospective, incidența crizelor post-hemoragie cerebrală s-a găsit mai crescută decât în accidentul vascular ischemic. 28% dintre bolnavii cu hemoragie cerebrală au modificări EEG comparativ cu 6% la cei cu accident ischemic. Crizele pot apărea la 21% dintre hemoragiile subcorticale şi se asociază cu agravare neurologică (creştere NIHSS).

Vârsta şi scorul NIHSS inițial sunt factori independenți de predicție a evoluției. În alte studii prospective, 4,2% dintre pacienți au crize la debut sau în primele 24 de ore, 3,8 % au avut crize în primele 29 de zile.

Apariția crizelor este crescută în hemoragiile lobare şi hemoragiile cerebrale mici.

Crize non-convulsivante ca status epilepticus au fost detectate la 28% dintre pacienții aflați în stupor sau comă.

Recomandări

- **Tratamentul profilactic precoce al crizelor epileptice nu este recomandabil tuturor pacienților. Poate fi luat în considerare la pacienți cu hemoragie lobară.**
- **Tratamentul antiepileptic va fi administrat doar în cazul apariției crizelor (Nivel C).**
- **Apariția crizelor de tip epileptic necesită folosirea terapiei antiepileptice specifice (Clasa I, Nivel B).**
- **Tratamentul antiepileptic trebuie continuat 30 de zile, apoi trebuie întrerupt treptat.**
- **Dacă reapar crize, trebuie administrat tratament anticonvulsivant cronic.**

TRATAMENTUL SPECIFIC AVC HEMORAGIC

Hemoragia intracerebrală reprezintă un grup heterogen de condiții patologice la care tratamentul neurochirurgical este diferențiat în funcție de localizarea hemoragiei (supra sau infra tentorială), prezența sau absența anevrismelor sau altor cauze ale hemoragiei cerebrale spontane.

De reținut că după producerea hemoragiei cerebrale, aceasta poate atinge dimensiunile maxime în 15-20 de minute, uneori sângerarea continuând până la 24 de ore. Dificultățile indicațiilor de tratament (medical sau chirurgical) şi mai ales ale tratamentului chirurgical justifică unele internări şi tratarea hemoragiei intracerebrale în secții de neurochirurgie unde există o dotare corespunzătoare şi specialişti cu experiență.

Tratamentul paleativ este cel mai adecvat managenent pentru pacienții bătrâni cu tulburări ale stării de conştiență şi cu volum mare, probabilitatea de evoluție bună fiind foarte mică.

HEMORAGIA SUPRATENTORIALĂ FĂRĂ ANEVRISM

Evidențe

Sunt 12 studii prospective ale căror rezultate au fost în favoarea chirurgiei precoce, nediscutându-se hemoragiile cu extensie intraventriculară. Rezultatele studiului STICH (International Surgical Trial in Intracerebal Haemorrage) arată per global că evacuarea chirurgicală precoce (24 de ore) nu este diferită de tratamentul conservator inițial. Observațiile clinice recomandă politica conservatoare. Analizele posthoc din studiul STICH arată că în cele 2 subgrupuri (pacienți cu stare de conştiență cu scala GCS între 9-12 şi localizarea profundă/superficială) există un beneficiu semnificativ al intervenției chirurgicale precoce în următoarele situații: craniotomia modifică starea de conştiență după scala GCS de la 9 la 12 şi când hematomul este superficial, mai mic de 1 cm. Pornind de la aceste date, în prezent este în desfăşurare un mare studiu internațional multicentric (STICH II) care urmăreşte să diferențieze mai bine subgrupurile de pacienți cu AVC hemoragic care beneficiază de evacuare chirurgicală precoce de cei care beneficiază mai mult de tratament medical exclusiv.

Hematoamele profunde nu au un beneficiu de craniotomie. Se poate considera aspirația sterotaxică, ambele necesită studii clinice suplimentare.

HEMORAGIA CEREBELOASĂ

Determină leziuni directe prin compresiunea sau distrucția cerebelului sau poate produce hidrocefalie.

Evidențe

Evacuarea hematomului poate fi facută dacă examenul clinic şi imagistic evidențiază obliterarea spațiilor lichidiene infratentoriale. Sunt raportate rezultate bune după evacuarea chirurgicală a hematomului cerebelos, dar perioada optimă de intervenție nu este stabilită şi nu sunt studii clinice prospective.

Este universal acceptat drenajul ventricular pentru hidrocefalie în orice perioadă după debut. Pentru aceasta drenajul ventricular şi evacuarea hematomului cerebelos trebuie efectuate dacă hidrocefalia apare sau dacă hematomul este mai mare de 2-3 cm în diametru. Vârsta avansată şi coma sunt factori de pronostic nefavorabil.

HEMORAGIA INTRAVENTRICULARĂ

Evoluția hemoragiei intracerebrale este mult mai gravă dacă se asociază cu hemoragia intraventriculară când hidrocefalia este obişnuită, iar cheagul blochează adesea drenajul LCR. Pentru aceste motive se discută tromboliza intraventriculară cu urokinaza sau rtPA prin drenaj ventricular extern care este mai eficient. Sunt necesare mai multe studii clinice.

TRATAMENTUL HIDROCEFALIEI

Hidrocefalia apare în orice tip de hemoragie intracerebrală, în hemoragia subarahnoidiană este

adesea nonobstructivă sau comunicantă, în timp ce în hemoragia intracerebrală sau intraventriculară este mai sigur obstructivă sau de tip necomunicant; în hemoragia cerebeloasă este totdeauna obstructivă. Metodele de tratament depind de tipul hidrocefaliei, de altfel toate tipurile pot fi tratate cu acces ventricular. Drenajul extern poate fi ventricular sau lombar. Calea lombară este absolut contraindicată pentru toate tipurile de hidrocefalie obstructivă sau dacă etiologia este dubioasă. Drenajul intern se face cu shunt peritoneal.

Ventriculostomia endoscopică a ventriculului III este rareori cu succes în hidrocefalia asociată hemoragiei intracraniene cu excepția nou-născutului.

Sunt studii puține pentru alte metode care să compare diferite tipuri de drenaj.

Este necesară terapia antibiotică în shuntul LCR.

HEMORAGIA INTRACRANIANĂ DETERMINATĂ DE MALFORMAȚII ARTERIOVENOASE

Aproximativ jumătate dintre malformațiile arteriovenoase se manifestă cu hemoragii intracraniene, iar riscul de resângerare este mare (18% în primul an după hemoragia inițială). Intervenția chirurgicală sau endovasculară a malformațiilor nu trebuie considerată urgență în aceeași măsură ca ruptura anevrismală. În afară de cazul când se găseşte anevrismul ca sursă de hemoragie, cea mai bună metodă este stabilizarea pacientului astfel încât să fie expus minim la complicațiile perioperatorii acute şi apoi să se efectueze tratamentul MAV în 4-12 săptămâni de la sângerare.

Managementul include observarea, embolizarea, excizia chirurgicală sau radioterapia stereotaxică. Combinația acestor tratamente a oferit cele mai bune rezultate însă nu sunt studii prospective, dar neurochirurgii recomandă tratamentul chirurgical al MAV. În general, embolizarea endovasculară este opțională în tratamentul patologiei vasculare de tip anevrisme, MAV şi MAV durale cu excepția cavernoamelor.

Angioamele cavernoase sunt leziuni vasculare cu rata de sângerare anuală 0,7% pe leziune. Pacientul cu o hemoragie în antecedente are un risc de resângerare de 4,45%. Obişnuit, hemoragia consecutivă nu este gravă pentru angiomul cavernos (sistemul low flow). Opțiunea de tratament în cavernom depinde de evoluția naturală a bolii, localizarea şi accesibilitatea chirurgicală. Indicația principală pentru tratamentul neurochirurgical este prevenția hemoragiilor intracerebrale, dar trebuie evaluat riscul individual de hemoragie, riscul de morbiditate şi mortalitate din timpul procedurii chirurgicale.

Chirurgia minim invazivă (evacuarea cheagului)

Reduce timpul operator, se efectuează cu anestezie locală, reduce leziunile profunde.

Aspirația endoscopică pentru hemoragiile supratentoriale au fost studiate în studii clinice mici, dar rezultatele evacuării endoscopice în hematoamele mici conduc la o semnificativă îmbunătățire a calității vieții decât cele tratate medical, mai ales dacă bolnavii au sub 60 de ani şi hematoame lobare.

Terapia trombolitică şi aspirația hematomului

Zuccarello raportează un studiu în care pacienții au fost tratați conservator sau chirurgical în primele 24h de la debut şi randomizați în primele 3h. Infuzia stereotaxică de urokinază a condus la reducerea semnificativă a deceselor, dar fără semnificație statistică în evoluția funcțională. Instilarea rtPA intraventricular pentru evacuarea cheagului la pacienții cu hemoragie intraventriculară severă în primele 1-3 zile, comparativ cu ventriculostomia singură, scade mortalitatea cu 60-90% vs 5%. Trecerea în revistă a datelor din literatură sugerează că folosirea intraventriculară a fibrinoliticelor conduce la o incidență scăzută a complicațiilor (infecții şi hemoragie). De asemenea, administrarea dozelor repetate de rtPA scade edemul perihematom, creşterea scorului NIHSS şi mortalitatea. Rezultate, studiului multicentric cu administrarea rtPA în cavitatea hematomului vs. tratamentul medicamentos în studiul MISTIE-(minimally invasive stereotatic surgery rtPa for ICH evacuation) au condus la următoarele ipoteze:

1. folosirea chirurgiei minimal invasive plus rtPA pentru 3 zile este sigura pentru tratamentul bolnavilor cu hemoragii intracerebrale;
2. folosirea precoce produce reducerea dimensiunilor hematomului; aspirația ghidată CT reduce 71% dintre hematoamele originale şi prin ghidaj ultra sonic reduce cu 81%. Aceste procentaje variază semnificativ cu perioada intervenției.

Momentul evacuării hematomului

Decizia în ceea ce priveşte momentul când trebuie intervenit rămâne controversat; studii clinice au raportat date variabile (de la 7h până la 72 h, de la debutul simptomatologiei), dar nu s-au găsit diferenţe semnificative statistic în ceea ce priveşte mortalitatea şi evoluţia între tratamentul chirurgical şi conservator. Unele date clinice au arătat că evacuarea ultraprecoce (7h) poate fi benefică.

De asemenea, s-a concluzionat că hematomul spontan supratentorial trebuie tratat conservator.

Recomandări pentru timpul operator

Clasa II

1. **Nu există evidenţe dacă craniotomia ultraprecoce îmbunătăţeşte evoluţia sau mortalitatea. Intervenţiile în primele 12h cu metode puţin invazive arată un oarecare beneficiu, dar numărul de pacienţi trataţi este foarte mic (Clasa II b, Nivel B). Craniotomia foarte precoce poate fi asociată cu risc crescut de resângerare (Clasa II b, Nivel B).**

Clasa III

1. **Evacuarea întârziată prin craniotomie oferă beneficiu minimal, dar cu un alt grad de nesiguranţă; la pacienţii în comă şi hemoragii profunde, evacuarea hematomului prin craniotomie poate să agraveze evoluţia şi nu se recomandă (Clasa III, Nivel A).**

Terapia hemostatică

Folosirea terapiei hemostatice în tratamentul hemoragiei intracerebrale cu diverşi agenţi (acid epsilonaminocaproic) nu a dovedit eficacitate, administrarea rFVIIa (recombinat factor 7A) ca tratament pentru pacienţii cu hemofilie şi folosit pentru oprirea sângerării intracraniene a condus la efecte trombotice şi fără dovezi de beneficii clinice la pacienţii cu hemoragie cerebrală primară.

Recomandări pentru tratamentul specific al hemoragiei cerebrale

- **Craniotomia trebuie luată în considerare dacă apare deteriorarea stării de conştienţă (de la scor GCS 9-12 la mai mic sau egal cu 8), dacă hemoragia este superficială (subcortical la sub 1 cm de la suprafaţă şi nu ajunge până la ganglionii bazali) sau dacă hemoragia este localizată la nivelul cerebelului şi este mai mare de 3 cm, cu tablou neurologic spre agravare sau compresie pe trunchiul cerebral şi/sau hidrocefalie care necesită terapie chirurgicală evacuatorie cât mai curând posibil (Clasa I, Nivel B).**
- **Hematoamele profunde nu au indicaţie de craniotomie (Nivel C).**
- **Aspiraţia stereotactică poate fi luată în considerare (Clasa IIb), mai ales dacă există efect de masă.**
- **Opţiunile de tratament pentru MAV includ: monitorizarea, embolizarea, excizia chirurgicală sau radioterapia ţintită. Aceste tratamente pot fi combinate. În cazul în care se ia în considerare excizia chirugicală, aceasta trebuie efectuată în primele 2-3 luni de la debut (Clasa IIb). În cazul în care starea de conştienţă a pacientului este alterată, iar hematomul este mai mare sau egal cu 3 cm în diametru, se poate efectua evacuarea în urgenţă cu excizia MAV în acelaşi timp operator (Clasa IIb).**
- **Nu se recomandă utilizarea de factor VII activat recombinat (rFVIIa) în afara studiilor clinice de faza III (Nivel B).**
- **Hidrocefalia comunicantă poate fi tratată prin drenaj extern – ventricular sau lombar (Clasa IIb). Drenajul lombar este contraindicat în toate tipurile de hidrocefalie obstructivă sau dacă nu este stabilită etiologia.**
- **Tromboliza intraventriculară poate fi luată în considerare dacă devine necesar un drenaj ventricular extern (Clasa IIb), dar nu la sugari.**

ASPECTE SPECIALE ÎN MANAGEMENTUL HEMORAGIEI CEREBRALE

Hemoragia din cauza tratamentului anticoagulant şi fibrinoliza.

Managementul hemoragiei şi reluarea terapiei antitrombotice

Datele recente raportează că hemoragia cerebrală apare cu o frecvenţă de aproximativ 0.3-0.6/an la pacienţii cu tratament anticoagulant şi condiţii asociate cu: angiopatia amiloidă cerebrală şi leucoaraioza.

Creşterea INR între 2-3 este asociată cu riscul hemoragiei cerebrale, în special peste valorile de

3,5-4,5. Riscul de hemoragie se dublează cu 0,5 peste INR=4,5. De asemenea, creşterea INR este corelată cu expansiunea hematomului şi prognosticul. Leucaraioza reprezintă un alt factor de risc de hemoragie la bolnavii anticoagulaţi.

În legătură cu reintroducerea anticoagulantelor după hemoragia datorită anticoagulării, pentru prevenţia embolismului cardiogenic la pacienţii cu fibrilaţie adrială non-valvulară, riscul este de 5%, 12% pe an la cei cu accident vascular cerebral ischemic şi 4% la pacienţii cu proteza mecanică valvulară. Este o decizie dificilă şi trebuie cântărit riscul de prevenţie a emboliei cerebrale şi recurenţa hemoragiei cerebrale (nu există studii).

Sunt date puţine care sugerează anticoagularea şi administrarea concentratului de protrombină după hemoragia cerebrală la pacienţii cu proteză valvulară sau fibrilaţie cronică non-valvulară (risc relativ mic de evenimente embolice după 7-10 zile), după care se reîncepe anticoagularea.

La pacienţii cu risc scăzut de infarct cerebral şi risc crescut de angiopatie amiloidă (pacient vârstnic, cu hemoragie lobară, cu evidenţă imagistică de microsângerări), tratamentul antiplachetar poate fi o soluţie mai bună în prevenţia ischemiei cerebrale decât anticoagularea.

Hemoragia legată de fibrinoliză

Tratamentul trombolitic pentru infartul cerebral ischemic se poate complica cu hemoragie cerebrală la 3-9% dintre pacienţi.

Debutul hemoragiei după tromboliză are un pronostic prost pentru că hemoragia se dezvoltă rapid, poate fi multifocală, iar rata decesului după 30 de zile este mai mare de 60%.

Recomandările de tratament sunt infuzie de trombocite 6-8 unităţi şi crioprecipitat care conţine factor VIII, iar tratamentul chirurgical trebuie iniţiat numai după ce este stabilizată hemoragia cerebrală şi coagularea.

Recomandări

Clasa I

1. **Sulfatul de protamină se foloseşte în hemoragia cerebrală după administrare de heparină, doza depinde de timpul de la întreruperea heparinei (Clasa I, Nivel B);**
2. **Pacienţii cu hemoragie cerebrală după tratament cumarinic se tratează cu vitamina K (Clasa I, Nivel B).**

Clasa II

1. **Complexul concentrat de protombină, complex de factor IX şi rFVIIa normalizează INR foarte rapid, dar are mare risc de tromboembolism (Clasa II b, Nivel B);**
2. **Decizia de reîncepere a terapiei antitrombotice după hemoragia secundară terapiei antitrombotice depinde de riscul de tromboembolism arterial sau venos, riscul recurenţei hemoragiei şi comorbidităţile pacientului. Pentru pacienţii cu risc scăzut de embolie cerebrală (fibrilaţia atrială fără alte evenimente ischemice în antecedente) şi cu risc crescut de angiopatie amiloidă (pacient vârstnic cu hemoragie lobară) sau deficite neurologice severe, terapia antiplachetară este cea mai bună alegere;**
3. **La pacienţii cu risc foarte mare de tromboembolism, terapia anticoagulantă poate fi începută după 7-10 zile de la debutul hemoragiei (Clasa II b, Nivel B);**
4. **Tratamentul pacienţilor cu hemoragie după terapia trombolitică include administrarea urgentă a factorilor de coagulare şi trombocitări (Clasa II b, Nivel B)**

Pentru normalizarea INR se foloseşte: Plasma proaspată congelată (FFP) 20ml/kg, vitamina K. Se efectuează CT imediat şi probe de coagulare: INR, timpul de prombină, D-dimeri, fibrinogen, CBC. Se administrează 4 unităţi şi vit. K 10 mgIV la 10 min. şi jumătate din FFP-10ml/kg. Se pot administra diuretice. Se repetă INR şi 10 ml/kg la fiecare 20-30 minute până se normalizează INR.

Hemoragia din cauza heparinei: se opreşte heparina, se efectuează CT, INR, PTT, numărătoare de plachete, CBC, fibrinogen, timp trombina, D-dimeri. Se administrează protamină 25 mg doză iniţială, PTT> 10 minute şi dacă este crescut se administrează 10 mg. şi se repetă până PTT se normalizează.

Folosirea anticoagulantelor după hemoragia cerebrală

Recomandări

Pentru pacienţii care dezvoltă HIP, SAH sau HSD, toată medicaţia anticoagulantă şi antiplachetară trebuie întreruptă în timpul perioadei acute pentru cel puţin 1-2 săptămâni după evenimentul hemoragic şi efectul anticoagulant trebuie neutralizat imediat cu agenţi adecvaţi (ex. vitamina K, plasma proaspat congelată) (Clasa III, N ivel B).

Pentru pacienții care necesită anticoagulare la scurt timp după hemoragia cerebrală, heparina nefracționată în pev poate fi mai sigură decât ACO. ACO pot fi reîncepute după 3-4 săptămâni cu control riguros al coagulării şi menținerea INR la limita inferioară a intervalului terapeutic (Clasa III b, Nivel C).

În circumstanțe speciale se recomandă:

- **nu se reinstituie anticoagularea după SAH până ce anevrismul nu este rezolvat definitiv chirurgical (Clasa III, Nivel C);**
- **pacienții cu HIP lobară sau microsângerări şi suspiciune de angiopatie amiloidă au un risc mai mare de resângerare la reinstituirea anticoagulării (Clasa II b, Nivel C);**
- **pentru pacienții cu infarct transformat hemoagic se poate continua anticoagularea în funcție de tabloul clinic specific şi indicația subiacentă pentru tratamentul anticoagulant (Clasa II b, Nivel C).**

Managementul hemoragiei cerebrale la purtătorii de valvă mecanică şi la cei cu fibrilație atrială nonvalvară

1. Oprirea AVK şi neutralizarea în urgență a efectului anticoagulant indus de AVK

Hematoamele cerebrale sub AVK au particularitatea de a-şi creşte volumul în timpul primelor 48-60 de ore, ceea ce explică în mare parte gravitatea lor, în raport cu hematoamele spontane. Este motivul pentru care oprirea AVK şi neutralizarea efectului anticoagulant sunt recomandate în urgență cu toate că nu a fost demonstrat că INR corectat aduce un beneficiu. Recomandările actuale apelează la administrarea de concentrate de PPSB ce permit o corecție rapidă a INR şi de vitamina K pe cale intravenoasă în scopul obținerii unui INR < 1,4.

2. Când trebuie reluată anticoagularea?

Pentru PV mecanice, anumiți autori preconizează o reluare rapidă având în vedere complicațiile embolice din ziua opririi AVK, alții preferă o reluare diferită pentru a limita riscul de hemoragie cerebrală. Nici unul dintre aceste două studii nu poate fi validat.

În unele studii în care INR n-a fost corectat, s-a produs recidiva hemoragică cerebrală în primele zile după reluarea precoce a heparinei. Invers, în alte studii, o reluare tardivă a anticoagulării începând cu ziua de 10-14 este asociată de complicații embolice cerebrale. Pacienții cu PV mecanice mitrale sunt mai expuşi.

Pentru pacienții cu FANV nu dispunem decât de studiul lui T.G. Phan şi col. care estimează că riscul de a face un AVC ischemic la 30 de zile este mic (2%), în cazul reluării tardive a anticoagulării.

Apare deci obligativitatea cunoaşterii aprofundate a fiecărui caz, deoarece în momentul actual atitudinea noastră nu poate fi decât empirică, în încercarea de a identifica factorii de risc tromboembolici şi hemoragici ai fiecărui pacient. Pentru RTE (riscul tromboembolic), în special crescut în PV mecanice, principalii factori de risc de luat în considerație sunt: vârsta, starea cardiacă subiacentă, evaluată dacă este posibil prin ecocardiografie transesofagiană, antecedentele de AVC (în special cele apărute în anticoagularea insuficientă).

Pentru PV mecanice va trebui ținut seama în plus de poziția protezei, mitrală sau aortică, de tipul protezei utilizate şi de o asociere cu FA. Pentru riscul hemoragic trebuie să se determine parametrii ce ar putea fi predictivi ai riscului agravării precoce. Printre aceşti factori de gravitate, reținem tulburările de conştiență, volumul inițial al hematomului şi eventuala sa extensie intraventriculară, ca şi o HTA rău controlată.

Din punct de vedere practic, putem schematiza două tipuri de situații:

1. Tulburări de conştiență (hematom de mari dimensiuni), cu extensie intraventriculară.

Pacienții cu FANV ce beneficiază de tratamentul anticoagulant au un risc hemoragic important. Un anumit număr de factori sunt martorii unui RTE crescut şi în acelaşi timp constituie factori de risc hemoragic (vârstă avansată, HTA, antecedente de ischemie cerebrală). Cum este vorba de subiecții adesea de vârstă înaintată, riscul de a avea leziuni cerebrale predispozante sângerării, cum sunt leucoaraioza, microsângerările sau o angiopatie amiloidă revelată cu ocazia unui hematom, este de asemenea mai mare. Este motivul pentru care este propusă o reluare mai tardivă a anticoagulării (14 zile), cu toate că riscul de a face un AVC ischemic în luna ce urmează opririi AVK pare mic (2% în prima lună).

Pentru pacienții purtători de PV mecanice, riscul de AVC ischemic imediat după oprirea AVK ar putea fi superior celui în raport cu FANV (20% în prima lună). Astfel, o reluare precoce a anticoagulării ar

putea fi justificată în prima săptămână dacă este vorba de o proteză mitrală, în plus dacă se asociază cu o suferință de atriu stâng şi/sau cu o FA şi/sau leziuni ischemice recente infraclinice în IRM de difuzie şi/sau antecedente de AVC. Pentru pacienții purtători de o PV mecanică aortică, potențial mai puțin emboligenă decât PV mitrală, reluarea anticoagulării ar putea fi avută în vedere la două săptămâni, în afară de situația asocierii unei disfuncții de ventricul stâng sau leziuni ischemice asimptomatice în IRM de difuzie.

2. Absența tulburărilor de conştiență (hematom de talie mică).

În cazul FANV, pentru pacienții cu un tromb în urechiuşa stângă, leziunile ischemice silențioase recente la IRM de difuzie, antecedentele de AVC ischemic, o disfuncționalitate a ventriculului stâng, ar putea fi propusă o reluare precoce (o săptămână). Pentru alți pacienți de vârstă înaintată, anticoagularea ar putea fi amânată la 2 săptămâni.

Pentru pacienții cu PV mecanice mitrale sau aortice, anticoagularea precoce poate fi avută în vedere.

În toate cazurile, reluarea precoce a anticoagulării trebuie să se facă o dată ce INR a fost corectat (< 1,4) şi după primele 2 sau 3 zile, când există riscul creşterii volumului hematomului. Se recomandă o supraveghere clinică şi imagistică (bazată pe IRM pe cât posibil) sistematică şi indispensabilă pentru a ne asigura că hematomul nu se măreşte şi nu apar noi leziuni ischemice în IRM de difuzie, ce ar putea modifica strategia terapeutică în curs.

Locul chirurgiei poate fi discutat în urgență după corecția INR pentru evacuarea unui hematom subdural sau drenaj ventricular în cazul inundației ventriculare.

În cazul PV mecanice, în special mitrale, va fi necesar să reevaluăm boala cardiacă la distanță de hemoragia intracraniană.

Trebuie să ne asigurăm în cazul întreruperii anticoagulării de absența trombozei valvulare prin ecocardiografie transtoracică şi transesofagiană.

Prevenirea recurenței hemoragiei

Rata mare de mortalitate a hemoragiei cerebrale impune identificarea factorilor de risc, tratarea lor, pentru evitarea recurenței hemoragiei. Factorii de risc nemodificabili ca vârstă – 65 de ani este factor de risc cu OR-2,8 pentru recurența hemoragiei. Hipertensiunea rămâne cel mai important factor de risc, cu OR-3,5 pentru pacienții netratați şi 1,4 pentru cei tratați, ceea ce sugerează că tratamentul hipertensiunii poate preveni hemoragia cerebrală. În studiul PROGRESS cu evenimente cerebrovasculare în antecedente, tratamentul cu perindopril reduce riscul de la 2% la 1% în 3,9 ani. Fumatul la tineri, consumul de alcool şi cocaina sunt asociate cu risc crescut de hemoragie şi deci trebuie evitate.

Recomandări

Clasa I

1. **Tratarea hipertensiunii este cel mai important moment în reducerea riscului de hemoragie şi probabil recurentă ei (Clasa I, Nivel A)**
2. **Fumatul, consumul de alcool, cocaina, factori de risc importanți pentru hemoragie şi se recomandă întreruperea lor pentru prevenirea recurenței (Clasa I, Nivel B).**

Prevenția secundară în hemoragia cerebrală

Recomandări

1. **Diagnosticarea şi controlul HTA după hemoragia intracraniană este recomandată şi este considerată a fi cea mai eficientă măsură de a scădea morbiditatea, mortalitatea şi recurența hemoragiei intracerebrale spontane (Nivel A).**
2. **După o hemoragie intracerebrală, TA ar trebui scăzută cu diuretic şi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu efect de durată mai lungă, în funcție de toleranța la tratament (Nivel A). Eficiența altor clase de medicamente antihipertensive nu a fost dovedită prin studii clinice controlate.**
3. **Deşi nu există dovezi este recomandat ca persoanele cu index al masei corporale crescut să urmeze o dietă pentru scăderea în greutate, cei cu HTA să reducă aportul alimentar de sare, iar fumătorii să renunțe la fumat (opinia experților).**
4. **Nu este recomandat excesul de alcool (opinia experților).**
5. **După hemoragie intracerebrală, tratamentul antiagregant plachetar trebuie individualizat, în funcție de prezența bolii vasculare ischemice, riscul de evenimente ischemice ulterioare, pe de o parte, şi riscul de recurență a hemoragiei intracerebrale pe de altă parte (opinia experților).**

Prevenția primară

Scopul prevenției primare este de a reduce riscul de AVC la persoanele asimptomatice, gestionând factorii de risc. Sunt aceleaşi măsuri ca şi pentru accidentul vascular cerebral de tip ischemic.

Durata medie de spitalizare este variabilă în funcție de tratamentul conservator sau intervențional şi de factorii individuali care determină o evoluție capricioasă. Apariția unor complicații pulmonare, renale, trofice şi infecțioase determină prelungiri ale duratei de spitalizare.

Criterii de externare:

- stare de conştiență bună;
- deficit neurologic în regresie evidentă;
- HTA controlată sub tratament medicamentos;
- lipsa unor complicații;
- bolnavul va fi supravegheat prin dispensarizare neurologică şi cardiologică, în primele 3 luni, internare în secții de recuparare în primele 3 luni, urmărirea în teritoriu de medicul de familie.

Recuperarea după hemoragia cerebrală

Chiar cu îngrijiri optime în unități neurovasculare, mai puțin de o treime dintre pacienți se recuperează complet după AVC. Recuperarea medicală are scopul de a permite persoanelor cu dizabilități să atingă şi să mențină funcția optimă fizică, intelectuală, psihologică şi/sau socială. Scopurile recuperării medicale se pot extinde de la intervențiile inițiale pentru diminuarea dizabilităților la intervenții mai complexe cu scopul de a încuraja participarea activă.

Recomandări

- **Internarea în unitatea neurovasculară este recomandată pentru pacienții cu AVC acut spre a beneficia de recuperare medicală multidisciplinară coordonată (Clasa I, Nivel A).**
- **Este recomandată recuperarea medicală precoce cu mobilizare precoce dacă nu exista HIC. (Clasa III, Nivel C) şi mobilizarea la pacienții cu hemoragie intracerebrala care sunt clinic stabili (Clasa I, Nivel C)**
- **Se recomandă posibilitatea externării precoce din unitatea neurovasculară pentru pacienții stabili din punct de vedere medical cu afectări uşoare sau moderate în cazul în care recuperarea medicală este practicată de o echipă multidisciplinară cu experiență în AVC (Clasa I, Nivel A).**
- **Se recomandă continuarea recuperării medicale după externare în primul an după AVC (Clasa II, Nivel A).**
- **Se recomandă creşterea duratei şi recuperării medicale (Clasa II, Nivel B).**
- **Trebuie urmate aceleaşi principii ca şi în cazul pacienților cu AVC ischemic.**

GLOSAR

ACI – artera carotidă internă
ACM – artera cerebrală medie
ADC – coeficient de difuzie aparentă (apparent diffusion coefficient)
ADL – activitățile vieții curente (activities of daily living)
AHA (American Heart Association)
ASA (American Stroke Association)
AIT – atac ischemic tranzitor
AOS – apnee obstructivă de somn
ARM – angiografie IRM
AVC – accident vascular cerebral
BPC – bună practică clinică
CI – interval de încredere (confidence interval)
TC – tomografie computerizată (computed tomography)
ATC – angiografie prin tomografie computerizată
CV – cardiovascular
DSA – angiografie cu substracție digitală
DU – departamentul de urgențe
DWI – imagistică de difuzie prin rezonanță magnetică (diffusion-weighted imaging)
EKG – electrocardiografie
EEG – electroencefalografie
EFNS – Federația Europeană a Societăților de Neurologie (European Federation of Neurological Societies)
EP – embolie pulmonară
ESO – Organizația Europeană de Accident Vascular Cerebral (European Stroke Organization)
EUSI – Inițiativa Europeană pentru Accidentul Vascular Cerebral (European Stroke Initiative)
FA – fibrilație atrială
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery
FOP – foramen ovale patent

GEP – gastrostomă enterală percutanată
HGMM – heparină cu greutate moleculară mică
HIC – hemoragie intracerebrală
HNF – heparină nefracționată
HR – raport de risc (hazard ratio)
INR – raport internațional normalizat (international normalized ratio)
ISRS – inhibitor selectiv al recaptării serotoninei
iv – intravenos
LCR – lichid cefalorahidian
LDL – lipoproteină cu densitate mică (low density lipoprotein)
mRS – scor Rankin modificat
NG – nazogastric
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale
Ghid ESO de Management al Accidentului Vascular Cerebral Ischemic 2008
NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NNH – numărul de pacienți de tratat pentru a provoca un efect advers (numbers needed to harm)
NNT – numărul de pacienți de tratat pentru a evita un eveniment (numbers needed to treat)
OR – odds ratio
PIC – presiune intracraniană
PUK – pro-urokinază
QTc – interval QT corectat pentru frecvența cardiacă
RR – risc relativ
rtPA – activator tisular al plasminogenului recombinat
SCR – studiu clinic randomizat
SMU – servicii medicale de urgență
TA – tensiune arterială
TVP – tromboză venoasă profundă

BIBLIOGRAFIE

1. Implementation Strategies for Emergency Medical ServicesWithin Stroke Systems of Care.A Policy Statement From the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council.Joe E. Acker III, EMT-P, MPH, MS; Arthur M. Pancioli, MD, FAHA; Todd J. Crocco, MD;Marc K. Eckstein, MD; Edward C. Jauch, MD, MS; Hollynn Larrabee, MD; Neil M. Meltzer, MPH;William C. Mergendahl, JD, EMT-P; John W. Munn, PhD; Susanne M. Prentiss;Charles Sand, MD, FAHA; Jeffrey L. Saver, MD, FAHA; Brian Eigel, PhD; Brian R. Gilpin, MS;Mark Schoeberl; Penelope Solis, JD; JoAnne R. Bailey, MSPH;Katie B. Horton, RN, MPH, JD; Steven K. Stranne, MD, JD. (Stroke. 2007;38:3097.)
2. Intracerebral Hemorrhage în Adults.2007 Update.A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes în Research Interdisciplinary Working Group.Joseph Broderick, MD, FAHA, Chair; Sander Connolly, MD, FAHA, Vice-Chair;Edward Feldmann, MD, FAHA; Daniel Hanley, MD, FAHA; Carlos Kase, MD, FAHA;Derk Krieger, MD; Marc Mayberg, MD, FAHA; Lewis Morgenstern, MD, FAHA;Christopher S. Ogilvy, MD; Paul Vespa, MD; Mario Zuccarello, MD
3. Stroke-practical management-Warlow C,col-Blackwell Publishing third edition-2008
4. Stroke-your questions answered-Graeme j.Hankey,Churchill Livingstone,2002
5. Acute stroke care,Cambridge Medicine,KenUchino,Jennifer Pary,James Grotta-2007
6. Medical management of acute ischaemic and haemorrhagic stroke, Patrick Michael –Sixteenth Meeting of the European Neurological Society,may 27-31,2006, Lausanne, Switzerland.
7. Recommendation for the management of intracranial haemorrhage – Part. I: spontaneous intracerebral haemorrhage, T. Steiner, Seventeenth Meeting of the European Neurological Society – June 16 – 20, 2007. Rhodes Greece
8. Hyperacute Therapy în acute stroke, D.Toni, L. Durastanti, M. Prencipe, Seventeenth Meeting of the European Neurological Society – June 16 – 20, 2007. Rhodes Greece
9. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee – Seventeenth Meeting of the European Neurological Society – June 16 – 20, 2007. Treatment of acute stroke, Rhodes Greece
10. Recomandările privind managementul AVC (stroke),

Constantin Popa, A VIII-a Conferința Națională de Stroke (AVC) 2005, Asociația Națională Română de Stroke, traducere şi adaptare după recomandările Comitetului European de Stroke (AVC) Bologna, Italia, mai 25-28, 2005.

11. Ghid pentru prevenția secundară a accidentelor vasculare cerebrale, Asociația Națională de Stroke, Constantin Popa, A X-a Conferință Națională de Stroke (AVC), 2007, traducere aprobată după American Heart Association, 2006, publicată în Stroke, 2006, 37, 577-617.
12. Ghid cu privire la managementul accidentului vascular cerebral ischemic şi al atacului ischemic tranzitor, în 2008, recomandările EUSI-ESO, a 17-a Conferință de Stroke, Nice,13-16 mai 2008.
13. Intracerebral haemorrhage, Adnan Qureshi, A David Mendelow, Daniel F Hanley, The Lancet, vol. 373, May 9,2009, pg. 1632-1644.

Ghid de management al hemoragiei subarahnoidiene anevrismale

Reproduced with permission: *Stroke.* 2009;40:994-1025
© 2009 American Heart Association, Inc.Translated from English with permission.

(Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association)

Acest ghid are ca referință și se bazează pe ghidul AHA/ASA (American Heart Association / American Stroke Association publicat în revista Stroke 2009; 40:994-1025). El reprezintă rezultatul colaborării unui grup special de lucru al Consiliului pentru AVC și al Asociației Americane de Cardiologie (AHA) și reprezintă punctul de vedere al acestora pentru uzul personalului medical. Acest grup de lucru a fost alcătuit din următoarele personalități:

Joshua B. Bederson, MD, Chair; E. Sander Connolly, Jr, MD, FAHA, Vice-Chair; H. Hunt Batjer, MD; Ralph G. Dacey, MD, FAHA; Jacques E. Dion, MD, FRCPC; Michael N. Diringer, MD, FAHA; John E. Duldner, Jr, MD, MS; Robert E. Harbaugh, MD, FAHA; Aman B. Patel, MD; Robert H. Rosenwasser, MD, FAHA

Hemoragia subarahnoidiană (HSA) este o condiție patologică frecventă și adesea devastatoare, care reprezintă aproximativ 5% din totalul AVC-urilor și care afectează până la 30.000 de americani anual. [1,2] Asociația Americană a Inimii (AHA) a publicat în 1994 „Ghidul de management al hemoragiei subarahnoidiene anevrismale" [3]. De atunci, s-au înregistrat progrese considerabile privind tehnicile endovasculare, metodele de diagnostic precum și controversele de management operator și perioperator.

Cu toate acestea, prognosticul pacienților cu HSA rămâne rezervat, cu rate de mortalitate de până la 45% și cu o morbiditate semnificativă la supraviețuitori. [4–9] Mai multe studii multicentrice, prospective, trialuri randomizate și analize de cohortă prospective au influențat protocoalele de tratament pentru HSA. Evoluția rapidă a noilor modalități terapeutice, precum și diverse considerente practice și etice au evidențiat că există câteva arii importante ale protocoalelor de tratament ale acestei patologii neacoperite de o analiză clinică științifică riguroasă.

Pentru a răspunde acestor probleme, Consiliul de AVC al AHA (Stroke Council of the AHA) a format un grup care să reevalueze recomandările pentru managementul HSA anevrismale. Un comitet de consens a trecut în revistă datele existente în acest domeniu și a formulat recomandări în 1994. [3] În intenția de a actualiza aceste recomandări, s-a efectuat o cercetare sistematică a literaturii bazată pe o căutare pe MEDLINE, pentru a identifica toate studiile clinice randomizate relevante, publicate între 30 iunie 1994 și 1 noiembrie 2006 (termeni de căutare: subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, trial; Tabelul 1). Fiecare articol identificat a fost parcurs de cel puțin 2 membri ai grupului de lucru. Ca să fie selectate articolele au trebuit să îndeplinească unul dintre criteriile următoare: studiu randomizat sau studiu nerandomizat concurent de cohortă. S-au analizat seriile de cazuri și studiile de cohortă nerandomizate dacă nu a existat pentru o anumită problemă acoperită în ghiul inițial un nivel mai înalt de evidență. Acestea au fost alese pe baza mărimii lotului și relevanța acestor studii particulare pentru subiectele care au fost acoperite

în ghidul inițial. [10] Recomandările comitetului au fost conforme cu nivelele de evidență standard AHA [11,12] (Tabelul 2, Tabelul 3). Aceste recomandări au ca intenție să rezume cele mai bune evidențe existente referitoare la tratamentul pacienților cu HSA anevrismală şi să identifice, de asemenea, ariile de cercetare viitoare. În ceea ce priveşte aplicarea nivelului de evidență trebuie menționat că datele disponibile din studiile clinice sau registre referitoare la utilitatea/eficacitatea în diferite subpopulații că de exemplu sex, vârstă, antecedente de diabet, de infarct miocardic, de insuficiență cardiacă şi administrare de aspirină. O recomandare cu nivel de evidență B sau C nu implică o recomandare de importanță scăzută pentru această patologie pentru că multe probleme clinice importante discutate în ghid nu se pretează la studii clinice. Deşi unele trialuri randomizate nu sunt disponibile poate exista un consens clinic clar că un test anume sau o anumită terapie se dovedesc a fi utile sau eficiente.

INCIDENȚA ŞI PREVALENȚA A HSA ANEVRISMALĂ

Un studiu multinațional OMS a arătat că incidența anuală ajustată la vârstă a HSA a variat de până la 10 ori între țări diferite de la 2,0 cazuri/10.000 loc. în China la 22,5 cazuri/100.000 în Finlanda. [13] Studiile în comunități au raportat o incidență care a variat de la 8,1/100.000 în Australia şi Noua Zeelandă la 23/100.000 în Japonia. [14-16] Un studiu japonez a sugerat că dacă s-ar include decesele datorate HSA rata de incidență ar creşte până la 32/100.000. [17] Folosind date colectate din spitale nefederale din SUA, în sondajul din 1990 referitor la externările din spitale naționale [18], s-a dovedit că 25.000 de pacienți au avut HSA în anul anterior. Datele de la Rochester, Minn. din 1975 până în 1984 arată că un plus de 12% dintre persoanele cu HSA nu beneficiază de atenție medicală promptă [19] şi că multe cazuri de HSA sunt diagnosticate greşit. [20-26] Prevalența anuală a HSA anevrismală în SUA poate depăşi 30.000 de persoane. Unele studii populaționale au aratat că incidența HSA nu s-a modificat dramatic în ultimele 4 decade [27-28], în timp ce altele sugerează o scădere a incidenței în Noua Zeelandă din anii '80 în anii '90 [29] şi o mortalitate scăzută prin HSA în Suedia ca un rezultat al scăderii incidenței HSA la bărbați şi al decesului prin HSA la femei [30]. Incidența HSA creşte cu vârsta, apărând mai frecvent între 40 şi 60 de ani (vârsta medie 50), dar HSA poate apărea din copilărie până la vârste înaintate şi este de aproximativ 1,6 ori mai frecventă la sexul feminin decât la sexul masculin [4,31], deşi această diferență nu se aplică la toate populațiile [13]. Studiile sugerează că diferențele de sex sunt legate de statusul hormonal, de sexul feminin la premenopauză [32]; vârsta mai înaintată la naşterea primului copil,

Clasa I	Situațiile în care există dovezi pentru şi/sau acceptare generală că o procedură sau tratament se dovedesc a fi utile şi eficiente.
Clasa II	Situațiile pentru care există dovezi contradictorii şi/sau divergențe de opinii referitoare la utilitatea/eficacitatea unei proceduri sau tratament.
	Clasa IIa: dovezile sau opiniile înclină în favoarea tratamentului sau procedurii.
	Clasa IIb: utilitatea/ eficacitatea nu sunt bine stabilite prin evidență sau opinii.
Clasa III	Condiții pentru care există dovezi şi/ sau acceptare generală că procedura sau tratamentul nu este utilă/ eficientă, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunătoare.
Recomandări terapeutice	
Nivel de eidență A	Date obținute din multiple studii clinice randomizate.
Nivel de evidență B	Date obținute dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate.
Nivel de evidență C	Consens al opiniei experților.
Recomandări diagnostice/prognostice	
Nivel de evidență A	Date obținute din studiii multiple prospective de cohortă folosind un standard de referință aplicat de un element evaluator mascat.
Nivel de evidență B	Date obținute dintr-un singur studiu de grad A sau ≥1 studiu de caz controlat, sau studii care folosesc o referință standard aplicată de un element evaluator nemascat.
Nivel de evidență C	Consens al opiniei experților.

precum şi vârsta mai mare la menarhă au scăzut riscul de HSA [33]. Par să existe diferențe rasiale privitor la riscul de HSA, americanii de culoare au risc mai mare decât cei albi [34]. Populația din Pacific şi Maori au risc crescut de HSA comparativ cu neozeelandezii albi [14]. Rata de mortalitate în populație pare să fi scăzut din anii '70 în anii '80. [28] Studii mai recente au sugerat că această tendință de scădere continuă s-a stabilizat. [27] Diferențele rasiale în ceea ce priveşte mortalitatea s-au conturat, americanii albii au o mortalitate mai scăzută decât americanii negri, americanii hispanici, indieni americani, nativii din Alaska şi insularii Asia/ Pacific care trăiesc în SUA. [35]

FACTORI DE RISC A HSA ANEVRISMALE

Factorii de risc pentru HSA au fost studiați în mai multe contexte. Modelele multivariate au găsit că hipertensiunea, fumatul şi consumul serios de alcool sunt factori de risc independenți pentru HSA în SUA [36,37], Japonia [38], Olanda [39,40], Finlanda [41,42] şi Portugalia [43]. Drogurile simpatomimetice, care includ cocaina [44,45] şi fenilpropanolamina [46], au fost implicate ca şi cauză a HSA. HSA datorată cocainei apare la pacienți mai tineri şi are un prognostic similar cu cel al pacienților cu HSA de altă cauză. [44] Diabetul nu este un factor de risc pentru HSA. [47] Interesant, unii dintre factorii de risc pentru HSA s-au dovedit aceiaşi şi pentru riscul crescut de anevrisme multiple (exemplu: fumatul, sex feminin, hipertensiune, istoric familial de boală cerebro-vasculară şi statusul post-menopauză) [48-50].

De asemenea, există un interes referitor la influența factorilor meteorologici şi temporali asupra incidenței HSA. Studiile au oferit rezultate diferite, totuşi se pare că există o oarecare incidență mai crescută în lunile de iarnă [14,51] şi primăvară [52]. Aceste date nu au fost confirmate într-un studiu japonez [53]. Într-un alt studiu s-a găsit o corelație modestă între presiunea atmosferică, modificările de presiune şi numărul de HSA pe zi [54]. Anumite sindroame genetice au fost, de asemenea, asociate cu un risc crescut de HSA şi susțin conceptul de susceptibilitate genetică în formarea anevrismelor. Acestea includ boala polichistică renală autozomal dominantă şi tipul IV de sindrom Ehlers-Danlos [55-60]. Aceste sindroame susțin teoria fomării de anevrisme prin susceptibilitate genetică [61-76]. Într-o recenzie publicată despre rudele bolnavilor cu HSA, angiografia efectuată la rudele asimptomatice a găsit un anevrism la unul din trei cazuri [77]. Aceste date sunt în contradicție cu sindromul de anevrism intracranian familial, care apare când două dintre rudele de gradul unul pâna la gradul trei au anevrisme intracraniene [10,78-83]. Aceasta este asociată cu HSA la o vârstă mai tânără, o incidență crescută de anevrisme multiple şi hemoragii cerebrale la frați şi la pereche de tipul mamă-fiică [78,83,84]. La membrii familiilor cu sindrom familial de anevrism intracranian, riscul de a avea un anevrism nerupt a fost de 8% [73] cu un risc relativ de 4,2 [85]. Un studiu făcut pe 23 de familii cu HSA familială a arătat că existența a 3 rude afectate triplează riscul de HSA. Când angiografia prin rezonanță magnetică (angio-IRM) a fost folosită pentru screening-ul a 8680 de indivizi asimptomatici de anevrism intrancranian, incidența globală de anevrism a fost de 7,0%, dar a crescut la 10,5% la cei cu un istoric familial de HSA [86]. Totuşi, un alt studiu IRM a raportat că 4% dintre rudele pacienților cu HSA sporadică au avut anevrisme. [87] Într-un studiu extins de cazuri controlate [88] istoricul familial a fost găsit ca un factor independent pentru HSA. Genele specifice responsabile nu au fost încă identificate, iar când s-a studiat polimorfismul genelor pentru metalo-proteinaze nu s-a găsit nici o relație cu dezvoltarea anevrismelor [89].

În final, la pacienții care au fost tratați pentru un anevrism rupt, rata anuală de formare a unui nou anevrism este între 1% până la 2% / an [81,84,90-95]. Pacienții cu anevrisme intracraniane pot fi în mod special susceptibili pentru formarea unui nou anevrism [47,93,96]. Nu este clar dacă aceasta se datorează unor factori genetici sau dobândiți.

PREVENȚIA HSA

Pentru că nici un studiu randomizat controlat nu a cercetat în mod specific dacă tratamentul medical al factorilor de risc reduce apariția HSA, evidențele disponibile derivă din studiile de cohortă observaționale. S-a sugerat că impactul controlului factorilor de risc pentru HSA ar fi mai mare la pacienții tineri dacât la cei mai în vârstă [97]. Hipertensiunea arterială este un factor de risc comun şi pentru AVC hemoragic. Într-o recenzie a lui Collins et. al. [98], o reducere medie cu 6 mm Hg a tensiuni arteriale diastolice cu medicație hipo-

tensoare a produs un agregat de 42% reducere în incidența AVC. Totuşi există puține date despre HSA anevrismală în aceste studii, din cauza mărimii limitate a eşantionului de evenimete HSA. Deşi a existat o îmbunătățire semnificativă a controlului tensiunii arteriale în populația generală, există modificări reduse ale incidenței HSA concomitente [99-101]. Indiferent dacă controlul hipertensiunii arteriale reduce incidența HSA, acesta poate reduce severitatea HSA; hipertensiunea arterială netratată pare să fie un factor de risc independent pentru prognosticul rezervat după HSA [102]. Similar, există numai dovezi indirecte care indică faptul că oprirea fumatului reduce riscul de HSA. Într-un studiu de caz control [103], foştii fumători au avut un risc relativ mai scăzut decât fumătorii ocazionali sau moderați şi s-a găsit o relație inversă între timpul de la ultima țigară fumata şi riscul de HSA. Într-un studiu prospectiv pe 117 006 femei s-a observat că fostele fumătoare au avut un risc relativ mai scăzut de HSA decât fumătoarele active şi că durata de la oprirea fumatului a fost asociată cu o scădere a riscului [104].

Datorită prognosticului rezervat al HSA şi a frecvenței relativ crescute a anevrismelor intracraniene asimptomatice, rolul screening-ul selectiv a fost un subiect des discutat în literatură. În evaluările eficacității clinice a screening-ului pentru anevrismele intracraniene asimptomatice costul screening-ului trebuie estimat în comparație cu riscurile şi consecințele HSA. Mai multe elemente trebuie luate în considerare în estimarea costurilor, ca de exemplu cum va fi tratat în continuare un anevrism în caz că este descoperit întâmplător, deşi aceasta simplifică în mod nerealist procesul de decizie medicală. Analiza cost eficiență pentru anevrismele asimptomatice nerupte este influențată de mai mulți factori, care includ incidența anevrismului, riscul de rupere (istorie naturală) şi riscul indus de tratament [73,85,93,105]. Dintre aceşti factori, riscul de rupere este cel mai important. Până în prezent nu au existat studii clinice populaționale legate de cost-eficiența screening-ului pentru anevrismele intracraniene. Astfel, screening-ul pentru anevrismele intracraniene asimptomatice în populația generală nu are în prezent un suport pe baza literaturii disponibile. Pacienții cu factori de risc, ca fumatul şi consumul de alcool, au o incidență crescută de HSA, dar aceasta nu s-a asociat cu o incidență crescută de anevrisme intracraniene [94, 103,106-108] şi screening-ul general pentru anevrisme nu pare justificat nici pentru acest tip de populație.

În subpopulația cu sindrom familial de anevrism intracranian, de asemenea cost-eficiența screening-ului nu a fost demonstrată cu toate că se detectează o incidență crescută a anevrismelor intracraniene [40,105]. Până când eficacitatea screening-ului va fi evaluată într-un studiu clinic populațional, majoritatea studiilor publicate sugerează ca screening-ul să fie considerat pe bază individuală. În contrast cu indivizii asimptomatici, rata anuală de formare a unui nou anevrism la pacienții tratați pentru HSA anevrismală este de 1% până la 2%. Pentru acest grup, evaluările radiologice ulterioare sunt considerate rezonabile de către unii autori [91].

Cu toate acestea, cele mai potrivite tehnici de screening pentru detectarea anevrismelor rămâne un subiect de dezbatere. Toate problemele legate de screening-ul pentru anevrismele descoperite incidental cuprind şi detectarea anevrismului rupt şi sunt discutate în secțiunea de diagnostic. Deşi studii mai vechi au sugerat că angio-IRM nu detectează toate anevrismele pe care tehnicele angiografice convenționale le evidențiază [109], există date ce sugerează că angio-IRM combinat cu tomografie computerizată (CT) şi angio-CT sunt comparabile cu angiografia convențională în detectarea anevrismelor. Un alt studiu prospectiv restrâns sugerează că angiografia cu substracție digitală şi IRM sunt complementare [110]. Totuşi, într-o recenzie a literaturii disponibile, Wardlaw şi White [111] au ajuns la concluzia că: „calitatea de testare a datelor este limitată pentru angio-IRM şi angio-CT". Astfel, până când vor fi disponibile alte date, tehnica potrivită pentru screening-ul inițial trebuie să fie individualizată, iar când este clinic imperativ de a se dovedi existența unui anevrism, angiografia prin cateterizare rămâne investigația standard.

După cum s-a discutat, rata de mortalitate prin HSA anevrismală este crescută [4-7] şi este recunoscut că factorul de prognostic determinant îl reprezintă severitatea sângerării inițiale [8,112]. Dacă HSA ar putea fi prevenită (înainte de ruptura anevrismală), prognosticul fatal datorat HSA ar putea fi, cel puțin teoretic, evitat. Totuşi, pentru că numai o minoritate a anevrismelor asimptomatice se rup şi pentru că tratamentul anevrismelor poartă

un grad de risc, managementul pacienților care au un anevrism nerupt rămâne controversat. Au fost publicate recomandări referitoare la managementul anevrismelor intracraniene nerupte în anul 2000. [113] Progresele ulterioare în modalitățile terapeutice, precum şi mai buna înțelegere a anevrismelor intracraniene nerupte au determinat delegarea unui comitet de lucru separat pentru actualizarea acestor recomandări.

Prevenția HSA: Concluzii şi recomandări

- **Relația dintre HSA anevrismală şi hipertensiunea arterială nu este clară. Totuşi, tratamentul HTA cu medicație hipotensoare este recomandat pentru prevenția AVC ischemice şi hemoragice, dar şi pentru afectările celorlalte organe țintă – rinichi, cord, etc. (Clasa I, Nivel de evidență A).**
- **Oprirea fumatului este o indicație rezonabilă în prevenția HSA, deşi dovezile pentru această asociere sunt indirecte (Clasa IIa, Nivel de evidență B).**
- **Screeningul pentru anevrism nerupt în grupurile cu risc crescut are o valoare incertă (Clasa IIb, Nivel de evidență B); metodele moderne de neuroimagistică pot fi folosite pentru screening, dar angiografia cu cateterizare rămâne investigația standard când este clinic imperativ să se determine prezența unui anevrism.**

EVOLUȚIA NATURALĂ ŞI PROGNOSTICUL HSA ANEVRISMALE

S-a estimat că 6700 dintre decesele anuale intraspitaliceşti din SUA sunt cauzate de HSA anevrismală, [114] existând dovezi că incidența rămâne relativ stabilă, deşi mortalitatea ar fi scăzut în ultimele decade în alte arii geografice. În 1966, Cooperative Study of Intracranial Aneurysms a stabilit o mortalitate de 50% la 29 de zile de evoluție. [115] O analiză recentă a deceselor în spital a pacienților cu HSA internați prin servicii de urgență a constatat o mortalitate de 33%. [102] Într-un studiu populațional condus de Broderick şi colaboratorii, [8] mortalitatea la 30 de zile la toți pacienții cu HSA a fost de 45%, majoritatea deceselor survenind în primele zile. De asemenea, alte sudii au sugerat mici scăderi în mortalitate în SUA şi alte țări. [27,28,30]

Există mulți factori care influențează prognosticul şi evoluția în HSA, cu mari variații în ratele de mortalitate raportate în diferite țări şi regiuni. [13] Aceşti factori pot ține de pacient, de anevrism şi de unitatea medicală. Caracteristicile legate de pacient includ amplitudinea hemoragiei inițiale, vârsta, sexul, timpul scurs până la tratament, comorbidități ca HTA netratată sau tratată, fibrilația atrială, insuficiența cardiacă congestivă, boala coronariană, boala cronică renală. [102] Factorii anevrismali includ mărimea, localizarea în circulația posterioară şi posibil morfologia. [116] Caracteristicile unității medicale includ disponibilitatea intervenției endovasculare, [117] volumul de pacienți cu hemoragie subarahnoidiană tratați [102,117-119] şi tipul serviciului medical în care pacientul a fost evaluat inițial. [120]

Dintre caracteristicile pacientului, cel mai important factor de prognostic negativ este efectul nociv al HSA asupra creierului (detaliat de Sehba şi Bederson) [121]. HSA determină reducerea importantă a fluxului sanguin cerebral, scăderea autoreglării vasculare cerebrale şi ischemie acută. [122-126] Aceste procese fiziopatologice sunt legate de creşterea presiunii intracraniene şi de scăderea presiunii de perfuzie cerebrală, [122,127,128] scăderea disponibilității oxidului nitric, [126,129] vasoconstricție acută [123, 130, 131] şi agregare plachetară microvasculară, [132] activarea colagenazelor microvasculare, pierderea colagenului microvascular [133] şi a antigenului de barieră endotelială, ducând la scăderea perfuziei microvasculare şi la creşterea permeabilității. [32,133] În ciuda progreselor în înțelegerea mecanismelor distrucției cerebrale indusă de HSA, există puține tratamente eficiente, fiind necesare noi studii.

Resângerarea este o complicație serioasă a HSA, cu o mortalitate de aproximativ 70% în cazurile care resângerează, fiind complicația care poate fi prevenită cel mai eficient prin tratament corespunzător. Studii anterioare au conturat câteva caracteristici ale resângerării. [134,135] în Prospective Cooperative Aneurysm Study, [136] restrângerarea a fost maximă (4%) în prima zi după HSA, apoi a rămas constantă la 1-2%/zi în următoarele 4 săptămâni. Mai multe studii prospective [137,138] au demonstrat că riscul de resângerare sub terapia conservatoare este 20-30% în prima lună, apoi se stabilizează la 3% pe an. [139] Prin studii prospective şi retrospective au fost identificați mai mulți factori de risc pentru resângerarea acută. Au fost corelate

cu hemoragia recidivată în primele două săptămâni un interval mai lung de la hemoragie până la internare şi tratament, tensiunea arterială crescută la debut, status neurologic precar la internare. Dovezi recente indică faptul că riscul de resângerare precoce (în primele 24 de ore) ar putea fi de 15%, mult mai ridicat decât s-a estimat iniţial, cu mortalitate ridicată. [140,141] Într-un studiu, 70% dintre resângerările precoce au survenit în primele 2 ore de la HSA iniţială. [141] În alt studiu, toate resângerările preoperatorii au survenit în primele 12 ore după HSA iniţială. [142] În studii recente, statusul neurologic precar, [142] scorul Hunt-Hess mare, diametrul mai mare al anevrismului [143] au fost predictori independenţi pentru hidrocefalia acută, sângerarea intraventriculară şi necesitatea drenajului ventricular. [137-139,143-147] Date recente sugerează că atunci când ventriculostomia preoperatorie e urmată de tratamentul precoce a anevrismului rupt, ventriculostomia nu creşte riscul de resângerare. [148]

Au fost raportate numeroase sisteme şi scale pentru cuantificarea evoluţiei clinice în HSA anevrismală, dar literatura rămâne substanţial deficientă mai ales în ceea ce priveşte consistenţa şi comparabilitatea între evaluatori şi în cadrul aceluiaşi evaluator. [9,149-151] Lucrările recente folosesc Glasgow Coma Scale (GCS) sau Glasgow Outcome Scale. [149,150,152-178] Trebuie reţinut că GCS a fost creată pentru a prezice evoluţia în traumatisme cranio-cerebrale şi nu a fost studiată în evoluţia HSA. În plus, pacienţii care nu au deficit neurologic semnificativ, deseori au semne neurologice subtile, cognitive şi neuro-comportamentale, care afectează reintegrarea socială şi în muncă. [179-183] Cel puţin un studiu a comunicat că aceste tulburări nu sunt corelate cu pierderi de ţesut vizibile la IRM [184], de aceea este probabil că se datorează efectului difuz al HSA. În prezent, nu există nici o metodă standardizată de măsurare a acestor deficite la pacienţii cu HSA, fiind o mare varietate de teste neuropsihologice folosite de investigatori. [179-182,184] În studiul recent International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), chestionare scrise au fost transmise pacienţilor pentru a determina scorul Rankin modificat. [185, 186] Poate cea mai reprezentativă şi simplă măsură de evaluare a acestor deficite neurologice este dacă pacientul a putut să revină la ocupaţia premorbidă. [182] Este rezonabil să recomandăm ca studiile care tratează HSA să conţină minimum GCS la internare şi detalierea factorilor consideraţi a influenţa prognosticul după cum a fost discutat anterior. [150]

Evoluţia naturală şi prognosticul HSA anevrismale: Rezumat şi recomandări

1. **Severitatea hemoragiei iniţiale trebuie determinată prompt deorece este cel mai util factor prognostic al HSA anevrismale, iar scalele care se bazează pe aceste date sunt utile pentru planificarea îngrijirii ulterioare împreună cu familia şi alţi medici. (Clasa I, Nivel de evidenţă B)**
2. **Studii observaţionale şi prospective au arătat pentru anevrismele cerebrale rupte, netratate, că există o rată de resângerare în primele 24 de ore de cel puţin 3-4% (posibil semnificativ mai ridicată); o mare proporţie survenind în primele 2-12 ore după sângerarea iniţială; de asemenea, există un risc de 1-2% pe zi în prima lună, iar după primele trei luni, 3% pe an. De aceea, evaluarea şi tratamentul de urgenţă al pacienţilor cu suspiciune HSA sunt necesare. (Clasa I, Nivel de evidenţă B)**
3. **În triajul pacienţilor pentru cura chirugicală a anevrismului, factori, care ar putea fi luaţi în considerare în determinarea riscului de resângerare includ severitatea sângerării iniţiale, intervalul de timp până la internare, tensiunea arterială, sexul, caracteristicile anevrismului, hidrocefalia, angiografia precoce, prezenţa drenajului ventricular. (Clasa I, Nivel de evidenţă B)**

MANIFESTĂRILE CLINICE ŞI DIAGNOSTICUL HSA ANEVRISMALE

Modul de prezentare al HSA anevrismale este unul dintre cele mai distinctive din medicină. Condiţia „sine qua non" la un pacient conştient este cefaleea cea mai intens percepută vreodată de el, descrisă de 80% dintre pacienţii la care se poate face anamneza, iar aproximativ 20% descriu şi o cefalee „santinelă" sau de avertizare. [187,188] Cele mai multe anevrisme intracraniene rămân asimptomatice până la rupere. Deşi ruptura se produce frecvent în contextul solicitării fizice sau stresului, aceasta nu este o condiţie necesară. [189,190] Debutul cefaleei poate fi asociat cu cel puţin un simptom adiţional, incluzând greaţa şi vărsăturile, redoarea cefei, o pierdere tranzitorie a

stării de conştienţă sau deficite neurologice focale, incluzând pareze de nervi cranieni. Fontanarosa [191] a studiat retrospectiv 109 pacienţi cu HSA dovedită şi a documentat cefalee la 74%, greaţă şi vomă la 77%, pierdere de conştienţă la 53%, redoarea cefei la 35%. [4] Aproximativ 12% dintre pacienţi decedează înainte să fie consultaţi de un medic. [189]

Contrar tabloului clasic al HSA, simptomele individuale apar inconsistent şi pentru că tipul de cefalee din HSA este suficient de variabil, erorile de diagnostic sunt frecvente. Diagnosticul greşit de HSA a fost raportat la 64% dintre cazuri înainte de 1985, date mai recente sugerând un procent de 12%. [4,21,192-195] Lipsa diagnosticului corect a fost asociată cu o creştere de 4 ori a riscului de moarte sau dizabilitate neurologică la 1 an, la pacienţii cu deficit neurologic minimal sau absent la vizita medicală iniţială. [21] Cea mai comună greşeală diagnostică este nerecomandarea unui CT cranian. [21,194-196]

Pacienţii pot relata simptome sugestive pentru o hemoragie minoră care precede ruperea, care a fost numită sângerare santinelă. [197] Majoritatea acestor sângerări apar cu 2-8 săptămâni înainte. Cefaleea asociată cu o sângerare santinelă e de obicei mai puţin intensă, dar poate dura până la câteva zile. [198,199] Greaţa şi vărsăturile pot apărea, însă meningismul e rar întâlnit. Dintre 1752 de pacienţi cu ruptură de anevrism din 3 serii, 340 (20%, între 15-37%) au avut istoric de cefalee bruscă, severă, care a precedat evenimentul ce a dus la internare. [187,197,198] Importanţa recunoaşterii unei sângerări santinelă este capitală. Cefaleea este un mod de prezentare comun pentru unitatea de primire urgenţe (UPU), iar HSA este cauza în doar 1% dintre cazuri. [194] De aceea, este necesară ridicarea unei suspiciuni, deoarece diagnosticul unei sângerări santinelă poate fi salvator de viaţă. [196] Convulsiile apar în până la 20% dintre cazuri la pacienţii cu HSA, cel mai frecvent în primele 24 de ore, [200] şi mai ales la pacienţii cu hemoragie intracerebrală asociată, HTA, anevrism de arteră comunicantă anterioară şi cerebrală medie. [201]

Cea mai utilă metodă în diagnosticul HSA este CT cerebral nativ. [202] Probabilitatea detectării unei hemoragii este proporţională cu gradul clinic şi timpul de la sângerare. În primele 12 ore, sensibilitatea CT pentru HSA este 98-100%, scăzând la 93% la 24 de ore [203-207] şi la 57-85% la 6 zile. [195,208] Pentru că sensibilitatea diagnostică a CT-ului nu este 100%, puncţia lombară trebuie practicată la toate cazurile cu CT iniţial negativ. Tehnica procedurii, recoltarea probelor şi interpretarea rezultatelor sunt critice pentru diagnostic. Factorii cheie pentru examinarea LCR includ înţelegerea evoluţiei în timp a modificărilor, numărătoarea leucocitelor şi hematiilor, prezenţa xantocromiei şi detecţia bilirubinei. [194,195,209,210] Au fost publicate ghiduri pentru examinarea şi interpretarea LCR în suspiciunea de HSA. [211] CT cerebral şi puncţia lombară normale exclud o sângerare santinelă în cele mai multe cazuri şi dau un prognostic favorabil pentru o cefalee severă şi/sau bruscă. [212,213] S-a recomandat ca pacienţilor cu CT cerebral şi LCR normale să le fie oferită consiliere, tratament simptomatic şi consulturi de specialitate corespunzătoare. [195]

Utilitatea IRM în diagnosticul HSA este în creştere, secvenţele FLAIR şi proton-density-weighted îmbunătăţind diagnosticul în fază acută. [4,214-218] Totuşi, limitările practice ale IRM în regim de urgenţă sunt disponibilitatea logistică (incluzând dificultăţile în scanarea pacientului critic), sensibilitatea la artefacte de mişcare, complianţa pacienţilor, durata mai mare de examinare, costul. În general, aceşti factori limitează utilizarea IRM în pacienţii cu HSA acută, însă poate fi folosit pentru a obţine mai multe informaţii despre ţesutul cerebral şi pentru identificarea cauzelor de sângerare. IRM şi angiografia RM sunt opţiuni valide în investigarea pacienţilor cu HSA şi angiografie prin cateter negativă, şi la pacienţii cu CT negativ şi rezultate echivoce la puncţia lombară.

Angiografia RM a evoluat în ultimii ani, dar nu a înlocuit angiografia cu cateterizare ca test iniţial pentru identificarea şi localizarea anevrismelor. Problemele practice discutate anterior se aplică şi aici, la care se adaugă alţi factori tehnologici. Mărimea anevrismului, secţiunile de achiziţie folosite, tipul de procesare al imaginii folosit pentru angiografie pot influenţa rezultatele. Sensibilitatea angiografiei RM time-of-flight tridimensională este de 55-93%. [219-222] Variaţiile observate în studii se datorează în special diferenţelor în mărimea anevrismelor. La un anevrism peste 5 mm, sensibilitatea este de 85-100%, pe când sub 5 mm sensibilitatea scade la 56%. [219,221,223,224] Angiografia RM are,

de asemenea, limitări în caracterizarea coletului anevrismal şi relației cu vasul principal. Nu necesită mediu de contrast iodat şi nici radiații ionizante, de aceea este util în examinarea pacientelor gravide. De asemenea, este o modalitate acceptabilă de screening al pacienților fără HSA. [86,87]

Angiografia CT este o alternativă rapidă şi mai puțin invazivă, care a demonstrat sensibilitate comparabilă cu angiografia prin cateterizare pentru anevrisme mai mari. Tehnica foloseşte o injecție rapidă cu substanță de contrast iodată, cu achiziție rapidă în timpul fazei arteriale în zona de interes. Imaginile ar trebui să se extindă de sub foramen magnum până deasupra bifurcației arterei cerebrale medii. Succesul metodei depinde în parte de reuşita achiziției în timpul fazei arteriale maxime a substanței de contrast. Tehnici de post-procesare pot produce reconstrucții 3D pentru stabilirea strategiei terapeutice, dar interpretarea nu ar trebui să fie bazată doar pe imaginile de reconstrucție. Imaginile sursă ar trebui să fie baza interpretării, iar reconstrucția să fie folosită doar pentru a răspunde la întrebări specifice. [225] Angiografia CT are sensibilitate raportată pentru anevrisme arteriale de 77-100% şi o specificitate de 79-100%. [83,226-231] Acestea depind de locația şi mărimea anevrismului, experiența radiologului, achiziția imaginilor şi prezentarea lor. Pentru anevrisme >5mm, angiografia CT are o sensibilitate de 95-100%, comparat cu 64-83% pentru <5mm. [83,226,227-231] Tortuozitatea vaselor scade specificitatea, ducând la confuzii cu anevrismele, mai ales în regiunea bifucației arterei cerebrale medii, arterei comunicante anterioare şi arterei cerebeloase postero-inferioare. Experiența radiologului este un factor important în acuratețea detectării anevrismelor. Sensibilitatea şi specificitatea metodei a crescut când au fost implicați observatori mai mulți şi mai experimentați. [83,226] La anevrismele detectate la angiografia CT care au fost operate, a fost observată o corelație 100% între angiografia CT şi cea prin cateterizare. [226,232] Velthuis şi colaboratorii [232] au observat echivalența între cele două metode în 80-83% dintre cazuri. În 74% dintre pacienți, angiografia prin cateterizare, practicată după angiografia CT, nu a adăugat informații noi. [228] Datorită acestor date, mulți neurochirurgi operează pe baza angiografiei CT în cazurile în care riscul chirurgical nu permite amânarea operației până după angiografia selectivă. Un număr mai mic de neurochirurgi au sugerat că se poate opera de rutină fără angiografie prin cateterizare. [233]

Angiografia CT poate fi folosită şi pentru a suplimenta informația adusă de angiografia selectivă, deoarece poate descrie mai bine calcificările peretelui anevrismal, tromboza intraanevrismală şi relația dintre anevrism şi reperele osoase. De asemenea, este folosită în detectarea vasospasmului sever, dar este mai puțin sensibilă pentru cel moderat şi uşor. [234] Există avantaje datorită secvențelor rapide de achiziție şi disponibilității largi, care o fac ideală pentru pacienții critici. Dezavantajele includ nevoia administrării substanțelor de contrast iodate, posibilitatea artefactelor osoase şi imposibilitatea studiului vaselor mici, distale. De asemenea, artefactele metalice la pacienții cu anevrisme rezolvate prin coiling sau clip limitează utilitatea la aceşti pacienți. Utilitatea angiografiei CT continuă să crească, iar în viitor aceasta va înlocui treptat angiografia convențională în managementul HSA acute. [233,235]

Angiografia cerebrală selectivă prin cateterizare este în acest moment investigația standard pentru diagnosticul anevrismelor cerebrale care au determinat HSA. În aproximativ 20-25% dintre cazuri angiografia nu va evidenția sursa hemoragiei. [236] Repetarea angiografiei după o săptămână va evidenția locul hemoragiei suplimentar la 1-2% dintre cazuri. [237] Este controversat dacă acest mic aport suplimentar justifică repetarea investigației. [238]

Manifestările clinice şi diagnosticul HSA: Rezumat şi recomandări

1. **HSA este o urgență medicală care trece deseori nediagnosticată. Un nivel mare de suspiciune este necesar la pacienții cu cefalee severă. (Clasa I, Nivel de evidență B)**
2. **La orice suspiciune de HSA trebuie efectuat CT cerebral nativ, (Clasa I, Nivel de evidență B), iar puncția lombară pentru analiza LCR este recomandată atunci când rezultatul CT este negativ. (Clasa I, Nivel de evidență B)**
3. **Angiografia selectivă prin cateterizare trebuie efectuată la pacienții cu HSA pentru a documenta prezența, localizarea şi morfologia anevrismului. (Clasa I, Nivel de evidență B)**
4. **Angiografia RM şi CT trebuie luată în considerare atunci când angiografia convențională**

nu poate fi efectuată în timp util. (Clasa IIb, Nivel de evidență B)

EVALUAREA DE URGENȚĂ ŞI ÎNGRIJIREA PREOPERATORIE

Atenția acordată managementului HSA în contextul acut a fost limitată. Pentru cel puțin două treimi dintre pacienți, prima evaluare medicală este efectuată în unitatea de primire a urgențelor. Evaluarea rapidă şi facilitățile de transport adoptate pe scară largă pentru a facilita terapia trombolitică în cazul unui AVC ischemic acut trebuie regândite şi lărgite pentru hemoragia cerebrală. Deşi nu toți pacienții cu HSA aduşi în UPU au deficite neurologice focale, pacienții care prezintă cel puțin un semn sau simptom, inclusiv cefalee, alterarea nivelului de conştiență, vomă, ar trebui să fie considerați de personalul serviciilor de urgență ca suspecți de HSA. Personalul medical din serviciile de asistență de urgență trebuie să fie educat în permanență privind importanța evaluării neurologice rapide a pacienților cu nivel de conştiență alterat. De asemenea, trebuie întreținut un sistem de transport rapid şi de prenotificare a unității de primire a urgențelor. Întârzierile inutile trebuie evitate.

Inițial, obiectivul principal în evaluarea pacientului cu HSA este asigurarea şi menținerea permeabilității căilor aeriene, funcției respiratorii şi circulației. Deşi în majoritatea cazurilor de HSA calea aeriană nu este compromisă, potențialul de deteriorare neurologică este mare, iar supravegherea statusului respirator este esențială. Dacă intubarea oro-traheală este necesară din cauza scăderii nivelului de conştiență, imposibilității protejării căii respiratorii sau detresei respiratorii, aceasta trebuie practicată în concordanță cu protocoalele în vigoare. Sunt recomandate secvențele de intubare rapidă. Trebuie acordată o atenție specială preoxigenării, prevenției farmacologice a aritmiilor reflexe şi variațiilor inutile ale tensiunii arteriale. Intubarea orotraheală trebuie să fie urmată de plasarea unei sonde nazo sau oro gastrice pentru reducerea riscului de aspirație. Se recomandă menținerea nivelurilor corecte ale gazelor sanguine, fără hiperventilație şi cu monitorizarea periodică prin oximetrie şi prin dozarea gazelor din sângele arterial. Trebuie obținut un istoric medical complet şi efectuată o examinare fizică completă. O atenție specială trebuie acordată factorilor de risc pentru HSA şi screeningului toxicologic la pacienții tineri şi la cei cu istoric de abuz de substanțe. Factori cunoscuți a influența prognosticul, ca vârsta, HTA preexistența, timpul până la internare, TA la internare, trebuie consemnați.

S-au comunicat numeroase scale pentru cuantificarea stării clinice a pacienților cu HSA. Acestea includ scala Hunt şi Hess, scala Fisher, scala de coma Glasgow şi scala Federației Mondiale a Neurochirurgilor. Persistă un deficit substanțial în literatură în gradingul acestor pacienți. Cele mai multe scale au fost alcătuite retrospectiv, iar variabilitățile intra şi inter-evaluatorii nu au fost studiate suficient. Deşi alegerea unei anumite scale e controversată, se recomandă evaluarea pacienților cu una dintre aceste scale în UPU şi consemnarea acestor date. [150,239] Dacă la spitalul ce oferă îngrijirile de urgență nu există personal experimentat în managementul pacienților cu HSA, aceste cazuri ar trebui transportate cât mai repede în unități corespunzătoare.

Evaluarea de urgență şi îngrijirea preoperatorie: Rezumat şi recomandări

1. **Stadializarea deficitului neurologic folosind una dintre scalele acceptate poate fi utilă în triajul şi estimarea prognosticului pacienților. (Clasa IIa, Nivel de evidență B)**
2. **În acest moment nu există un protocol standardizat pentru evaluarea în UPU a pacienților cu cefalee sau alte simptome care pot sugera HSA şi probabil este necesară elaborarea unui asemenea protocol. (Clasa IIa, Nivel de evidență C)**

MĂSURI MEDICALE PENTRU PREVENIREA RESÂNGERĂRII DUPĂ HSA

Repausul la pat face parte din protocolul de tratament al HSA, urmărind să reducă riscul de resângerare. În ciuda faptului că este inclus persistent în protocoalele de tratament, simplul repaus nu reduce riscul de resângerare. [144] El poate fi inclus ca o componentă a unei strategii terapeutice mai ample, însoțit de măsuri mai eficiente. [138,144,240-244]

Până la ora actuală, nu există studii bine controlate care să dovedească dacă controlul TA în HSA acută influențează riscul de resângerare. O analiză retrospectivă a constatat o rată mai mică de resângerare la pacienții tratați cu medicație antihipertensivă, dar

valorile tensiunii arteriale au fost mai mari chiar şi după tratament în grupul tratat. [143] Alternativ, există teorii care susţin că riscul de resângerare se corelează mai degrabă cu variaţiile tensiunii arteriale decât cu valoarea absolută a tensiunii [245]; un studiu a constatat creşteri ale TA înainte de resângerare.[141] Într-un studiu retrospectiv al 179 pacienţi internaţi în primele 24 de ore de la HSA, 17% au suferit resângerare care a fost asociată cu o TA sistolică de peste 150 mmHg. [246] Interpretarea acestei constatări este îngreunată de observaţia că TA este mai mare în prima perioadă după HSA, la fel cu incidenţa resângerării. Alt studiu a raportat o rată a resângerării de 13,6% în ambulanţă sau spital, cu un vârf de incidenţă în primele 2 ore. Resângerarea a fost mai frecventă în grupul cu tensiunea arterială sistolică mai mare de 160 mmHg. [141] Alt studiu retrospectiv de proporţii a raportat o rată de resângerare de 6,9% după internare, dar fără nici o corelaţie cu tensiunea arterială. [247] Interpretarea rezultatelor acestor studii este limitată de variabilitatea perioadelor de observaţie şi de folosirea diferită a antihipertensivelor, [248] totuşi în toate cazurile s-a încercat repararea anevrismului în primele 24 de ore de la internare. Când tensiunea arterială este crescută, sunt indicate medicamente cu administrare IV continuă, cu durată scurtă de acţiune, cu un răspuns previzibil în funcţie de doză şi cu un profil favorabil de siguranţă. Pentru a scădea tensiunea arterială nicardipină, labetalolul şi esmololul îndeplinesc cel mai bine dezideratele de mai sus. Este normală evitarea nitroprusiatului de sodiu în majoritatea urgenţelor neurologice, ddin cauza tendinţei de creştere a presiunii intracraniene şi de toxicitate la infuzii prelungite.

Rolul terapiei antifibrinolitice în prevenţia resângerării a fost studiat încă din 1967. Dintre 30 de studii publicate, doar jumătate au fost randomizate şi controlate, 11 având randomizare acceptabilă. Adams şi colaboratorii [242] au revizuit experienţa antifibrinolitică din 3 studii (două randomizate şi unul prospectiv în faza IV), constatând o reducere semnificativă a resângerării între pacienţii trataţi comparativ cu subiecţii netrataţi. Totuşi, aproape o treime dintre cei trataţi s-au agravat la 14 zile comparativ cu internarea. Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, folosind acid tranexamic, a arătat că resângerarea s-a redus cu peste 60%, dar creşterea ratei de infarct cerebral a anulat orice beneficiu terapeutic. [144] Rezultate similare au obţinut Kassel şi colaboratorii [240] într-un studiu nerandomizat, controlat, cu o reducere de 40% în resângerări şi o creştere de 43% a evenimentelor ischemice. Într-un studiu dublu-orb, controlat placebo cu acid tranexamic [249], rata de resângerare nu a fost diferită pentru cele două grupuri, cu o creştere a frecvenţei ischemiilor în grupul tratat, însă fără a atinge semnificaţie statistică din cauza eşantionului redus. Studii retrospective [250,251] au arătat rezultate similare, indiferent de durata terapiei antifibrinolitice cu acid epsilon aminocaproic (36 g/zi) sau acid tranexamic (6-12 g/zi).

Intensificarea tratamentului precoce al anevrismelor combinat cu profilaxia vasospasmului pot reduce complicaţiile ischemice ale agenţilor antifibrinolotici, cu menţinerea efectelor benefice asupra sângerărilor preoperatorii. Într-un studiu prospectiv, randomizat cu terapie antifibrinolitică cu acid tranexamic, resângerările precoce şi evenimentele adverse au fost reduse când tratamentul s-a administrat imediat după diagnosticul de HSA. [140]

Măsuri medicale pentru prevenirea resângerării după HSA: Rezumat şi recomandări

1. **Tensiunea arterială trebuie monitorizată şi controlată pentru a scădea riscul de AVC, resângerare legată de hipertensiune şi pentru menţinerea perfuziei cerebrale. (Clasa I, Nivel de evidenţă B)**
2. **Repausul la pat nu este suficient pentru prevenirea resângerării după HSA. Poate fi considerat o măsură în cadrul unu plan mai complex, împreună cu măsuri mai eficiente. (Clasa IIb, Nivel de evidenţă B)**
3. **Deşi studii mai vechi au demonstrat un efect global negativ al antifibrinoliticelor, dovezi recente sugerează că tratamentul precoce pe o perioadă limitată cu agenţi antifibrinolitici combinat cu tratarea precoce a anevrismului, urmate de oprirea antifibrinoliticului şi de profilaxia hipovolemiei şi a vasospasmului sunt indicaţii rezonabile. (Clasa IIb, Nivel de evidenţă B), dar sunt necesare studii ulterioare. Mai mult, terapia antifibrinolitică de prevenţie a resângerării ar trebui luată în considerare în anumite situaţii, de exemplu la pacienţii cu risc scăzut de vasospasm sau/şi cu efect benefic de temporizare a operaţiei. (Clasa IIb, Nivel de evidenţă B)**

Metode chirurgicale şi endovasculare pentru tratamentul anevrismului cerebral rupt.

În 1991, Guglielmi şi colaboratorii [252] au descris tehnica ocluziei anevrismale pe cale endovasculară folosind spire de platină detaşabile electrolitic (spirele detaşabile Guglielmi). Acestea sunt introduse direct în anevrism printr-un microcateter şi detaşate de un fir ghidaj din oţel inoxidabil folosind un curent electric. Anevrismul este umplut cu mai multe spire, care induc tromboza, excluzând astfel anevrismul din circulaţie. Pe măsură ce experienţa clinică cu această tehnică a crescut şi s-au făcut progrese tehnologice în design-ul spirelor şi în metodele auxiliare, tratamentul endovascular a fost folosit din ce în ce mai frecvent. S-au raportat rezultate superioare în spitalele care dispun de metode endovasculare. [102,117,118,253] Totuşi, chiar în aceste centre, folosirea metodelor variază larg; unele centre folosesc clipuri chirurgicale doar în cazurile care nu se pretează la abord endovascular, altele practică acest abord doar în 1% dintre cazurile tratate sau doar când sunt întrunite anumite criterii angiografice. [118,254,255]

Riscul procedural al coilingului endovascular a fost revizuit într-o metaanaliză a seriilor de cazuri publicate între ianuarie 1990 şi martie 1997, incluzând 1256 de pacienţi. [256] S-a constatat perforarea anevrismului la 2,4% dintre pacienţi şi complicaţii ischemice la 8,5%; complicaţiile procedurale au fost permanente în 3,7% dintre cazuri. Prognosticul după HSA e dat în primul rând de severitatea sângerării iniţiale, interferând cu interpretarea impactului riscului procedural asupra rezultatului clinic final. Efectul complicaţiilor procedurale ale metodelor endovasculare şi chirurgicale deschise asupra rezultatului clinic e descris mai clar în studiile asupra tratamentului anevrismelor nerupte. În studiul recent publicat – International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms [257] – mortalitatea procedurală la 30 de zile după coiling a fost de 2,0%, iar dizabilitatea 7,4%. În studiul ISAT, [185,258] recent publicat, nu au fost raportate complicaţii procedurale, dar la 2 luni după metoda endovasculară, mortalitatea şi dizabilitatea combinate au fost de 25,4%. Desigur, acest număr combină morbiditatea şi mortalitatea hemoragiei cu cea a tratamentului.

Eficacitatea procedurală pentru tratamentul anevrismelor intracraniene este determinată de doi factori: rata resângerării şi rata recidivei angiografice a anevrismului tratat. Mai multe studii de caz au documentat frecvenţa HSA după embolizarea cu spire a anevrismelor rupte. Şapte serii de cazuri au inclus anevrisme rupte din toate localizările şi au oferit informaţii adecvate pentru a estima riscul anual de recurenţă a rupturii. [259-265] Dacă rezultatele acestor serii de cazuri se combină, o rată de recidivă tardivă a ruperii anevrismale de 0,9% / an poate fi estimată după embolizarea endovasculară a anevrismelor rupte cu variate localizări. Un studiu recent pe 431 de pacienţi la care s-a practicat coiling pentru anevrism rupt a raportat o rată de resângerare de 1,4%, cu mortalitate de 100%. [265] Acelaşi studiu a raportat resângerări la 2 pacienţi cu obliterare angiografică completă. Studiul ISAT, singurul studiu randomizat care a comparat terapia endovasculară cu clippingul chirurgical, a raportat o rată a resângerărilor la 1 an de 2,9% pentru anevrismele tratate endovascular. [185,258] Mai recent, un studiu sponsorizat de Boston Scientific a folosit interviuri telefonice şi baze de date publice pentru a determina numărul resângerărilor tardive la pacienţii la care s-a practicat coiling, în 9 centre mari din vestul SUA, între 1996 şi 1998. Deşi nu e clar ce procent dintre pacienţi a fost contactat de fapt, se pare că toate resângerările au apărut în primele 12 luni după tratament şi că per total resângerarea a fost mai frecventă decât la pacienţii trataţi chirurgical. [266]

Patru alte studii au oferit informaţii despre hemoragia după embolizarea cu spire a anevrismelor rupte din circulaţia posterioară. Într-un studiu pe 34 de pacienţi cu ruptură de anevrism bazilar distal, a existat o singură recidivă a rupturii la un anevrism incomplet ocluzionat, la o urmărire de 74,8 ani-pacient, ceea ce corespunde la o rată de 1,3% pe an. [267] În alt studiu pe 61 de pacienţi, urmăriţi 1,1 ani după tratament, s-a constatat o rată de recidivă a rupturii de 2,9% pe an. [268] Un studiu care a inclus 104 pacienţi cu anevrism rupt în circulaţia posterioară a documentat o recidivă anuală de 0,9%. [269] Un studiu restrâns pe 23 de pacienţi nu a observat re-rupturi în cursul unei urmăriri de ~24 de ani-pacient. [270] Dacă se combină rezultatele acestor studii, se estimează o rată anuală de recidivă a rupturii de 1,4%, la anevrismele din circulaţia posterioară tratate cu coiling endovascular.

O parte dintre studiile ce au raportat HSA pe perioada dispensarizării post intervenţionale nu au

precizat durata dispensarizării, iar altele nu au diferențiat între anevrismele rupte sau nerupte la momentul intervenției terapeutice. [271-278] Calcularea ratei de resângerare în condițiile diversității acestor studii este imposibilă din punct de vedere statistic. Dovezile acumulate incriminează mai mulți factori care contribuie la refacerea anevrismului sau la recidivarea hemoragiei după tratamentul endovascular. Cei mai importanți țin de dimensiunile şi forma anevrismului şi de antecedentele HSA din anevrismul respectiv. Intr-un studiu de cohortă al anevrismelor cu mai mult de 2 cm diametru, rupte anterior tratamentului, s-a constatat o reruperea la o urmărire de 36 de ani-pacient, corespunzând unei rate anuale de recidivă de 2,7%. [270] În alt articol, riscul anual de hemoragie a fost 1,8 % raportat după coiling efectuat într-o serie de anevrisme rupte şi nerupte. Diametrul anevrismului a fost un factor important de predicție pentru riscul de resângerare, acesta fiind de 33% pentru cele gigant, 4% pentru cele de dimensiuni mari şi nici un anevrism de mici dimensiuni nu a resângerat într-un interval de aproximativ 3,5 ani de urmărire. Într-o serie similară, rata anuală a resângerării a fost de 1,4% pentru o perioadă de 141 ani-pacient, iar gradul ocluziei s-a dovedit a fi un predictor important. [279]

Mai multe prezentări de cazuri şi de serii de cazuri publicate au demonstrat că recurența şi ruptura pot apărea ulterior, chiar dacă anevrismul pare să fie complet ocluzat după intervenția chirurgicală sau endovasculară. [93,271,280] Totuşi, majoritatea hemoragiilor produse post-tratament şi evidențiate prin angiografiile de control au fost cel mai frecvent remarcate în cazurile anevrismelor incomplet obliterate. Creşterea anevrismală pare să fie mai frecventă dacă nu este realizată ocluzia completă, cu o incidență de 49% într-o serie de 178 de anevrisme incomplet obliterate, tratate prin tehnici endovasculare. [281] Într-o proporție semnificativă de anevrisme intracraniene, ocluzia completă nu este posibilă după primul tratament endovascular. [256] Într-o meta-analiză, numai 54% dintre anevrisme au fost complet ocluzate şi 88% au fost obliterate cu mai mult de 90% după embolizare cu spire. [256]

În cea mai largă serie publicată din America de Nord, Murayama şi colab [282] au urmărit 818 pacienți cu 916 anevrisme rezolvate prin procedura de embolizare cu spire, de-a lungul a 11 ani, demonstrând că numai 55% dintre anevrisme au putut fi complet obliterate. Analiza factorilor răspunzători pentru ocluzia inițială incompletă şi mai târziu pentru recanalizare au stabilit că dimensiunile şi forma anevrismului reprezintă variabilele de importanță critică. După excluderea pacienților din primii 5 ani, ce pot fi considerați parte a perioadei de învățare necesare acumulării experienței, s-au analizat ultimele 665 anevrisme operate la 558 de pacienți pe o perioadă de 6 ani. În cazul anevrismelor de mici dimensiuni (4-10 mm diametru), cu pedicul îngust (≤ 4 mm), ocluzia incompletă s-a înregistrat în 25,5% dintre cazuri, cu recanalizarea a 1,1% dintre anevrismele complet ocluzionate şi a 21% dintre cele incomplet embolizate. În cazul anevrismelor mici cu pedicul larg (< 4 mm), coilingul a fost incomplet în 59% dintre cazuri, cu o rată a recurenței de 7,5% a anevrismelor complet ocluzionate şi de 29,4% a celor parțial ocluzionate. Anevrismele mari (11-25 mm diametru) au fost incomplet obliterate, în proporție de 56%, cu o rată de recurență de 30% a celor embolizate complet şi de 44% a celor incomplet ocluzionate. În cazul anevrismelor gigant (>25 mm diametru), obliterarea incompletă apare în 63% dintre cazuri, cu recurenta a 42% dintre cele complet embolizate şi a 60% în cazul obliterării incomplete. [282]

Procentul mare al coilingul incomplet precum şi ratele de recurență în cazurile anevrismelor tratate prin tehnici endovasculare, chiar şi în cele mai experimentate centre, umbresc rata scăzută a complicațiilor procedurale demonstrate de studiile recente (vezi mai jos). Oricum, morbiditatea clinică şi administrarea rezultatelor obținute s-ar putea să nu fie pe deplin reflectate de discuțiile limitate la rezultatele procedurale. De exemplu, cei mai mulți pacienți cu ocluzie incompletă a anevrismului nu resângerează. Prin urmare, demonstrarea eficacității necesită urmărirea pe termen lung atât a rezultatelor clinice, cât şi a celor angiografice. Un raport recent sugerează că angioRM-ul folosind gadolinium ca substanță de contrast poate reprezenta o alternativă la cateterizarea angiografică pentru urmărirea evoluției. [283] Monitorizarea cu ajutorul angiografiei poate evidenția recurența ulterioară a anevrismelor şi poate facilita tratarea acestora înainte să devină simptomatice. [281,284] Riscurile, costurile şi inconvenientul angiografiilor seriate şi ale tratamentului trebuie luați în calcul pentru aprecierea eficacității

metodelor endovasculare. Deşi gradul obliterării anevrismale nu pare să fie neapărat direct proporțional cu riscul de hemoragie post tratament, totuşi reprezintă un obiectiv important atât pentru tratamentul endovascular de embolizare cu spire, cât şi pentru metoda de clipping chirurgical al anevrismului.

Din cauza morfologiei lor, anevrismele arterei cerebrale medii sunt dificil de rezolvat prin embolizarea cu spire, [117,255,285,286] iar rezultatele intervenției chirurgicale pentru acestea sunt superioare comparativ cu cele pentru alte localizări. [286–289] Pe de altă parte, anevrismele circulației posterioare sunt frecvent mai dificil de tratat chirurgical, [73] şi studiile observaționale comparative au remarcat rezultate superioare ale embolizării în cazul acestor locații. [120,270] Anevrismele segmentului cavernos şi cele de la nivelul arterei carotide interne sunt, de asemenea, dificil de tratat chirurgical, dar pot fi tratate relativ uşor prin embolizare cu spire, [290] ambele metode de tratament determinând reducerea simptomelor de compresiune. [291]

Dimensiunea crescută a anevrismului a fost asociată cu un risc crescut al complicațiilor şi, de asemenea, cu o şansă mai mare de ocluzie incompletă. În meta-analiza realizată de Raaymakers şi colab. [73], riscul de dizabilitate şi mortalitate în cazul anevrismelor gigant (>25 mm diametru) a fost evidențiat şi prin tehnici endovasculare. Aşa cum a fost descris mai sus, ocluzionarea completă a anevrismelor este mult mai puțin probabilă în cazul anevrismelor mari cu pedicul larg, embolizări repetate fiind necesare în cadrul perioadei de urmărire. [282,292–296] Anevrismele foarte mici, cum sunt cele cu diametru <2 sau 3 mm pot fi dificil de tratat din punct de vedere tehnic prin embolizarea cu spire, iar ruperea lor intraoperatorie poate fi mult mai frecventă [271]; totuşi nu există studii comparative care să evalueze impactul dimensiunii asupra rezultatului.

În câteva studii, dimensiunea pediculului anevrismului a reprezentat un factor independent de predictibilitate a reuşitei ocluziei complete şi a recurenței post embolizare, mai ales când a fost considerată în asociere cu mărimea anevrismului. [296–299] Diametrul pedicular >5 mm şi raportul dintre acesta şi diametrul maxim al anevrismului cu valoare <0,5 s-au asociat cu un prognostic mai bun referitor la complicații şi la posibilitatea realizării ocluziei complete prin embolizare cu spire. [297]

Comorbiditățile medicale asociate şi complicațiile HSA inițiale pot influența, de asemenea, alegerea metodei de tratament chirurgical sau endovascular. De exemplu, prezența unui hematom intraparenchimatos de mari dimensiuni ce exercita efect de masă va pleda pentru efectuarea operației deschise pentru a scădea presiunea intracraniană prin evacuarea chirurgicală a hematomului. Din contră, un scor neurologic mic sau semne de edem cerebral important fără efect de masă pot creşte riscurile evacuării chirurgicale [300], dar influențează mai puțin terapia endovasculară. [301] Strategiile combinate care implică embolizarea cu spire a anevrismului şi decompresia chirugicală a edemului sau hemoragiei cerebrale pot fi utilizate cu succes.

Evoluția tehnologică are şanse să modifice procentul de anevrisme ce pot fi tratate prin tehnici endovasculare. Introducerea spirelor cu forme complexe şi structuri tridimensionale, spirelor „ultrasoft" [302], tehnicii polimerilor lichizi [303], spirelor bioactive sau tapetate, dezvoltarea tehnicilor cu balonaş [304–307], precum şi stenturile intravasculare [308–314] care să mențină ocluzia realizată prin embolizare cu spire, sunt exemple ale îmbunătățirilor ce au extins aplicabilitatea embolizării cu spire. Noile tehnici adjuvante ar putea prezenta şi riscuri procedurale mai mari ce pot influența rezultatul final.

Atât experiența medicului curant, cât şi a instituției sunt factori de impact asupra rezultatului, aşa cum s-a discutat anterior. Abordul endovascular de embolizare se îmbunătățeşte odată cu experiența medicului, [272] cu reducerea semnificativă a complicațiilor procedurale după primele 5 intervenții, cel puțin în programele intensive de instruire academică. [315] Selecția adecvată a candidaților pentru embolizarea cu spire pe cale endoluminală reprezintă un proces complex care implică integrarea informației despre starea medicală a pacientului, caracteristicile anevrismului, evoluția echipamentului şi a tehnicii disponibile şi experiența şi îndemânarea medicilor disponibili.

Repermeabilizarea anevrismului după embolizare cu spire nu este o raritate [256,282] şi poate surveni chiar şi în cazul anevrismelor ce par complet ocluzionate după tratamentul inițial. [271,280] Embolizarea suplimentară este frecvent posibilă şi

uneori chiar necesară pentru a preveni creşterea anevrismului şi o potențială HSA. [281,284] Urmărirea imagistică postoperatorie oferă posibilitatea de a identifica anevrismele tratate incomplet înaintea apariției unei HSA sau a altor simptome care apar şi care trebuie implicit considerate în cazul incompletei ocluzionări a anevrismului. Un număr variabil de anevrisme necesită tratament suplimentar ulterior embolizării cu spire. Când coilingul complet al nidusului prin tehnica endovasculară nu este realizabil, poate fi indicată intervenția chirurgicală deschisă. [316]

Sunt puține date disponibile pentru a stabili momentele optime pentru reevaluarea imagistică postoperatorie. După ocluzionarea totală, cel puțin aparentă, mulți medici curanți stabilesc reevaluarea ulterioară prin angiografie la 6 luni postoperator şi reevaluările următoare se bazează pe aspectul anevrismului din imaginile obținute. Într-un studiu recent a 501 anevrisme ale 466 pacienți care au fost urmăriți postoperator mai mult de 1 an, recidiva anevrismului a fost evidențiată în 33,6% dintre ei şi a apărut la un interval mediu de 12,3 luni după tratamentul endovascular. Aproximativ 50% dintre recurențe nu ar fi fost descoperite printr-un program de urmărire angiografică la 6 luni după tratament, prin urmare se consideră obligatorie monitorizarea pe termen lung a nidusurilor tratate prin metode endovasculare. [17] Dacă ocluzia anevrismului este incompletă este necesară o monitorizare imagistică postoperatorie mai frecventă. [282]

Angiografia pe cateter a fost metoda imagistică preferată pentru monitorizare după embolizarea cu spire. Având în vedere riscul scăzut al complicațiilor permanente postangiografie (recent estimat la <0,1%) şi costul intervenției, o metodă neinvazivă de identificare a pacienților care au prezentat repermeabilizarea anevrismului post-ocluzie endovasculară ar fi de dorit, dar este complicat de obținut din cauza caracteristicilor spirelor embolizante de platină. Deşi angioRM poate identifica pediculul rezidual al anevrismului [318], spirele de platină se asociază cu artefacte ce împiedică o evaluare imagistică de încredere prin angioRM şi angioCT a anevrismului tratat; progresele recente ale tehnicii de angioRM cu gadolinium ar putea să valideze angioRM-ul neinvaziv ca o variantă preferată pentru urmărirea imagistică a anevrismelor embolizate cu spire. [283] Radiografiile de craniu ar putea identifica pacienții care prezintă recanalizarea nidusului. Într-un studiu pe 60 de pacienți, evidențierea compactării spirelor s-a corelat bine cu imaginile de angioRM şi cu cele obținute prin angiografie. [319]

Studiul Cooperative [320] a evaluat 979 de pacienți care au suferit doar intervenția chirurgicală. [321] Nouă din 453 (2%) au resângerat post intervențional, aproape jumătate (n=4) dintre aceste hemoragii au apărut la pacienți cu anevrisme multiple. În Studiul Randomized Treatment, [1] tratamentul chirurgical (fie prin clipare, fie prin înfăşurarea anevrismului), realizat în primele 3 luni după HSA, a scăzut semnificativ rata de resângerare în timpul acestui interval comparativ cu tratamentul conservator prin repaos la pat, hipotensiune, sau ligatura carotidei. Resângerarea survenită pe termen lung a fost semnificativ redusă atât prin intervenție chirugicală, cât şi prin ligatura completă a carotidei. Într-o serie retrospectivă amplă comunicată de Sundt şi colab., [9] 11,1% dintre pacienții stabili au resângerat înainte de intervenție şi 8 dintre cei 644 de pacienți (1,2%) au prezentat sângerări postoperatorii. Aceste rezultate, comparabile cu cele obținute pe alte serii largi de pacienți, [322,323] care au fost recent confirmate prospectiv în era modernă de Naidech şi colab., [247] au evidențiat că 5,5% sângerează înaintea intervenției chirurgicale în ciuda tratamentului agresiv. Autorii au observat faptul că încadrarea la internare într-un scor Hunt-Hess mare precum şi dimensiunilor anevrismului prezic independent riscul de resângerare.

Eficacitatea clipării anevrismului în reducerea rezultatelor slabe datorate resângerării a fost analizată de Brilsta şi colab., [324] care au calculat o reducere a riscului de 19% pentru pacienții care au fost supuşi intervenției chirurgicale comparativ cu cei ce au urmat tratament conservator. În acest studiu, vârsta >65 ani a reprezentat un factor predictiv semnificativ pentru complicațiile chirurgicale. Feuerberg şi colab. [325] au examinat retrospectiv 715 pacienți operați în perioada 1970-1980. Douăzeci şi şapte de pacienți (3,8%) au prezentat obliterarea incompletă la angiografiile de control; numai un pacient a resângerat pe o perioadă de urmărire postoperatorie echivalentă cu 266 ani-pacient. Oricum, într-o altă serie de cazuri raportată de Lin şi colab, [326] 19 pacienți cu anevrisme incomplet ocluzionate au fost reinternați pentru recidiva anevrismului, 17 prezentând hemoragie recurentă.

Într-un studiu recent de 102 pacienți cu 160 de anevrisme tratate chirurgical, care au fost urmăriți postoperator în medie 4,4 ani, David şi colab. [93] au observat o rata de ocluzare completă pe angiografiile postoperatorii de control de 91,8%. În cazul anevrismelor complet clipate, rata recanalizării a fost 0,5%, fără resângerare. Pentru cele incomplet clipate cu restanțe anevrismale de tip „dog ear" procentul resângerărilor anuale a fost de 1,9%. Această frecvență este similară cu rata hemoragiei globale prezentate mai sus pentru embolizarea endovasculară cu spire. În cazul anevrismelor incomplet clipate cu pedicul rezidual larg s-a determinat o rată anuală de recurență de 19% şi 3,8% risc de resângerare. Pentru toate anevrismele incomlet clipate riscul anual al recurențelor a fost 2,9% şi riscul de hemoragie de 1,5%. Pentru toate anevrismele clipate, indiferent de prezența sau nu a restanțelor vasculare, riscul anual de resângerare a fost de 0,26%. [93] În ISAT, [185,258] HSA posttratament s-a produs cu o frecvență de 0,9% pentru pacienții tratați prin cliping, comparativ cu 2,9% pentru cei tratați prin embolizare endovasculară. Dovezile disponibile în prezent indică faptul că atât frecvența ocluzionării incomplete, cât şi frecvența recidivelor sunt semnificativ mai scăzute în cazul abordării chirurgicale prin clipare decât în cazul embolizării endovasculare.

O serie de cazuri clinice cunoscute au raportat o reducere a resângerării după „wrapping" sau „coating" extern al anevrismelor intracraniene. [327–329] Într-un studiu recent de urmărire pe termen lung a evoluției postoperatorii, [330] riscul de resângerare a fost 11,7% (cu o limită superioară a intervalului de încredere de 19,8%) la 6 luni şi 17,8% (limita maximă a intervalului de încredere 28,9%) de la 6 luni la 10 ani. Pe baza acestor dimensiuni ale eşantionului, riscul nu a fost semnificativ crescut comparativ cu cel rezultat în urma tratamentului conservator. O altă serie limitată de cazuri cu o medie de urmărire de aprox 11,2 ani a demonstrat un risc general de resângerare de 33%. [331] Datele disponibile sugerează că atât „wrapping"-ul, cât şi „coating"-ul anevrismelor intracraniene nu previn resângerarea şi că studiile sunt insuficient de largi pentru a concluziona dacă într-adevăr există o diminuare a riscului de resângerare comparativ cu metodele conservatoare.

Întârzierea atitudinii terapeutice se asociază riscului crescut de sângerare preoperatorie atât în studiile prospective, cât şi în cele retrospective [32–334] şi recent a fost corelată cu riscul mai mare al unui rezultat nesatisfăcător. [116] Studiul „International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery" [335] a analizat managementul a 3521 pacienți, 83% dintre aceştia au suferit intervenție chirurgicală de reparare a anevrismelor rupte. Perioada după HSA la care a fost efectuată intervenția a fost strâns corelată cu probabilitatea resângerării preoperatorii (0-3 zile: 5,7%, 4-6 zile: 9,4%, 7-10 zile: 12,7%, 11-14 zile: 13,9%; şi 15-32 zile: 21,5%). Resângerarea postoperatorie nu a fost influențată de intervalele de mai sus (1,6% în total). Oricum nu s-a evidențiat vreo diferență în ce priveşte rezultatele finale ale acestui studiu referitor la momentul operator. În trialul randomizat de evaluare a nimodipinei condus de Ohman şi Heiskanen, [336] pacienții care au suferit intervenția chirurgicală precoce au prezentat un risc semnificativ scăzut al resângerării preoperatorii comparativ cu cei la care s-a întârziat momentul operator (3% versus 11%). În ultimii ani s-a conturat o tendință către un moment cât mai precoce al intervenției în cazul anevrismelor rupte, în special la pacienții cu o stare clinică satisfăcătoare sau bună. În plus, momentul operator precoce facilitează tratamentul agresiv al vasospasmului (vezi mai jos). Tratamentele endovasculare pot, teoretic, să fie executate la momentul inițial al diagnosticului angiografic, economisind astfel timp şi fără creşterea adițională a riscurilor. Există dovezi că timpul de la HSA la momentul tratamentului este semnificativ mai scurt în intervenția endovasculară. De exemplu, în ISAT, timpul mediu până la tratament a fost de 1,1 zile pentru coilingul endovascular şi de 1,8 zile pentru intervenția chirurgicală; în acelaşi studiu au fost mai puține resângerări preoperatorii în grupul endovascular. [185,258] Această diferență a timpului scurs până la momentul rezolvării chirurgicale comparativ abordului endovenos explică parțial rata scăzută de resângerare preoperatorie a embolizării față de clipare (2,5% versus 5,5%; $P<0.05$). [247]

În mod ideal, decizia de a trata un anevrism prin cliping sau prin ocluzie cu spire este luată împreună de către un neurochirurg experimentat şi un specialist în intervenții endovasculare în timpul angiografiei diagnostice inițiale. Când este posibil, tratamentul endovascular ar trebui efectuat în acelaşi timp intervențional cu diagnosticul, reducând astfel

timpul până la tratament şi riscul de resângerare cu multe ore.

Anevrismele pot fi tratate prin obliterarea arterei mamă, artera în care anevrismul îşi are originea; oricum, ocluzia arterelor cerebrale poate determina ischemie, mai ales în condiţiile unei HSA recente. Consecinţele leziunilor ischemice ale ocluziei arterei de origine pot fi evaluate prin umflarea temporară a unui balonaş care să astupe lumenul vasului şi apoi urmărirea efectelor asupra funcţionalităţii cerebrale şi asupra hemodinamicii. [337–339] Totuşi, sechelele ischemice pot apărea inclusiv la cei care tolerează fără probleme un test de ocluzie, [338,339] chiar dacă se realizează un by-pass arterial extra-intracranian. [340] Arterele parentale pot fi ocluzate prin clipping chirurgical sau prin proceduri endovasculare care pot fi efectuate ca o extensie a testului de ocluzie. Acesta implică utilizarea heparinizării sistemice pe durata procedurii, creând dificultăţi în condiţiile unei HSA recente. Această abordare a fost utilizată cel mai frecvent pentru acele anevrisme care nu pot fi tratate direct prin clipare chirurgicală sau embolizare şi când riscul de leziune printr-o posibilă resângerare este foarte mare. [341,342]

Înainte de 1970, ligatura carotidiană era utilizată frecvent în tratamentul anevrismelor recent rupte. Un larg studiu retrospectiv realizat de către Nishioka [343] a demonstrat un mare număr de eşecuri terapeutice şi un risc de resângerare de 7,8% pentru pacienţii care au fost supuşi acestei metode terapeutice. În studiul „Cooperative Aneurysm Randomized Treatment", [344] ligatura carotidiană nu a dus la o îmbunătăţire semnificativă a mortalităţii sau resângerării în perioada acută (o lună post HSA) comparativ tratamentului conservator de repaos la pat în ceea ce priveşte numărul de pacienţi care trebuie trataţi; oricum numai la 67% dintre pacienţii selectaţi aleator pentru ligaturare s-a efectuat procedura. În cadrul subgrupului tratat prin ligatură carotidiană s-a observat o rată semnificativ scăzută a mortalităţii şi resângerării chiar la o lună post tratament şi fără apariţia unei noi hemoragii în acest subgrup, pe perioada urmăririi, la pacienţii care au supravieţuit 6 luni. Dispensarizarea îndelungată a demonstrat beneficiul ligaturării carotidiene asupra reducerii sângerării la 3 ani şi a mortalităţii la 5ani. O analiză recent efectuată de către Taylor şi colab. [345] prin unificarea rezultatelor obţinute pe termen lung pe mai multe serii necontrolate de pacienţi a constatat că riscul de resângerare a fost mai scăzut decât cel aşteptat după ligatura carotidiană în cazurile anevrismelor rupte netratate. În concluzie, comparativ cu terapia conservatoare, ligaturarea carotidiană poate scădea ratei de resângerare; oricum, procentul eşecului terapeutic (resângerarea plus complicaţiile terapiei) cel mai probabil îl depăşeşte pe cel al tratamentului chirurgical al anevrismului.

Cel mai important factor de predicţie a rezultatului intervenţiei chirurgicale sau a coilingului endovascular al unui anevrism rupt este reprezentat de statusul clinic neurologic al pacientului, determinat de severitatea hemoragiei iniţiale. [8,112] Ar putea fi posibilă estimarea consecinţelor clinice ale complicaţiilor atribuibile unei operaţii folosind datele referitoare la intervenţia chirurgicală pentru anevrismele nerupte. În acest grup de pacienţi, rata mortalităţii intraspitaliceşti variază de la 1,8% la 3,0% în cadrul unor studii multicentrice ample, incluzând de 0,2% la 1,8% în cadrul Studiului Internaţional Asupra Anevrismelor Nerupte (ISUA II), [257] 2,6% în metaanliza efectuată de Raaymakers şi colab. [73] a studiilor publicate între 1966 şi 1996, 2.5% după analizarea datelor la externare a 2200 de pacienţi ai statului NY [118] şi 3,0% într-o analiză a datelor la externare ale pacienţilor din California [253]. Efectele adverse la supravieţuitori au fost 8,9% în ISUA II, [257] 10,9% în studiul lui Raaymakers şi colab, [73] 21,3% în studiul externărilor din New York State, [118] şi 22,4% în cel al externărilor din California. [253]

Singurul studiu clinic amplu, prospectiv, randomizat, care compară tratamentul chirurgical şi endovascular este ISAT, [185,258] care a selectat 2143 din 9559 pacienţi cu HSA pentru randomizare pentru unul sau altul dintre tratamentele pe baza unei estimări preoperatorii ce a stabilit că respectivele anevrisme rupte puteau fi tratate cu succes prin oricare dintre cele două metode. Evaluările la un an nu au demonstrat diferenţe semnificative în rata mortalităţii (8,1% versus 10,1%, endovascular versus chirurgical). În schimb, rate mai mari de dizabilitate au rezultat prin tratamentul chirurgical versus endoluminal (21,6% versus 15,6%) demonstrând astfel că asociate, ratele morbidităţii şi mortalităţii au fost semnificativ mai mari în grupul pacienţilor trataţi chirurgical decât a celor trataţi

prin metoda de abord intravascular (30,9% versus 23,5%; cu reducerea riscului absolut, 7,4%; P= 0,0001). Aceste rezultate sugerează că pentru tipurile de pacienți selectați în ISAT şi pentru chirurgii şi neuroradiologii intervenționişti ce obțin procente similare de reuşită, embolizarea intravasculară a fost asociată unor rezultate superioare la un an față de clippingul chirurgical al anevrismului. Din păcate sunt puține date sau deloc referitoare la criteriile de randomizare, altele decât situarea la nivelul circulației anterioare, la un pacient tânăr şi conştient. Autorii ISAT au arătat că o perioadă mai lungă de urmărire este vitală pentru a răspunde la întrebări legate de durabilitatea beneficiului. În timpul relativ scurt de dispensarizare din ISAT, rata de resângerare a fost de 2,9% pentru embolizare, față de 0,9% pentru intervențiile chirurgicale; 139 de pacienți embolizați au necesitat tratament suplimentar, comparativ cu 31 de pacienți tratați prin clipare. Acest lucru a avut loc în ciuda unui avantaj pentru embolizare, şi anume că nici unul dintre anevrismele tratate chirurgical nu a fost supus angiografiei intraoperatorii, o practică din ce în ce mai frecventă în centrele cerebrovasculare specializate din Statele Unite, şi multe dintre acestea nici nu au fost urmate de reevaluare angiografică postoperatorie.

Analizele precendente şi recomandările care urmează se referă la pacienții cu anevrism rupt. Nu au existat comparații randomizate pentru embolizarea şi cliparea anevrismelor nerupte şi este important să înțelegem că recomandările acestui grup nu trebuie să fie extinse şi la pacienții cu acest tip de leziune.

Metode chirurgicale şi endovasculare pentru tratamentul anevrismului cerebral rupt: Rezumat şi recomandări

1. **Cliparea chirurgicală sau embolizarea endovasculară trebuie efectuate pentru a reduce rata de resângerare după HSA anevrismală (Clasa I, Nivel de evidență B).**
2. **Anevrismele tratate prin wrapping sau coating şi cele incomplet ocluzionate prin coiling sau clipping au un risc crescut de resângerare comparativ cu cele care sunt complet ocluzate şi, prin urmare, se impune urmărire angiografică de lungă durată. Obliterarea completă a anevrismului este recomandată ori de câte ori aceasta este posibilă (Clasa I, Nivel de evidență B).**
3. **Pentru pacienții cu anevrism rupt, evaluați de o echipă de neurochirurgi şi de radiologi din domeniul endovascular cu experiență, care pot realiza din punct de vedere tehnic ambele intervenții, atât cliparea cât şi abordul endovascular, poate fi benefică embolizarea endovasculară cu spire (Clasa I, Nivel de evidență B). Cu toate acestea, este recomandat să se ia în considerare caracteristicile individuale ale pacientului şi ale anevrismului pentru a decide cel mai bun mijloc de tratament şi de gestionare a pacienților în centre care pot oferi ambele alternative (Clasa a II-a, Nivel de evidență B).**
4. **Deşi studiile anterioare au arătat că nu există diferențe în ceea ce priveşte rezultatele intervenției precoce față de cea amânată la bolnavii cu HSA, tratamentul precoce reduce riscul de resângerare post HSA şi metodele mai noi pot creşte eficiența tratamentului precoce al anevrismului. Tratamentul precoce al bolii este de dorit şi probabil indicat în majoritatea cazurilor (Clasa a II-a, Nivel de evidență B).**

PROFILUL SPITALULUI ŞI SISTEMUL DE ÎNGRIJIRE

Studiile care au analizat rezultatul final de după HSA [102,117,118,253] au demonstrat existența unei relații între rezultatul final şi numărul de pacienți gestionați de un spital. Într-un studiu de 16399 de pacienți internați la 1546 de spitale din SUA, Cross şi colab., [102] au constatat că 82% dintre spitale care internează mai puțin de 19 pacienți cu HSA în fiecare an şi 64% dintre spitale internează mai puțin de 10 pacienți cu HSA; rata mortalității la 30 de zile a fost semnificativ mai mare în spitalele cu mai puțin de 10 pacienți cu HSA internați anual decât în spitalele cu mai mult de 35 de pacienți cu HSA internați (39% versus 27%; raport probabilistic, 1,4). Doi factori s-au asociat cu rezultatele superioare ale spitalelor cu internări mai multe: frecvența mai mare de utilizare a serviciilor endovasculare şi un procent mai mare de pacienți transferați de la alte spitale. Doar 34% dintre toți pacienții internați cu HSA au fost tratați chirurgical sau endovascular pentru anevrism în acest studiu.

Într-un studiu de 9534 de cazuri de HSA tratate în 70 de centre ale University of California Health Systems, din 1994 până în 1997, Johnston [117] a constatat că, deşi în spitalele cu număr mai mare de

pacienți rata de mortalitate a fost mai mică, acest fapt poate fi influențat de utilizarea mai frecventă a abordului endovascular şi de rata mare de transfer de pacienți de la alte spitale. Instituțiile care au folosit mai frecvent embolizarea cu spire au avut rate de mortalitate intraspitalicească mai mici, cu o reducere a riscului de 9% pentru fiecare 10% din cazuri tratate prin tehnici endovasculare. În plus, s-a constatat o reducere de 16% a riscului de deces intraspitalicesc la instituțiile ce au folosit angioplastia ca terapie a vasospasmului. Dacă rezultatele mai bune se datorează tratamentului endovascular sau altor aspecte ale îngrijirilor multidisciplinare din spitalele mari nu se poate aprecia în urma acestei analize. Într-un studiu de 12.804 pacienți internați pentru HSA, în 390 de spitale din California, Bardach şi colab. [253] au observat că rata mortalității în spitalele cu mai puține internări a fost mai mare decât în spitalele mari (49% versus 32%, P<0.001). De asemenea, s-a constatat o utilizare mai frecventă a tehnicilor endovasculare în spitalele cu număr mai mare de internări, dar acest factor nu a modificat independent rezultatele finale. Procentul de pacienți care a fost tratat pentru anevrism, dintre toate HSA internate, a fost de doar 29%.

Într-o analiză a 13.399 de cazuri de HSA internate între anii 1995-2000, în 257 de spitale din statul american New York, Berman şi colab. [118] şi-au restrâns analiza la cei 5963 de pacienți care au fost tratați chirurgical sau prin tehnici endovasculare pentru anevrism intracranian (2200 de anevrisme nerupte şi 3763 de anevrisme rupte). Rata mortalității generale în spital pentru anevrismele rupte a fost de 14%. Spitalele în care aceste proceduri se aplică într-un număr mai mare de 35 de proceduri per an au o rată mai scăzută a mortalității decât în spitalele cu număr scăzut de anevrisme tratate, dar efectul a fost modest pentru anevrismele rupte (odds ratio, 0,94; P=0,03) în comparație cu anevrismele nerupte (odds ratio, 0,89; P<0,0001). Tehnicile endovasculare au fost benefice în cazul anevrismelor nerupte, neavând însă impact asupra anevrismelor rupte.

Per ansamblu, aceste analize arată că numărul de cazuri tratate în aceste instituții este un factor important de predicție a evoluției pentru anevrismele intracraniene. Acest aspect poate fi mai important pentru pacienții cu anevrisme nerupte decât pentru cei cu anevrisme rupte. În ciuda faptului că pacienții tratați în instituții ce pot asigura tratament endovascular pentru vasospasm-ul post-HSA au cu 16% mai multe şanse pentru o evoluție favorabilă, constatarea că per ansamblu volumul anevrismului rupt nu este un factor predictiv important reflectă importanța severității hemoragiei asupra evoluției [8,112]. Numărul de cazuri tratate pare mai important pentru cliparea chirurgicală decât pentru coilingul endovascular din nenumărate motive, dar poate cel mai important motiv pentru această aparentă neconcordanță derivă din faptul că rezultatele publicate pentru tratamentul endovascular provin din centre cu un mare număr de cazuri, în timp ce rezultatele pentru cliparea chirurgicală provin şi din aceste centre, dar şi din centre cu număr mai mic de cazuri [118].

Deşi rezultatele descrise anterior pot susține o politică ce promovează regionalizarea îngrijirii pacienților cu HSA, nu e cert că beneficiile tratării acestor cazuri în centre cu mare număr de cazuri depăşesc costurile şi riscurile transferului [102]. Bardach şi colab. [348] au efectuat o analiză cost-utilitate, estimând că transferând pacienții cu HSA de la un spital cu volum redus de cazuri la cele cu rulaj mare rezultă o prelungire a duratei vieții cu 1,60 ani-viață ajustați calitativ, la un cost de 10,548$/an-viață. În orice caz, transferul interspitalicesc poate avea un impact negativ asupra evoluției în cazul unui pacient ce asociază altă patologie neurologica [349] sau a pacienților cu HSA care sunt susceptibili la complicațiile asociate transferului datorită dependenței de timp a evoluției în direcția resângerării şi a sensibilității anevrismelor la modificări ale tensiunii arteriale. În plus, unii pacienți cu HSA şi cu hidrocefalie acută pot beneficia de un tratament precoce în spitalul inițial prin plasarea unui dren ventricular [116]. S-a constatat că centrele cu număr scăzut de cazuri tratează cazurile de HSA cu rezultate acceptabile [350]. Centrele cu număr crescut de cazuri pot fi deja puse la încercare de severitatea cazurilor şi prin disponibilitatea resurselor şi a personalului. Nu în ultimul rând, ar trebui efectuate studii suplimentare, care să includă studii prospective de cohortă mai amănunțite, separând diferențele în rezultate, între spitalele ce tratează un număr redus de cazuri şi cele cu număr crescut şi riscurile asociate transferului interspitalicesc al pacienților [348]. O problemă importantă pentru morbiditatea asociată transferului este

resângerarea anevrismului. În această privință, Hillman şi colab. [140] au analizat abilitatea acidului tranexamic, un agent antifibrinolitic de scurtă acțiune, de a reduce incidența resângerării precoce în timpul transferului. Studiul lor a cuprins 505 pacienți randomizați şi a arătat o reducere a resângerării precoce de la 10,8% la 2,4%, precum şi o reducere cu 80% a mortalității. Mai mult, îmbunătățirea scorului pe scara Glasgow Outcome a crescut de la 70,15% la o medie de 74,8%. Dacă aceste date pot fi verificate, utilizarea acestor strategii poate salva mai multe vieți decât tratarea vasospasmului.

După cum a fost menționat anterior, acumularea datelor certe sugerează că tratamentul endovascular este asociat cu o rată mai scăzută a complicațiilor şi cu o rată a recurențelor mai ridicată decât cliparea chirurgicală. În plus, există o reducere cu 16% a riscului de deces intraspitalicesc în instituții ce utilizează angioplastia în tratamentul vasospasmului [117]. Prin urmare, în alegerea tratamentului optim pentru tratarea anevrismului în funcție de pacient, este necesară şi o bună experiență a chirurgilor cerebro(neuro)-vasculari şi endovasculari.

Profilul spitalului şi sistemul de îngrjire: Rezumat şi recomandări

1. **Este recomandabilă îndrumarea precoce către centrele cu număr mare de cazuri de HSA internate, ce au echipa de neurochirurgi-vasculari şi specialişti endovasculari cu experiență. (Clasa a II-a, Nivel de evidență B).**

ANESTEZIA ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL SAU ENDOVASCULAR

Nenumăratele obiective ale managementului anestezic intraoperator în timpul tratamentului anevrismului nu fac obiectul acestui studiu. Acestea includ utilizarea managementului hemodinamic (pentru controlul tensiunii arteriale) pentru limitarea riscului de ruptură intraoperatorie a anevrismului, precum şi diverse strategii pentru protejarea creierului împotriva leziunii ischemice. Hipotensiunea arterială indusă a fost utilizată pentru prevenirea rupturii anevrismale intraoperatorii. Cu toate că eficacitatea acestei tehnici nu a fost studiată sistematic, există dovezi că ar putea afecta negativ fluxul sanguin cerebral (FSC) în timpul operației precum şi prognosticul. FSC a fost scăzut în timpul hipotensiunii induse la pacienți cu autoreglare insuficientă [352]. Într-un studiu retrospectiv mai recent (n=112), riscul crescut de dezvoltare a deficitelor neurologice precoce şi tardive a fost asociat cu o tensiune sistolică <60 mm Hg cu perioade lungi de hipotensiune [353]. Datele existente sugerează că ar putea exista un impact negativ determinat de hipotensiune arterială, fără dovezi privind beneficiul. Numeroşi agenți farmacologici şi numeroase strategii au fost utilizate pentru a promova protecția cerebrală în timpul procedurilor cerebrovasculare intracraniene [354-359], deşi nici unul dintre acestea nu a demonstrat clar o îmbunătățire a evoluției [357,360].

Ocluzia vasculară temporară este frecvent folosită în timpul chirurgiei anevrismale pentru a preveni ruperea intraoperatorie a anevrismelor largi sau cu abordare dificilă. Într-un studiu retrospectiv, cuprinzând 185 de operații cu management anestezic constant, evoluția nu a diferit în funcție de clipingul complet sau incomplet [361]. Hipertensiunea indusă e folosită pentru îmbunătățirea FSC în vasospasm, precum şi în endarterectomia carotidiană, dar nu a fost foarte bine studiată în cazul coilingului vascular în chirurgia anevrismală. La pacienții selectați cu anevrisme gigante, în mod particular cele care implică artera bazilară, s-a demonstrat că hipotermia marcată cu oprirea circulației în timpul circulației cardiopulmonare extracorporală este o tehnică acceptabilă utilizată în centre selectate şi cu experiență semnificativă [362,363].

Hipotermia sistemică a fost utilizată în mai multe analize clinice pentru a proteja creierul împotriva leziunilor ischemice şi recent a fost studiată într-un trial controlat randomizat, multicentric, de răcire intraoperatorie în timpul craniotomiei deschise pentru anevrismele cerebrale rupte. Acest studiu nu a reuşit să demonstreze nici o influență a hipotermiei, semnificativă din punct de vedere statistic la pacienți cu un grad Hunt-Hess bun cu privire la durata de şedere în unitatea de terapie intensivă, a timpului total de spitalizare, a ratei de deces, a urmăririi clinice, a stării la externare sau a prognosticului neurologic. Cu toate acestea, în ciuda creşterii incidenței bacteremiei în grupul cu hipotermie, aceasta pare a fi sigură în cea mai mare parte, iar discuțiile privind capacitatea studiului de a detecta beneficii mai puțin dramatice ale hipotermiei rămân nerezolvate [364].

Managementul anestezic: Rezumat şi recomandări

1. **Minimalizarea gradului şi duratei hipotensiunii intraoperatorii este probabil indicată în timpul intervenţiilor chirurgicale pentru anevrism (Clasa a II-a, Nivel de evidenţă B).**
2. **Nu există date suficiente asupra strategiilor farmacologice şi hipertensiunii induse din timpul ocluziei vasculare temporare pentru a putea face recomandări specifice, însă există cazuri în care uzul lor ar putea fi considerat rezonabil (Clasa a II-b, Nivel de evidenţă C).**
3. **Hipotermia indusă în timpul chirurgiei anevrismelor ar putea fi o opţiune rezonabilă în unele cazuri, însă nu este recomandată de rutină (Clasa a III-a, Nivel de evidenţă B).**

MANAGEMENTUL VASOSPASMULUI CEREBRAL DUPĂ HSA

Vasospasmul cerebral reprezintă îngustarea întârziată a arterelor de capacitate mare situate la baza creierului după HSA frecvent asociat cu evidenţierea radiologică sau evidenţa FSC a diminuării perfuziei în teritoriul distal al arterei afectate. După HSA anevrismală, vasospasmul este observat angiografic la 30% – 70% dintre pacienţi, cu debut tipic la 3-5 zile după hemoragie, cu o îngustare maximă după 5-14 zile şi rezoluţie graduală după 2-4 săptămâni. [365, 366] La aproximativ jumătate dintre cazuri, vasospasmul se manifestă prin apariţia unui deficit neurologic ischemic tardiv care se poate rezolva sau poate în aceeaşi măsură progresa spre AVC ischemic cerebral. [9, 192, 365] În zilele noastre, 15-20% din astfel de pacienţi suferă un AVC sau decedează din cauza vasospasmului, în ciuda terapiei maximale. [367, 368] Dintr-o altă perspectivă, vasospasmul pare a fi responsabil pentru aproape 50% dintre decese la pacienţii care au supravieţuit tratamentului după HSA, resângerarea şi complicaţiile tratării anevrismului fiind responsabile în cea mai mare măsură. [241]

Frecvent, dezvoltarea unui nou deficit focal care nu este explicată prin prezenţa hidrocefaliei sau a resângerării este primul semn obiectiv al vasospasmului simptomatic. În plus, creşterea inexplicabilă a tensiunii arteriale medii ar putea apărea că urmare a tentativei de autoreglare a fluxului cerebral arterial pentru îmbunătăţirea circulaţiei cerebrale în scopul prevenirii ischemiei. Tot mai mulţi cercetători au recunoscut faptul că vasospasmul „simptomatic" care determină un AVC ischemic tardiv poate apărea fără simptome evidente la pacienţii comatoşi. [369] Drept urmare, indicele de suspiciune trebuie să fie mai mare la pacienţii cu scoruri scăzute, chiar cu modificări subtile ale examenului neurologic.

Monitorizarea vasospasmului cerebral prin examen Doppler transcranian (TCD), adiţional monitorizării clinice în unitatea de terapie intensivă, a fost controversată. Datele din literatură sunt neconcludente asupra senzitivităţii şi specificităţii acestei metode. Monitorizarea TCD este o examinare dependentă de operator şi necesită stabilirea unor praguri şi controlul calităţii în fiecare instituţie. [370–372] Valorile absolute ale interpretărilor TCD pot fi derutante în terapia hipertensiunii/hipervolemiei/hemodinamică („triplul H"), dar raportul Lindegaard (raportul velocităţii din vasele cerebrale alese şi velocitatea din artera carotidă internă ipsilaterală – porţiunea extracraniană) a fost demonstrat a fi util în urmărirea tendinţelor de evoluţie. [373–377] Raporturile de 5-6 pentru artera carotidă internă supraclinoidiană, artera cerebrală anterioară, artera cerebrală medie şi sistemul vertebro-bazilar au fost demonstrate a indica spasm sever, trebuind tratate în funcţie de starea clinică. [378]. Aceste tendinţe au fost arătate a fi utile în ghidarea terapiei, însă alte modalităţi de investigare, cum ar fi examenul RM cerebral – secvenţele de difuzie-perfuzie şi examenul xenon – CT cerebral – secvenţa perfuzie sunt mai avantajoase în ghidarea managementului, putând fi complementare. [377, 379, 380] Nu a fost încă demonstrat în mod adecvat dacă rezultatele folosirii TCD în tratamentul HSA sunt avantajoase. Multe centre se bazează pe diagnosticarea prin angiografie cerebrală, în special de la apariţia tratamentului intervenţional radiologic (vezi mai jos). Oricum, Comitetul de Experţi al Academiei Americane de Neurologie consideră că folosirea TCD are indicaţii de tip A, nivel de evidenţă Clasa II deoarece, deşi senzitivitatea şi specificitatea acestuia sunt variabile şi depind de vasul interesat, spasmul sever poate fi identificat cu o fidelitate echitabilă. [381, 382]

S-a demonstrat că managementul timpuriu al anevrismelor rupte scade resângerarea din timpul spitalizării şi cu siguranţă permite managementul

mai agresiv şi mai timpuriu al vasospasmului prin terapie hemodinamică şi, dacă este necesar, abordare intervenţională. [383] Scopul managementului vasospasmului cerebral este de a scădea riscul leziunilor ischemice neuronale prin controloarea hipertensiunii intracraniene, scăderea ratei metabolice a consumului de oxigen şi îmbunătăţirea circulaţiei cerebrale. Pentru ameliorarea FSC, terapia hipertensivă hipervolemică a devenit o abordare de bază în managementul vasospasmului cerebral. Totuşi, în ciuda raporturilor [383, 384] care indică îmbunătăţirea statusului neurologic după instituirea acestui regim, a fost făcut doar un singur studiu randomizat care să evalueze eficacitatea sa [385]. Aceasta se datorează probabil din cauza faptului că hipovolemia, hipotensiunea şi hemoconcentraţia sunt în mod clar dăunătoare şi datorită faptului că aceste terapii au devenit rapid o rutină aproape imediat ce au fost popularizate în literatura academică. [386–388] Totuşi, la pacienţii care au suferit o HSA au fost raportate atât creşterea, cât şi scăderea FSC, ceea ce i-a determinat pe cercetători să se întrebe dacă hipervolemia profilactică este mai eficace decât normovolemia profilactică în prevenirea debutului spasmului. [383] Utilizând o schemă randomizată de stratificare a tratamentului, care a luat în calcul numărul zilelor de la debutul HSA şi scorul postoperator Hunt-Hess, Lennihan şi colaboratorii săi [385] au arătat că, deşi pacienţii cărora li s-a administrat terapie hipervolemică (n = 41) au primit semnificativ mai multe fluide şi au prezentat presiune arterială distolică pulmonară şi presiune venoasă centrală mai mari decât pacienţii normovolemici (n = 41), între cele 2 grupuri nu a fost nici o diferenţă în ceea ce priveşte fluxul sanguin cerebral global mediu (xenon washout), fluxul sanguin cerebral regional minim sau spasmul simptomatic de-a lungul perioadei de tratament. În plus, evoluţia în zilele 14 şi 90 a fost similară. Egge şi colaboratorii săi [389] au făcut şi ei un studiu prospectiv randomizat (n = 32 pacienţi) pentru a lua în considerare expansionarea volemică profilactică şi terapia hiperdinamică administrate înaintea debutului simptomelor; 16 pacienţi au primit terapie hipervolemică, iar restul terapie normovolemică. Toţi pacienţii au fost monitorizaţi minimum 12 zile şi urmăriţi prin „single-photon emission CT" şi observaţie clinică. Aceşti cercetători nu au observat nici ei diferenţe între cele două grupuri privind vasospasmul cerebral monitorizat clinc, la examenul TCD sau prin monitorizarea FSC. Urmărirea clinică a pacienţilor timp de 1 an, conform Glasgow Coma Scale, nu a demonstrat nici o diferenţă semnificativă între cele 2 grupuri. în timpul studiului, costurile au fost mai mari şi complicaţiile au fost mai frecvente în cadrul grupului care a primit terapie hiperdinamică. Luate împreună, toate aceste date rezultate din cele 2 mici studii prospective, randomizate, unicentrice, indică faptul că este recomandabilă evitarea hipovolemiei, însă nu există evidenţe pentru utilitatea terapiei hiperdinamice profilactice.

Totuşi, din cauza faptului că aceste studii mici, prin lipsa puterii statistice, nu au avut abilitatea de a detecta îmbunătăţiri mici, multe centre din America de Nord continuă să susţină expansiunea volumetrică profilactică, cu rol de a îmbunătăţi fluxul sanguin cerebral, existând multe rapoarte ştiinţifice care susţin implantarea fie de catetere în artera pulmonară pentru a maximiza randamentul cardiac şi indexul cardiac, fie de catetere venoase centrale la pacienţii fără boală cardiacă preexistentă. [386, 390-394] Mizuno şi colaboratorii săi [378] au raportat date despre terapia hiperdinamică profilactică şi HTA şi au observat valori stabile ale FSC în primele trei săptămâni după HSA. Darby şi colaboratorii săi [395] au observat că hipertensiunea indusă de dopamină a determinat creşterea fluxului sanguin cerebral în teritoriile ischemice neinfarctizate, fără a produce o creştere a fluxului sanguin cerebral global mediu. Astfel, deşi pare relativ sigur faptul că hipertensiunea arterială indusă poate fi extrem de utilă pentru reversibilitatea deficitelor deja apărute, datele în sprijinul ipotezei că hipertensiunea profilactică scade incidenţa spasmului simptomatic sunt mai puţine. [396] Deoarece iniţierea terapiei hemodinamice este asociată cu riscuri semnificative, inclusiv posibilitatea insuficienţei cardiace, a tulburărilor electrolitice, a edemului cerebral, a diatezelor hemoragice rezultate din diluţia factorilor de coagulare, a potenţialelor rupturi ale anevrismelor nerupte nesecurizate (rar), se concluzionează că terapia hemodinamică profilactică necesită încă studii înainte de a fi aplicată de rutină [397, 398].

Comparativ cu hipervolemia şi hipertensiunea, hemodiluţia a primit în mod direct mai puţină atenţie. Majoritatea pacienţilor prezintă o relativă

hemodiluție din cauza pierderilor de sânge din timpul procedurilor şi expansiunii volemice, mulți cercetători fiind de părere că este ideală o valoare a hematocritului de 0,28-0,32. [383] Totuşi, studii recente au pus la îndoială faptul că scăderea intenționată a hematocritului până la un astfel de nivel este benefică. Ekelund şi colaboratorii săi [399] au arătat într-un mic studiu unicentric că şi hemodiluția izovolemică creşte fluxul sanguin cerebral global pe seama reducerii semnificative a capacității de livrare a oxigenului, iar hemodiluția hipervolemică scade ambii parametrii. Astfel, deşi scăderea intenționată a hematocritului poate fi dăunătoare, tot mai multe date rezultate din studii prospective unicentrice sugerează faptul că transfuziile ar putea fi un predictor independent de prognostic nefavorabil. [400] Conform acestei concluzii, se poate deduce că există prea puține informații asupra hemodiluției pentru a putea face recomandări generale pentru flebotomia terapeutică sau transfuzii la pacienți în general.

Este imperativă evitarea insultelor metabolice şi sistemice, cum ar fi hiperglicemia, acidoza, fluctuațiile electroliților, hipoxia, hipertermia şi tratarea agresivă a potențialelor episoade septice; toate acestea sunt extrem de importante în managerierea vasospasmului cerebral şi a potențialului sau pentru leziuni cerebrale ischemice ireversibile. [401–405] Mayer şi colaboratorii săi [391] au raportat că, la 43 de pacienți cu HSA care au fost tratați cu fluide după diverse protocoale, albumina 5% probabil a ajutat în prevenirea pierderilor de sodiu şi fluide asociate cu pierderea neurogenă de sare. De asemenea, în cadrul acestui grup, febra a fost găsită a fi un factor independent pentru un prognostic nefavorabil, însă nu există trialuri prospective definitive care să susțină aceste recomandări de bun simț. [406] Acelaşi lucru poate fi spus şi despre hiperglicemie [407], în ciuda faptului că există recomandări de tip Clasa I privind beneficiile insulinei perfuzabile într-o populație mixtă de terapie intensivă. [408] O excepție o reprezintă magneziemia. Hipomagneziemia pare a fi frecventă după HSA, fiind asociată atât cu un prognostic prost, cât şi cu prezența vasospasmului. [409] Mai mult, un studiu placebo larg controlat, privind infuzia intravenoasă continuă timp de 14 zile (64 mmol • L–1 • d–1), pare a sugera faptul că magneziul ar putea reduce ischemia cerebrală tardivă cu 34%. Prognosticul nefavorabil după 3 luni a fost redus cu 23%, riscul relativ pentru un prognostic pozitiv a fost 3,4 (95% CI, 1.3 to 8.9) la pacienții tratați. [409] Aceste date indică necesitatea unui trial larg de fază III.

Blocanții canalelor de calciu, în particular nimodipina, au fost aprobați spre folosire în SUA pe baza raportării inițiale a reducerii morbidității şi îmbunătățirii prognosticului la aceşti pacienți. Oricum, reducerea mortalității şi îmbunătățirea prognosticului se pot datora mai mult protecției cerebrale decât efectului asupra vascularizației cerebrale, întrucât nu a fost demonstrată reducerea angiografică a vasospasmului la pacienții care au primit acest medicament. [3, 410] Interesant, administrarea nicardipinei, un preparat intravenos similar blocantului de calciu de tip L, a arătat reducerea cu 30% a vasospasmului, însă nu şi îmbunătățirea prognosticului. [411]

Folosirea agenților fibrinolitici precum şi administrarea intratechală a promotorilor fibrinolizei au fost raportate în literatură; totuşi, complicațiile asociate acestor proceduri au contrabalansat beneficiile obținute privind prognosticul funcțional, morbiditatea şi mortalitatea la 6 luni. [412, 413] Studii la scală mică au urmărit în plus efectele scuturării capului, care se presupune că ar ajuta la dizolvarea cheagului. Un studiu recent care a cuprins 230 de pacienți a arătat reducerea semnificativă statistic a deficitului neurologic ischemic permanent de la 8,8% la 2,5%, cu îmbunătățiri asociate a scalei Rankin modificate. [414] Studii ulterioare sunt necesare.

Deşi tratamentul pacienților cu aspirină [415, 416], enoxaparin [417, 418] şi tirilizad [419 – 422] a fost dovedit a fi ineficient în îmbunătățirea prognosticului prin reducerea vasospasmului şi a deficitelor neurologice ischemice tardive, ebselen [423, 424], agoniştii de endothelin 1a [425, 426] şi nitroglicerină [427] s-au arătat a fi promițătoare. În plus, studii preliminare asupra rolului statinelor (simvastatin şi pravastatin) au sugerat o potențială reducere a vasospasmului şi mortalității. [428, 429]

În 1984, Zubkov şi colaboratorii [430] au descris tehnicile de angioplastie cu balon. Ei au descris tehnicile endovasculare pentru dilatarea mecanică a vaselor spastice cerebrale cu ajutorul microcateterelor. Angioplastia cu balon a fost dovedită a fi eficace pentru reversibilitatea vasospasmului cerebral la vasele mari, cu pereți musculari groşi,

proximal, în timp ce angioplastia nu este eficientă sau sigură la nivelul distal al ramurilor perforante dincolo de segmentele de rangul doi. [268, 431, 432] Teoretic, scopul angioplastiei cu balon este de a creşte fluxul sanguin cerebral distal de aria stenozată. Deşi au fost făcute progrese în domeniul procedurilor intervenționale, există încă riscuri semnificative asociate cu angioplastia vaselor cerebrale, cum ar fi ocluzia vasului, ruptura vasului, formarea de trombi şi deplasarea clipului anevrismal. [341, 433 – 435]

Newell şi colaboratorii săi [436] au descris angioplastia destinată tratamentului vasospasmului apărut după HSA în 1989. Ei au demonstrat fezabilitatea, siguranța şi eficacitatea angiografică. Un număr mare de studii indică faptul că angioplastia este eficientă în reducerea spasmului angiografic şi determină creşterea fluxului sanguin cerebral, scăderea deficitului, angioplastia cu balon fiind superioară papaverinei în termenii durabilității şi ai eficacității, deşi este limitată în cazul patologiei vaselor mici. Ceea ce nu a fost încă demonstrat printr-un studiu prospectiv, randomizat, este că angioplastia îmbunătăţeşte prognosticul final în managementul vasospasmului cerebral. [437] A fost studiată, de asemenea, şi problema timpului în tratarea vasospasmului cerebral. Rosenwasser et al. [438] au raportat că terapia precoce, probabil administrată în primele două ore, ar putea fi avantajoasă în termeni de îmbunătățire nu numai angiografică, ci şi îmbunătățire clinică susținută. Johnston [117] a făcut o analiză asupra efectului terapiei endovasculare şi a timpului spitalizării asupra prognosticului anevrismelor cerebrale. Analiza a demonstrat că pacienții trataţi cu angioplastie pentru vasospasmul cerebral au prezentat o reducere de 16% a riscului morții intraspitaliceşti în comparație cu instituțiile în care nu a existat această posibilitate.

Odată cu îmbunătățirea tehnicilor de microcateterizare şi avansarea tehnicilor supraselective din ultima decadă, a devenit posibilă cateterizarea selectivă a vaselor cerebrale de ordinul al treilea şi al patrulea, precum şi administrarea unor doze mari de vasodilatatoare, cum ar fi papaverina în vasele care nu pot fi tratate prin angioplastie cu balon. [439–433] Infuzia de vasodilatatoare în mod supraselectiv şi lent a fost raportată a reduce riscurile asociate cu metodele mai vechi, inclusiv deprimarea trunchiului cerebral, hipotensiunea, agravarea vasospasmului, crizele epileptice, stopul respirator, hemipareza tranzitorie şi hipertensiunea intracraniană. [439, 444] Dozele de papaverină raportate în literatură sunt infuzate la o concentrație de 3 mg/mL la 6-9 L/min până la o doză totală de 300 mg per teritoriu vascular. [445] Este recomandată insistent monitorizarea presiunii intracraniene precum şi a altor parametri fiziologici şi neurofiziologici. Folosirea papaverinei intraarterial a fost raportată de către Kassell şi colaboratorii săi [446]; studiul lor a indicat la un număr mică de pacienți îmbunătățirea angiografică a reversibilității vasospasmului şi o îmbunătățire clinică de 50%. Oricum, în alte studii făcute de Polin şi colaboratorii [437] la un subset de pacienți tratat cu tirilazad, deşi papaverina a determinat reversibilitatea angiografică a vasospasmului cerebral, nu a fost nici o corelație între severitatea spasmului, timpul în care a fost făcută intervenția, doza de papaverină sau doza drogului în studiu. Verapamilul [447] şi alți blocanți ai canalelor de calciu [448, 449] au fost utilizate din ce în ce mai mult, însă cu rezultate excelente anecdotice. Deşi aceste medicamente par a fi mai sigure decât papaverina, până în prezent nu a fost demonstrată utilitatea lor.

Există numeroase date în literatură în care este raportată combinarea angioplastiei cu balon şi a infuziei de vasodilatatoare în tratamentul vasospasmului distal de vasele care pot fi tratate prin angioplastie mecanică. [450] Oricum, nu există rapoarte care să indice faptul că cele 2 tratamente aplicate împreună sunt superioare în termeni de prognostic. [156] Complicația majoră asociată cu administrarea de papaverină este hipertensiunea intracraniană. Toate rapoartele indică faptul că presiunea intracraniană poate fi controlată cu hiperventilație de durată scurtă, manitol, barbiturice şi/sau drenaj ventricular. Rata complicațiilor majore a fost raportată la 2%-5%. [433, 450, 451]

Managementul vasospasmului cerebral: Rezumat şi recomandări

1. **Nimodipina administrată oral este indicată pentru reducerea prognosticului nefavorabil legat de HSA anevrismala (Clasa I, Nivel de evidență A). Valoarea altor antagonişti de calciu, administrați oral sau intravenos rămâne nesigură.**

2. **Tratamentul vasospasmului cerebral începe cu managementul precoce al anevrismului rupt şi, în majoritatea cazurilor, menţinerea unui volum de sânge circulant normal, evitarea hipovolemiei sunt probabil indicate (Clasa a II-a, Nivel de evidenţă B).**
3. **O abordare rezonabilă a vasospasmului simptomatic constă în expansiune volemică, inducerea hipertensiunii şi hemodiluţie (terapia triplu H) (Clasa a II-a, Nivel de evidenţă B).**
4. **Alternativ, angioplastia cerebrală şi/sau terapia intraarterială selectivă cu vasodilatatori sunt considerate rezonabile după, împreună sau în locul terapiei troplu H, în funcţie de scenariul clinic (Clasa a II-b, Nivel de evidenţă B).**

MANAGEMENTUL HIDROCEFALIEI ASOCIATE CU HSA:

Datele din literatură privind hidrocefalia din HSA constau într-un număr de studii majoritatea retrospective. Hidrocefalia acută (lărgirea ventriculilor într-un interval de 72 de ore) este raportată la aproximativ 20%-30% dintre pacienţi. [452 – 455]. Lărgirea ventriculară este acompaniată frecvent, dar nu întotdeauna, de prezenţa hemoragiei intraventriculare [456, 457]; hidrocefalia fără hemoragie intraventriculară este asociată cu cuantumul şi distribuţia sângelui în cisterne. [96, 458] Hidrocefalia acută este mai frecventă la pacienţii cu un scor clinic scăzut şi scoruri ridicate pe scala Fischer. [452-455] Semnificaţia clinică a ventriculomegaliei acute după HSA este neclară, întrucât mulţi pacienţi sunt aparent asimptomatici, iar statusul lor nu se deteriorează. [457] Totuşi, 40%-80% dintre pacienţii cu nivel de conştienţă diminuat prezintă un grad de ameliorare după procedură. [456, 457, 459] Conform a 2 studii pe serii mici de pacienţi, plasarea unei ventriculostome poate fi sau nu [148] asociată cu resângerare [146].

Ventriculomegalia cronică ce necesită proceduri de şuntare permanentă a fost raportată a apărea la 18%-26% dintre pacienţii care au supravieţuit. [455, 460, 461] Necesitatea şuntării permanente a fost asociată cu vârsta înaintată, ventriculomegalia precoce, hemoragia intraventriculară, status clinic prost la internare, sexul feminin. [202, 462-465] Două studii monocentrice au sugerat faptul că fenestrarea laminei terminalis de rutină reduce incidenţa hidrocefaliei cronice. [207, 466] Comparativ, nu au fost raportate diferenţe la pacienţii la care s-a practicat clipare sau tratament endovascular al anevrismului. [460, 461] Şunturile ventriculoatrial, ventriculoperitoneal sau lomboperitoneal ar putea îmbunătăţi statusul clinic la aceşti pacienţi. [467, 468] Totuşi, viteza de acomodare la ventriculostomie nu pare a afecta necesitatea plasării finale a şuntului. [469]

Managementul hidrocefaliei asociate cu HSA: Rezumat şi recomandări

1. **Drenajul temporar sau permanent al LCR este recomandat la pacienţii simptomatici cu hidrocefalie cronică post HSA (Clasa I, Nivel de evidenţă B).**
2. **Ventriculostomia poate fi benefică la pacienţii cu ventriculomegalie şi status de conştienţă diminuat post SAH acută (Clasa a II-a, Nivel de evidenţă B).**

Managementul crizelor epileptice asociate cu HSA.

Riscurile şi implicaţiile crizelor epileptice asociate HSA nu sunt bine definite, iar necesitatea şi eficacitatea administrării de rutină a medicaţiei anticonvulsivante după HSA nu sunt bine stabilite. Un număr mare de episoade similare crizelor convulsive au fost asociate cu rupturile anevrismale. [200, 470] Este neclar dacă aceste episoade au o origine într-adevăr epileptică. [470, 471] Recenziile retrospective recente raportează o incidenţă scăzută a crizelor epileptice (între 6%-18%). [472-474] Alte recenzii retrospective au arătat că majoritatea crizelor epileptice precoce au apărut înaintea prezentării la spital, iar crizele apărute la pacienţii internaţi au fost rare la pacienţii la care s-au administrat anticonvulsivante în mod profilactic.[473] În alte studii, crizele tardive au apărut la aproximativ 7% dintre pacienţi. [475] De asemenea, au fost raportate crize epileptice cauzate de administrarea intraarterială de papaverină. [476] Relaţia între crizele convulsivante şi prognostic este neclară, deoarece ele au fost raportate a nu avea nici un impact asupra prognosticului [473] sau a fi asociate cu un prognostic nefavorabil [472].

Rapoarte recente indică faptul că la pacienţii cu HSA pot apărea crize nonconvulsive. Un studiu asupra unei serii de pacienţi care au fost monitorizaţi EEG în mod continuu a demonstrat că 19% dintre pacienţii stuporoşi sau comatoşi au prezentat crize

non-convulsive, în medie la 18 zile de la debutul HSA. Toți aceşti pacienți primeau profilactic medicație anticonvulsivantă şi toți au decedat. [477] Diferite studii au urmărit administrarea de rutină a profilaxiei cu anticonvulsivante în perioada perioperatorie, însă nici unul dintre acestea nu a reuşit să stabilească cu certitudine dacă aceasta este benefică. [478 – 480] Studii nerandomizate la pacienții craniotomizati au indicat că administrarea profilactică de anticonvulsivante este benefică [481 – 483], însă numărul pacienților cu HSA din aceste studii a fost foarte mic. Un studiu care a cuprins pacienți ce urmau să fie supuşi unei terapii prin embolizare/ „coil" a anevrismului a raportat lipsa crizelor periprocedural şi o rată a crizelor tardive de 3%. [484] Factorii de risc pentru crize epileptice post HSA au fost consemnați în diferite studii retrospective incluzând: anevrisme ale arterei cerebrale medii, [485, 486] hematoamele intraparenchimatoase, [481, 485, 487] AVC ischemic [488] şi istoric de hipertensiune. [201] Deşi studiile retrospective au concluzionat că terapia anticonvulsivantă profilactică nu are beneficii în HSA, 470, 478 acestea au avut un număr mic de pacienți, iar nivelul seric al anticonvulsivantelor nu a fost monitorizat de rutină. Un studiu retrospectiv care a investigat impactul folosirii profilactice a anticonvulsivantelor (fenitoin) asupra prognosticului cognitiv a arătat că încărcătura de fenitoin a fost asociată în mod independent cu un status cognitiv mai slab la 3 luni după hemoragie. [489]

Managementul crizelor epileptice: Rezumat şi recomandări

1. **Administrarea profilactică a anticonvulsivantelor ar putea fi luată în considerare în perioada imediat posthemoragică (Clasa a II-b, Nivel de evidență B).**
2. **Nu este recomandată folosirea de rutină a anticonvulsivantelor pe termen lung (Clasa III, Nivel de evidență B), însă poate fi luată în considerare la pacienții cu factori de risc cum ar fi crize epileptice prezente anterior, hematom intraparenchimatos, AVC ischemic sau anevrism al arterei cerebrale medii (Clasa a II-ab, Nivel de evidență B).**

MANAGEMENTUL HIPONATREMIEI ŞI AL SCĂDERII VOLUMULUI CIRCULANT

Hiponatremia post HSA a fost raportată ca având o incidență de 10%-30% dintre cazuri. Hiponatremia este mai frecvent întâlnită la pacienții cu scor clinic scăzut, cu anevrisme ale arterei comunicante anterioare şi hidrocefalie, putând fi un factor de risc independent pentru un prognostic nefavorabil. [401, 490-492] Studii prospective necontrolate sugerează o corelare a hiponatremiei cu natriureză excesivă şi scăderea volumului de fluide. [402, 493] Restricția de fluide a fost asociată cu o incidență crescută a deficitelor ischemice tardive, [402] iar scăderea volumului de fluide a fost asociată cu vasospasmul simptomatic. [494] În mai multe studii necontrolate, scăderea volumului de fluide a fost ameliorată prin administrarea unor cantități mari de fluide (terapie hipervolemică). [493, 495] Două trialuri randomizate controlate au evaluat abilitatea fludrocortizonului de a corecta hiponatremia şi balanța fluidelor; un studiu a arătat că fludrocortizonul a ajutat la îmbunătățirea balanței negative de sodiu însă nu a corectat scăderea volumului de fluide sau hiponatremia, [495] iar celălalt studiu a arătat scăderea necesarului de fluide şi îmbunătățirea nivelurilor de sodiu la administrarea de fludrocortizon. [496] Un studiu retrospectiv a arătat că soluția salină de 3% este eficace în corectarea hiponatremiei. [497] Rapoarte adiționale sugerează faptul că albumina 5% ar putea fi, de asemenea, eficientă. [391]

Managementul hiponatremiei: Rezumat şi recomandări

1. **Administrarea unor volume crescute de fluide hipotone şi scăderea volumului de fluide intravascular trebuie, în general, evitate în HSA (Clasa I, Nivel de evidență B).**
2. **Monitorizarea statusului volumetric la anumiți pacienți cu HSA recentă prin combinarea mai multor metode, cum sunt presiunea venoasă centrală, presiunea în artera pulmonară, balanța fluidelor şi greutatea corporală, sunt rezonabile, precum şi tratamentul scăderii volumului de fluide cu fluide izotone (Clasa a II-a, Nivel de evidență B).**
3. **Administrarea fludrocortizonului acetat şi a soluției saline hipertone este rezonabilă pentru corectarea hiponatremiei (Clasa a II-a, Nivel de evidență B).**
4. **În unele cazuri, ar putea fi rezonabilă reducerea fluidelor administrate pentru a menține un status euvolemic (Clasa a II-b, Nivel de evidență B).**

COMPLIANȚA FAȚĂ DE GHIDURILE ANTERIOARE PENTRU HSA

În 1994 a fost elaborat Ghidul pentru Managementul HSA anevrismale [3] de către un grup de lucru al AHA Stroke Council. Aceste ghiduri intenționau să pună la dispoziție o structură de bază pentru managementul pacienților şi pentru cercetare. Traducerea acestui ghid în practica clinică şi evaluarea influenței ghidului asupra tratamentului HSA sunt importante pentru furnizorii de servicii sanitare. Dacă acest ghid a redus variabilitatea tratamentului HSA sau a determinat îmbunătățirea prognosticului pacienților sunt, de asemenea, informații vitale. Recent, un studiu retrospectiv multicentric (100 de centre) a evaluat 20 de indici de complianță la ghidul din 1994. [498] Aceşti indici au fost evaluați înaintea apariției ghidului şi la 4 ani de la publicarea sa, incluzând şi 1 an pentru perioada de adoptare. Şapte dintre aceşti indici au prezentat o complianță de 100% în timpul celor 3 perioade ale studiului. Cinci dintre cei 13 indici rămaşi au fost asociați cu o rată scăzută a complianței înainte de apariția ghidului: folosirea profilactică a anticonvulsivantelor (27,7%), administrarea nimodipinei (18,5%), cliparea chirurgicală a anevrismului (59,2%), repausul la pat (57.9%) şi folosirea TCD (31,8%). Dintre aceşti 5 indici, a fost observată creşterea semnificativă a complianței în perioada de după apariția ghidului comparativ cu perioada dinainte de apariție la folosirea profilactică a anticonvulsivantelor (P=0.0002), administrarea de nimodoipină (p<0.0001) şi uzul TCD (P=0.01). Nu au existat modificări semnificative în rata clipării chirurgicale de-a lungul perioadei studiate, însă a fost observată reducerea ratei repausului la pat recomandat la internarea în spital.

REZUMAT ŞI CONCLUZII

Standardele curente de practică implică cliparea microchirurgicală sau „coilingul" endovascular în cazul anevrismelor oricând este posibil. Morbiditatea asociată tratamentului este determinată de numeroşi factori, printre care factori legați de pacient, anevrism şi factori instituționali. Prognosticul favorabil este mai probabil în cazul instituțiilor care tratează un număr mare de pacienți cu HSA, în cazul instituțiilor care oferă servicii endovasculare şi la pacienții care pot fi selectați pentru „coiling" endovascular mai curând decât la cei selectați pentru clipare. Tratamentul optim necesită disponibilitatea atât a chirurgilor cerebrovasculari experimentați, cât şi a chirurgilor endovasculari care să colaboreze în evaluarea fiecărui caz de HSA.

BIBLIOGRAFIE

1. Graf CJ, Nibbelink DW. Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: report on a randomized treatment study, 3: intracranial surgery. Stroke. 1974; 5: 557–601.
2. King JT Jr. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neuroimaging Clin N Am. 1997; 7: 659–668.
3. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. 1994; 25: 2315–2328.
4. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. Brain. 2001; 124 (pt 2): 249–278.
5. Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke NJ, Vermeulen M, van Crevel H. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1988; 19: 1250–1256.
6. Hijdra A, Braakman R, van Gijn J, Vermeulen M, van Crevel H. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: complications and outcome în a hospital population. Stroke. 1987; 18: 1061–1067.
7. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Changes în functional outcome and quality of life în patients and caregivers after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2001; 95: 957–963.
8. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1994; 25: 1342–1347.
9. Sundt TM Jr, Kobayashi S, Fode NC, Whisnant JP. Results and complications of surgical management of 809 intracranial aneurysms în 722 cases: related and unrelated to grade of patient, type of aneurysm, and

timing of surgery. J Neurosurg. 1982; 56: 753–765.
10. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest. 1992; 102 (suppl): 305S–311S.
11. Gibbons RJ, Smith S, Antman E, for the American College of Cardiology, American Heart Association. American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guidelines, part I: where do they come from? Circulation. 2003; 107: 2979–2986.
12. Gibbons RJ, Smith SC Jr, Antman E, for the American College of Cardiology, American Heart Association. American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guidelines, part II: evolutionary changes în a continuous quality improvement project. Circulation. 2003; 107: 3101–3107.
13. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology în the WHO MONICA stroke study. Stroke. 2000; 31: 1054–1061.
14. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage în Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). Stroke. 2000; 31: 1843–1850.
15. Inagawa T, Shibukawa M, Inokuchi F, Tokuda Y, Okada Y, Okada K. Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage în Izumo City, Japan, part II: management and surgical outcome. J Neurosurg. 2000; 93: 967–975.
16. Inagawa T, Takechi A, Yahara K, Saito J, Moritake K, Kobayashi S, Fujii Y, Sugimura C. Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage în Izumo City, Japan, part I: incidence and seasonal and diurnal variations. J Neurosurg. 2000; 93: 958–966.
17. Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? Surg Neurol. 1997; 47: 47–52.
18. Graves EJ. Detailed diagnoses and procedures, national hospital discharge survey, 1990. Vital Health Stat 13. 1992: 1–225.
19. Ingall T, Wiebers D. Natural history of subarachnoid hemorrhage. In: Whisnant JP, ed. Stroke: Populations, Cohorts, and Clinical Trials. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann Ltd; 1993.
20. Fridriksson S, Hillman J, Landtblom AM, Boive J. Education of referring doctors about sudden onset headache în subarachnoid hemorrhage: a prospective study. Acta Neurol Scand. 2001; 103: 238–242.
21. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, Mayer SA. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. JAMA. 2004; 291: 866–869.
22. Mayer PL, Awad IA, Todor R, Harbaugh K, Varnavas G, Lansen TA, Dickey P, Harbaugh R, Hopkins LN. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm: prevalence and correlation with outcome at four institutions. Stroke. 1996; 27: 1558–1563.
23. Mori K, Kasuga C, Nakao Y, Yamamoto T, Maeda M. Intracranial pseudoaneurysm due to rupture of a saccular aneurysm mimicking a large partially thrombosed aneurysm ("ghost aneurysm"): radiological findings and therapeutic implications în two cases. Neurosurg Rev. 2004; 27: 289–293.
24. Polmear A. Sentinel headaches în aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. Cephalalgia. 2003; 23: 935–941.
25. Toffol GJ, Swiontoniowski M. Stroke în young adults: a continuing diagnostic challenge. Postgrad Med. 1992; 91: 123–128.
26. Vannemreddy P, Nanda A, Kelley R, Baskaya MK. Delayed diagnosis of intracranial aneurysms: confounding factors în clinical presentation and the influence of misdiagnosis on outcome. South Med J. 2001; 94: 1108–1111.
27. Harmsen P, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Stroke incidence rates were unchanged, while fatality rates declined, during 1971–1987 în Göteborg, Sweden. Stroke. 1992; 23: 1410–1415.
28. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline în subarachnoid hemorrhage mortality? Stroke. 1989; 20: 718–724.
29. Truelsen T, Bonita R, Duncan J, Anderson NE, Mee E. Changes în subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality în New Zealand between 1981–1983 and 1991–1993. Stroke. 1998; 29: 2298–2303.
30. Stegmayr B, Eriksson M, Asplund K. Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes în incidence and case fatality from 1985 through 2000. Stroke. 2004; 35: 2059–2063.
31. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. Stroke. 1998; 29: 251–256.
32. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors în women: a population-based case-control study. Ann Intern Med. 1994; 121: 168–173.

33. Okamoto K, Horisawa R, Kawamura T, Asai A, Ogino M, Takagi T, Ohno Y. Menstrual and reproductive factors for subarachnoid hemorrhage risk în women: a case-control study în Nagoya, Japan. Stroke. 2001; 32: 2841–2844.
34. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages în blacks as compared with whites. N Engl J Med. 1992; 326: 733–736.
35. Ayala C, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Donehoo RS, Giles WH, Kittner SJ, Marks JS. Racial/ethnic disparities în mortality by stroke subtype în the United States, 1995–1998. Am J Epidemiol. 2001; 154: 1057–1063.
36. Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, Tamargo RJ. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2001; 49: 607–612.
37. Taylor CL, Yuan Z, Selman WR, Ratcheson RA, Rimm AA. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture în 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors. J Neurosurg. 1995; 83: 812–819.
38. Kubota M, Yamaura A, Ono J. Prevalence of risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results of a Japanese multicentre case control study for stroke. Br J Neurosurg. 2001; 15: 474–478.
39. van der Schaaf IC, Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Study design and outcome measures în studies on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2002; 33: 2043–2046.
40. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Stroke. 1996; 27: 544–549.
41. Knekt P, Reunanen A, Aho K, Heliovaara M, Rissanen A, Aromaa A, Impivaara O. Risk factors for subarachnoid hemorrhage în a longitudinal population study. J Clin Epidemiol. 1991; 44: 933–939.
42. Juvela S, Hillbom M, Numminen M, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1993; 24: 639–646.
43. Pinto AN, Canhao P, Ferro JM. Seizures at the onset of subarachnoid haemorrhage. J Neurol. 1996; 243: 161–164.
44. Nanda A, Vannemreddy PS, Polin RS, Willis BK. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysis of prognostic indicators. Neurosurgery. 2000; 46: 1063–1067.
45. Oyesiku NM, Colohan AR, Barrow DL, Reisner A. Cocaine-induced aneurysmal rupture: an emergent negative factor în the natural history of intracranial aneurysms? Neurosurgery. 1993; 32: 518–525.
46. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med. 2000; 343: 1826–1832.
47. Adams HP Jr, Putman SF, Kassell NF, Torner JC. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol. 1984; 41: 1033–1035.
48. Qureshi AI, Suarez JI, Parekh PD, Sung G, Geocadin R, Bhardwaj A, Tamargo RJ, Ulatowski JA. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. Neurosurgery. 1998; 43: 22–26.
49. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. Stroke. 2000; 31: 392–397.
50. Ellamushi HE, Grieve JP, Jager HR, Kitchen ND. Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms. J Neurosurg. 2001; 94: 728–732.
51. Inagawa T. Seasonal variation în the incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage în hospital- and community-based studies. J Neurosurg. 2002; 96: 497–509.
52. Gallerani M, Portaluppi F, Maida G, Chieregato A, Calzolari F, Trapella G, Manfredini R. Circadian and circannual rhythmicity în the occurrence of subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1996; 27: 1793–1797.
53. Oyoshi T, Nakayama M, Kuratsu J. Relationship between aneurysmal subarachnoid hemorrhage and climatic conditions în the subtropical region, Amami-Oshima, în Japan. Neurol Med Chir (Tokyo). 1999; 39: 585–590.
54. Buxton N, Liu C, Dasic D, Moody P, Hope DT. Relationship of aneurysmal subarachnoid hemorrhage to changes în atmospheric pressure: results of a prospective study. J Neurosurg. 2001; 95: 391–392.
55. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risks of surgical intervention: International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. N Engl J Med. 1998; 339: 1725–1733.
56. Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1966; 25: 321–368.
57. Yasui N, Magarisawa S, Suzuki A, Nishimura H, Okudera T, Abe T. Subarachnoid hemorrhage caused by previously diagnosed, previously unruptured intracranial aneurysms: a retrospective analysis of 25 cases. Neurosurgery. 1996; 39: 1096–1100.
58. Ferguson GG, Peerless SJ, Drake CG. Natural history of intracranial aneurysms. N Engl J Med. 1981; 305: 99.
59. Hsiang JN, Liang EY, Lam JM, Zhu XL, Poon WS. The role of

computed tomographic angiography în the diagnosis of intracranial aneurysms and emergent aneurysm clipping. Neurosurgery. 1996; 38: 481–487.
60. Vieco PT, Morin EE 3rd, Gross CE. CT angiography în the examination of patients with aneurysm clips. AJNR Am J Neuroradiol. 1996; 17: 455–457.
61. Ruggieri PM, Poulos N, Masaryk TJ, Ross JS, Obuchowski NA, Awad IA, Braun WE, Nally J, Lewin JS, Modic MT. Occult intracranial aneurysms în polycystic kidney disease: screening with MR angiography. Radiology. 1994; 191: 33–39.
62. Black WC. Intracranial aneurysm în adult polycystic kidney disease: is screening with MR angiography indicated? Radiology. 1994; 191: 18–20.
63. Lozano AM, Leblanc R. Cerebral aneurysms and polycystic kidney disease: a critical review. Can J Neurol Sci. 1992; 19: 222–227.
64. Fehlings MG, Gentili F. The association between polycystic kidney disease and cerebral aneurysms. Can J Neurol Sci. 1991; 18: 505–509.
65. Gabow PA, Schrier RW. Pathophysiology of adult polycystic kidney disease. Adv Nephrol Necker Hosp. 1989; 18: 19–32.
66. Kato T, Hattori H, Yorifuji T, Tashiro Y, Nakahata T. Intracranial aneurysms în Ehlers-Danlos syndrome type IV în early childhood. Pediatr Neurol. 2001; 25: 336–339.
67. Schievink WI. Genetics and aneurysm formation. Neurosurg Clin N Am. 1998; 9: 485–495.
68. de Paepe A, van Landegem W, de Keyser F, de Reuck J. Association of multiple intracranial aneurysms and collagen type III deficiency. Clin Neurol Neurosurg. 1988; 90: 53–56.
69. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. Familial intracranial aneurysms. Stroke. 2004; 35: e59–60.
70. Wills S, Ronkainen A, van der Voet M, Kuivaniemi H, Helin K, Leinonen E, Frosen J, Niemela M, Jaaskelainen J, Hernesniemi J, Tromp G. Familial intracranial aneurysms: an analysis of 346 multiplex Finnish families. Stroke. 2003; 34: 1370–1374.
71. Kasuya H, Onda H, Takeshita M, Hori T, Takakura K. Clinical features of intracranial aneurysms în siblings. Neurosurgery. 2000; 46: 1301–1305; discussion 1305–1306.
72. Stehbens WE. Familial intracranial aneurysms: an autopsy study. Neurosurgery. 1998; 43: 1258–1259.
73. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Ramos LM. Initial and follow-up screening for aneurysms în families with familial subarachnoid hemorrhage. Neurology. 1998; 51: 1125–1130.
74. Huang TY, Lin CL, Chang CZ, Howng SL. Familial intracranial aneurysms. Kaohsiung J Med Sci. 1998; 14: 242–246.
75. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. Neurosurgery. 1997; 40: 651–662.
76. Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryynanen M, Puranen M, Kuivaniemi H. A ten percent prevalence of asymptomatic familial intracranial aneurysms: preliminary report on 110 magnetic resonance angiography studies în members of 21 Finnish familial intracranial aneurysm families. Neurosurgery. 1994; 35: 208–212.
77. Alberts MJ, Quinones A, Graffagnino C, Friedman A, Roses AD. Risk of intracranial aneurysms în families with subarachnoid hemorrhage. Can J Neurol Sci. 1995; 22: 121–125.
78. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Narva EV, Salmi K, Torppa J. Epidemiology of subarachnoid hemorrhage în Finland from 1983 to 1985. Stroke. 1991; 22: 848–853.
79. Asari S, Ohmoto T. Natural history and risk factors of unruptured cerebral aneurysms. Clin Neurol Neurosurg. 1993; 95: 205–214.
80. Juvela S, Porras M, Heiskanen O. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. J Neurosurg. 1993; 79: 174–182.
81. Winn HR, Almaani WS, Berga SL, Jane JA, Richardson AE. The long-term outcome în patients with multiple aneurysms: incidence of late hemorrhage and implications for treatment of incidental aneurysms. J Neurosurg. 1983; 59: 642–651.
82. Dorsch NW, Young N, Kingston RJ, Compton JS. Early experience with spiral CT în the diagnosis of intracranial aneurysms. Neurosurgery. 1995; 36: 230–236.
83. Vieco PT, Shuman WP, Alsofrom GF, Gross CE. Detection of circle of Willis aneurysms în patients with acute subarachnoid hemorrhage: a comparison of CT angiography and digital subtraction angiography. AJR Am J Roentgenol. 1995; 165: 425–430.
84. King JT Jr, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. J Neurosurg. 1994; 81: 837–842.
85. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. Stroke. 1998; 29: 359–362.
86. Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N. Asymptomatic familial cerebral aneurysms. Neurosurgery. 1998; 43: 776–781.
87. Raaymakers TW. Aneurysms în relatives of patients with

subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors: MARS Study Group: Magnetic Resonance Angiography în Relatives of Patients With Subarachnoid Hemorrhage. Neurology. 1999; 53: 982–988.
88. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw CJ, Shukla R, Gebel J, Fontaine R, Broderick J. Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. Stroke. 2002; 33: 1321–1326.
89. Zhang B, Dhillon S, Geary I, Howell WM, Iannotti F, Day IN, Ye S. Polymorphisms în matrix metalloproteinase-1, -3, -9, and -12 genes în relation to subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2001; 32: 2198–2202.
90. Rinne JK, Hernesniemi JA. De novo aneurysms: special multiple intracranial aneurysms. Neurosurgery. 1993; 33: 981–985.
91. Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. Surg Neurol. 1990; 34: 361–365.
92. Zacks DJ, Russell DB, Miller JD. Fortuitously discovered intracranial aneurysms. Arch Neurol. 1980; 37: 39–41.
93. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. J Neurosurg. 1999; 91: 396–401.
94. Miller CA, Hill SA, Hunt WE. "De novo" aneurysms: a clinical review. Surg Neurol. 1985; 24: 173–180.
95. Peterson EW, Cardoso ER. The blood-brain barrier following experimental subarachnoid hemorrhage, part 2: response to mercuric chloride infusion. J Neurosurg. 1983; 58: 345–351.
96. Hasan D, Tanghe HL. Distribution of cisternal blood în patients with acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. Ann Neurol. 1992; 31: 374–378.
97. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI, for the Hemorrhagic Stroke Project Investigators. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage în the young are modifiable. Stroke. 2003; 34: 1375–1381.
98. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 2: short-term reductions în blood pressure: overview of randomised drug trials în their epidemiological context. Lancet. 1990; 335: 827–838.
99. Klag MJ, Whelton PK, Seidler AJ. Decline în US stroke mortality: demographic trends and antihypertensive treatment. Stroke. 1989; 20: 14–21.
100. Cooper R, Sempos C, Hsieh SC, Kovar MG. Slowdown în the decline of stroke mortality în the United States, 1978–1986. Stroke. 1990; 21: 1274–1279.
101. Broderick JP, Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Bergstralh EJ. Incidence rates of stroke în the eighties: the end of the decline în stroke? Stroke. 1989; 20: 577–582.
102. Cross DT 3rd, Tirschwell DL, Clark MA, Tuden D, Derdeyn CP, Moran CJ, Dacey RG Jr. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume în 18 states. J Neurosurg. 2003; 99: 810–817.
103. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1992; 23: 1242–1249.
104. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Smoking cessation and decreased risk of stroke în women. JAMA. 1993; 269: 232–236.
105. Magnetic Resonance Angiography în Relatives of Patients With Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms în first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 1999; 341: 1344–1350.
106. Crawley F, Clifton A, Brown MM. Should we screen for familial intracranial aneurysm? Stroke. 1999; 30: 312–316.
107. Yoshimoto Y, Wakai S. Cost-effectiveness analysis of screening for asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms: a mathematical model. Stroke. 1999; 30: 1621–1627.
108. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. Stroke. 1986; 17: 831–835.
109. Gouliamos A, Gotsis E, Vlahos L, Samara C, Kapsalaki E, Rologis D, Kapsalakis Z, Papavasiliou C. Magnetic resonance angiography compared to intra-arterial digital subtraction angiography în patients with subarachnoid haemorrhage. Neuroradiology. 1992; 35: 46–49.
110. Jager HR, Mansmann U, Hausmann O, Partzsch U, Moseley IF, Taylor WJ. MRA versus digital subtraction angiography în acute subarachnoid haemorrhage: a blinded multireader study of prospectively recruited patients. Neuroradiology. 2000; 42: 313–326.
111. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. Brain. 2000; 123 (pt 2): 205–221.

112. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Stroke. 1997; 28: 660–664.
113. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC Jr, Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke. 2000; 31: 2742–2750.
114. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. Neurology. 1998; 50: 1413–1418.
115. Mount LA. Practical Applications. Philadelphia, Pa: Lippincott; 1969.
116. Schievink WI, Wijdicks EF, Piepgras DG, Chu CP, O'Fallon WM, Whisnant JP. The poor prognosis of ruptured intracranial aneurysms of the posterior circulation. J Neurosurg. 1995; 82: 791–795.
117. Johnston SC. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. Stroke. 2000; 31: 111–117.
118. Berman MF, Solomon RA, Mayer SA, Johnston SC, Yung PP. Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms. Stroke. 2003; 34: 2200–2207.
119. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. Neurology. 1999; 52: 1799–1805.
120. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, McDermott MW, Applebury CB, Farley TL, Gress DR. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. Ann Neurol. 2000; 48: 11–19.
121. Sehba FA, Bederson JB. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. Neurol Res. 2006; 28: 381–398.
122. Bederson JB, Germano IM, Guarino L. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure în a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage în the rat. Stroke. 1995; 26: 1086–1091.
123. Bederson JB, Levy AL, Ding WH, Kahn R, DiPerna CA, Jenkins AL 3rd, Vallabhajosyula P. Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1998; 42: 352–360.
124. Kamiya K, Kuyama H, Symon L. An experimental study of the acute stage of subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1983; 59: 917–924.
125. Prunell GF, Mathiesen T, Svendgaard NA. Experimental subarachnoid hemorrhage: cerebral blood flow and brain metabolism during the acute phase în three different models în the rat. Neurosurgery. 2004; 54: 426–436.
126. Sehba FA, Ding WH, Chereshnev I, Bederson JB. Effects of S-nitrosoglutathione on acute vasoconstriction and glutamate release after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1999; 30: 1955–1961.
127. Nornes H. The role of intracranial pressure în the arrest of hemorrhage în patients with ruptured intracranial aneurysm. J Neurosurg. 1973; 39: 226–234.
128. Nornes H. Cerebral arterial flow dynamics during aneurysm haemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 1978; 41: 39–48.
129. Sehba FA, Schwartz AY, Chereshnev I, Bederson JB. Acute decrease în cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2000; 20: 604–611.
130. Jackowski A, Crockard A, Burnstock G, Russell RR, Kristek F. The time course of intracranial pathophysiological changes following experimental subarachnoid haemorrhage în the rat. J Cereb Blood Flow Metab. 1990; 10: 835–849.
131. Takahashi S. Correlation of vasospasm and intracranial metabolism under experimental subarachnoid hemorrhage, part 1: în reference with the acid-base-balance of cerebral blood and cerebrospinal fluid [in Japanese]. No To Shinkei. 1978; 30: 777–787.
132. Sehba FA, Mostafa G, Friedrich V Jr, Bederson JB. Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2005; 102: 1094–1100.
133. Sehba FA, Mostafa G, Knopman J, Friedrich V Jr, Bederson JB. Acute alterations în microvascular basal lamina after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2004; 101: 633–640.
134. Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: based on 6368 cases în the cooperative study. J Neurosurg. 1966; 25: 219–239.
135. van Crevel H. Pitfalls în the diagnosis of rebleeding from intracranial aneurysm. Clin Neurol Neurosurg. 1980; 82: 1–9.
136. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. Neurosurgery. 1983; 13: 479–481.
137. Richardson AE, Jane JA, Yashon D. Prognostic factors în the untreated course of posterior

communicating aneurysms. Arch Neurol. 1966; 14: 172–176.
138. Henderson WG, Torner JC, Nibbelink DW. Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: report on a randomized treatment study, IV-B: regulated bed rest: statistical evaluation. Stroke. 1977; 8: 579–589.
139. Winn HR, Richardson AE, Jane JA. The long-term prognosis în untreated cerebral aneurysms, I: the incidence of late hemorrhage în cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients. Ann Neurol. 1977; 1: 358–370.
140. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. J Neurosurg. 2002; 97: 771–778.
141. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. Stroke. 2001; 32: 1176–1180.
142. Laidlaw JD, Siu KH. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcome after treatment with urgent surgery. Neurosurgery. 2003; 53: 1275–1280.
143. Wijdicks EF, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, van Gijn J. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clin Neurol Neurosurg. 1990; 92: 111–117.
144. Torner JC, Kassell NF, Wallace RB, Adams HP Jr. Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival în aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm Study. Neurosurgery. 1981; 9: 506–513.
145. Vermeulen M, Lindsay KW, Murray GD, Cheah F, Hijdra A, Muizelaar JP, Schannong M, Teasdale GM, van Crevel H, van Gijn J. Antifibrinolytic treatment în subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 1984; 311: 432–437.
146. Pare L, Delfino R, Leblanc R. The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. J Neurosurg. 1992; 76: 422–427.
147. Juvela S. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. Surg Neurol. 1989; 32: 323–326.
148. McIver JI, Friedman JA, Wijdicks EF, Piepgras DG, Pichelmann MA, Toussaint LG 3rd, McClelland RL, Nichols DA, Atkinson JL. Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2002; 97: 1042–1044.
149. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. Neurosurgery. 2004; 54: 566–575.
150. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. Neurocrit Care. 2005; 2: 110–118.
151. Saveland H, Hillman J, Brandt L, Edner G, Jakobsson KE, Algers G. Overall outcome în aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective study from neurosurgical units în Sweden during a 1-year period. J Neurosurg. 1992; 76: 729–734.
152. Badjatia N, O'Donnell J, Baker JR, Huang D, Ayata C, Greer DM, Carter BS, Ogilvy CS, McDonald CT. Achieving normothermia în patients with febrile subarachnoid hemorrhage: feasibility and safety of a novel intravascular cooling catheter. Neurocrit Care. 2004; 1: 145–156.
153. Boet R, Chan MT, Poon WS, Wong GK, Wong HT, Gin T. Intravenous magnesium sulfate to improve outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: interim report from a pilot study. Acta Neurochir Suppl. 2005; 95: 263–264.
154. Chieregato A, Fainardi E, Morselli-Labate AM, Antonelli V, Compagnone C, Targa L, Kraus J, Servadei F. Factors associated with neurological outcome and lesion progression în traumatic subarachnoid hemorrhage patients. Neurosurgery. 2005; 56: 671–680.
155. Collignon FP, Friedman JA, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JI, Toussaint LG 3rd, McClelland RL. Serum magnesium levels as related to symptomatic vasospasm and outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2004; 1: 441–448.
156. Coyne TJ, Montanera WJ, Macdonald RL, Wallace MC. Percutaneous transluminal angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Can J Surg. 1994; 37: 391–396.
157. Egge A, Waterloo K, Sjoholm H, Ingebrigtsen T, Forsdahl S, Jacobsen EA, Romner B. Outcome 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation between cognitive performance and neuroimaging. Acta Neurol Scand. 2005; 112: 76–80.
158. Juvela S, Siironen J. D-dimer as an independent predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2006; 37: 1451–1456.
159. Kato Y, Sano H, Dong PT, Panji N, Itezawa Y, Hayashi J, Kanno T. The effect of clipping

and coiling în acute severe subarachnoid hemorrhage after International Subarachnoid Aneurysmal Trial (ISAT) results. Minim Invasive Neurosurg. 2005; 48: 224–227.
160. Klimo P Jr, Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2004; 100: 215–224.
161. Kusumi M, Yamada M, Kitahara T, Endo M, Kan S, Iida H, Sagiuchi T, Fujii K. Rerupture of cerebral aneurysms during angiography: a retrospective study of 13 patients with subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 2005; 147: 831–837.
162. Lang EW, Diehl RR, Mehdorn HM. Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity. Crit Care Med. 2001; 29: 158–163.
163. Okten AI, Gezercan Y, Ergun R. Traumatic subarachnoid hemorrhage: a prospective study of 58 cases [in Turkish]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2006; 12: 107–114.
164. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, Yahia AM, Tamargo RJ, Ulatowski JA. Early predictors of outcome în patients receiving hypervolemic and hypertensive therapy for symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2000; 28: 824–829.
165. Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, Lane K, Straw RN, Ulatowski JA. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2000; 28: 984–990.
166. Reinprecht A, Czech T, Asenbaum S, Podreka I, Schmidbauer M. Low cerebrovascular reserve capacity în long-term follow-up after subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol. 2005; 64: 116–120.
167. Rosen D, Novakovic R, Goldenberg FD, Huo D, Baldwin ME, Frank JI, Rosengart AJ, Macdonald RL. Racial differences în demographics, acute complications, and outcomes în patients with subarachnoid hemorrhage: a large patient series. J Neurosurg. 2005; 103: 18–24.
168. Rothoerl RD, Axmann C, Pina AL, Woertgen C, Brawanski A. Possible role of the C-reactive protein and white blood cell count în the pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol. 2006; 18: 68–72.
169. Sadamitsu D, Kuroda Y, Nagamitsu T, Tsuruta R, Inoue T, Ueda T, Nakashima K, Ito H, Maekawa T. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of nitric oxide metabolites în postoperative patients with subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2001; 29: 77–79.
170. Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, Benndorf G, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism în subarachnoid hemorrhage patients? Crit Care Med. 2002; 30: 1062–1070.
171. Satoh A, Nakamura H, Kobayashi S, Miyata A, Matsutani M. Management of severe subarachnoid hemorrhage: significance of assessment of both neurological and systemic insults at acute stage. Acta Neurochir Suppl. 2005; 94: 59–63.
172. Schuiling WJ, de Weerd AW, Dennesen PJ, Algra A, Rinkel GJ. The simplified acute physiology score to predict outcome în patients with subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2005; 57: 230–236.
173. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 2006; 354: 387–396.
174. Toussaint LG 3rd, Friedman JA, Wijdicks EF, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JI, McClelland RL, Nichols DA, Meyer FB, Atkinson JL. Survival of cardiac arrest after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2005; 57: 25–31.
175. Weiss N, Sanchez-Pena P, Roche S, Beaudeux JL, Colonne C, Coriat P, Puybasset L. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. Anesthesiology. 2006; 104: 658–666.
176. Wong GK, Chan MT, Boet R, Poon WS, Gin T. Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized pilot study. J Neurosurg Anesthesiol. 2006; 18: 142–148.
177. Jennett B. Predicting outcome after head injury. J R Coll Physicians Lond. 1975; 9: 231–237.
178. Jennett B, Teasdale G, Knill-Jones R. Prognosis after severe head injury. Ciba Found Symp. 1975: 309–324.
179. Vilkki J, Holst P, Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Social outcome related to cognitive performance and computed tomographic findings after surgery for a ruptured intracranial aneurysm. Neurosurgery. 1990; 26: 579–584.
180. Vilkki J, Holst P, Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Cognitive deficits related to computed tomographic findings after surgery for a ruptured intracranial aneurysm. Neurosurgery. 1989; 25: 166–172.
181. Sonesson B, Ljunggren B, Saveland H, Brandt L. Cognition

and adjustment after late and early operation for ruptured aneurysm. Neurosurgery. 1987; 21: 279–287.
182. Ropper AH, Zervas NT. Outcome 1 year after SAH from cerebral aneurysm: management morbidity, mortality, and functional status în 112 consecutive good-risk patients. J Neurosurg. 1984; 60: 909–915.
183. Ljunggren B, Sonesson B, Saveland H, Brandt L. Cognitive impairment and adjustment în patients without neurological deficits after aneurysmal SAH and early operation. J Neurosurg. 1985; 62: 673–679.
184. Romner B, Sonesson B, Ljunggren B, Brandt L, Saveland H, Holtas S. Late magnetic resonance imaging related to neurobehavioral functioning after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1989; 25: 390–396.
185. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P, for the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling în 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet. 2005; 366: 809–817.
186. Rankin J. Cerebral vascular accidents în patients over the age of 60, II: prognosis. Scott Med J. 1957; 2: 200–215.
187. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs în subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. Acta Neurol Scand. 1991; 84: 277–281.
188. Weir B. Antifibrinolytics în subarachnoid hemorrhage: do they have a role? No. Arch Neurol. 1987; 44: 116–118.
189. Schievink WI. Intracranial aneurysms. N Engl J Med. 1997; 336: 28–40.
190. Yano K, Reed DM, MacLean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke în the Honolulu Heart Program. Stroke. 1989; 20: 1460–1465.
191. Fontanarosa PB. Recognition of subarachnoid hemorrhage. Ann Emerg Med. 1989; 18: 1199–1205.
192. Kassell NF, Kongable GL, Torner JC, Adams HP Jr, Mazuz H. Delay în referral of patients with ruptured aneurysms to neurosurgical attention. Stroke. 1985; 16: 587–590.
193. Mayberg MR. Warning leaks and subarachnoid hemorrhage. West J Med. 1990; 153: 549–550.
194. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage în the emergency department. Emerg Med Clin North Am. 2003; 21: 73–87.
195. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2005; 2: 99–109.
196. Jakobsson KE, Saveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L. Warning leak and management outcome în aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1996; 85: 995–999.
197. Hauerberg J, Andersen BB, Eskesen V, Rosenorn J, Schmidt K. Importance of the recognition of a warning leak as a sign of a ruptured intracranial aneurysm. Acta Neurol Scand. 1991; 83: 61–64.
198. Juvela S. Minor leak before rupture of an intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. Neurosurgery. 1992; 30: 7–11.
199. Leblanc R. The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1987; 66: 35–39.
200. 200. Sundaram MB, Chow F. Seizures associated with spontaneous subarachnoid hemorrhage. Can J Neurol Sci. 1986; 13: 229–231.
201. Ohman J. Hypertension as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. Neurosurgery. 1990; 27: 578–581.[CrossRef][Medline] [Order article via Infotrieve]
202. Vale FL, Bradley EL, Fisher WS 3rd. The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. J Neurosurg. 1997; 86: 462–466.
203. Morgenstern LB, Luna-Gonzales H, Huber JC Jr, Wong SS, Uthman MO, Gurian JH, Castillo PR, Shaw SG, Frankowski RF, Grotta JC. Worst headache and subarachnoid hemorrhage: prospective, modern computed tomography and spinal fluid analysis. Ann Emerg Med. 1998; 32 (pt 1): 297–304.
204. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 58: 357–359.
205. Sidman R, Connolly E, Lemke T. Subarachnoid hemorrhage diagnosis: lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal. Acad Emerg Med. 1996; 3: 827–831.
206. Sames TA, Storrow AB, Finkelstein JA, Magoon MR. Sensitivity of new-generation computed tomography în subarachnoid hemorrhage. Acad Emerg Med. 1996; 3: 16–20.
207. Tomasello F, d'Avella D, de Divitiis O. Does lamina terminalis fenestration reduce the incidence of chronic hydrocephalus

after subarachnoid hemorrhage? Neurosurgery. 1999; 45: 827–831.
208. van Gijn J, van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. Neuroradiology. 1982; 23: 153–156.
209. Wood MJ, Dimeski G, Nowitzke AM. CSF spectrophotometry în the diagnosis and exclusion of spontaneous subarachnoid haemorrhage. J Clin Neurosci. 2005; 12: 142–146.
210. Shah KH, Edlow JA. Distinguishing traumatic lumbar puncture from true subarachnoid hemorrhage. J Emerg Med. 2002; 23: 67–74.
211. UK National External Quality Assessment Scheme for Immunochemistry Working Group. National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin în suspected subarachnoid haemorrhage. Ann Clin Biochem. 2003; 40 (pt 5): 481–488.
212. Wijdicks EF, Kerkhoff H, van Gijn J. Long-term follow-up of 71 patients with thunderclap headache mimicking subarachnoid haemorrhage. Lancet. 1988; 2: 68–70.
213. Markus HS. A prospective follow up of thunderclap headache mimicking subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991; 54: 1117–1118.
214. Wiesmann M, Mayer TE, Yousry I, Medele R, Hamann GF, Bruckmann H. Detection of hyperacute subarachnoid hemorrhage of the brain by using magnetic resonance imaging. J Neurosurg. 2002; 96: 684–689.
215. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, Paley MN, Jellinek DA, Powell T, Romanowski C, Hodgson T, Griffiths PD. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 70: 205–211.
216. Yuan MK, Lai PH, Chen JY, Hsu SS, Liang HL, Yeh LR, Chen CK, Wu MT, Pan HB, Yang CF. Detection of subarachnoid hemorrhage at acute and subacute/chronic stages: comparison of four magnetic resonance imaging pulse sequences and computed tomography. J Chin Med Assoc. 2005; 68: 131–137.
217. van Gijn J, van Dongen KJ. Computed tomography în the diagnosis of subarachnoid haemorrhage and ruptured aneurysm. Clin Neurol Neurosurg. 1980; 82: 11–24.
218. van Gijn J, van Dongen KJ. Computerized tomography în subarachnoid hemorrhage: difference between patients with and without an aneurysm on angiography. Neurology. 1980; 30: 538–539.
219. Huston J 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO, Weaver AL. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. AJNR Am J Neuroradiol. 1994; 15: 1607–1614.
220. Schuierer G, Huk WJ, Laub G. Magnetic resonance angiography of intracranial aneurysms: comparison with intra-arterial digital subtraction angiography. Neuroradiology. 1992; 35: 50–54.
221. Anzalone N, Triulzi F, Scotti G. Acute subarachnoid haemorrhage: 3D time-of-flight MR angiography versus intra-arterial digital angiography. Neuroradiology. 1995; 37: 257–261.
222. Horikoshi T, Fukamachi A, Nishi H, Fukasawa I. Detection of intracranial aneurysms by three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. Neuroradiology. 1994; 36: 203–207.
223. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of intracranial aneurysms. Neuroimaging Clin N Am. 1997; 7: 709–720.
224. Wilcock D, Jaspan T, Holland I, Cherryman G, Worthington B. Comparison of magnetic resonance angiography with conventional angiography în the detection of intracranial aneurysms în patients presenting with subarachnoid haemorrhage. Clin Radiol. 1996; 51: 330–334.
225. Vieco PT. CT angiography of the intracranial circulation. Neuroimaging Clin N Am. 1998; 8: 577–592.
226. Korogi Y, Takahashi M, Katada K, Ogura Y, Hasuo K, Ochi M, Utsunomiya H, Abe T, Imakita S. Intracranial aneurysms: detection with three-dimensional CT angiography with volume rendering: comparison with conventional angiographic and surgical findings. Radiology. 1999; 211: 497–506.
227. Hope JK, Wilson JL, Thomson FJ. Three-dimensional CT angiography în the detection and characterization of intracranial berry aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 1996; 17: 439–445.
228. Alberico RA, Patel M, Casey S, Jacobs B, Maguire W, Decker R. Evaluation of the circle of Willis with three-dimensional CT angiography în patients with suspected intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 1995; 16: 1571–1578.
229. Liang EY, Chan M, Hsiang JH, Walkden SB, Poon WS, Lam WW, Metreweli C. Detection and assessment of intracranial aneurysms: value of CT angiography with shaded-surface display. AJR Am J Roentgenol. 1995; 165: 1497–1502.
230. Ogawa T, Okudera T, Noguchi K, Sasaki N, Inugami A, Uemura K, Yasui N. Cerebral aneurysms: evaluation with three-dimensional CT angiography. AJNR

Am J Neuroradiol. 1996; 17: 447–454.
231. Wilms G, Guffens M, Gryspeerdt S, Bosmans H, Maaly M, Boulanger T, Van Hoe L, Marchal G, Baert A. Spiral CT of intracranial aneurysms: correlation with digital subtraction and magnetic resonance angiography. Neuroradiology. 1996; 38 (suppl 1): S20–S25.
232. Velthuis BK, Rinkel GJ, Ramos LM, Witkamp TD, Berkelbach van der Sprenkel JW, Vandertop WP, van Leeuwen MS. Subarachnoid hemorrhage: aneurysm detection and preoperative evaluation with CT angiography. Radiology. 1998; 208: 423–430.
233. Velthuis BK, Van Leeuwen MS, Witkamp TD, Ramos LM, Berkelbach van Der Sprenkel JW, Rinkel GJ. Computerized tomography angiography în patients with subarachnoid hemorrhage: from aneurysm detection to treatment without conventional angiography. J Neurosurg. 1999; 91: 761–767.
234. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Findlay JM. CT angiography for the detection of cerebral vasospasm în patients with acute subarachnoid hemorrhage. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21: 1011–1015.
235. Matsumoto M, Sato M, Nakano M, Endo Y, Watanabe Y, Sasaki T, Suzuki K, Kodama N. Three-dimensional computerized tomography angiography-guided surgery of acutely ruptured cerebral aneurysms. J Neurosurg. 2001; 94: 718–727.
236. Cioffi F, Pasqualin A, Cavazzani P, Da Pian R. Subarachnoid haemorrhage of unknown origin: clinical and tomographical aspects. Acta Neurochir (Wien). 1989; 97: 31–39.
237. Forster DM, Steiner L, Hakanson S, Bergvall U. The value of repeat pan-angiography în cases of unexplained subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1978; 48: 712–716.
238. Gilbert JW, Lee C, Young B. Repeat cerebral pan-angiography în subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. Surg Neurol. 1990; 33: 19–21.
239. Oshiro EM, Walter KA, Piantadosi S, Witham TF, Tamargo RJ. A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales în a clinical series. Neurosurgery. 1997; 41: 140–147.
240. Kassell NF, Torner JC, Adams HP Jr. Antifibrinolytic therapy în the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. J Neurosurg. 1984; 61: 225–230.
241. Kassell NF, Boarini DJ, Adams HP Jr, Sahs AL, Graf CJ, Torner JC, Gerk MK. Overall management of ruptured aneurysm: comparison of early and late operation. Neurosurgery. 1981; 9: 120–128.
242. Adams HP Jr, Nibbelink DW, Torner JC, Sahs AL. Antifibrinolytic therapy în patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm Study. Arch Neurol. 1981; 38: 25–29.
243. Nishioka H, Torner JC, Graf CJ, Kassell NF, Sahs AL, Goettler LC. Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: a long-term prognostic study, II: ruptured intracranial aneurysms managed conservatively. Arch Neurol. 1984; 41: 1142–1146.
244. Nishioka H, Torner JC, Graf CJ, Kassell NF, Sahs AL, Goettler LC. Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: a long-term prognostic study, III: subarachnoid hemorrhage of undetermined etiology. Arch Neurol. 1984; 41: 1147–1151.
245. Stornelli SA, French JD. Subarachnoid hemorrhage: factors în prognosis and management. J Neurosurg. 1964; 21: 769–780.
246. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding în spontaneous subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1996; 84: 35–42.
247. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol. 2005; 62: 410–416.
248. Rose JC, Mayer SA. Optimizing blood pressure în neurological emergencies. Neurocrit Care. 2004; 1: 287–299.
249. Tsementzis SA, Hitchcock ER, Meyer CH. Benefits and risks of antifibrinolytic therapy în the management of ruptured intracranial aneurysms: a double-blind placebo-controlled study. Acta Neurochir (Wien). 1990; 102: 1–10.
250. Pinna G, Pasqualin A, Vivenza C, Da Pian R. Rebleeding, ischaemia and hydrocephalus following anti-fibrinolytic treatment for ruptured cerebral aneurysms: a retrospective clinical study. Acta Neurochir (Wien). 1988; 93: 77–87.
251. Wijdicks EF, Hasan D, Lindsay KW, Brouwers PJ, Hatfield R, Murray GD, van Gijn J, Vermeulen M. Short-term tranexamic acid treatment în aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1989; 20: 1674–1679.
252. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach, part 2:

preliminary clinical experience. J Neurosurg. 1991; 75: 8–14.
253. Bardach NS, Zhao S, Gress DR, Lawton MT, Johnston SC. Association between subarachnoid hemorrhage outcomes and number of cases treated at California hospitals. Stroke. 2002; 33: 1851–1856.
254. Raftopoulos C, Goffette P, Vaz G, Ramzi N, Scholtes JL, Wittebole X, Mathurin P. Surgical clipping may lead to better results than coil embolization: results from a series of 101 consecutive unruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery. 2003; 52: 1280–1287.
255. Raftopoulos C, Mathurin P, Boscherini D, Billa RF, Van Boven M, Hantson P. Prospective analysis of aneurysm treatment în a series of 103 consecutive patients when endovascular embolization is considered the first option. J Neurosurg. 2000; 93: 175–182.
256. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. Stroke. 1999; 30: 470–476.
257. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC, for the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet. 2003; 362: 103–110.
258. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R, for the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling în 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. Lancet. 2002; 360: 1267–1274.
259. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms: a prospective randomized study. Stroke. 2000; 31: 2369–2377.
260. Byrne JV. Long-term outcomes of Guglielmi detachable coil packing for acutely ruptured cerebral aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 1999; 20: 1184.
261. Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A, Moret J. Intracranial berry aneurysms: angiographic and clinical results after endovascular treatment. Radiology. 1998; 206: 499–510.
262. Uda K, Goto K, Ogata N, Izumi N, Nagata S, Matsuno H. Embolization of cerebral aneurysms using Guglielmi detachable coils: problems and treatment plans în the acute stage after subarachnoid hemorrhage and long-term efficiency. Neurol Med Chir (Tokyo). 1998; 38: 143–152.
263. Graves VB, Strother CM, Duff TA, Perl J 2nd. Early treatment of ruptured aneurysms with Guglielmi detachable coils: effect on subsequent bleeding. Neurosurgery. 1995; 37: 640–647.
264. Casasco AE, Aymard A, Gobin YP, Houdart E, Rogopoulos A, George B, Hodes JE, Cophignon J, Merland JJ. Selective endovascular treatment of 71 intracranial aneurysms with platinum coils. J Neurosurg. 1993; 79: 3–10.
265. Sluzewski M, van Rooij WJ. Early rebleeding after coiling of ruptured cerebral aneurysms: incidence, morbidity, and risk factors. AJNR Am J Neuroradiol. 2005; 26: 1739–1743.
266. CARAT Investigators. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. Stroke. 2006; 37: 1437–1442.
267. Bavinzski G, Killer M, Gruber A, Reinprecht A, Gross CE, Richling B. Treatment of basilar artery bifurcation aneurysms by using Guglielmi detachable coils: a 6-year experience. J Neurosurg. 1999; 90: 843–852.
268. Eskridge JM, Song JK. Endovascular embolization of 150 basilar tip aneurysms with Guglielmi detachable coils: results of the Food and Drug Administration multicenter clinical trial. J Neurosurg. 1998; 89: 81–86.
269. Lempert TE, Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, Meyers PM, Dowd CF, Higashida RT. Endovascular treatment of ruptured posterior circulation cerebral aneurysms: clinical and angiographic outcomes. Stroke. 2000; 31: 100–110.
270. Gruber DP, Zimmerman GA, Tomsick TA, van Loveren HR, Link MJ, Tew JM Jr. A comparison between endovascular and surgical management of basilar artery apex aneurysms. J Neurosurg. 1999; 90: 868–874.
271. Raymond J, Roy D. Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. Neurosurgery. 1997; 41: 1235–1245.
272. Malisch TW, Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Martin NA, Frazee JG. Intracranial aneurysms treated with the Guglielmi detachable coil: midterm clinical results în a consecutive series of 100 patients. J Neurosurg. 1997; 87: 176–183.
273. Murayama Y, Vinuela F, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi

G. Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. J Neurosurg. 1999; 90: 207–214.
274. Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome în 403 patients. J Neurosurg. 1997; 86: 475–482.
275. Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Dion J, Lylyk P, Berenstein A, Strother C, Graves V, Halbach V, Nichols D, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. J Neurosurg. 1992; 77: 515–524.
276. Makoui AS, Smith DA, Evans AJ, Cahill DW. Early aneurysm recurrence after technically satisfactory Guglielmi detachable coil therapy: is early surveillance needed? Case report. J Neurosurg. 2000; 92: 355–358.
277. Manabe H, Fujita S, Hatayama T, Suzuki S, Yagihashi S. Rerupture of coil-embolized aneurysm during long-term observation: case report. J Neurosurg. 1998; 88: 1096–1098.
278. Tateshima S, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Guglielmi G, Vinuela F. Endovascular treatment of basilar tip aneurysms using Guglielmi detachable coils: anatomic and clinical outcomes în 73 patients from a single institution. Neurosurgery. 2000; 47: 1332–1339.
279. Kuether TA, Nesbit GM, Barnwell SL. Clinical and angiographic outcomes, with treatment data, for patients with cerebral aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: a single-center experience. Neurosurgery. 1998; 43: 1016–1025.
280. Mawad M. Subarachnoid hemorrhage due to late recurrence of a previously unruptured aneurysm after complete endovascular occlusion. AJNR Am J Neuroradiol. 1998; 19: 1810–1811.
281. Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G, Vinuela F. Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. J Neurosurg. 2000; 93: 561–568.
282. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Vinuela F. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. J Neurosurg. 2003; 98: 959–966.
283. Farb RI, Nag S, Scott JN, Willinsky RA, Marotta TR, Montanera WJ, Tomlinson G, Terbrugge KG. Surveillance of intracranial aneurysms treated with detachable coils: a comparison of MRA techniques. Neuroradiology. 2005; 47: 507–515.
284. Mericle RA, Wakhloo AK, Lopes DK, Lanzino G, Guterman LR, Hopkins LN. Delayed aneurysm regrowth and recanalization after Guglielmi detachable coil treatment: case report. J Neurosurg. 1998; 89: 142–145.
285. Regli L, Dehdashti AR, Uske A, de Tribolet N. Endovascular coiling compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: an update. Acta Neurochir Suppl. 2002; 82: 41–46.
286. Regli L, Uske A, de Tribolet N. Endovascular coil placement compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: a consecutive series. J Neurosurg. 1999; 90: 1025–1030.
287. Suzuki J, Yoshimoto T, Kayama T. Surgical treatment of middle cerebral artery aneurysms. J Neurosurg. 1984; 61: 17–23.
288. Khanna RK, Malik GM, Qureshi N. Predicting outcome following surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a proposed grading system. J Neurosurg. 1996; 84: 49–54.
289. Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M, Vapalahti M. Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. Neurosurgery. 1996; 38: 2–11.
290. Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, Urwin RW, Balousek PA, Lempert TE, Hieshima GB. Cavernous internal carotid artery aneurysms treated with electrolytically detachable coils. J Neuroophthalmol. 1997; 17: 231–239.
291. Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, Barnwell SL, Fraser KW, Smith TP, Teitelbaum GP, Hieshima GB. The efficacy of endosaccular aneurysm occlusion în alleviating neurological deficits produced by mass effect. J Neurosurg. 1994; 80: 659–666.
292. Cognard C, Weill A, Spelle L, Piotin M, Castaings L, Rey A, Moret J. Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. Radiology. 1999; 212: 348–356.
293. Gruber A, Killer M, Bavinzski G, Richling B. Clinical and angiographic results of endosaccular coiling treatment of giant and very large intracranial aneurysms: a 7-year, single-center experience. Neurosurgery. 1999; 45: 793–803.
294. Casasco A, George B. Endovascular treatment of saccular intracranial aneurysm. J Neurosurg Sci. 1998; 42 (suppl 1): 125–126.
295. McDougall CG, Halbach VV, Dowd CF, Higashida RT, Larsen

DW, Hieshima GB. Endovascular treatment of basilar tip aneurysms using electrolytically detachable coils. J Neurosurg. 1996; 84: 393–399.
296. Turjman F, Massoud TF, Sayre J, Vinuela F. Predictors of aneurysmal occlusion în the period immediately after endovascular treatment with detachable coils: a multivariate analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 1998; 19: 1645–1651.
297. Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, Misra M, Ausman JI, Charbel F. Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. Neurosurgery. 1998; 43: 1281–1295.
298. Hope JK, Byrne JV, Molyneux AJ. Factors influencing successful angiographic occlusion of aneurysms treated by coil embolization. AJNR Am J Neuroradiol. 1999; 20: 391–399.
299. Fernandez-Zubillaga A, Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler GR. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. AJNR Am J Neuroradiol. 1994; 15: 815–820.
300. Yundt KD, Grubb RL Jr, Diringer MN, Powers WJ. Cerebral hemodynamic and metabolic changes caused by brain retraction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1997; 40: 442–450.
301. Kremer C, Groden C, Hansen HC, Grzyska U, Zeumer H. Outcome after endovascular treatment of Hunt and Hess grade IV or V aneurysms: comparison of anterior versus posterior circulation. Stroke. 1999; 30: 2617–2622.
302. Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC, Dowd CF, Halbach VV. Treatment of an intracranial aneurysm using a new three-dimensional-shape Guglielmi detachable coil: technical case report. Neurosurgery. 1999; 44: 1142–1144.
303. Yang X, Wu Z, Li Y, Tang J, Sun Y, Liu Z, Yin K. Re-evaluation of cellulose acetate polymer: angiographic findings and histological studies. Surg Neurol. 2001; 55: 116–122.
304. Levy DI, Ku A. Balloon-assisted coil placement în wide-necked aneurysms: technical note. J Neurosurg. 1997; 86: 724–727.
305. Mericle RA, Wakhloo AK, Rodriguez R, Guterman LR, Hopkins LN. Temporary balloon protection as an adjunct to endosaccular coiling of wide-necked cerebral aneurysms: technical note. Neurosurgery. 1997; 41: 975–978.
306. Aletich VA, Debrun GM, Misra M, Charbel F, Ausman JI. The remodeling technique of balloon-assisted Guglielmi detachable coil placement în wide-necked aneurysms: experience at the University of Illinois at Chicago. J Neurosurg. 2000; 93: 388–396.
307. Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, Lempert TE, Meyers PM, Dowd CF, Higashida RT. Balloon-assist technique for endovascular coil embolization of geometrically difficult intracranial aneurysms. Neurosurgery. 2000; 46: 1397–1406.
308. Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA, Halbach VV. Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery: case report and review of the literature. J Neurosurg. 1997; 87: 944–949.
309. Mericle RA, Lanzino G, Wakhloo AK, Guterman LR, Hopkins LN. Stenting and secondary coiling of intracranial internal carotid artery aneurysm: technical case report. Neurosurgery. 1998; 43: 1229–1234.
310. Sekhon LH, Morgan MK, Sorby W, Grinnell V. Combined endovascular stent implantation and endosaccular coil placement for the treatment of a wide-necked vertebral artery aneurysm: technical case report. Neurosurgery. 1998; 43: 380–383.
311. Lavine SD, Larsen DW, Giannotta SL, Teitelbaum GP. Parent vessel Guglielmi detachable coil herniation during wide-necked aneurysm embolization: treatment with intracranial stent placement: two technical case reports. Neurosurgery. 2000; 46: 1013–1017.
312. Lownie SP, Pelz DM, Fox AJ. Endovascular therapy of a large vertebral artery aneurysm using stent and coils. Can J Neurol Sci. 2000; 27: 162–165.
313. Wakhloo AK, Lanzino G, Lieber BB, Hopkins LN. Stents for intracranial aneurysms: the beginning of a new endovascular era? Neurosurgery. 1998; 43: 377–379.
314. Phatouros CC, Sasaki TY, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Dowd CF, Halbach VV. Stent-supported coil embolization: the treatment of fusiform and wide-neck aneurysms and pseudoaneurysms. Neurosurgery. 2000; 47: 107–113.
315. Singh V, Gress DR, Higashida RT, Dowd CF, Halbach VV, Johnston SC. The learning curve for coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 2002; 23: 768–771.
316. Thornton J, Dovey Z, Alazzaz A, Misra M, Aletich VA, Debrun GM, Ausman JI, Charbel FT. Surgery following endovascular coiling of intracranial aneurysms. Surg Neurol. 2000; 54: 352–360.
317. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L,

Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. Stroke. 2003; 34: 1398–1403.
318. Derdeyn CP, Graves VB, Turski PA, Masaryk AM, Strother CM. MR angiography of saccular aneurysms after treatment with Guglielmi detachable coils: preliminary experience. AJNR Am J Neuroradiol. 1997; 18: 279–286.
319. Cottier JP, Bleuzen-Couthon A, Gallas S, Vinikoff-Sonier CB, Bertrand P, Domengie F, Barantin L, Herbreteau D. Follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils: comparison of plain radiographs, 3D time-of-flight MRA and digital subtraction angiography. Neuroradiology. 2003; 45: 818–824.
320. Sahs AL, Perret GE, Locksley HB, Nishioka H, eds. Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: A Cooperative Study. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1969.
321. Skultety FM, Nishioka H. The results of intracranial surgery în the treatment of aneurysms. In: Sahs AL, Perret GE, Locksley HB, Nishioka H, eds. Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: A Cooperative Study. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1969: 173–193.
322. Samson DS, Hodosh RM, Reid WR, Beyer CW, Clark WK. Risk of intracranial aneurysm surgery în the good grade patient: early versus late operation. Neurosurgery. 1979; 5: 422–426.[Medline] [Order article via Infotrieve]
323. Winn HR, Richardson AE, O'Brien W, Jane JA. The long-term prognosis în untreated cerebral aneurysms, II: late morbidity and mortality. Ann Neurol. 1978; 4: 418–426.
324. Brilstra EH, Algra A, Rinkel GJ, Tulleken CA, van Gijn J. Effectiveness of neurosurgical clip application în patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2002; 97: 1036–1041.
325. Feuerberg I, Lindquist C, Lindqvist M, Steiner L. Natural history of postoperative aneurysm rests. J Neurosurg. 1987; 66: 30–34.
326. Lin T, Fox AJ, Drake CG. Regrowth of aneurysm sacs from residual neck following aneurysm clipping. J Neurosurg. 1989; 70: 556–560.
327. Dutton J. Acrylic investment of intracranial aneurysms: a report of 12 years' experience. J Neurosurg. 1969; 31: 652–657.
328. Hugosson R. The value of reinforcing intracranial aneurysms with plastic coating. Acta Chir Scand. 1975; 141: 182–186.
329. Mount LA, Antunes JL. Results of treatment of intracranial aneurysms by wrapping and coating. J Neurosurg. 1975; 42: 189–193.
330. Todd NV, Tocher JL, Jones PA, Miller JD. Outcome following aneurysm wrapping: a 10-year follow-up review of clipped and wrapped aneurysms. J Neurosurg. 1989; 70: 841–846.
331. Minakawa T, Koike T, Fujii Y, Ishii R, Tanaka R, Arai H. Long term results of ruptured aneurysms treated by coating. Neurosurgery. 1987; 21: 660–663.
332. Auer LM. Unfavorable outcome following early surgical repair of ruptured cerebral aneurysms: a critical review of 238 patients. Surg Neurol. 1991; 35: 152–158.
333. Kassell NF, Drake CG. Timing of aneurysm surgery. Neurosurgery. 1982; 10: 514–519.
334. Chyatte D, Fode NC, Sundt TM Jr. Early versus late intracranial aneurysm surgery în subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1988; 69: 326–331.
335. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery, part 2: surgical results. J Neurosurg. 1990; 73: 37–47.
336. Ohman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: a prospective randomized study. J Neurosurg. 1989; 70: 55–60.
337. Cloughesy TF, Nuwer MR, Hoch D, Vinuela F, Duckwiler G, Martin N. Monitoring carotid test occlusions with continuous EEG and clinical examination. J Clin Neurophysiol. 1993; 10: 363–369.
338. Brunberg JA, Frey KA, Horton JA, Deveikis JP, Ross DA, Koeppe RA. [15O]H2O positron emission tomography determination of cerebral blood flow during balloon test occlusion of the internal carotid artery. AJNR Am J Neuroradiol. 1994; 15: 725–732.
339. Linskey ME, Jungreis CA, Yonas H, Hirsch WL Jr, Sekhar LN, Horton JA, Janosky JE. Stroke risk after abrupt internal carotid artery sacrifice: accuracy of preoperative assessment with balloon test occlusion and stable xenon-enhanced CT. AJNR Am J Neuroradiol. 1994; 15: 829–843.
340. Abruzzo T, Joseph GJ, Owens DS, Dawson RC 3rd, Reid J, Barrow DL. Prevention of complications resulting from endovascular carotid sacrifice: a retrospective assessment. Neurosurgery. 2000; 46: 910–916.
341. Higashida RT, Halback VV, Dormandy B, Bell JD, Hieshima GB. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with a new silicone microballoon device: technical considerations and indications for therapy. Radiology. 1990; 174 (pt 1): 687–691.

342. Larson JJ, Tew JM Jr, Tomsick TA, van Loveren HR. Treatment of aneurysms of the internal carotid artery by intravascular balloon occlusion: long-term follow-up of 58 patients. Neurosurgery. 1995; 36: 26–30.
343. Nishioka H. Results of the treatment of intracranial aneurysms by occlusion of the carotid artery în the neck. J Neurosurg. 1966; 25: 660–704.
344. Sahs AL, Nibbelink DW, Torner JC, eds. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Report of the Cooperative Study. Baltimore, Md: Urban & Schwarzenberg; 1981.
345. Taylor W, Miller JD, Todd NV. Long-term outcome following anterior cerebral artery ligation for ruptured anterior communicating artery aneurysms. J Neurosurg. 1991; 74: 51–54.
346. Tang G, Cawley CM, Dion JE, Barrow DL. Intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective evaluation of efficacy. J Neurosurg. 2002; 96: 993–999.
347. Harbaugh RE, Heros RC, Hadley MN. More on ISAT. Lancet. 2003; 361: 783–784.
348. Bardach NS, Olson SJ, Elkins JS, Smith WS, Lawton MT, Johnston SC. Regionalization of treatment for subarachnoid hemorrhage: a cost-utility analysis. Circulation. 2004; 109: 2207–2212.
349. Gordon HS, Rosenthal GE. Impact of interhospital transfers on outcomes în an academic medical center: implications for profiling hospital quality. Med Care. 1996; 34: 295–309.
350. Naso WB, Rhea AH, Poole A. Management and outcomes în a low-volume cerebral aneurysm practice. Neurosurgery. 2001; 48: 91–99.
351. Matz PG. Editorial comment: spontaneous subarachnoid hemorrhage: volume, experience, and outcome. Stroke. 2003; 34: 2206–2207.
352. Farrar JK, Gamache FW Jr, Ferguson GG, Barker J, Varkey GP, Drake CG. Effects of profound hypotension on cerebral blood flow during surgery for intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1981; 55: 857–864.
353. Hitchcock ER, Tsementzis SA, Dow AA. Short- and long-term prognosis of patients with a subarachnoid haemorrhage în relation to intra-operative period of hypotension. Acta Neurochir (Wien). 1984; 70: 235–242.
354. Bendtsen AO, Cold GE, Astrup J, Rosenorn J. Thiopental loading during controlled hypotension for intracranial aneurysm surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 1984; 28: 473–477.
355. Batjer HH, Frankfurt AI, Purdy PD, Smith SS, Samson DS. Use of etomidate, temporary arterial occlusion, and intraoperative angiography în surgical treatment of large and giant cerebral aneurysms. J Neurosurg. 1988; 68: 234–240.
356. McDermott MW, Durity FA, Borozny M, Mountain MA. Temporary vessel occlusion and barbiturate protection în cerebral aneurysm surgery. Neurosurgery. 1989; 25: 54–61.
357. Ravussin P, de Tribolet N. Total intravenous anesthesia with propofol for burst suppression în cerebral aneurysm surgery: preliminary report of 42 patients. Neurosurgery. 1993; 32: 236–240.
358. Ogilvy CS, Carter BS, Kaplan S, Rich C, Crowell RM. Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: risk factors for stroke în patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. J Neurosurg. 1996; 84: 785–791.
359. Cheng MA, Theard MA, Tempelhoff R. Intravenous agents and intraoperative neuroprotection: beyond barbiturates. Crit Care Clin. 1997; 13: 185–199.\ 360. Drummond JC. Brain protection during anesthesia: a reader's guide. Anesthesiology. 1993; 79: 877–880.[Medline] [Order article via Infotrieve]
360. Jabre A, Symon L. Temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. Surg Neurol. 1987; 27: 47–63.
361. Spetzler RF, Hadley MN, Rigamonti D, Carter LP, Raudzens PA, Shedd SA, Wilkinson E. Aneurysms of the basilar artery treated with circulatory arrest, hypothermia, and barbiturate cerebral protection. J Neurosurg. 1988; 68: 868–879.
362. Solomon RA, Smith CR, Raps EC, Young WL, Stone JG, Fink ME. Deep hypothermic circulatory arrest for the management of complex anterior and posterior circulation aneurysms. Neurosurgery. 1991; 29: 732–737.
363. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, for the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. N Engl J Med. 2005; 352: 135–145.
364. Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. Ann Neurol. 1983; 14: 599–608.
365. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm: the clinical manifestations. Neurosurgery. 1977; 1: 245–248.
366. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery: the North American experience. Stroke. 1992; 23: 205–214.
367. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G.

Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study în King County, Washington. Neurology. 1993; 43: 712–718.
368. Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Emerson RG, Mayer SA. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia în patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. Clin Neurophysiol. 2004; 115: 2699–2710.
369. R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity în basal cerebral arteries. J Neurosurg. 1982; 57: 769–774.
370. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. J Neurosurg. 1984; 60: 37–41.
371. Aaslid R, Huber P, Nornes H. A transcranial Doppler method în the evaluation of cerebrovascular spasm. Neuroradiology. 1986; 28: 11–16.
372. Ekelund A, Saveland H, Romner B, Brandt L. Is transcranial Doppler sonography useful în detecting late cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage? Br J Neurosurg. 1996; 10: 19–25.
373. Grosset DG, Straiton J, du Trevou M, Bullock R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. Stroke. 1992; 23: 674–679.
374. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. Acta Neurochir (Wien). 1989; 100: 12–24.
375. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of transcranial Doppler monitoring în the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1999; 44: 1237–1247.
376. Klingelhofer J, Dander D, Holzgraefe M, Bischoff C, Conrad B. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasonography at different intracranial pressures. J Neurosurg. 1991; 75: 752–758.
377. Mizuno M, Nakajima S, Sampei T, Nishimura H, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N, Nathal-Vera E. Serial transcranial Doppler flow velocity and cerebral blood flow measurements for evaluation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurol Med Chir (Tokyo). 1994; 34: 164–171.
378. Schuknecht B, Fandino J, Yuksel C, Yonekawa Y, Valavanis A. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: assessment of treatment effect by cerebral angiography and transcranial colour Doppler sonography. Neuroradiology. 1999; 41: 453–462.
379. Sloan MA, Haley EC Jr, Kassell NF, Henry ML, Stewart SR, Beskin RR, Sevilla EA, Torner JC. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography în the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Neurology. 1989; 39: 1514–1518.
380. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS, for the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2004; 62: 1468–1481.
381. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography în patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. Stroke. 2001; 32: 2292–2298.
382. Solomon RA, Fink ME, Lennihan L. Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1988; 23: 699–704.
383. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC Jr. Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. Stroke. 1987; 18: 365–372.
384. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, Wu YC, Klebanoff LM, Raps EC, Solomon RA. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. Stroke. 2000; 31: 383–391
385. Keller TS, McGillicuddy JE, LaBond VA, Kindt GW. Modification of focal cerebral ischemia by cardiac output augmentation. J Surg Res. 1985; 39: 420–432.
386. Kosnik EJ, Hunt WE. Postoperative hypertension în the management of patients with intracranial arterial aneurysms. J Neurosurg. 1976; 45: 148–154.
387. Pritz MB, Giannotta SL, Kindt GW, McGillicuddy JE, Prager RL. Treatment of patients with neurological deficits associated with cerebral vasospasm by intravascular volume expansion. Neurosurgery. 1978; 3: 364–368.
388. Egge A, Waterloo K, Sjoholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T,

Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. Neurosurgery. 2001; 49: 593–605.
389. Levy ML, Giannotta SL. Cardiac performance indices during hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. J Neurosurg. 1991; 75: 27–31.
390. Mayer SA, Solomon RA, Fink ME, Lennihan L, Stern L, Beckford A, Thomas CE, Klebanoff LM. Effect of 5% albumin solution on sodium balance and blood volume after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1998; 42: 759–767.
391. Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH, Anderson DE. Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("triple-H" therapy) after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1990; 27: 729–739.
392. Maroon JC, Nelson PB. Hypovolemia în patients with subarachnoid hemorrhage: therapeutic implications. Neurosurgery. 1979; 4: 223–226.
393. Medlock MD, Dulebohn SC, Elwood PW. Prophylactic hypervolemia without calcium channel blockers în early aneurysm surgery. Neurosurgery. 1992; 30: 12–16.
394. Darby JM, Yonas H, Marks EC, Durham S, Snyder RW, Nemoto EM. Acute cerebral blood flow response to dopamine-induced hypertension after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1994; 80: 857–864.
395. Muizelaar JP, Becker DP. Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: direct effect on cerebral blood flow. Surg Neurol. 1986; 25: 317–325.
396. Shimoda M, Oda S, Tsugane R, Sato O. Intracranial complications of hypervolemic therapy în patients with a delayed ischemic deficit attributed to vasospasm. J Neurosurg. 1993; 78: 423–429.
397. Trumble ER, Muizelaar JP, Myseros JS, Choi SC, Warren BB. Coagulopathy with the use of hetastarch în the treatment of vasospasm. J Neurosurg. 1995; 82: 44–47.
398. Ekelund A, Reinstrup P, Ryding E, Andersson AM, Molund T, Kristiansson KA, Romner B, Brandt L, Saveland H. Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 2002; 144: 703–712.
399. Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2004; 101: 1–7.
400. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia în patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Ann Neurol. 1990; 27: 106–108.
401. Wijdicks EF, Vermeulen M, ten Haaf JA, Hijdra A, Bakker WH, van Gijn J. Volume depletion and natriuresis în patients with a ruptured intracranial aneurysm. Ann Neurol. 1985; 18: 211–216.
402. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction în patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? Ann Neurol. 1985; 17: 137–140.
403. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG. Hyponatremia în intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). J Neurosurg. 1981; 55: 938–941.
404. Kraus JJ, Metzler MD, Coplin WM. Critical care issues în stroke and subarachnoid hemorrhage. Neurol Res. 2002; 24 (suppl 1): S47–S57.
405. Claassen J, Vu A, Kreiter KT, Kowalski RG, Du EY, Ostapkovich N, Fitzsimmons BF, Connolly ES, Mayer SA. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2004; 32: 832–838.
406. Dorhout Mees SM, van Dijk GW, Algra A, Kempink DR, Rinkel GJ. Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2003; 61: 1132–1133.
407. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy în the critically ill patients. N Engl J Med. 2001; 345: 1359–1367.
408. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, Rinkel GJ, for the MASH Study Group. Magnesium sulfate în aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. Stroke. 2005; 36: 1011–1015.
409. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Chou SN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA, Lavik PJ, Rosenbloom SB, Dorsey FC, Ingram CR, Mellits DE, Bertsch LA, Boisvert DP, Hundley MB, Johnson RK, Strom JA, Transou CR. Cerebral arterial spasm: a controlled trial of nimodipine în patients with subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 1983; 308: 619–624.
410. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC, Truskowski LL, Germanson TP. A randomized trial of two

doses of nicardipine în aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm Study. J Neurosurg. 1994; 80: 788–796.
411. Zabramski JM, Spetzler RF, Lee KS, Papadopoulos SM, Bovill E, Zimmerman RS, Bederson JB. Phase I trial of tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm în patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1991; 75: 189–196.
412. Suzuki J, Onuma T, Yoshimoto T. Results of early operations on cerebral aneurysms. Surg Neurol. 1979; 11: 407–412.
413. Kawamoto S, Tsutsumi K, Yoshikawa G, Shinozaki MH, Yako K, Nagata K, Ueki K. Effectiveness of the head-shaking method combined with cisternal irrigation with urokinase în preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2004; 100: 236–243.
414. van den Bergh WM, for the MASH Study Group. Randomized controlled trial of acetylsalicylic acid în aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the MASH Study. Stroke. 2006; 37: 2326–2330.
415. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, Berkelbach van der Sprenkel JW, van Gijn J. Randomized pilot trial of postoperative aspirin în subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2000; 54: 872–878.
416. Wurm G, Tomancok B, Nussbaumer K, Adelwohrer C, Holl K. Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo. Clin Neurol Neurosurg. 2004; 106: 97–103.
417. Siironen J, Juvela S, Varis J, Porras M, Poussa K, Ilveskero S, Hernesniemi J, Lassila R. No effect of enoxaparin on outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Neurosurg. 2003; 99: 953–959.
418. Lanzino G, Kassell NF. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate în women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, part II: a cooperative study în North America. J Neurosurg. 1999; 90: 1018–1024.
419. Lanzino G, Kassell NF, Dorsch NW, Pasqualin A, Brandt L, Schmiedek P, Truskowski LL, Alves WM. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate în women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, part I: a cooperative study în Europe, Australia, New Zealand, and South Africa. J Neurosurg. 1999; 90: 1011–1017.
420. Haley EC Jr, Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM. A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate în patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study în North America. J Neurosurg. 1997; 86: 467–474.
421. Kassell NF, Haley EC Jr, Apperson-Hansen C, Alves WM. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate în patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study în Europe, Australia, and New Zealand. J Neurosurg. 1996; 84: 221–228.
422. Saito I, Asano T, Sano K, Takakura K, Abe H, Yoshimoto T, Kikuchi H, Ohta T, Ishibashi S. Neuroprotective effect of an antioxidant, ebselen, în patients with delayed neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1998; 42: 269–277.
423. Asano T, Takakura K, Sano K, Kikuchi H, Nagai H, Saito I, Tamura A, Ochiai C, Sasaki T. Effects of a hydroxyl radical scavenger on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind trial. J Neurosurg. 1996; 84: 792–803.
424. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raabe A, Thome C, Ringel F, Breu V, Schmiedek P. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, în the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. J Neurosurg. 2005; 103: 9–17.
425. Shaw MD, Vermeulen M, Murray GD, Pickard JD, Bell BA, Teasdale GM. Efficacy and safety of the endothelin, receptor antagonist TAK-044 în treating subarachnoid hemorrhage: a report by the Steering Committee on behalf of the UK/Netherlands/Eire TAK-044 Subarachnoid Haemorrhage Study Group. J Neurosurg. 2000; 93: 992–997.
426. Reinert M, Wiest R, Barth L, Andres R, Ozdoba C, Seiler R. Transdermal nitroglycerin în patients with subarachnoid hemorrhage. Neurol Res. 2004; 26: 435–439.
427. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, Blessing R, Alexander MJ, Graffagnino C, Warner DS, Laskowitz DT. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. Stroke. 2005; 36: 2024–2026.
428. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ.

Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. Stroke. 2005; 36: 1627–1632.
429. Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA. Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. Acta Neurochir (Wien). 1984; 70: 65–79.
430. Eskridge JM, Song JK. A practical approach to the treatment of vasospasm. AJNR Am J Neuroradiol. 1997; 18: 1653–1660.
431. Eskridge JM, Newell DW, Winn HR. Endovascular treatment of vasospasm. Neurosurg Clin N Am. 1994; 5: 437–447.
432. Higashida RT, Halbach VV, Cahan LD, Brant-Zawadzki M, Barnwell S, Dowd C, Hieshima GB. Transluminal angioplasty for treatment of intracranial arterial vasospasm. J Neurosurg. 1989; 71 (pt 1): 648–653.
433. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Dormandy B, Bell J, Hieshima GB. Intravascular balloon dilatation therapy for intracranial arterial vasospasm: patient selection, technique, and clinical results. Neurosurg Rev. 1992; 15: 89–95.
434. Terada T, Nakamura Y, Yoshida N, Kuriyama T, Isozaki S, Nakai K, Itakura T, Hayashi S, Komai N. Percutaneous transluminal angioplasty for the M2 portion vasospasm following SAH: development of the new microballoon and report of cases. Surg Neurol. 1993; 39: 13–17.
435. Newell DW, Eskridge JM, Mayberg MR, Grady MS, Winn HR. Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1989; 71 (pt 1): 654–660.
436. Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Baskaya MK, Nanda A, Kassell NF. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2000; 92: 284–290.
437. Rosenwasser RH, Armonda RA, Thomas JE, Benitez RP, Gannon PM, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. Neurosurgery. 1999; 44: 975–979.
438. Mathis JM, Jensen ME, Dion JE. Technical considerations on intra-arterial papaverine hydrochloride for cerebral vasospasm. Neuroradiology. 1997; 39: 90–98.
439. McAuliffe W, Townsend M, Eskridge JM, Newell DW, Grady MS, Winn HR. Intracranial pressure changes induced during papaverine infusion for treatment of vasospasm. J Neurosurg. 1995; 83: 430–434.
440. Milburn JM, Moran CJ, Cross DT 3rd, Diringer MN, Pilgram TK, Dacey RG Jr. Effect of intraarterial papaverine on cerebral circulation time. AJNR Am J Neuroradiol. 1997; 18: 1081–1085.
441. Milburn JM, Moran CJ, Cross DT 3rd, Diringer MN, Pilgram TK, Dacey RG Jr. Increase în diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. J Neurosurg. 1998; 88: 38–42.
442. Cross DT 3rd, Moran CJ, Angtuaco EE, Milburn JM, Diringer MN, Dacey RG Jr. Intracranial pressure monitoring during intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm. AJNR Am J Neuroradiol. 1998; 19: 1319–1323.
443. Clyde BL, Firlik AD, Kaufmann AM, Spearman MP, Yonas H. Paradoxical aggravation of vasospasm with papaverine infusion following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: case report. J Neurosurg. 1996; 84: 690–695.
444. Clouston JE, Numaguchi Y, Zoarski GH, Aldrich EF, Simard JM, Zitnay KM. Intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. AJNR Am J Neuroradiol. 1995; 16: 27–38.
445. Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. J Neurosurg. 1992; 77: 848–852.
446. Feng L, Fitzsimmons BF, Young WL, Berman MF, Lin E, Aagaard BD, Duong H, Pile-Spellman J. Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. AJNR Am J Neuroradiol. 2002; 23: 1284–1290.
447. Badjatia N, Topcuoglu MA, Pryor JC, Rabinov JD, Ogilvy CS, Carter BS, Rordorf GA. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. AJNR Am J Neuroradiol. 2004; 25: 819–826.
448. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, Abdennour L, Longo M, Chiras J, Van Effenterre R. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. AJNR Am J Neuroradiol. 2004; 25: 1067–1076.
449. Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, Eskridge JM, Douville CM, Le Roux PD, Lewis DH, Mayberg MR, Grady MS, Winn HR. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1998; 88: 277–284.

450. Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, Sekhar LN. The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1998; 42: 979–986.
451. Mehta V, Holness RO, Connolly K, Walling S, Hall R. Acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Can J Neurol Sci. 1996; 23: 40–45.
452. Suarez-Rivera O. Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol. 1998; 49: 563–565.
453. Lin CL, Kwan AL, Howng SL. Acute hydrocephalus and chronic hydrocephalus with the need of postoperative shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Kaohsiung J Med Sci. 1999; 15: 137–145.
454. Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM, Baskaya MK, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1999; 45: 1120–1127.
455. Rajshekhar V, Harbaugh RE. Results of routine ventriculostomy with external ventricular drainage for acute hydrocephalus following subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 1992; 115: 8–14.
456. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems în acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1989; 20: 747–753.
457. Rinkel GJ, Wijdicks EF, Vermeulen M, Tans JT, Hasan D, van Gijn J. Acute hydrocephalus în nonaneurysmal perimesencephalic hemorrhage: evidence of CSF block at the tentorial hiatus. Neurology. 1992; 42: 1805–1807.
458. Milhorat TH. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1987; 20: 15–20.
459. Gruber A, Reinprecht A, Bavinzski G, Czech T, Richling B. Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery. 1999; 44: 503–509.
460. Sethi H, Moore A, Dervin J, Clifton A, MacSweeney JE. Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization în aneurysm treatment. J Neurosurg. 2000; 92: 991–994.
461. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2003; 52: 763–769.
462. Widenka DC, Wolf S, Schurer L, Plev DV, Lumenta CB. Factors leading to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurol Neurochir Pol. 2000; 34 (suppl): 56–60.
463. Schmieder K, Koch R, Lucke S, Harders A. Factors influencing shunt dependency after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Zentralbl Neurochir. 1999; 60: 133–140.
464. Yoshioka H, Inagawa T, Tokuda Y, Inokuchi F. Chronic hydrocephalus în elderly patients following subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol. 2000; 53: 119–124.
465. Komotar RJ, Olivi A, Rigamonti D, Tamargo RJ. Microsurgical fenestration of the lamina terminalis reduces the incidence of shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2002; 51: 1403–1412.
466. Black PM. Hydrocephalus and vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery. 1986; 18: 12–16.
467. van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, van Crevel H. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1985; 63: 355–362.
468. Klopfenstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Hott JS, Goslar P, Zabramski JM, Spetzler RF. Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage în patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. J Neurosurg. 2004; 100: 225–229.
469. Hart RG, Byer JA, Slaughter JR, Hewett JE, Easton JD. Occurrence and implications of seizures în subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery. 1981; 8: 417–421.
470. Deutschman CS, Haines SJ. Anticonvulsant prophylaxis în neurological surgery. Neurosurgery. 1985; 17: 510–517.
471. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, Kilpatrick CJ, Davis SM. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2000; 55: 1315–1320.
472. Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, Basham MC, Michael DB, Coplin WM. Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2000; 55: 258–265.
473. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL, Kwan AL, Kassell NF, Howng SL. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2003; 99: 978–985.
474. Claassen J, Peery S, Kreiter KT, Hirsch LJ, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2003; 60: 208–214.
475. Carhuapoma JR, Qureshi AI, Tamargo RJ, Mathis JM, Hanley

DF. Intra-arterial papaverine-induced seizures: case report and review of the literature. Surg Neurol. 2001; 56: 159–163.
476. Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Connolly ES, Mayer SA. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2002; 51: 1136–1143.
477. O'Laoire SA. Epilepsy following neurosurgical intervention. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1990; 50: 52–54.
478. Sbeih I, Tamas LB, O'Laoire SA. Epilepsy after operation for aneurysms. Neurosurgery. 1986; 19: 784–788.
479. Shaw MD. Post-operative epilepsy and the efficacy of anticonvulsant therapy. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1990; 50: 55–57.
480. Kvam DA, Loftus CM, Copeland B, Quest DO. Seizures during the immediate postoperative period. Neurosurgery. 1983; 12: 14–17.
481. Matthew E, Sherwin AL, Welner SA, Odusote K, Stratford JG. Seizures following intracranial surgery: incidence în the first post-operative week. Can J Neurol Sci. 1980; 7: 285–290.
482. North JB, Penhall RK, Hanieh A, Frewin DB, Taylor WB. Phenytoin and postoperative epilepsy: a double-blind study. J Neurosurg. 1983; 58: 672–677.
483. Byrne JV, Boardman P, Ioannidis I, Adcock J, Traill Z. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with coil embolization. Neurosurgery. 2003; 52: 545–552.
484. Rose FC, Sarner M. Epilepsy after ruptured intracranial aneurysm. BMJ. 1965; 5426: 18–21.
485. Ukkola V, Heikkinen ER. Epilepsy after operative treatment of ruptured cerebral aneurysms. Acta Neurochir (Wien). 1990; 106: 115–118.
486. Cabral RJ, King TT, Scott DF. Epilepsy after two different neurosurgical approaches to the treatment of ruptured intracranial aneurysm. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1976; 39: 1052–1056.
487. Kotila M, Waltimo O. Epilepsy after stroke. Epilepsia. 1992; 33: 495–498.
488. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA, Fitzsimmons BF. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2005; 36: 583–587.
489. Brouwers PJ, Dippel DW, Vermeulen M, Lindsay KW, Hasan D, van Gijn J. Amount of blood on computed tomography as an independent predictor after aneurysm rupture. Stroke. 1993; 24: 809–814.
490. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inoha S, Inoue T, Fukui M. High incidence of hyponatremia în patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. Neurol Res. 2000; 22: 151–155.
491. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, Guterman LR, Hopkins LN. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2002; 50: 749–755.
492. Diringer MN, Wu KC, Verbalis JG, Hanley DF. Hypervolemic therapy prevents volume contraction but not hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. Ann Neurol. 1992; 31: 543–550.
493. Solomon RA, Post KD, McMurtry JG 3rd. Depression of circulating blood volume în patients after subarachnoid hemorrhage: implications for the management of symptomatic vasospasm. Neurosurgery. 1984; 15: 354–361.
494. Hasan D, Lindsay KW, Wijdicks EF, Murray GD, Brouwers PJ, Bakker WH, van Gijn J, Vermeulen M. Effect of fludrocortisone acetate în patients with subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1989; 20: 1156–1161.
495. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone în patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1999; 91: 947–952.
496. Suarez JI, Qureshi AI, Parekh PD, Razumovsky A, Tamargo RJ, Bhardwaj A, Ulatowski JA. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate în hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol. 1999; 11: 178–184.
497. Sakowitz OW, Raabe A, Vucak D, Kiening KL, Unterberg AW. Contemporary management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage în Germany: results of a survey among 100 neurosurgical departments. Neurosurgery. 2006; 58: 137–145.
498. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, Prueckner S, Briegel J, Steiger HJ. Intravenous magnesium versus nimodipine în the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. Neurosurgery. 2006; 58: 1054–1065.
499. Veyna RS, Seyfried D, Burke DG, Zimmerman C, Mlynarek M, Nichols V, Marrocco A, Thomas AJ, Mitsias PD, Malik GM. Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2002; 96: 510–514.
500. Vanninen R, Koivisto T, Saari

T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils: a prospective randomized study. Radiology. 1999; 211: 325–336.
501. Anderson SW, Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Tranel D, Yoo B, Weeks J, Manzel KW, Samra S; IHAST Investigators. Effects of intraoperative hypothermia on neuropsychological outcomes after intracranial aneurysm surgery. Ann Neurol. 2006; 60: 518–527.
502. Karibe H, Sato K, Shimizu H, Tominaga T, Koshu K, Yoshimoto T. Intraoperative mild hypothermia ameliorates postoperative cerebral blood flow impairment în patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2000; 47: 594–601.
503. Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW, Loftus CM, Craen RA, Schubert A, Mahla ME, Torner JC. Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial. Neurosurgery. 1999; 44: 23–33.
504. Diringer MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay în neurologic intensive care unit patients. Crit Care Med. 2004; 32: 1489–1495.
505. Moro N, Katayama Y, Kojima J, Mori T, Kawamata T. Prophylactic management of excessive natriuresis with hydrocortisone for efficient hypervolemic therapy after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2003; 34: 2807–2811.
506. Hamada J, Kai Y, Morioka M, Yano S, Mizuno T, Hirano T, Kazekawa K, Ushio Y. Effect on cerebral vasospasm of coil embolization followed by microcatheter intrathecal urokinase infusion into the cisterna magna: a prospective randomized study. Stroke. 2003; 34: 2549–2554.
507. Findlay JM, Kassell NF, Weir BK, Haley EC Jr, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Alves WM, Holness RO, Knuckey NW. A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. Neurosurgery. 1995; 37: 168–178.
508. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2000: CD001245.

Ghid de evaluare şi tratament de recuperare după accidentele vasculare cerebrale

Colectiv de redactare:
Prof. Dr. Cristian Dinu Popescu, Dr. Viorica Mihailovici, Dr. Valentin Bohotin, Dr. Bogdan Ignat, Dr. Alexandrina Rotar, Conf. Dr. Aurora Constantinescu, Dr. Doru Baltag
Clinica de Neurologie, Spitalul de Recuperare Medicală, Iaşi

1. *Introducere; epidemiologie*
2. *Conținutul terapiei*
3. *Momentul inițierii terapiei*
4. *Durata şi intensitatea tratamentului recuperator*
5. *Terapia ocupațională*
6. *Recuperarea vorbirii şi a limbajului*
7. *Recuperarea tulburărilor cognitive în AVC*
8. *Complicații frecvente în timpul recuperării*
9. *Influențarea farmacologică recuperării neurologice post AVC*
10. *Eficiența financiară*
11. *Prognosticul AVC*
12. *Bibliografie*

INTRODUCERE; EPIDEMIOLOGIE

Accidentul vascular cerebral (AVC) a devenit a doua cauză de mortalitate, afectând în jur de 0,2% din populația lumii. Este a doua cauză de deces şi principala cauză de dizabilitate; 40% dintre supraviețuitorii unui AVC prezintă grade diferite de afazie [2] şi peste 30% dintre pacienți mențin deficite grave. Terapia recuperatorie este necesară în etapele inițiale pentru 70-80% dintre supraviețuitori, iar pe termen lung aproximativ 50% mențin necesitatea întreținerii sau îmbunătățirii abilităților şi posibilităților lor (opinia experților).

Deoarece în ultimii ani abordarea actuală a neurorecuperării în bolile cerebro-vasculare se bazează în special pe cunoştințele recente din domeniul neuroştiințelor privind mecanismele neuroplasticității şi comportamentului uman, coroborate cu experiența şi observațiile clinice care au o istorie mai îndelungată, nu s-au desfăşurat deocamdată în lume un număr suficient de mare de studii clinice controlate, randomizate, ale căror date să ne permită recomandări şi nivele de evidență de grad înalt în raport cu definițiile actuale ale medicinei bazate pe dovezi. De aceea, cu excepția câtorva principii prevăzute în Ghidul ESO pentru AVC ischemice (v. mai sus) recomandările care urmează se bazează în momentul de față pe opinia experților, urmând ca în timp validitatea lor să fie susținută prin dovezi cu mai mare putere de evidență, funcție de numeroasele studii clinice în acest domeniu de mare actualitate ştiințifică şi importanță majoră pentru calitatea vieții pacienților afectați de aceste boli invalidante, care se desfăşoară în prezent.

Echipa de recuperare

Pentru realizarea unei recuperări eficiente acționează o echipă multidisciplinară. Eficiența acestei echipe depinde printre altele şi de experiența dobândită [18]. Componența acestei echipe nu este strictă, ea putând fi extinsă în funcție de particularitățile cazului. Trebuie să cuprindă medici neurologi cu experiență în terapia recuperatorie a AVC, medic specialist în balneofizioterapie şi recuperare medicală, fizioterapeut, logoped, specialişti în terapia ocupațională, specialist în recuperarea limbajului (ortofonist), specialist în neurofiziologie clinică, asistente medicale specializate în recuperarea neurologică şi ocazional/intermitent cardiolog, dietetician, ortoped, urolog, asistent social.

CONȚINUTUL TERAPIEI

Se utilizează printre altele:

1. terapia fizicală/fizioterapia
2. stimularea electrică funcțională
3. gimnastica medicală
4. hidroterapia
5. terapie ocupațională.

1. Prin terapie fizicală se înțelege totalitatea procedurilor care amplifică, conservă sau restabilesc mobilitatea şi abilitatea funcțională.

Pot fi folosite diferite metode de kinetoterapie (posturări, kinetoterapie activă şi pasivă) şi aplicarea de factori fizici (frig, caldură, ultrasunete, diferite tipuri de curenți electrici – TENS, curent continuu, curenți variabili).

Terapia fizicală este apreciată ca eficace [41] şi foarte răspândită [42]. Printre metodele kinetoterapeutice se regăsesc reînvățarea motorie şi tehnica Bobath, tehnicile Brunnstromm, Rood sau facilitarea neuromusculară. S-a demonstrat că asocierea evoluției naturale cu terapiile fizicale determină un grad de recuperare suplimentară. Utilizarea terapiei mişcărilor prin constrângere (imobilizarea membrului sănătos) a adus beneficii suplimentare la persoanele cu deficit motor parțial al membrului paretic [46]. Kinetoterapia prin constrângere pare a avea eficacitate pe termen mediu şi lung (cuprins între 3-9 luni după AVC).

O posibilitate utilă de tratament este folosirea unei metode de feedback, care furnizează pacientului date despre rezultatul acțiunii pe care o exersează. Sunt folosite frecvent tehnici de feedback EMG, care permit evidențierea unei activități musculare voluntare de mică amplitudine. Folosirea unor astfel de metode s-a asociat cu îmbunătățirea performanțelor motorii ale pacientului.

Terapiile care folosesc curentul electric pot fi utile în accidentul vascular cerebral. Curentul continuu (galvanic) are o intensitate constantă şi poate fi folosit pentru ionizări medicamentoase (ionoforeză) – introducerea unor substanțe farmacologic active în ariile de interes putând facilita procesul recuperator prin efectul antispastic, antisclerozant, antalgic, antiinflamator. Curenții variabili pot avea proprietăți excitomotorii (curenți rectangulari, faradici, exponențiali) şi analgetice (TENS, diadinamici, interferanțiali), în funcție de frecvența şi de forma curentului.

Aplicarea de agenți termici este utilă în terapia unor complicații ale accidentului vascular – temperaturile scăzute pot avea un efect antiinflamator, în timp ce aplicarea de căldura este utilă în combaterea spasticității, prin efectul antalgic şi vasodilatator.

Ultrasunetele au efect miorelaxant şi de încălzire a țesuturilor, fiind utile în terapia locală a spasticității.

Procedurile fizicale sunt folosite pe scară largă şi se apreciază că au o contribuție importantă la ameliorarea prognosticului după AVC.

2. Stimularea electrică funcțională implică folosirea unui curent electric pentru declanşarea/efectuarea unor acte motorii fiziologice (mers, control sfincterian etc.). Stimulul electric suplineşte activitatea de comandă a sistemului nervos central şi este modulat cu ajutorul unui sistem de senzori. Poate fi utilizată pentru redobândirea mişcărilor şi creşterea forței de contracție la membrul superior şi inferior. Corecția mersului la bolnavii cu AVC poate fi realizată cu dispozitive de tip neuroproteze [23].
3. Gimnastica de tip aerobic implică folosirea de exerciții fizice care vizează creşterea rezistenței fizice şi a capacității de efort la pacienții cu deficite uşoare sau medii.
4. Hidroterapia reprezintă folosirea efectelor apei în tratamentul diferitelor afecțiuni. Se bazează atât pe efectele directe ale submersiei (preluarea parțială a greutății corpului) cât şi pe proprietățile fizice ale apei (temperatura).
5. Terapia ocupațională implică exersarea de activități uzuale, care permit reinserția socială şi/sau profesională. Include terapia prin joc şi ergoterapia.

Terapia ocupațională practicată în spital, la domiciliu sau într-un centru de zi îmbunătățeşte prognosticul recuperator post-stroke. Reluarea unor acțiuni specifice timpului liber (jocuri, hobby-uri) poate contribui la ameliorarea indexului Barthel (opinia experților).

MOMENTUL INIȚIERII RECUPERĂRII

Începerea cât mai precoce a recuperării [19] poate asigura obținerea unor rezultate bune şi foarte bune, existând însă şi un risc crescut de recidivă [28] sau de agravare a patologiei de acompaniament. La pacientul care prezintă încă schița unor mişcări active recuperarea poate fi începută mai devreme.

Dacă recuperarea se va desfăşura într-o altă unitate medicală, intervalul optim de timp pentru transfer este de 10-15 zile după debut.

Mai multe trialuri [27, 28] sugerează faptul că prognosticul recuperării după AVC este mai bun dacă procedurile specifice sunt aplicate după 20-30 de zile de la debut. În acest interval edemul cerebral dispare, iar patologia de acompaniament este echilibrată prin intermediul medicației specifice.

Începerea recuperării la mai mult de 3 luni de la episodul acut micşorează gradul de corecție a deficitelor.

DURATA ŞI INTENSITATEA TRATAMENTULUI RECUPERATOR

Intensitatea tratamentului recuperator trebuie adaptată fiecărui caz în parte. Procedurile complexe pot fi aplicate în mai multe reprize pe parcursul unei zile, cu pauze de 30-60 de minute între ele. Există proceduri pregătitoare (fizioterapie antialgică, masaj, radiații infraroşii, infiltrații) care trebuie să fie urmate de aplicarea modalității terapeutice de bază. Timpul minim şi maxim dedicat fiecărei proceduri trebuie individualizat în funcție de toleranță şi suportabilitate.

Conform unor metaanalize rezultate în urma prelucrării datelor unor studii, durata procedurilor ar fi variat între 132 de minute şi 113 ore în decursul a 6 luni [36].

Una dintre țintele acestor proceduri a fost reluarea ortostațiunii şi apoi a mersului, două etape care se succed, atestând eficiența terapiilor recuperatorii aplicate.

Intensitatea şi ritmicitatea procedurilor trebuie realizate de echipa de recuperare condusă de medicul neurolog. Un număr redus sau moderat de proceduri şi un număr insuficient de membri ai echipei de recuperare pot încetini acest proces. Este dovedit faptul că o abordare intensivă are efecte mai bune.

Este recomandată efectuarea unui program zilnic de 2 ore, în una sau doua etape, minim 5 zile/săptămână, cel puțin în perioada imediat următoare accidentului vascular (2-3 luni). Ulterior, în condițiile unei evoluții favorabile şi a efectuării independente a programului recuperator de către pacient, şedințele supravegheate pot avea loc de 2 ori/săptămână, timp de minim 1 an (opinia experților).

Etapizarea cronologică a procedurilor terapeutice

Etapa acută

Scopurile intervenției în faza acută sunt: limitarea sau remiterea deficitului neurologic, prevenirea complicațiilor.

Tromboliza poate fi efectuată în primele 3 ore după accidentul vascular cerebral. Odată cu identificarea zonei de penumbră din jurul infarctului cerebral a devenit important conceptul de neuroprotecție.

Reabilitarea nu reprezintă o etapă separată în cadrul intervenției în fază acută, ci reprezintă o parte integrată a unui plan medical continuu care cuprinde managementul fazei acute, postacute şi cronice. Procedurile recuperatorii din faza acută vizează în principal prevenția apariției escarelor, a pneumoniei (incusiv de aspirație), tromboflebitei, contracturilor şi posturilor vicioase. În acelaşi timp se realizează şi evaluarea în vederea alcătuirii unui program recuperator pe termen lung.

Etapa postacută precoce

În această etapă se poate aprecia restantul funcțional şi apar procesele de reorganizare care constitue substratul recuperării. Pacientul trebuie să parcurgă anumite secvențe esențiale ale reabilitării:

- menținerea poziției în şezut cu şi fără sprijin (implică un control eficient al musculaturii posturale)
- realizarea ortostațiunii care creează premisele reluării mersului
- reluarea motilității voluntare a membrelor
- trecerea spre faza spastică
- reluarea funcțiilor de comunicare

În această etapă pot apărea o serie de complicații. Spaticitatea poate genera posturi vicioase, retracții tendinoase, durere, scheme motorii compensatorii inadecvate. Pot persista tulburările cognitive, sfincteriene şi de deglutiție din faza precedentă.

Procedurile recuperatorii vizează promovarea controlului voluntar al membrelor paretice, reeducarea deglutiției, vorbirii. Kinetoterapia are un rol esențial în această etapă atât prin stimularea neuroplasticității şi implementarea unor tehnici compensatorii adecvate, cât şi prin reducerea complicațiilor specifice (spasticitate, scheme anormale de mişcare, complicații de decubit). Pot fi folosite şi alte tehnici fizioterapeutice.

Etapa postacută – tardivă

Un program intens de reeducare motorie împreună cu susținerea farmacologică a proceselor de neuroplasticitate cerebrală asigură în această perioadă câştiguri maxime din punct de vedere motor, psihocognitiv şi al autonomiei pacientului. Este de dorit ca recuperarea să se desfăşoare în centre specializate. Toate metodele terapeutice sunt eficiente în această etapă. Recuperarea nu trebuie limitată doar la deficitele motorii; obiectivele acestei etape fiind nu doar câştigarea unui nivel minim de autonomie, cât reintegrarea socială şi profesională a pacientului. Este extrem de importantă intervenția tuturor membrilor echipei de recuperare (medici, psiholog, logoped, kinetoterapeut, asistent social). Procedeele aplicate trebuie să prevină şi să rezolve complicațiile deja apărute înainte de cronicizarea acestora.

Etapa cronică

Terapia de recuperare trebuie continuată pentru menținerea şi ameliorarea performanțelor obținute anterior. Lipsa unui tratament recuperator adecvat va genera apariția unor complicații cronice (redori, anchiloze, retracții, posturi vicioase) cu impact negativ asupra calității vieții şi creşterea costurilor sociale.

RECUPERAREA VORBIRII ŞI A LIMBAJULUI

Afazia este un deficit cu varietate interindividuală mare; este un proces dinamic, un pacient putând trece spontan dintr-o formă de afazie în alta în cursul evoluției. Severitatea afaziei în momentul accidentului vascular, ca şi dimensiunea şi localizarea leziunii sunt strâns corelate cu prognosticul [37, 39], dar şi cu posibilitatea de a beneficia din terapia afaziologică [15]. Recuperarea spontana începe în primele două săptămâni, şi durează în medie până la un an [74], putând eventual să se extindă şi mai târziu, cu mare varietate interindividuală. Înțelegerea şi repetiția sunt de obicei recuperate mai precoce; numirea şi recuperarea expresiei orale sunt de obicei recuperate mai lent şi incomplet; limbajul oral este mai bine recuperat decât cel scris [79].

Momentul începerii recuperării tulburărilor de vorbire este diferit de la un bolnav la altul, în funcție de statusul postacut al acestuia. Recomandarea de recuperare a vorbirii este facută de medicul neurolog, în funcție de tabloul clinic, dar şi de parametrii medicali necesari susținerii efortului de recuperare. Se va ține cont de faptul că în cadrul şedințelor de recuperare a tulburărilor de vorbire (afaziei) bolnavul va fi supus atât efortului fizic cât mai ales celui psihic.

Profesorul ortofonist va stabili dacă bolnavul răspunde nevoilor recuperării. Testele aplicate în momentul contacului cu pacientul afazic oferă date despre recepția subiectului (în lipsa căreia nu se poate face recuperarea ortofonică). Subliniem faptul că primul pas în activitatea de recuperare ortofonică este asigurarea unei recepții (verbale sau scrise) de cel puțin 30-40% din normal. În funcție de acest indice se va stabili genul de exerciții utilizate în şedințele de recuperare.

Rolul emisferului drept în recuperarea afaziilor este legat probabil mai mult de înțelegere şi teste semantice decât pentru expresie, în special în fazele precoce [83]. Ariile nelezate sau cele perilezionale din emisferul stâng sunt probabil cele mai relevante pentru rezultatul final, expresie verbală, sintaxă sau probleme lexicale [65].

Eficiența terapiei logopedice a fost dovedită atât în fazele acute, cât şi în cele cronice ale accidentului vascular cerebral [59]. Inițierea precoce a terapiei, ca şi abordările intensive au efecte mai bune. De asemenea, direcționarea terapiei spre deficitele specifice ale fiecărui pacient duce la rezultate mai bune decât o abordare uniformă [112].

În funcție de starea bolnavului, şedințele de recuperare ar putea fi începute spre sfârşitul primei luni după instalarea accidentului. Şedințele ar trebui să aibă o durată de 30-60 de minute. Dacă starea clinică a bolnavului (toleranță pentru efort, oboseală) şi condițiile în care se face recuperarea (în spital sau ambulatoriu) permit, ideal ar fi efectuarea zilnică a două şedințe spațiate în timp, măcar 2-3 săptămâni în fiecare lună.

Abordarea cognitiv-neuropsihologică implică folosirea unor modele cognitive ale funcțiilor lingvistice în evaluarea limbajului şi în alegerea unui program de recuperare personalizat pentru fiecare pacient. Este folosită în special pentru anomie, agramatism, alexie, agrafie, cu rezultate bune în cazuri individuale [69, 71].

Terapia cognitivă cu utilizarea unor aplicații computerizate s-a dovedit utilă în unele cazuri [104]. Este încurajată recuperarea funcțională a componentelor

afectate; este utilă mai ales în cazul afectărilor moderate, cu deficite circumscrise, ale căror componente pot fi izolate şi descompuse.

Se poate recurge la tehnici de îmbunătăţire a comunicării (creşterea cantităţii de informaţie transmisă interlocutorului) cu ajutorul unor mijloace alternative, în situaţia în care pacienţii pot codifica simbolurile (limbaj gestual, desene, imagini). Totuşi, de multe ori pacienţii cu afazie globală nu au suficiente resurse pentru a învăţa şi folosi astfel de tehnici. O atitudine practică poate fi terapia de grup sau creşterea semnificaţiei social-emoţionale a recuperării asupra pacientului.

În cazul dizartriei sunt folosite exerciţii de vorbire şi articulare (articularea exagerată, vorbirea pe silabe, creşterea volumului prin diferite tehnici).

Tulburările de deglutiţie sunt întâlnite frecvent în stadiile iniţiale ale accidentului vascular cerebral. Tratamentul acestora include de obicei asocierea unor tehnici de reeducare comportamentală (reeducarea deglutiţiei) cu adaptare compensatorie a mediului (dieta semisolidă etc). S-a demonstrat eficienţa stimulării electrice funcţionale faringiene în ameliorarea deglutiţiei.

RECUPERAREA TULBURĂRILOR COGNITIVE

Tulburările cognitive întâlnite în accidentul vascular cerebral (afazie, neglijări, tulburări ale funcţiilor executive), tulburările de dispoziţie (depresie şi anxietate) au un impact negativ puternic asupra gradului de autonomie final al pacientului [123]. Acestea sunt dependente de localizarea leziunii şi pot include afectarea memoriei, afazie, dezinhibiţie, tulburarea iniţiativei, planificării, flexibilităţii mentale, abulie, mutism akinetic, tulburări de schemă corporală, neglijări, psihoze, tulburări de procesare a informaţiilor spaţiale. Obiectivele reabilitării trebuie reevaluate periodic în funcţie de evoluţia clinică a pacientului.

Funcţiile corticale simple tind să se recupereze mai repede decât cele complexe (atenţie, memorie, limbaj, alte funcţii integrative).

Tratamentul recuperator este dirijat spre stimularea crescută a hemicorpului sau hemispaţiului afectat, asociată cu furnizarea de repere suplimentare controlaterale. Antrenarea sistematică a explorării vizuale a spaţiului, furnizarea de repere vizuale, senzitive sau proprioceptive asociate în special cu mobilizarea membrelor pot aduce beneficii ale funcţiei antrenate (sensibilitate, percepţia câmpului vizual). Terapiile vizual-motorii necesită dirijarea atenţiei asupra unui obiect sau poziţii în spaţiu – asamblarea unor componente, desenare, indicarea unei locaţii. Creşterea conştientizării deficitului se poate face prin feedback verbal sau vizual al acţiunilor la nivelul hemispatiului neglijat. [93].

Tulburările de memorie în accidentul vascular cerebral sunt şi ele relativ frecvent întâlnite.

Tehnicile de recuperare nu par să aibă efect semnificativ asupra tulburărilor constituite şi stabile de memorie. Terapia este dirijată spre îmbunătăţirea codificării informaţiei – pacienţii sunt antrenaţi să vizualizeze informaţia şi să o codifice repetat, fără a-i ataşa semnificaţii sau a ghici ce reprezintă. Aceste strategii nu potenţează recuperarea memoriei, ci maximizează folosirea capacităţilor reziduale. În situaţii severe este indicată folosirea unor metode ajutătoare (carnet, pager, computer) care să permită un anumit grad de independenţă funcţională).

Reacţia catastrofală caracterizează în special leziunile emisferice stângi şi se referă la izbucniri de furie, depresie şi frustrare în momentul în care pacientul este confruntat cu sarcini pe care nu le poate rezolva.

AVC poate avea ca şi consecinţă declinul cognitiv semnificativ [123]. La pacienţii cu AVC, demenţa poate fi rezultatul exclusiv al leziunilor cerebrale sau ar putea urma coexistenţei unor tulburări de tip boală Alzheimer cu leziuni vasculare. Studii populaţionale au arătat că incidenţa demenţei este mai mare la persoanele cu istoric cerebrovascular. Studii prospective ulterioare au demonstrat că între un sfert şi jumătate dintre supravieţuitorii AVC vor dezvolta demenţă. Există o asociere semnificativă între depresia post AVC şi deficitele cognitive [122], dar încă nu s-a putut preciza exact relaţia dintre acestea.

Tratamentul recuperator, în special terapia comportamentală, meloterapia, terapie ocupaţională, terapia în grup sau stimularea cognitivă au demonstrat rezultate pozitive în ceea ce priveşte unii parametri (cognitivi), dar sunt necesare studii mai aprofundate pentru certificarea acestora.

COMPLICAŢII FRECVENTE ÎN TIMPUL RECUPERĂRII

Succesul recuperării după AVC poate fi compromis în funcţie de complicaţiile medicale. Acestea

au un impact negativ asupra progresului recuperării şi constituie factori predictivi puternici pentru un rezultat funcțional nefavorabil şi pentru mortalitate.

În timpul recuperării, cele mai frecvente complicații sunt: depresia, demența post-stroke, epilepsia vasculară, oboseala, durerea la nivelul umărului, căderi accidentale, tulburări sfincteriene, pneumonia de aspirație.

Depresia după AVC se asociază cu rezultate slabe ale recuperării şi în final cu evoluție nefavorabilă. În practica curentă, puțini dintre pacienți sunt diagnosticați şi, chiar şi mai puțini, primesc tratament specific. Prevalența de aproximativ 33% la supraviețuitorii pacienților cu AVC comparativ cu 13% la subiecții de aceeaşi vârstă şi sex fără AVC.

Variante de tratament: inhibitorii recaptării serotoninei (tolerabilitate mai bună) şi heterociclicele. Psihoterapia poate ameliora dispoziția fără a avea efect curativ sau profilactic. Terapia antidepresivă poate reduce tulburările emoționale, dar nu sunt clare efectele asupra calității vieții.

Demența post-AVC

Mecanismul derivă din afectarea vaselor mari (infarcte multiple sau infarct unic strategic în hipocamp, talamus, nuclei bazali, girusul angular) sau a vaselor mici (lacunarism/leucoaraioza). Alte mecanisme includ hipoperfuzia, tulburări hipoxic-ischemice şi afecțiuni asociate degenerative. Alți factori de risc includ infarcte cerebrale bilaterale, leziuni de lob frontal, HTA, diabetul zaharat, dislipidemia, fibrilația atrială (FA).

Epilepsia post AVC

AVC este cea mai comună etiologie a epilepsiilor secundare (30% la pacienții peste 60 de ani). Definiția acceptată include prezența a cel puțin 2 crize într-un interval de minim 24 de ore. Crizele cu debut precoce survin în primele 2 săptămâni după AVC; se datorează activității excitatorii crescute mediată de glutamat eliberat din țesutul hipoxic. Crizele tardive sunt consecința dezvoltării gliozei şi distrugerii neuronale în aria infarctizată.

Crizele apar mai frecvent la pacienții cu AVC hemoragic, infarcte venoase şi în localizările emisferului drept, precum şi în teritoriul arterei cerebrale medii.

Tratamentul se inițiază după a doua criză. Sunt de evitat anticonvulsivantele de prima generație (Fenitoin) datorită profilului farmacocinetic şi interacțiunii cu anticoagulantele şi salicilații. Gabapentin pare a fi eficient şi sigur; Lamotrigin este mai bine tolerat decât Carbamazepin.

Oboseala

Aproximativ 70% dintre pacienții cu stroke pot prezenta fatigabilitate „patologică". Reprezintă un predictor independent de mortalitate şi dizabilitate funcțională. Apare mai frecvent la femeile în vârstă, persoane cu disfuncții ale activităților cotidiene, persoane singure sau instituționalizate şi în prezența unei stări generale afectate, anxietății, depresiei. Tratamentul se bazează pe optimizarea factorilor psiho-somatici (exercițiu fizic, igiena somnului, climat protectiv socio-familial şi terapii cognitive comportamentale. Terapia farmacologică include agenți stimulanți (Amantadina, Modafinil).

Durerea şi spasticitatea

Durerea are o incidență de până la 80% în primul an post AVC.

Spasticitatea este o problemă frecventă în fază cronică şi poate avea efecte adverse asupra activităților curente şi a calității vieții. Sunt folosite frecvent terapia posturală, kinetoterapia şi ortezele. Farmacoterapia cu toxină botulinică are efecte asupra hipertoniei membrelor. Alți agenți, cum ar fi Tinzadine, au folosire limitată din cauza efectelor secundare, în principal cel sedativ.

Sindromul dureros regional complex

Denumiri mai vechi ale acestei entități sunt cauzalgie, distrofie reflexă simpatică, sindrom umăr-mână. În AVC simtomatologia apare de cele mai multe ori la 1-4 luni de la debut. A fost evidențiată clinic la 12,5% dintre pacienți (Davis, 1977), dar asocierea unei metode radiologice de diagnostic a crescut procentul la 25% (Tepperman 1984).

Evoluția clinică este dominată de acuzele algice. Debutul asociază edem distal, vasodilatație, tulburări ale sudorației, modificări ale fanerelor. Pe măsură ce simptomatologia progresează, apar osificări şi degenerări articulare şi tendinoase, osteoporoza. În stadiul final, mâna se poziționează în flexie, cu imposibilitatea oricăror mişcări active sau pasive; ulterior se diminuează treptat şi acuzele dureroase.

Abordarea terapeutică trebuie să fie complexă, agresivă şi precoce, grupând metode farmacologice

cu cele fizicale. Sunt folosite analgezice, AINS, antidepresive, anticonvulsivante, anxiolitice, narcotice, vasodilatatoare.

Blocajul simpatic chirurgical poate fi util (blocarea ganglionului stelat). Pot fi folosite TENS sau intervenţii centrale de blocare a durerii. Masajul, aplicarea de căldură alternativ cu scăderea temperaturii pot fi utile.

Unii autori au arătat rezultate favorabile după corticoterapie (prednison în doză mare, pe termen scurt, cura putând fi reluată eventual mai târziu).

Cea mai importantă intervenţie terapeutică este menţinerea libertăţii de mişcare articulare a membrului respectiv; kinetoterapia va ameliora în final simptomatologia, cu reducerea edemului şi scăderea riscului de apariţie a modificărilor osteoarticulare.

Umărul dureros hemiplegic

„Umărul dureros hemiplegic" este o complicaţie frecventă a accidentului vascular cerebral (84% – Vuagnat şi Chantraine, 2003). Cauza este dezechilibrul tonusului grupelor musculare situate în jurul articulaţiei scapulo-humerale, împreună cu tendinita bicipitală, leziunile coifului rotatorilor, subluxaţia inferioară şi sindromul durerii regionale complexe. Sulbuxaţia precede şi însoţeşte sindromul umărului dureros (30-50% dintre pacienţi).

Poziţionarea corectă a umărului în toate momentele şi în toate situaţiile este extraordinar de importantă. Reducerea subluxaţiei poate fi obţinută prin stimulare electrică a muşchilor supraspinos şi deltoid. Acuzele algice pot fi ameliorate prin tratament local, folosirea TENS. Promovarea reluării motilităţii active a musculaturii umărului este esenţială pentru o evoluţie favorabilă, prin reluarea unei biomecanici regionale normale.

Durerea osteoarticulară a membrului inferior

Este datorată anomaliilor de biomecanică apărute la nivelul gleznei, piciorului şi genunchiului. Poziţia anormală de contact cu solul, postura piciorului în mers, pot duce la suprasolicitarea unor structuri – pot apărea tendinite, leziuni osoase sau articulare prin microtraumatisme repetate. Folosirea de orteze, AINS, sau aplicarea locală de gheaţă şi apoi căldură pot fi utile pentru controlul durerii, ca şi administrarea locală a unui antiinflamator (steroidian sau nesteroidian).

Genu recurvatum apare datorită unei stabilizări ineficiente a genunchiului în mers şi ortostatiune, şi este de multe ori asociat cu durere prin supratensionarea elementelor pasive de stabilizare a articulaţiei. Folosirea unei orteze de tip gleznă-picior poate rezolva situaţia, dar uneori poate fi necesară o orteză pentru genunchi.

Retracţiile tendinoase şi redorile articulare

Mobilizarea insuficientă a membrelor paretice/plegice în contestul unui deficit motor sever şi a spasticităţii duce în timp la adoptarea unor posturi vicioase, a retracţiilor tendinoase sau a redorilor articulare. Un program kinetoterapeutic corect, ca şi folosirea unor măsuri corespunzătoare de contracarare a spasticităţii asigură evitarea unor astfel de complicaţii.

Căderile

Procentul leziunilor severe este mic (5%), dar semnificaţia clinică este importantă, extrem de nefavorabilă privind recuperarea, ca urmare a imobilizării, hipovitaminozei D, constituind un factor suplimentar de creştere a morbidităţii şi mortalităţii. Sunt benefice exerciţiul fizic, suplimentele de calciu şi vitamina D, bifosfonaţii, elemente care îmbunătăţesc rezistenţa osoasă.

Protecţia şoldului poate reduce incidenţa fracturilor la pacienţii institutionalizaţi, fiind limitată în afara acestui mediu.

Continenţa sfincteriană

Incontinenţa urinară este frecvent întâlnită post AVC; incidenţa creşte cu vârsta şi gradul de afectare cognitivă (40-60% dintre pacienţii cu AVC acut; 25% la externare şi 15% după 1 an). Reprezintă un indicator privind prognosticul funcţional.

Etiologia este multifactorială: anomalii ale mecanismelor de evacuare normală, infecţii de tract urinar inferior şi „incontinenţa emoţională". Intervenţiile fizice asupra vezicii urinare (reantrenarea vezicii şi exerciţii la nivelul etajului pelvin) pot fi benefice.

Alte procedee mecanice sau fizice par a fi ineficiente.

Incontinenţa pentru fecale are o prevalenţă de 30% în prima săptămână şi 11% după 1 an. Prevalenţa în fază cronică de 4-15% este considerată mai mare faţă de populaţia generală de aceeaşi

vârstă. Medicamentele cu efect constipant, limitarea accesului la toaletă şi consilierea pot avea un efect pozitiv asupra funcției intestinale.

Disfagia şi alimentarea

Disfagia orofaringiană apare la 1/3 la pacienții cu hemiplegie; frecvența este mai mare la pacienții cu leziuni ale trunchiului cerebral; prevalența este mai crescută în faza acută şi scade cu 15% la 3 luni. Disfagia este asociată cu incidența mai mare a complicațiilor medicale şi a mortalității generale. Refuzul sau limitarea aportului oral poate agrava status-ul metabolic al pacientului, malnutriția fiind un factor de prognostic funcțional slab. Supraalimentarea de rutină nu a îmbunătățit evoluția şi nu a redus complicațiile.

INFLUENȚAREA FARMACOLOGICĂ RECUPERĂRII NEUROLOGICE POST AVC

A fost sugerată utilitatea mai multor clase de medicamente pentru recuperarea diszabilităților după accidental vascular cerebral, în asociere cu abordările fizioterapeutice şi ocupaționale.

Amfetamina a fost unul dintre primele medicamente investigate pentru această indicație. A fost evaluată la voluntari sănătoşi, parametric urmăriți vizând facilitarea plasticității motorii în contextul unor acte motorii specifice. Unele studii recente sugerează un rol benefic al amfetaminei în procesul de reabilitare al pacientilor cu accident vascular cerebral [36-39].

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), la fel ca şi fluoxetină, determină o creştere a nivelului serotoninei în creierul uman. Aceste modificări exercită un efect facilitator aupra excitabilității corticale inducând atât la voluntarii sănătoşi, cât şi la pacienții cu accident vascular cerebral o facilitare a performanțelor motorii [40-42].

O singură doză de levodopă, administrată în asociere cu fizioterapia îmbunătățeşte recuperarea motorie în reabilitarea după accidentul vascular cerebral [42]. Din păcate aceste rezultate se bazează în principal pe studii de scurtă durată şi care au inclus un număr mic de pacienți cu diagnostic clinic eterogen.

Rezultate încurajatoare, cu privire la influențarea farmacologică a recuperării după accident vascular cerebral, provin din studiile de cercetare clinică care folosesc fragmente active de factori neurotrofici derivate din creier porcin [35, 43].

Schema de administrare propusă este următoarea: perioada de introducere: 20-30 ml/zi, 10 zile, urmată de tratament cronic intermitent (10 ml/zi, 10 zile lunar timp de 1 an şi apoi 10 ml/zi, 10 zile, o dată la trei luni pe termen lung).

EGb 761 extras standardizat de Ginkgo Biloba conține peste 40 de principii active printre care: ginkgolide, bilobalide cu efect favorabil asupra proceselor de neuroreabilitare.

Determină: creşterea tonusului pereților venoşi, amplificarea rezistenței vasculare. În acelaşi timp scade permeabilitatea capilară, hiperagregabilitatea plachetară, neutralizează radicalii liberi, ameliorează metabolismul energetic bazal, având efecte favorabile asupra fenomenelor demențiale. EGB 761 îmbunătățeşte parametri neurologici şi psihomotori, determinând reducerea undelor teta.

Ritm de administrare: 40 mg de 3 ori/zi, pe termen lung.

Spasticitatea

Benzodiazepinele, baclofenul, dantrolenul, tizanidina sunt medicamente care pot reduce spasticitatea alături de procedurile fizicale şi o poziționare corectă a membrelor cu deficit motor. În funcție de gradul şi distribuția spasticității se poate apela şi la intervenții locale cum ar fi blocarea nervoasă, toxina botulinică sau administrarea de baclofen intratecal. În unele situații speciale se poate apela la tehnici chirurgicale şi neurochirurgicale.

Durerea

Durerea după accidentul vascular cerebral este în general determinată de leziunea directă a structurilor cerebrale implicate în controlul durerii, dar există şi forme de durere generate de modificările musculo-scheletale, articulare sau de creştere excesivă a tonusului muscular. Tratamentul durerii de origine centrală cuprinde medicație de tip: antidepresive triciclice (nortriptilina, imipramina, doxepin), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (sertralina, fluoxetina), anticonvulsivant (carbamazepina, gabapentinul, pregabalinul etc.).

Tulburările de echilibru

Managementul tulburărilor de echilibru la pacienții care au suferit un accident vascular cerebral combină medicația specifică (anticolinergice, benzodiazepine,

antiemetice, vasodilatatoare) cu procedeele de recuperare fizică şi combaterea factorilor care interferă cu mecanismele de control a echilibrului.

Tulburările de deglutiție

Nu trebuie uitat că anumite medicamente pot accentua tulburările de deglutiție cum ar fi medicația antidepresivă. Strategiile compensatorii în tulburările de deglutiție includ: modificările posturale, reducerea volumului şi evaluarea consistenței bolului alimentar. De exemplu, pacienții care prezintă o întârziere în timpul faringian al deglutiției vor prefera alimente solide sau semisolide. Cei care prezintă disfuncții crico-faringiene tolerează mult mai bine ingestia lichidelor. Stimularea senzitivă şi exercițiile de reeducare a mişcărilor buzelor, obrajilor, mandibulei sunt elemente care pot ameliora aceste tulburări.

Tulburările sfincteriene

Tulburările sfincteriene sunt prezente în primul an la pacienții cu accident vascular cerebral într-un procent de aproximativ 50% (Brocklehurst şi colab. 1985). Medicația anticolinergică (oxybutinina) administrată în doză de 2,5 mg de două ori pe zi ameliorează semnificativ problemele de continență vezicală. Pentru tulburările de tip retenție se recomandă autocateterizarea. Constipația reprezintă o complicație frecventă la pacienții cu accident vascular cerebral, managementul ei include laxativele stimulante, laxativele osmotice, supozitoarele cu glicerină, etc.

ANEXE

Scale funcționale utile în evaluarea recuperării bolnavilor care au avut accidente vasculare cerebrale

Indicele Barthel *(gradarea independenței/dependenței pacientului cu AVC)*
Se sumează scorurile obținute la diferitele secțiuni; un scor >95 = independent; scor 60-95 = independent, necesită ajutor minim; scor <60 = dependent)

Realizarea	Fără ajutor	Cu ajutor
Alimentația (tăierea mâncării = ajutor)	10	5
Baia	5	0
Îngrijirea corpului (spălarea feței, pieptănatul părului, spălatul dinților)	5	0
Îmbrăcatul	10	5
Controlul intestinelor	10	5
Controlul vezicii	10	5
Abilitatea de a utiliza toaleta (WC)	10	5
Transferul scaun/scaun cu rotile/pat (ajutor minimal = 10; poate şedea, dar are nevoie de ajutor maxim la mutat = 5)	15	5-10
Deplasarea (dacă nu este capabil să meargă se evaluează abilitatea de a manevra scaunul cu rotile)	15	10
Urcatul scărilor (independent, dar cu obiecte de ajutor = 10)	10	5

Scala Rankin

0 – nici un simptom

1 – simptome prezente, dar fără handicap semnificativ; poate să îşi desfăşoare toate activitățile şi sarcinile;

2 – handicap uşor; nu mai poate desfăşura toate activitățile, dar poate trăi independent;

3 – handicap mediu; are nevoie de ceva ajutor, dar poate merge fără ajutor

4 – handicap mediu până la sever; nu poate merge fără ajutor, are nevoie de ajutor pentru nevoile curente

5 – handicap sever; imobilizat la pat, incontinent, are nevoie permanentă de ajutor şi supraveghere

National Institute of Health (NIH) Stroke Scale

Utilizare: Gradarea deficitelor după AVC

Testare/scor	0	1	2	3
Vigilența (0-3)	treaz	somnolent	soporos	comatos
Orientarea (0-2)	îşi cunoaşte vârsta şi luna	doar una din două	nici una	
Cooperarea (0-2)	deschide, închide ochii, pumnul la comandă	doar una din ele	nici una	
Mişcările oculare (0-2)	normală	pareză parțială	pareză completă	
Câmpul vizual (0-3)	obişnuit	hemianopsie parțială	hemianopsie completă	orb
Pareza facială (0-3)	fără	discretă	parțială	completă
Motricitatea – m. sup. stâng (0-4)	fără deficit	cu deficit	fără influența gravitației	fără mişcări antigravitaționale
– m. sup. drept (0-4)	fără deficit	cu deficit	fără influența gravitației	fără mişcări antigravitaționale
– m. inf. stâng (0-4)	fără deficit	cu deficit	fără influența gravitației	fără mişcări antigravitaționale
– m. inf. drept (0-4)	fără deficit	cu deficit	fără influența gravitației	fără mişcări antigravitaționale
Ataxia extremităților	nici una	la două membre		la patru membre
Gradul de dificultate pe extremitate (0-2, maximum 8)	nici una	uşoară	importantă	
Sensibilitatea (0-2)	normală	parțială, subiectivă, cu diferențe dreapta-stânga	completă, fără sesizarea stimulării tactile	
Afazia (0-3)	fără	uşoară	gravă	completă
Disartria (0-2)	fără	uşor până la mediu	neinteligibil sau mai rău	
Neglijarea (0-2)	fără	parțial	complet	

Scala Ashworth (evaluarea spasticității)

0 – tonus muscular normal

1 – creştere uşoară a tonusului muscular (rezistență minimă la capătul sectorului de mobilizare la mobilizarea pasivă);

1+ – rezistență minimă pe mai puțin de 50% din sectorul de mobilizare

2 – creştere importantă, permanentă a tonusului muscular cu posibilitatea mobilizării articulației

3 – creşterea considerabilă a tonusului muscular, mobilizarea articulației este posibilă, dar dificilă

4 – hipertonie, cu fixarea rigidă a articulației în flexie/extensie

Scala Goodglass & Kaplan pentru comunicare

0 – nu există exprimare comprehensibilă şi nici înțelegerea limbajului vorbit/scris

1 – comunicarea este posibilă cu ajutorul unor expresii fragmentare; partenerul de discuție are nevoie de efort suplimentar pentru a înțelege şi este responsabil de cea mai mare parte a efortului de comunicare; cantitatea de informație care poate fi transmisă este limitată;

2 – este posibilă o conversație asupra unui subiect familiar, cu ajutorul interlocutorului; unele idei pot fi exprimate; conținutul conversației provine de la ambii parteneri de discuție.

3 – pacientul poate susține o conversație asupra oricărui subiect obişnuit, fără să aibă nevoie de ajutor sau cu ajutor minim, deşi tulburarea de exprimare sau de înțelegere tulbură sau fac imposibilă conversația pe anumite subiecte.

4 – fluiditatea discursului este redusă sau capacitatea de înțelegere este limitată. Totuşi, nu există dizabilități substanțiale care să afecteze forma sau conținutul vorbirii.

5 – tulburările de vorbire pot fi evidențiate cu dificultate; pacientul poate resimți dificultate subiectivă de exprimare, dar interlocutorul nu este conştient de aceasta.

Stadiile recuperării funcțiilor motorii după Brunnstromm

1 – fără activare voluntară a musculaturii membrului

2 – apare spasticitatea; sunt prezente (dar slabe) sinergii pe bază de flexie sau extensie

3 – spasticitate evidentă; pacientul poate deplasa voluntar membrul, dar activitatea musculară nu depăşeşte granițele tiparelor de sinergie

4 – pacientul începe să fie capabil de activarea selectivă a muşchilor, în afara sinergiilor de flexie sau extensie

5 – spasticitatea descreşte; cea mai mare parte a activității musculare este selectivă şi are loc în afara sinergiilor

6 – mişcări izolate pot fi efectuate într-o manieră continuă, fazică şi bine coordonată

Testul MMSE (Mini Mental Testul MMSE – Mini Mental State Examination – State Examination)
(testarea funcțiilor cognitive)

1-10 – Orientare: orientarea în timp (se acordă câte 1 punct pentru an, anotimp, lună, dată, zi a săptămânii), orientarea în spațiu (se acordă 1 punct pentru localizare, oraş, județ, etaj, țară).

11-13 – Memorie imediată – rostiți tare şi clar numele a trei obiecte, fără vreo legătură între ele, cu pauze de câte o secundă între ele. Cereți pacientului să le repete pe toate trei. Notați cu 1 punct fiecare cuvânt corect repetat;

14-18 – Atenție şi calcul mental: pacientul trebuie să scadă din 7 în 7 pornind de la 100 şi să se oprească după 5 scăderi. Notați cu 1 punct fiecare scădere corectă; Alternativ: dacă pacientul nu poate îndeplini testul anterior, cereți-i să rostească invers cuvântul „avion": A_V_I_O_N. Scorul corespunde numărului de litere aflate în poziție corectă.

19-21 – Memorie pe termen scurt -„Vă amintiți cele trei cuvinte pe care le-ați repetat puțin mai devreme?" Notați cu 1 punct fiecare cuvânt repetat.

22-23 – Limbaj: notați cu un punct fiecare răspuns corect – denumire: ceas, creion.

24 – Repetare: cereți pacientului să repete o propoziție după dumneavoastră – repetați „nici un dacă şi sau dar".

25-27 – Înțelegerea unei comenzi: cereți pacientului executarea a trei comenzi succesive. Notați cu un punct executarea corectă a fiecărei comenzi în parte.

28 – Citire: arătați pacientului o foaie de hârtie pe care scrieți cu litere mari „Închideți ochii". Cereți-i să citească în gând şi să facă ceea ce este scris pe foaie. Notați cu un punct executarea corectă a ordinului.

29 – Scriere: cereți pacientului să scrie o propoziție.

30 – Copiere: arătați pacientului o foaie de hârtie pe care sunt desenate două pentagoane care se intersectează, fiecare având laturile de aproximativ 2,5 cm şi rugați-l să le reproducă.

Scor total: 30

BIBLIOGRAFIE

1. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for the Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Presented at the European Stroke Conference, Nice; 2008. Available from: http://www.eso-stroke.org/recommendations.php?cid = 9 last accessed July 2008]
2. Bornstein NM. Stroke Practical guide for clinicians. Karger 2009.
3. Brainin M, Teuschl Y, Kalra L. Acute treatment and long-term management of stroke în developing countries. Lancet Neurol 2007; 6: 553–566.
4. Palmer AJ, Valentine WJ, Roze S, Lammert M, Spiesser J, Gabriel

S. Overview of costs of stroke from published, incidence-based studies spanning 16 industrialised countries. Cur Med Res 2005; 21: 19–26.
5. Atlantis, ECASS and NINDs rt-PA study group investigator. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004; 363: 768–774.
6. WHO. International classification of functioning disability and Health ICF. Geneva: WHO; 2001.
7. Barnes MP. Principles of neurological rehabilitation J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74 Suppl 4: iv3–iv7.
8. Redfern J, McKevitt C, Wolfe CD. Development of complex interventions în stroke care: a systematic review. Stroke 2006; 37: 2410–2419.
9. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. N Engl J Med 2005; 352: 1677–1684.
10. Langhorne P, Legg L. Evidence behind stroke rehabilitation. J Neurol Neurosurg Psych 2003; 74 Suppl IV: 18–21.
11. Ballinger C, Ashburn A, Low J, Roderick P. Unpacking the black box of therapy–a pilot study to describe occupational therapy and physiotherapy interventions for people with stroke. Clin Rehabil 1999; 13: 301–309.
12. Walker MF. Stroke rehabilitation: evidence-based or evidencetinged? J Rehabil Med 2007; 39: 193–197.
13. Dobkin BH. Confounders în rehabilitation trials of task-oriented training: lessons from the designs of the EXCITE and SCILT multicenter trials. Neurorehabil Neural Repair 2007; 21: 3–13.
14. van den Ende CH, Steultjens EM, Bouter LM, Dekker J. Clinical heterogeneity was a common problem în Cochrane reviews of physiotherapy and occupational therapy. J Clin Epidemiol 2006; 59: 914–919
15. Naeser MA, Baker EH, Palumbo CI (1998). Lesion site patterns în severe nonverbal aphasia to predict outcome with a computer assisted program. Arch Neurol 55:1438 – 1448
16. Langhorne P, Dennis MS, Kalra L, Shepperd S, Wade DT, Wolfe CD. Services for helping acute stroke patients avoid hospital admission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (2): CD000444.
17. Kalra L, Evans A, Perez I. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled trial. Lancet 2000; 356: 894–899.
18. How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. Stroke Unit Trialists Collaboration. Stroke 1997; 28: 2139–2144.
19. Indradevik B, Slordahl SA, Bakke F, Rosketh R, Haheim LL. Stroke unit treatment: long term effects. Stroke 1997; 28: 1861–1866
20. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, et al. Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. Age Ageing 2005; 34: 324–330.
21. Fjaertoft H. Indredavik B. Johnsen R. Lydersen S. Acute stroke unit care combined with early supported discharge. Long-term effects on quality of life. A randomized controlled trial. Clin Rehabil 2004; 18: 580–586.
22. Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz- Holter E, et al. Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2005; 365: 501–506.
23. Poboroniuc M. Popescu CD, Ignat B, Stimularea electrica functionala – controlul neuroprotezelor. Politechnium, Iasi 2005 (ISBN 973-621-133-9)
24. Legg L, Langhorne P, Drummond AE, Gladman JR, Logan PA, Walker MF. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised controlled trials. Lancet 2004; 363: 352–356.
25. Forster A, Young J, Langhorne P. Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000: CD001730.
26. Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, et al. Neuroimaging în stroke recovery: a position paper from the first international workshop on neuroimaging and stroke recovery. Cerebrovasc Dis 2004; 18: 260–267.
27. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, et al. Impact of early versus delayed admission to rehabilitation on functional outcomes în persons with stroke. J Rehabil Med 2006; 38: 113–117.
28. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, et al. Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted în Italy. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81: 695–700.
29. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. Stroke 2008; 39: 390–396.
30. Bernhardt J, Chitravas N, Meslo IL, Thrift AG, Indredavik B. Not all stroke units are the same: a comparison of physical activity patterns în Melbourne, Australia, and Trondheim, Norway. Stroke 2008; 39: 2059–2065.
31. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J. Early mobilisa-

tion after stroke: review of the literature. Cerebrovasc Dis 2006; 22: 183–190.
32. Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips, M, Gladman J, Legg L. Therapy based rehabilitation services for patients livingat home more than one year after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007: CD005952.
33. Popescu CD. Imbatrinirea creierului şi a sistemului sau arterial. Polirom 1997
34. van der Lee JH, Smels IAK, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM. Exercise therapy for arm function în stroke patients: a systematic review of randomised controlled trials. Clin Rehabil 2001; 15: 20–31.
35. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. Stroke 2004; 35: 1005–1009
36. Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after stroke: more is better? Physiother Res Int 1996; 1: 75–88.
37. Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H. 1995. Aphasia în acute stroke – incidence, determinance and recovery. AnnNeurol 38:659-666
38. Kwan J, Sandercock P. In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. Stroke 2003; 34: 587–588.
39. Code C (2001). Multifactorial processes în recovery from aphasia: developing the foundations for a multileveled framework. Brain Lang 77:25-44
40. World Confederation of Physical Therapy. What is physio therapy? Available from: http://www.wcpt.org/policies/description/whatis. php last accessed May 2008].
41. van Peppen RPS, Kwakkel G, Wood-dauphinee S, Hendriks HJM, van der Wees PHJ, Dekker J. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? Clin Rehabil 2004; 18: 833–862.
42. Pound P, Bury M, Gompertz P, Ebrahim S. Views of survivors of stroke on the benefits of physiotherapy. Qual Health Care 1994; 3: 69–74.
43. Pollock A, Baer G, Langhorne P, Pomeroy V. Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: a systematic review. Clin Rehabil 2007; 21: 395–410.
44. Langhammer B, Stanghelle JK. Bobath or motor relearning programme? A comparison of two different approaches of physiotherapy în stroke rehabilitation: a randomized controlled study. Clin Rehabil 2000; 14: 361–369.
45. Langhammer B, Stanghelle JK. Bobath or motor relearning programme? A follow-up one and four years post stroke. Clin Rehabil 2003; 17: 731–734.
46. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al. Effect of constraint induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomised clinical trial. JAMA 2006; 296: 2095–2104.
47. Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005: CD002840.
48. Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P. Electrostimulation for promoting recovery of movement for functional ability after stroke. Systematic review and metaanalysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2): CD003241.
49. Tong RK, Ng MF, Li LS. Effectiveness of gait training using an electromechanical gait trainer, with and without functional electric stimulation, în subacute stroke: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2006; 87: 1298–1304.
50. De Wit L, Putman K, Schuback B, Komarek A, Angst F, Baert I, et al. Motor and functional recovery after stroke: a comparison of 4 European Rehabilitation Centers. Stroke 2007; 38: 2101–2107.
51. Henderson A, Korner-Bitensky N, Levin M. Virtual reality în stroke rehabilitation: a systematic review of its effectiveness for upper limb motor recovery. Top Stroke Rehabil 2007; 14: 52–61.
52. Braun SM, Beurskens AJ, Borm PJ, Schack T, Wade DT. The effects of mental practice în stroke rehabilitation: a systematic review. Arch Phys Med Rehabil 2006; 87: 842–852.
53. Stewart KC, Cauraugh JH, Summers JJ. Bilateral movement training and stroke rehabilitation: a systematic review and metaanalysis. J Neurol Sci 2006; 244: 89–95.
54. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors. Stroke 2004; 35; 1230–1240.
55. Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S. The use of aerobic exercise training în improving aerobic capacity în individuals with stroke a meta-analysis. Clin Rehabil 2006; 20: 97–111.
56. AOTA Policy 5.3.1: Definition of occupational therapy practice for state regulation. Am J Occup Ther 1994; 48: 1072–1073.
57. Legg LA, Drummond AE, Langhorne P. Occupational therapy for patients with problems în activities of daily living after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006: CD003585.
58. Steultjens EMJ, Dekker J, Bouter LM, va der Nes JCM, Cup EHC, van den Ende. CHM

Occupational therapy for stroke patients. A systematic review. Stroke 2003; 34: 676–687.
59. Mazzoni M, et al (1995) Comparison of language recovery în rehabilitated and matched non-rehabilitated aphasic patients. Aphasiology 9:553-563
60. Sackley C, Wade DT, Mant D, Copley Atkinson J, Yudkin P, Cardoso K, et al. Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke în UK care homes. Stroke 2006; 37: 2336– 2341.
61. Walker MF, Drummond AER, Lincoln NB. Evaluation of dressing practice for stroke patients after discharge from hospital: a cross-over design study. Clin Rehabil 1996; 10: 23–31.
62. Logan P, Gladman JRF, Avery A, Walker MF, Dyas J, Groom L. Randomised controlled trial of an occupational therapy intervention to increase outdoor mobility after stroke. BMJ 2004; 329: 1372.
63. Herbert S. A team approach to the treatment of dysphagia. Nursing Times 1996; 92: 26–29.
64. Teasell RW, Bach D, McRae M. Prevalence and recovery of aspiration poststroke: a retrospective analysis. Dysphagia 1994; 9: 35–39.
65. Wartburton E, Rice CJ, Swinburg K, Wisse RJ (1999) Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from PET studies. J NeurolNeurosurg Psychiatry 66:155-161
66. Bath PM, Bath-Hextall FJ, Smithard DG. Interventions for dysphagia în acute stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000: CD000323.
67. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: progress and prognostic factors at 6 months. Stroke 1999; 30: 744–748.
68. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML. Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. Neurology 1994; 44: 1655–1660.
69. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V. et al. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. Stroke 2006; 37: 1379–1384.
70. Sellars C, Hughes T, Langhorne P. Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005: CD002088.
71. Greener J, Enderby P, Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000: CD000425.
72. Robey RR. Meta-analysis of clinical outcomes în the treatment of aphasia. J Speech Lang Hear Res 1998; 41: 172–187.
73. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86: 1681–1692.
74. Basso A (1992) Prognostic factors în aphasia. Aphasiology 6:337-342
75. O'Mahony PG, Rodgers H, Thomson RG, Dobson R, James OFW. Satisfaction with information and advice received by stroke patients. Clin Rehabil 2007; 11: 68–72.
76. Forster A, Smith J, Young J, Knapp P, House A, Wright J. Information provision for stroke patients and their caregivers. The Cochrane Library. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; (3): CD001919.
77. Marinkovic S, Badlani G. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. J Urol 2001; 165: 359–370.
78. Sjogren K, Fugl-Meyer AR. Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. J Psychosom Res 1982; 26: 409–417.
79. Kertesz A, Mc Cabe P (1977). Recovery patterns and prognosis în aphasia. Brain 1:1-18.
80. Nair R, Lincoln N. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (3): CD002293.
81. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000: CD002842.
82. Bowen A, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007: CD003586.
83. Musso M, Weiiler C, Kiebel S şi colab (1999). Training induced brain plasticity în aphasia. Brain 122:1781 – 1790
84. Kalra L, Evans A, Perez I, Melbourn A, Patel A, Knapp M, et al. Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. BMJ 2004; 328: 1099.
85. Park J, Hopwood V, White AR, Ernst E. Effectiveness of acupuncture for stroke: a systematic review. J Neurol 2001; 248; 558–563.
86. Martinsson L, Hardemark, H. Eksborg, S. Amphetamines for improving recovery after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (3): CD002090
87. Brady BK, McGahan LSB. Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. Int J Technol Assess Health Care 2005; 21: 15–21.
88. Claesson L, Gosman-Hedström G, Johannesson M, Fagerberg B, Blomstrand C. Resource utilization and costs of stroke unit care integrated în a care continuum: A 1-year controlled, prospective, randomized study

în elderly patients: the Göteborg 70+ Stroke Study. Stroke 2000; 31: 2569–2577.
89. Larsen T, Olsen TS, Sorensen J. Early home-supported discharge of stroke patients: a health technology assessment. Int J Technol Assess Health Care 2006; 22: 313–320.
90. Patel A, Knapp M, Evans A, Perez I, Kalra L. Training care givers of stroke patients: economic evaluation. BMJ 2004; 328: 1102–1104.
91. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Efficiency, effectiveness and duration of stroke rehabilitation. Stroke 1990; 21: 241–246.
92. Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV. Functional outcome of haemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after inpatient rehabilitation. Am J Phys Med Rehabil 1996; 75: 177–182.
93. Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N. Functional disability and rehabilitation outcome în right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80: 379–384.
94. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M. Factors predictive of stroke outcome în a rehabilitative setting. Neurology 1996; 47: 388–392.
95. Kalra L, Eade J. Role of stroke rehabilitation units în managing severe disability after stroke. Stroke 1995; 26: 2031–2034.
96. Rodgers H. The scope for rehabilitation în severely disabled stroke patients. Disab Rehabil 2000; 22: 199–200.
97. Turner-Stokes L, Disler PB, Nair A, Wade DT. Multi-disciplinary rehabilitation for acquired brain injury în adults of working age. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (3): CD004170.
98. McLean DE. Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 2004; 85: 466–469.
99. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. The frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. Stroke 2005; 36: 1330–1340.
100. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V. The Italian multicentre observational study on post stroke depression (DESTRO). J Neurol 2006; 253: 556–562.
101. Linden T, Blomstrand C, Skoog I. Depressive disorders after 20 months în elderly stroke patients: a case control study. Stroke 2007; 38: 1860–1863.
102. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, et al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. Stroke 1999; 30: 1875–1880.
103. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. Stroke 2005; 36: 1092–1097
104. Laganaro M, DiPietro M, Schnider A. (2003) Computerised treatment of anomia în chronic and acute aphasia. An exploratory study.Aphasiology 17:709-721.
105. Anderson CS, Hackett ML, House AO. Interventions for preventing depression after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004: CD003689.
106. House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004: CD003690.
107. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A. Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. Stroke 2007; 38: 343–348.
108. Poduri KR. Shoulder pain în stroke patients and its effects on rehabilitation. J Stroke Cerebrovasc Dis 1993; 3: 261–266.
109. Vuagnat H, Chantraine A. Shoulder pain în hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. J Rehabil Med 2003; 35: 49–54.
110. Price CI, Pandyan AD. Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. Clin Rehabil 2001; 15: 5–19.
111. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C. Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005: CD003863.
112. Carlomagno S et al (2001). Recovery from modeate aphasia în the firs year post stroke: effect of type of therapy. Arch Phys Med Rehabil 1982:1073-1080
113. Satkunam LE. Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. Can Med Assoc J 2003; 169: 1173–1179.
114. Lannin NA. Herbert RD. Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodological critique of published research. Clin Rehabil 2003; 17: 807–816.
115. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82: 1155–1163.
116. American Geriatrics Society, British Geriatric Society, American Academy Orthopaedic Surgeons Joint Committee. Panel on falls prevention. Guideline for the prevention of falls on older persons. J Am Ger Soc 2001; 49: 664–672
117. Mackintosh SF, Hill KD, Dodd KJ, Goldie PA, Culham EG. Balance score and a history of falls în hospital predict recurrent falls în

the six months following stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 2006; 87: 1583–1589.
118. Mackintosh SF, Goldie P, Hill K. Falls incidence and factors associated with falling în older, community dwelling chronic stroke survivors and matched controls. Aging Clin Exp Res 2005; 17: 74–81.
119. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM. Risk factors for falling în home dwelling older women with stroke – the womens health and ageing study. Stroke 2003; 34: 494–501.
120. Aizen E, Shagaev I, Lenger R. Risk factors and characteristics of falls during inpatient rehabilitation of elderly patients. Arch Gerontol Geriatr 2007; 44: 1–12
121. Nyberg L, Gustafson Y. Patient falls în stroke rehabilitation. Stroke 1995; 26: 838–842.
122. Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H,, Ruderman J. Mood disorders following cerebrovascular accident. 1989. Br J Psychiatry 154: 195 – 200
123. Pohjasvaara T, Mantyla R, Salonen O et al How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions and atrophy relate to post stroke dementia. Arch Neurol57:1259-1300
124. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y. Fractures after stroke. Osteoporos Int 1998; 8: 92–95.
125. Sato Y, Maruoka H, Oizumi K, Kikuyama M. Vitamin D deficiency and osteopenia în the hemiplegic limbs of stroke patients. Stroke 1996; 27: 2183–2187.
126. Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S. The use of aerobic exercise training în improving aerobic capacity în individuals with stroke a meta-analysis. Clin Rehabil 2006; 20: 97–111.
127. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures after stroke a randomised controlled trial. Cerebrovasc Dis 2005; 20: 187–192.
128. Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K. Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy în hemiplegic patients following an acute stroke. J Bone Miner Res 2000; 15: 2487–2494.
129. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures în the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001: CD001255.
130. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Self reported urinary incontinence în non-institutionalized long term stroke survivors – a population based study. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86: 416–420.
131. Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leathley M, Sutton C, et al. Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke în adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005: CD004462.
132. Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C. Urinary incontinence after stroke does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioural therapy. Top Stroke Rehabil 2005; 12: 66–76.
133. Harari D, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CD. New onset faecal incontinence after stroke: prevalence, natural history, risk factors and impact. Stroke 2003; 34: 144–150.
134. Brittain K, Perry S, Shaw C, Matthews R, Jagger C, Potter J. Isolated urinary, fecal and double incontinence: Prevalence and degree of soiling în stroke survivors. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 1915–1919.
135. Harari D, Norton C, Lockwood L, Swift C. Treatment of constipation and faecal incontinence în stroke patients – randomised controlled trial. Stroke 2004; 35: 2549–2555.
136. Gordon C, Hewer RL, Wade DT. Dysphagia în acute stroke. BMJ 1987; 295: 411–414.
137. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasel R. Dysphagia after stroke incidence, diagnosis and pulmonary complications. Stroke 2005; 36: 2756–2763.
138. Dennis M, Lewis S, Cranswick G, Forbes J. FOOD Trial Collaboration. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies în patients admitted to hospital with a recent stroke. Health Technol Assess 2006; 10: iii–iv, ix–x, 1–120.
139. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S. Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. J Am Diet Assoc 1989; 89: 1092–1096.
140. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW. Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate în malnourished stroke rehabilitation patients. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77: 340–345.
141. Hachinski V, Vascular dementia: a radical redefinition (1994). Dementia 5:130-132
142. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 365: 764–772.
143. Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, et al. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults în a community setting. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 1048–1054.
144. Perez I, Smithard DG, Davies H, Kalra L. Pharmacological treatment of dysphagia în stroke. Dysphagia 1998; 13: 12–16.

Ghidul EFNS de recuperare cognitivă: Raportul Grupului de Lucru EFNS (2005)

Membrii Grupului de Lucru EFNS:

S.F. Cappa[a], T. Benke[b], S. Clarke[c], B. Rossi[d], B. Stemmer[e], C.M. van Heugten[f]

[a]Departamentul de Psihologie, Neurologie şi Neuroştiinţă, „Vita Salute San Raffaele", Universitatea „S. Raffaele", Milano, Italia
[b]Clinica de Neurologie, Innsbruck, Austria
[c]Departamentul de Neuropsihologie, Laussanne, Elveţia
[d]Secţiunea Neurologie, Departamentul de Neuroştiinţe, Universitatea din Pisa, Italia
[e]Centrul de Cercetare, Institutul de Geriatrie, Montreal şi Departamentul Lingvistic şi de Traducere, Universitatea din Montreal, Canada
[f]Institutul de Îngrijire Primară Medicală, Utrecht, Olanda

Cuvinte cheie: acalculie, afazie, apraxie, atenţie, memorie, recuperare, neglijare unilaterală.

Tulburările de limbaj, percepţie spaţială, atenţie, memorie, calcul şi praxie reprezintă consecinţe frecvent întâlnite după o leziune cerebrală dobândită în particular AVC cerebral (AVC) sau leziune cerebrală traumatică (LCT) şi reprezintă o cauză majoră de dizabilitate. Recuperarea afaziei şi, mai recent, a altor tulburări cognitive reprezintă un domeniu important al recuperării neurologice. Acest ghid este o sinteză a dovezilor existente asupra eficacităţii recuperării cognitive. Dat fiind numărul limitat şi calitatea în general scăzută a studiilor clinice randomizate din această arie de intervenţie terapeutica, Grupul de Lucru a luat în considerare, pe lângă articolele din librăria Cochrane, şi dovezi din clase mai joase, care au fost analizate critic până la stabilirea unui consens în acest domeniu. În particular, au fost luate în discuţie dovezi provenite din studii efectuate pe grupuri mici de pacienţi sau cazuri unice, incluzând o analiză statistică adecvată a dimensiunilor efectului lor. Concluzia generală este că s-au putut aduna dovezi pentru a stabili recomandări de nivel A, B sau C pentru anumite forme de recuperare cognitivă a pacienţilor cu deficite neuropsihologice, în stadiul post-acut al unei leziuni focale cerebrale (AVC, LCT). Aceste domenii sunt reprezentate de terapia afaziei, recuperarea neglijării spaţiale unilaterale (NSU), antrenamentul atenţiei în faza post-acută după LCT, folosirea dispozitivelor electronice ajutătoare de memorie în cazul deficitelor de memorie şi tratamentul apraxiei cu ajutorul strategiilor compensatorii. În această arie există o nevoie certă de studii clinice cu design adecvat, care să ţină seama de probleme specifice cum ar fi heterogenitatea pacienţilor şi standardizarea tratamentului.

OBIECTIVE

Recuperarea tulburărilor funcţiilor cognitive (limbaj, percepţie spaţială, atenţie, memorie, calcul, praxii) după leziuni neurologice dobândite de diferite etiologii (în mod particular AVC şi LCT) reprezintă un domeniu aflat în dezvoltare continuă al recuperării neurologice, care a mobilizat un interes deosebit în cercetare în ultimii ani. În anul 1999, sub auspiciile Federaţiei Europene a Societăţilor de Neurologie (E.F.N.S.), s-a format un Grup de Lucru asupra Recuperării Cognitive. Scopul acestuia a fost

să evalueze dovezile existente asupra eficienței clinice a recuperării cognitive după AVC şi LCT şi să elaboreze recomandări pentru practica neurologică. Ghidul curent reprezintă o actualizare şi o revizuire a ghidului anterior, care a fost publicat în 2003 în Revista Europeană de Neurologie (Cappa şi colab., 2003).

INTRODUCERE

În elaborarea acestui ghid, autorii s-au limitat la evaluarea studiilor privind recuperarea tulburărilor neuropsihologice non-progresive datorate AVC şi leziunii cerebrale traumatice (LCT). În consecință, mai multe arii importante ale „recuperării cognitive", cum ar fi demențele, bolile psihiatrice şi tulburările de dezvoltare cerebrală au fost excluse. În plus, nu a fost luat în considerație tratamentul farmacologic în recuperare.

Prevalența şi relevanța recuperării cognitive după AVC sau LCT necesită elaborarea unor recomandări de practică medicală în acest domeniu. Acest lucru a fost recunoscut formal de un subcomitet al Grupului Interdisciplinar de Interes Special asupra Leziunii Cerebrale al Congresului American de Medicină Recuperatorie. Recomandările inițiale ale comitetului au fost publicate în anul 1992 sub forma unui Ghid de Recuperare Cognitivă (Harley şi colab., 1992) şi s-au bazat pe „opinia experților în acest domeniu, fără a lua în considerație dovezile empirice privind eficiența recuperării cognitive. Mai recent, un articol care a revizuit toată literatura de specialitate asupra recuperării cognitive post LCT apărute între ianuarie 1988 – august 1998 (incluzând 11 studii clinice randomizate) a observat că eficacitatea programelor de recuperare cognitive este limitată de heterogenitatea pacienților, a intervențiilor şi a obiectivelor acestor studii (NIH Consensus Development Panel, 1999).

Trebuie subliniat de la începutul ghidului că nivelul prezent al studiilor asupra eficacității recuperării cognitive este nesatisfăcător. Membrii acestui Grup de Lucru sunt convinşi de faptul că standardele studiilor ce evaluează intervenții chirurgicale sau farmacologice se aplică şi în cazul recuperării. În mod special, este necesar să se demonstreze că recuperarea este eficientă nu doar în ameliorarea funcțională, ci are efecte susținute la nivel de dizabilitate. Din nefericire, majoritatea studiilor clinice randomizate din acest domeniu prezintă o metodologie slabă calitativ, nu includ un număr suficient de subiecți şi/sau nu evaluează rezultatele obținute la nivel de dizabilitate. Multe alte studii nu compară intervenția terapeutică față de placebo.

STRATEGIA DE CĂUTARE

Fiecărui membru al Grupului de Lucru i-a fost repartizat un domeniu de recuperare cognitiv (SFC-afazia, SC-neglijarea unilaterală, BR-atenția, BS-memoria, CvH-apraxia, TB-acalculia) şi fiecare membru a căutat sistematic în bazele de date de Medicină Bazată pe Dovezi: Librăria Cochrane, Medline şi PsychInfo, folosind cuvinte cheie adecvate, şi a revizuit tratatele şi ghidurile existente. Consensul general a fost de a include numai articolele conținând date care pot fi gradate pe nivele de recomandare, în conformitate cu recomandările pentru elaborarea ghidurilor de management neurologic ale EFNS – revizuite (Brainin şi colab., 2004).

METODELE DE ATINGERE A CONSENSULUI

Colectarea datelor şi analiza nivelului de evidență a fost realizată independent de către fiecare membru al Grupului de Lucru, în funcție de repartizarea descrisă anterior. Pe baza acestor analize, SFC a elaborat un document inițial care a fost analizat de membrii comisiei de redactare a ghidului, până când discrepanțele de viziune asupra fiecărui subiect au fost rezolvate şi s-a ajuns la un consens.

REZULTATE

Recuperarea afaziei

Recuperarea vorbirii şi a tulburărilor de limbaj după o leziune cerebrală reprezintă domeniul cu cea mai lungă tradiție al recuperării deficitelor cognitive dobândite, ce datează încă din secolul al XIX-lea (Howard şi Hatfield, 1987). Recuperarea afaziei a beneficiat de o varietate de abordări, de la metode ce folosesc stimularea până la încercările recente de a stabili programe de tratament bazate pe principiile neuropsihologiei cognitive (Basso şi colab., 2003). Nevoia de a stabili eficacitatea recuperării limbajului a dus la numeroase studii, ce datează încă din perioada de după cel de-al Doilea Război Mondial, studii bazate pe o varietate de metodologii. O meta-analiză a studiilor ce tratează eficacitatea

recuperării limbajului postAVC a fost făcută publică de către investigatorii Cochrane. Această meta-analiză a inclus studii şi articole despre recuperarea vorbirii şi limbajului post AVC publicate până în ianuarie 1999 (Greener şi colab., 2000). Concluzia acestei meta-analize a fost că „terapia vorbirii şi a limbajului pentru pacienţii cu afazie după un AVC nu a fost clar demonstrată fie ca eficientă, fie ca ineficientă în cadrul unui studiu clinic randomizat. Deciziile privind managementul acestor pacienţi trebuie astfel luate în funcţie de alte tipuri de dovezi. Trebuie efectuate studii ulterioare care să arate dacă terapia vorbirii şi a limbajului este eficientă la pacienţii afazici. Dacă cercetatorii aleg să realizeze un studiu clinic, acesta trebuie să fie suficient de mare pentru a avea putere statistică şi trebuie să fie clar prezentat". Această concluzie s-a bazat pe un număr limitat de studii clinice randomizate [12], toate considerate de slabă calitate. Altă analiză, efectuată de Cicerone şi colab. (2000) a ajuns la o concluzie diferită, şi anume că „terapiile cognitiv-lingvistice" pot fi considerate ca Standard de Practică pentru afazia post AVC; concluziile pozitive obţinute similar pentru afazia post LCT s-au bazat pe dovezi mai puţin consistente. Motivele pentru care s-a ajuns la astfel de concluzii contradictorii constau în criteriile diferite utilizate de cele două analize. Mai multe studii incluse de Cicerone şi colab. (2000) nu au fost luate în consideraţie în review-ul Cochrane pentru motivele expuse în continuare. Un studiu efectuat de Hagen (1973) a fost exclus pentru faptul că nu s-a efectuat o randomizare reală a pacienţilor (aceştia erau alocaţi secvenţial în grupul cu sau fără tratament al studiului). Un alt studiu efectuat de Katz şi Wertz (1997) a fost exclus probabil pentru că a evaluat doar recuperarea asistată de calculator a limbajului citit. Alte două mici studii clinice randomizate evaluate de experţii Cochrane, care au raportat rezultate pozitive ale tratamentului, au fost excluse din cauza faptului că erau dedicate tulburărilor de comunicare secundare LCT (Helffenstein şi Wechsler, 1982; Thomas-Stonell şi colab., 1994).

Câteva studii clinice randomizate care au comparat terapia cu stimularea nestructurată s-au bazat pe un număr limitat de sesiuni de tratament. O meta-analiză efectuată de Bhogal şi colab. (2003) a arătat că studiile care au raportat un beneficiu semnificativ al terapiei limbajului aveau incluse un număr de 8,8 ore de terapie efectivă pe săptămână timp de 11,2 săptămâni, faţă de numai 2 ore/săptămână timp de 22,9 săptămâni în studiile cu rezultate negative. Lungimea totală a tratamentului a fost corelată semnificativ statistic şi invers proporţional cu modificarea medie a scorurilor în Indexul Porch de Aptitudini de Comunicare (IPAC). Numărul de ore de terapie efectuate pe săptămână a fost corelat semnificativ statistic cu o mai mare îmbunătăţire în scorul IPAC şi la testul token. Aceste rezultate sugerează că un program intensiv de terapie a limbajului de-a lungul unei perioade scurte de timp poate ameliora semnificativ rezultatele terapiei limbajului şi vorbirii la un pacient cu afazie secundară unui AVC.

Analiza Cochrane nu a inclus dovezi de clasa a II-a sau a III-a. Astfel, a exclus cele trei studii mari efectuate de Basso şi colab. (1979), Shewan şi Kertesz (1985) şi Poeck şi colab. (1989), care au arătat toate beneficii semnficative ale tratamentului. Un studiu mic de clasa a II-a efectuat de Carlomagno şi colab. (2001) a susţinut utilitatea recuperării scrisului pentru pacienţi în stadiul post-acut. Dovezi suplimentare privind eficienţa terapiei provin din unele studii randomizate recente efectuate pe un număr mic de pacienţi (clasa a II-a). Unul dintre acestea a arătat un beneficiu al terapiei de grup a limbajului, faţă de amânarea terapiei, cu efecte pozitive atât pe testele limbajului cât şi pe cele de comunicare (Elman şi Bernstein-Ellis, 1999). Alt studiu mic a comparat efectele terapiei comasate în şedinţe multiple cu tratamentul convenţional şi a demonstrat o superioritate semnificativă a primului tip de terapie (Pulvermueller şi colab., 2000). Un studiu recent, randomizat, a comparat terapia semantică cu terapia fonologică a anomiei; în ambele cazuri s-a observat o ameliorare semnificativă a capacităţii de comunicare (Doesborgh şi colab., 2004).

În mod similar, studiile de caz unic au fost excluse din evaluarea Cochrane. Acest fapt este în mod special relevant, deoarece majoritatea abordărilor terapeutice recente, bazate pe metoda neuropsihologică cognitivă fac uz de metodologia cazului unic. Într-un articol de sinteză, Robey şi colab. (1999) au discutat critic această abordare şi au concluzionat că la pacienţii afazici se pot obţine beneficii mari prin terapia limbajului.

Recomandări

Concluziile analizei Cochrane efectuate asupra recuperării afaziei post AVC nu sunt compatibile cu recomandări de nivel A pentru terapia afaziei. Există totusi numeroase dovezi din studii de clasa a II-a şi a III-a, cât şi din raportări riguroase de cazuri unice, care îi indică eficacitatea probabilă (recomandare de grad B). În mod evident există nevoia de studii suplimentare în acest domeniu. În mod special, dovezile asupra eficienței terapiei pragmatic-conversaționale după LCT se bazează pe un număr limitat de studii cu număr mic de pacienți şi trebuie confirmate.

Recuperarea neglijării spațiale unilaterale

Prezența neglijării unilaterale după episodul acut este considerată un factor de prognostic negativ pentru nivelul de independență al pacientului (Denes şi colab., 1982; Stone şi colab., 1992); astfel, un efort considerabil a fost dedicat recuperării acestei tulburări. În această secțiune sunt analizate principalele studii în acest domeniu, ca şi unele recent publicate (Robertson, 1999; Robertson and Hawkins, 1999; Diamond, 2001; Pierce and Buxbaum, 2002; Kerkhoff, 2003; Paton şi colab., 2004) ca şi o analiză Cochrane (Bowen şi colab., 2002). Aceasta din urmă a analizat 15 studii şi a evidențiat faptul că recuperarea cognitivă duce la o îmbunătățire semnificativă şi persistentă la nivelul deficitului neurologic. Nu există, totuşi, dovezi suficiente care să confirme sau să infirme efectul pozitiv al recuperării cognitive la nivelul dizabilității sau în ce priveşte destinația pacientului după externarea din spital. Au fost folosite diferite tipuri de abordări pentru recuperarea acestui deficit, iar aici sunt revizuite dovezile existente în privința lor.

Antrenamentul combinat de scanare vizuală, citit, copiere şi descriere a figurilor a dus la o îmbunătățire semnificativă statistic a simptomelor de neglijare într-un studiu de clasa a II-a (Antonucci şi colab., 1995) şi în două studii de clasa a III-a (Pizzamiglio şi colab., 1992; Vallar şi colab., 1997). Antrenamentul de scanare a câmpului vizual folosit că singură tehnică de recuperare a ameliorat semnificativ neglijarea într-un studiu de clasa I (Weinberg şi colab., 1977). Semnalizarea spațio-motorie sau vizuo-spațio-motorie a îmbunătățit semnificativ neglijarea într-un studiu de clasa I (Kalra şi colab., 1997) şi în două studii de clasa a III-a (Lin şi colab., 1996; Frassinetti şi colab., 2001). Semnalizarea vizuală cu stimuli kinetici a produs o ameliorare semnificativă, deşi tranzitorie, în trei studii de clasa a III-a (Pizzamiglio şi colab., 1990; Butter şi colab., 1990; Butter şi Kirsch,1995). Totuşi, stimularea optokinetică nu a ameliorat neglijarea într-un studiu de clasa I recent (Pizzamiglio şi colab., 2004). Folosirea feedback-ului video (Tham şi Tegner, 1997) sau a feedback-ului vizuo-motor (Harvey şi colab., 2003) au ameliorat semnificativ performanțele activităților antrenate în două studii de clasa a III-a şi respectiv a II-a. Antrenamentul atenției susținute, creşterea nivelului de atenție alertă sau semnalizarea pentru atenția spațială au ameliorat semnificativ neglijarea în studii de clasa a III-a (Hommel şi colab., 1990; Ladavas şi colab., 1994; Robertson şi colab., 1995; Kerkhoff, 1998).

Mai multe studii au investigat efectele reprezentărilor multi-senzoriale cu rol de influențare, însă efectele acestor metode au fost tranzitorii, durând doar puțin mai mult decât perioada stimulării adecvate. Stimularea vestibulară prin injectarea de apă rece în conductul auditiv extern de partea stângă a avut efecte semnificative asupra a diferite aspecte ale neglijării unilaterale în două studii de clasa a III-a (Rode şi Perenin, 1994; Rode şi colab., 1998). Stimularea galvanică vestibulară a ameliorat semnificativ simptomele neglijării într-un studiu de clasa a III-a (Rorsman şi colab., 1999). Stimularea electrică transcutanată a musculaturii cervicale de partea stângă a avut rezultate semnificative în 3 studii de clasa a III-a (Vallar şi colab., 1995; Guariglia şi colab., 1998; Perennou şi colab., 2001); acelaşi efect a fost obținut după stimularea prin vibrație a musculaturii cervicale într-un studiu de clasa a II-a, acesta fiind singurul studiu în care efectul s-a menținut şi după 2 luni (Schindler şi colab., 2002). Modificările orientării trunchiului au avut rezultate pozitive semnificative într-un studiu de clasa a II-a (Wiart şi colab., 1997).

Introducerea relativ recentă a ochelarilor prismatici deviați cu 10 grade spre dreapta a produs o îmbunătățire semnificativă, deşi tranzitorie, a simptomelor neglijării în 2 studii de clasa a II-a (Rossetti şi colab., 1998; Angeli şi colab., 2004) şi un studiu de clasa a III-a (Farne şi colab., 2002). Folosirea acestor ochelari pe o perioadă de 2 săptămâni, într-un studiu de clasa III, a dus la o ameliorare semnificativă statistic, menținută pe termen lung

(Frassinetti şi colab., 2002). Utilizarea forțată a hemicâmpului vizual stâng sau a ochiului stâng s-a soldat cu o îmbunătățire relativă a neglijării într-un studiu de clasa a II-a (Beis şi colab., 1999) şi 2 studii de clasa a III-a (Butter şi Kirsch, 1992; Walker şi colab., 1996).

Antrenamentul ghidat de computer a dat rezultate mixte. Un studiu de clasa I (Robertson şi colab., 1990) şi un studiu de clasa a III-a (Bergego şi colab., 1997) nu raportează efecte pozitive semnificative, în timp ce un alt studiu mai recent de clasa a II-a demonstrat o ameliorare semnificativă a motilității cu scaunul cu rotile (Webster şi colab., 2001).

Recomandări

Mai multe metode de recuperare a neglijării au fost investigate în studii de clasa I şi a II-a. Dovezile actuale susțin o recomandare de nivel A pentru antrenamentul scanării vizuale şi antrenamentul vizuo-spațio-motor, şi de nivel B pentru folosirea combinată a scanării vizuale, cititului, copiatului şi descrierea unui desen; pentru orientarea trunchiului; pentru aplicarea vibrațiilor la nivelul gâtului; pentru folosirea forțată a ochiului stâng. Ochelarii cu prismă au indicație de nivel B pentru efectul lor tranzitor şi de nivel C pentru efectul pe termen lung, dacă sunt folosiți pe perioade mai lungi. Există recomandări de nivel B pentru feedback-ul video şi nivel B-C pentru antrenamentul atenției susținute şi al atenției alerte. Stimularea electrică transcutanată a musculaturii cervicale şi stimularea vestibulară, calorică sau galvanică au nivel de recomandare C din cauza efectelor lor tranzitorii. Atenționarea vizuală prin stimuli kinetici şi folosirea antrenamentului asistat de computer pentru recuperarea neglijării au valoare controversată.

Recuperarea tulburărilor de atenție

Deficitele de atenție pot apărea în multe tipuri de leziuni cerebrale, inclusive AVC şi LCT (Bruhn şi Parsons, 1971; Van Zomeren şi Van DenBurg 1985). Un studiu de pionierat în domeniu a fost efectuat în 1978 de către Ben-Yishay şi colab. şi a explorat tratamentul deficitelor de focalizare şi menținere a atenției la 40 de adulți cu leziuni ale creierului. S-a observat o îmbunătățire a efectuării sarcinilor de antrenament al atenției dar şi generalizarea beneficiului pe alte scoruri psihometrice ale atenției, ce s-a menținut în timp la 6 luni. Pacienții aflați la 4-6 ani de la producerea unei LCT au fost incluşi într-un studiu cu design complex, cu niveluri bazale multiple, în care s-a constatat că reîntărirea prin semnale contingențe a fost eficace în creşterea capacității de menținere a atenției asupra unei sarcini (Wood, 1986). Mai multe studii ulterioare (Ponsford şi Kinsella 1988; Niemann şi colab., 1990; Novack şi colab., 1996) au încorporat explicit şi/sau evaluat intervenții terapeutice asupra atenției cum ar fi feedback-ul, reîntărirea şi învățarea strategică în cadrul programelor de recuperare a atenției.

Analiza Cochrane efectuata de Lincoln şi colab. în 2000, asupra studiilor controlate de antrenament al atenției în AVC a identificat un singur studiu care a arătat eficacitatea metodei asupra îmbunătățirii atenției susținute (Schoettke 1997).

Cicerone şi colab. au evaluat, în anul 2000, 13 studii, dintre care 3 studii prospective controlate şi randomizate (Niemann şi colab., 1990; Gray şi colab., 1992; Novack şi colab., 1996), 4 studii controlate de clasa a II-a (Strache 1987; Ponsford şi Kinsella 1988; Sohlberg şi Mateer 1989; Sturm şi Wilmes 1991) şi 6 studii clinice de clasa a III-a (Wood, 1986; Ethier şi colab., 1989; Gray and Robertson, 1989; Gansler and McCaffrey, 1991; Wilson and Robertson, 1992; Sturm şi colab., 1997). Majoritatea studiilor controlate a comparat antrenamentul atenției cu o metodă alternativă de tratament, fără să includă pacienți care nu au primit tratament; o distincție importantă trebuie făcută între studiile efectuate în fază acută şi cele de faza post-acută. Cicerone şi colab. (2000) au ajuns la concluzia că dovezile din două studii clinice randomizate ce au inclus 57 de pacienți (Niemann şi colab., 1990; Gray şi colab., 1992) şi două studii controlate (Strache 1987; Sohlberg şi Mateer 1989), ce au inclus 49 de subiecți, susțin eficacitatea antrenamentului atenției dincolo de efectele stimulării cognitive nespecifice la pacienții cu LCT sau AVC în faza post-acută de recuperare. Cicerone şi colab. (2000) recomandă acestă formă de terapie ca ghid de practică pentru aceşti pacienți. Intervențiile terapeutice nu trebuie să includă numai antrenament prin stimuli diferiți şi complecşi, dar şi activități efectuate de un terapeut cum ar fi monitorizarea performanțelor pacienților, asigurarea de feedback şi de strategii de învățare. Antrenamentul atenției pare să fie mai eficace atunci când este direcționat spre îmbunătățirea performanțelor

subiectului în efectuarea unor activități complexe, funcționale. Cu toate acestea, efectul terapiei poate fi relativ mic sau doar specific activității antrenate; astfel, este nevoie să examinăm impactul terapiei atenției asupra prognosticului funcțional şi asupra activităților vieții cotidiene (ADL).

Studii în perioada acută

Un studiu de clasa I şi două studii de clasa a II-a au examinat eficiența terapiei atenției în cursul perioadei acute de recuperare. Studiul de clasa I efectuat de Novack şi colab. (1996) a comparat eficacitatea tratamentului țintit ce a constat în intervenții secvențiale, ierarhizate, îndreptate asupra unor mecanisme specifice ale atenției, versus terapia nestructurată ce a constat în activități neierarhizate, non-secvențiale ce necesitau abilități ale memoriei şi rațiunii. Ambele grupuri de pacienți au avut o evoluție bună, dar nu au existat diferențe între ele; ameliorările observate s-au datorat probabil recuperării spontane. 10 pacienți cu LCT severă au fost evaluați într-un studiu de clasa a II-a cu design cu niveluri bazale multiple, în care s-a folosit un program de remediere a deficitelor vitezei de procesare la 6-34 de săptămâni de la producerea leziunii (Ponsford şi Kinsella, 1988). Autorii au raportat că nu există beneficii sau generalizare a efectelor prin antrenamentul atenției, deşi la unii pacienți s-a obținut o ameliorare după combinarea antrenamentului atenției cu feedback-ul şi mecanismele de recompensă furnizate de un terapeut. Un alt studiu de clasa a II-a (Sturm şi Wilmes, 1991) a evaluat 35 de pacienți cu AVC lateralizat şi a arătat efecte benefice ale antrenamentului atenției asupra a 5 până la 14 parametri, în special asupra vitezei de percepție şi atenției selective după o leziune a emisferului stâng.

Studii în perioada post-acută

Două studii de clasa I şi două studii de clasa a II-a au stabilit eficacitatea terapiei atenției în perioada post-acută de recuperare. Gray şi colab. (1992) au tratat randomizat 31 de pacienți cu disfuncție de atenție, fie prin antrenament computerizat al atenției, fie printr-o cantitate echivalentă de utilizare recreațională a computerului. Imediat după antrenament, grupul experimental a prezentat îmbunătățiri marcate ale celor doi parametri ai atenției (dar când s-au luat în considerație ca şi covariabile scorul de inteligență premorbid şi timpul scurs de la producerea leziunii, efectul tratamentului nu a mai fost semnificativ); la 6 luni, grupul cu tratament a prezentat o ameliorare continuă şi performanțe superioare comparativ cu grupul control în ceea ce priveşte testele ce implică memoria de lucru auditiv-verbală. Autorii au sugerat că îmbunătățirea, ce a continuat de-a lungul perioadei de urmărire, s-a corelat cu un model de antrenament strategic ce a devenit din ce în ce mai automatizat şi integrat într-o gamă largă de comportamente (Gray şi colab., 1992). În cel de-al doilea studiu de clasa I de fază post-acută (Niemann şi colab., 1990), pacienții cu LCT moderată până la severă, aflați în comunitate, au fost testați pentru deficite de orientare, tulburări vizuale, afazie şi manifestări psihiatrice. Grupul de atrenament experimental al atenției a avut rezultate semnificativ mai bune, comparativ cu grupul de tratament alternativ (al memoriei) la 4 evaluări ale atenției administrate de-a lungul întregii perioade de tratament, deşi efectele nu s-au generalizat la un al doilea set de măsurători neuropsihologice. Sohlberg şi Mateer (1989) au condus un studiu de clasa a II-a cu design cu nivelurile bazale multiple, cu 4 pacienți, pentru a evalua eficacitatea unui program de antrenament specific, ierarhizat al atenției. Toți pacienții au prezentat o ameliorare pe un singur test de evaluare a atenției, administrat după antrenamentul specific dar nu şi după antrenamentul de procesare vizuo-spațială; această ameliorare s-a generalizat şi la problemele cognitive şi ale vieții cotidiene. Strache (1987) a condus un studiu prospectiv de clasa a II-a la pacienți cu leziuni cerebrale de etiologie mixtă (traumatism, accidente vasculare) şi a evaluat două intervenții terapeutice strans apropiate pentru îmbunătățirea concentrării cu subiecți dintr-un grup de control care au efectuat doar recuperare generală. După 20 de şedințe de tratament, amândouă terapiile adresate atenției au dus la o ameliorare semnificativă a parametrilor măsurați, prin comparație cu subiecții control, cu un grad de generalizare la nivelul memoriei şi testelor de inteligență. Rath şi colab. (2004) au examinat în trei studii controlate de clasa a II-a, corelate între ele, constructul de rezolvare a problemelor în relația acestuia cu evaluarea deficitelor la pacienți de nivel mai înalt, ambulatori, cu LCT. Diferențele dintre cele două grupuri au fost semnificative în primul rând la

nivelul sarcinilor de atenție efectuate contra cronometru, apoi la nivelul inventarului psiho-social şi al capacității de admitere a propriilor probleme realizate chiar de pacient. Aceasta înseamnă că sunt necesare o multitudine de soluții diferite de abordare a constructului de rezolvare a problemelor (abordare multidimensională) pentru a obține o recuperare bună. Au fost făcute mai multe încercări de stabilire a rolului diferențial privind eficacitatea antrenării unor componente specifice ale atenției. Rios şi colab. (2004), într-un studiu controlat de clasa a II-a la pacienți cu LCT, au considerat atenția o funcție cognitivă de bază, necesară pentru alte procese cognitive. Ea este împărțită în 4 subprocese diferite: flexibilitate cognitivă, viteză de procesare, memoria de lucru şi de interferență, care trebuie luate în considerație. Rezultatul acestui studiu susține punctul de vedere precum că aceste diferite subprocese ale controlului atențional pot fi diferențiate în procese de nivel înalt şi jos şi poate avea importanță pentru evaluarea şi recuperarea neuropsihologică.

Îmbunătățirile vitezei de procesare apar mai puțin robuste decât îmbunătățirile sarcinilor ce nu depind de viteza de lucru (Ponsford şi Kinsella 1988; Ethier şi colab., 1989; Sturm şi colab., 1997). În plus, mai multe studii sugerează că există un beneficiu mai mare al antrenamentului atenției asupra sarcinilor mai complexe, ce necesită atenție selectivă sau divizată, decât asupra sarcinilor de bază de timp de reacție sau de vigilență (Sturm şi Wilmes, 1991; Gray şi colab., 1992; Sturm şi colab., 1997). Wilson şi Robertson (1992) au implementat o serie de intervenții individualizate, cu rolul de a facilita controlul voluntar al atenției în timpul activităților funcționale şi au observa scăderea efectivă a lipsurilor de atenție pe care subiecții le-au experimentat atunci când au citit romane şi texte.

Recomandări

În timpul perioadei acute de recuperare intraspitaliceşti, nu există dovezi suficiente care să facă distincția între efectele antrenamentului specific al atenției şi recuperarea spontană sau intervenții de recuperare cognitivă mai generale, la pacienții cu AVC sau LCT moderate sau severe. Astfel, intervențiile specifice adresate atenției în timpul fazei de recuperare acută nu sunt recomandate. Din contră, existența unor dovezi de clasa I privind eficiența antrenamentului atenției în faza post-acută a unui LCT este compatibilă cu o recomandare de grad A.

Recuperarea memoriei

Afectarea memoriei reprezintă o sechelă bine documentată după LCT şi a fost observată şi după AVC. Unele studii ce au investigat recuperarea memoriei au fost orientate spre ameliorarea problemelor memoriei generale, cum ar fi probleme de învățare şi recuperare a datelor sau probleme legate de funcționarea cotidiană. Alte studii au fost orientate spre probleme specifice cum ar fi orientarea, date, nume, fizionomii, întâlniri şi sarcini de rutină. O altă categorie de studii a investigat tulburările specifice ale memoriei cum ar fi problemele memoriei vizuale versus cele ale memoriei verbale. Deoarece memoria nu reprezintă un concept unitar, studiile de recuperare se adresează diferitelor aspecte ale memoriei cum ar fi memoria de lucru sau memoria prospectivă.

Studiile evaluate aici se împart în trei mari categorii: studii ce folosesc tehnici de recuperare fără ajutoare de memorie externe, studii ce folosesc tehnici cu ajutoare externe non-electronice ale memoriei şi studii adresate rolului tehnologiilor electronice de asistare a memoriei există un review privind tehnicile şi procedurile de recuperare prin proceduri bazate pe computer sau ajutor exten al memoriei efectuat de Kapur în 2004.

Studii asupra tehnicilor de recuperare fără ajutoare externe de memorie

Eficacitatea acestor tehnici a fost evaluată în 3 studii de clasa a III-a. Doornhein şi de Haan (1998) au investigat tulburările de memorie a 12 pacienți cu AVC. S-au folosit antrenamente de strategie a memoriei timp de 4 săptămâni, cu 2 sesiuni pe săptămână. Programul de antrenament a constat din 6 strategii de memorie în grupul țintă şi din antrenament nespecific de sesiuni de exercițiu repetitiv asupra memoriei în grupul de control. La sfârşitul tratamentului, s-a observat o diferență semnificativă între cele două grupuri la testul de asociere nume – fizionomii. Totuşi, diferența medie ponderată a arătat că antrenamentul strategiilor de memorie nu a avut efecte semnificative asupra tulburării de memorie sau acuzelor subiective de pierdere a memoriei. Berg şi colab. (1991) (studiu de clasa a III-a) au investigat antrenamentul strategiilor de memorie

versus exerciții şi practici repetitive versus nici o intervenție terapeutică la 39 de pacienți cu LCT. Numai în grupul care a efectuat antrenament cu strategii de memorie a fost observată o ameliorare a funcțiilor memoriei, efectul cel mai important fiind observat la 4 luni de la începerea terapiei. Ryan şi Ruff (1988) (studiu de clasa a III-a) a investigat 20 de pacienți cu LCT, folosind strategii de stimulare şi repetiție vizuală, în asociere cu sarcini în cascadă versus un tip oarecare de tratament alternativ. După 6 săptămâni de antrenament, amândouă grupurile au prezentat o ameliorare funcțională a memoriei. Antrenamentul a fost cel mai eficient la pacienții cu tulburare de memorie uşoară prezentă înainte de inițierea tratamentului.

În concluzie, un studiu de clasa a III-a nu a demonstrat efecte pozitive asupra tulburării de memorie folosind strategii compensatorii, pe când un alt studiu de clasa a III-a a raportat un efect pozitiv, iar un altul tot de clasa a III-a a raportat doar un efect de antrenament pentru tulburarea de memorie uşoară.

Mai multe studii de clasa a III-a au comparat învățarea fără erori (pacienții au fost impiedicați să facă erori) cu învățarea în care eroarea a fost acceptată, la pacienți cu tulburări de memorie; aceste studii au demonstrat că pacienții cu AVC sau LCT care au beneficiat de învățare fără erori au avut cel mai mare beneficiu (Baddeley şi Wilson, 1994; Squires şi colab., 1997; Hunkin şi colab., 1998). O metaanaliză cantitativă asupra învățării implicite şi recuperării memoriei la pacienți cu LCT, AVC şi boală Altzheimer a fost efectuată de către Kessels şi de Haan în 2003 (studiu de clasa IV). Autorii au comparat metoda învățării cu împiedicarea erorilor şi metoda învățării cu indicii evanescente. Autorii au descoperit un avantaj al învățării cu impiedicarea erorilor şi în plus au arătat că superioritatea acestei tehnici de învățare depinde de sarcina exactă utilizată, ca şi de modul în care a fost testată memoria. Acest lucru a fost exemplificat de Riley şi colab. în 2004 (studiu de clasa a III-a) când a comparat eficacitatea învățării fără erori şi fără atenuare (errorless learning without fading-ELWF) şi metoda indiciilor evanescente (vanishing cues-MVC), vizând determinarea superiorității uneia dintre aceste tehnici asupra performanțelor memoriei explicite sau implicite. MVC a avut rezultate mai bune decât ELWF în rememorarea reuşită cu efort, sugerând un efect pozitiv al MVC asupra memoriei explicite. În cazul memoriei implicite, MVC a fost mai eficientă decât ELWF la utilizarea unui test de completare a unui trunchi, dar nu şi în cazul testelor de asociere liberă sau a testelor de identificare perceptuală. Autorii au ajuns la concluzia că eficacitatea relativă a celor două metode depinde de modul în care a fost testată memoria. Un alt studiu de clasa a III-a comparat învățatul fără permiterea erorilor (errorless learning) şi învățarea cu permiterea erorilor (errorfull learning) cu sau fără expunerea anterioară a participanților (pacienți cu LCT şi AVC) la stimulii țintă (Kalla şi colab., 2001). Autorii au raportat un avantaj semnificativ al învățării cu împiedicarea erorilor față de cea de-a doua tehnică. Preexpunerea la stimulii țintă a crescut şi mai mult avantajele învățării cu împiedicarea erorilor. Wilson şi colab. (2001) a efectuat un studiu multicentric, folosind nouă experimente în trei faze, ce au comparat învățarea fără permiterea erorilor şi învățarea cu erori ("trial-and-error") la pacienți cu AVC şi LCT. Autorii au descoperit că dacă pacienții cu tulburări de memorie au fost preveniți pentru a nu face erori în situații în care a fost facilitată recuperarea memoriei implicite pentru materialul învățat (dar nu şi în situațiile ce necesitau explicit asociații noi) a avut un efect pozitiv asupra învățării. Rezultatele lor sugerează în plus că, în anumite circumstanțe, învățarea cu prevenirea erorilor poate avea un beneficiu mai mare la pacienții cu afectare mai severă a memoriei.

În concluzie, diferite serii de studii de clasa a III-a au raportat un avantaj în folosirea tehnicii de învățare cu prevenirea erorilor asupra tehnicii de învățare cu erori. Există unele indicații că beneficiul învățării cu prevenirea erorilor depinde de tipul de sarcină folosit, de modul în care memoria este testată şi de severitatea tulburării de memorie. Preexpunerea la stimulii țintă pare să mărească beneficiul învățării cu prevenirea erorilor.

Hillary şi colab. (2003) au investigat o tehnică diferită de învățare. Autorii au investigat dacă învățarea la un pacient cu LCT moderat sau sever este ameliorată prin procedura de spațiere a repetițiilor, utilizând drept control sesiuni de învățare consecutive. Această tehnică se bazează pe efectul de spațiere, efect care s-a dovedit că îmbunătățeşte învățarea şi memoria atunci când sesiuni repetate sunt distribuite în timp (repetiții spațiate). Autorii au descoperit că participanții în studiu şi-au reamintit şi

au recunoscut semnificativ mai multe cuvinte spațiate decât cuvinte comasate la testul de învățare prin ascultarea unei liste de cuvinte. După eliminarea influenței statistice a statusurilor neuropsihologice diferite ale pacienților, a persistat o influență semnificativă a efectului de spațiere asupra performanțelor de reamintire şi recunoaştere. Aceste rezultate confirmă descoperirile unui studiu de clasa a III-a precedent (Schacter şi colab., 1985), în care tehnica de recuperare spațiată a fost folosită la 4 pacienți cu tulburare de memorie uşoară până la severă. Au fost raportate rezultate mai bune în învățarea informațiilor noi.

În concluzie, 2 studii de clasa a III-a au raportat avantajul tehnicilor de recuperare spațiată asupra unor performanțe specifice de memorie.

Studii privind tehnicile de recuperare ce folosesc ajutoare externe non-electronice ale memoriei

Ajutorul extern al memoriei cum ar fi folosirea unui notes sau jurnal a fost investigat în două studii de clasa a III-a şi într-o serie de studii de caz unic (studii de clasa a IV-a). Schmitter-Edgecombe şi colab., (1995) (studiu de clasa a III-a) au investigat antrenamentul memoriei prin folosirea unui caiet-notes la pacienții cu LCT şi au raportat o scădere semnificativă a deficitelor cotidiene de memorie în grupul pacienților care au folosit acest caiet comparativ cu grupul de control. Într-un alt studiu de clasa a III-a, Ownsworth şi McFarland (1999) au investigat eficiența folosirii doar a unui jurnal versus jurnal plus antrenament prin auto-instructare la pacienți cu tulburări de memorie de diferite etiologii, inclusiv AVC şi LCT. Comparativ cu grupul care a folosit doar jurnalul, cel de-la doilea grup a prezentat o folosire mai constantă în timp a jurnalului, un nivel mai scăzut de tulburări de memorie şi a considerat această strategie că fiind mai folositoare.

În concluzie, două studii de clasa a III-a susțin folosirea unor proceduri non-electronice de susținere a memoriei cum ar fi jurnalul sau caietul de notițe. Se pare că folosirea combinată a unui ajutor extern de memorie (jurnal) şi a unor strategii interne de antrenament creşte eficacitatea metodei.

Eficacitatea metodelor non-electronice externe de ajutare a memoriei a fost confirmată în mai multe studii de caz sau studii necontrolate (studii de clasa a IV-a; Sohlberg şi Mateer, 1989; Zencius şi colab., 1990; Burke şi colab., 1994; Squires şi colab., 1996). Există un studiu de clasa a IV-a care pare să sugereze că nu toate strategiile de ajutare a memoriei sunt benefice. Evans şi colab., (2003) au investigat ajutoarele sau strategiile de memorie la un mare număr de pacienți cu leziuni cerebrale de diferite etiologii. Cele mai folosite ajutoare de memorie au fost mijloacele externe cum ar fi calendare, liste, caiete şi jurnale. Totuşi, pe baza evaluărilor de eficacitate obținute de la rude/persoane independente, cele mai larg folosite ajutoare/strategii nu au fost în mod necesar considerate şi cele mai eficiente.

Folosirea tehnologiilor de asistare electronică a memoriei

Creşterea disponobilității calculatoarelor, internetului, dispozitivelor de comunicație wireless şi a altor dispozitive electronice deschide o serie largă de posibilități de încorporare a acestor tehnologii în recuperarea memoriei pentru un review al tehnologiei de asistare a funcțiilor cognitive a se vedea LoPresti şi colab., 2004. Ceea ce este surprinzător este faptul că în ciuda unui cost relativ scăzut şi a unei disponibilități crescute a acestor dispozitive, sunt încă relativ puține studii bine controlate în acest domeniu. Între primele studii efectuate a fost un studiu de clasa a III-a de Kerner şi Acker (1985) care a arătat ameliorarea performanței memoriei la pacienții cu afectare uşoară sau moderată a memoriei post LCT, după folosirea unui software de antrenament computerizat al memoriei. Dovezi privind eficiența antrenamentului memoriei asistat de computer apar din două studii de clasa a IV-a (Glisky şi Glisky 2002; Kapur şi colab., 2004). Un alt studiu de clasa a III-a a evaluat eficiența a patru strategii de antrenament asistat de calculator al memoriei (ritm propriu, feedback, personalizare, prezentări vizuale) la pacienți chinezi cu traumatisme cerebrale închise (Tam şi Man, 2004). Comparând memoria pre- şi post-testare (chestionare computerizate) a pacientului şi a grupului de studiu s-a văzut o îmbunătățire semnificativă la nivelul tuturor celor patru teste de memorie dar nu şi într-o măsurare independentă a rezultatelor memoriei. Pe lângă computere, sistemele de pagere portabile au fost folosite pentru a îmbunătăți performanțele memoriei. Wilson şi colab. (2001) (studiu de clasa a III-a) au investigat eficiența unui sistem de pager portabil programat extern (NeuroPage) pe un număr mare de pacienți cu LCT, AVC şi pe alți

pacienți cu probleme de memorie şi/sau de planificare/organizare. Peste 80% dintre pacienții care au efectuat studiul de 16 săptămâni şi au folosit sistemul de pager au prezentat o îmbunătățire semnificativă în efectuarea activităților de zi cu zi (îngrijire personală, administrarea medicamentelor, respectarea întâlnirilor), iar această îmbunătățire s-a menținut la 7 săptămâni de la returnarea pagerului. Merită menționat că acest studiu a fost aprofundat de Inglis şi colab. (2002), care au dezvoltat un ajutor interactiv al memoriei folosind un PDA cu transmitere de date către rețeaua de telefonie mobilă. Neuropage poate astfel comunica cu computerul îngrijitorului care la rândul său poate verifica de la distanță folosirea şi funcționalitatea PDA-ului. Nu a fost publicat încă nici un studiu controlat privind eficacitatea acestuia. Într-un studiu de caz LCT de clasa a IV-a s-a arătat eficacitatea unui sistem de paging alfanumeric (Kirsch şi colab., 2004). Un alt dispozitiv electronic de ajutare a memoriei este organizatorul vocal portabil (voice organizer-VO). Acest dispozitiv poate fi programat să recunoască tiparul individual de vorbire al pacientului, să stocheze mesaje dictate de utilizator şi să reproducă mesaje la intervale de timp prestabilite. Hart şi colab. (2002) au investigat eficacitatea unui astfel de sistem pacienții cu tulburări de memorie secundare LCT, în a facilita reamintirea scopurilor terapiei şi a planurilor, într-un design cu control intra-subiect (studiu de clasa a III-a). Acest studiu a demonstrat că țintele terapeutice înregistrate au fost reamintite mai bine prin aceste mijloace decât cele neînregistrate, atât în condiții de reamintire liberă, cât şi cu indicii. Autorii menționează faptul că rezultatele studiului trebuie interpretate cu grijă, pentru că studiul a inclus un număr mic de pacienți, a avut un timp de instructaj mic şi nu a existat un sistem independent de evaluare a memoriei. Eficacitatea folosirii unui dispozitiv VO a fost demonstrată într-un studiu bine controlat de clasa a IV-a la pacienți cu tulburări de memorie de diferite etiologii, inclusiv LCT (van den Broek şi colab., 2000). Tehnologia realității virtuale a fost folosită în evaluarea memoriei pentru a furniza o evaluare controlată şi mai validă ecologic decât este posibil într-un centru de recuperare. Rolul acestei tehnologii în recuperarea memoriei a fost investigat în două studii de clasa a III-a a se vedea review-ul efectuat asupra utilizării şi potențialului realității virtuale în recuperarea memoriei de Brooks şi Rose, 2003. Două studii clinice de clasa a III-a au investigat performanța pacienților când sarcini specifice de memorie au fost efectuate într-un mediu virtual. Efectul participării active şi pasive într-un mediu virtual non-imersiv asupra memoriei spațiale la pacienți cu AVC a fost determinat de către Rose şi colab. (1999) (studiu de clasa a III-a). A fost evaluată performanța pacienților la testele de memorie de recunoaştere spațială şi a obiectelor, după explorarea activă a mediului virtual sau observarea sa pasivă. Pacienții cu AVC că şi cei control au avut o performanță mai bună la testele de recunoaştere spațială activă decât la recunoaşterea pasivă. Totuşi, subiecții de control pasivi au avut un scor mai bun la recunoaşterea obiectelor decât în mediu activ, pe când pacienții cu tulburări de memorie nu au avut nici o diferență între scorurile obținute la recunoaşterea pasivă sau activă a obiectelor. Grealy şi colab. (1999) au evaluat într-un studiu de clasa a III-a impactul mediilor de exersare virtuale stimulante, non-imersive, asupra atenției, procesării informațiilor, învățării şi memoriei la pacienți cu LCT. Compararea scorurilor de înainte şi de după intervenție a arătat o îmbunătățire semnificativă a atenției, procesării informației şi învățării verbale şi vizuale. Nu a fost observată nici o ameliorare a funcției memoriei care să fie testată prin testul memoriei logice şi testul figurilor complexe.

Cele două studii de clasa a III-a arată faptul că pacienții pot prezenta o ameliorare a performanțelor memoriei spațiale sau a învățării verbale sau vizuale într-un mediu virtual.

Recomandări

Cicerone şi colab. (2000) (utilizând un sistem diferit de cotare decât cel folosit aici) recomanda că practică standard antrenamentul compensator al memoriei la pacienții cu tulburări de memorie uşoare. Aceşti autori subliniază faptul că independența în funcționarea zilnică, implicarea activă în identificarea tulburării de memorie ce necesită tratament şi capacitatea şi motivația de a continua strategii de tratament active şi independente contribuie semnificativ la remedierea efectivă a memoriei. Pe baza dovezilor existente, noi considerăm că folosirea unor strategii de ajutare a memoriei non-electronice poate fi eficientă (nivel C), deşi rămâne neclar gradul în care nivelul beneficiului depinde de severitatea tulburării de

memorie. Strategiile specifice de învățare cum ar fi învățarea cu împiedicarea erorilor sunt susținute de o serie de studii de clasa a III-a şi sunt astfel clasificate ca probabil eficace (nivel B). Totuşi, unele studii sugerează că eficiența unei tehnici specifice de învățare depinde de tipul de exercițiu folosit, de implicarea memoriei implicite sau explicite şi de severitatea tulburării memoriei. Două studii de clasa a III-a şi mai multe studii de clasa a IV-a au arătat un posibil efect benefic în urma utilizării unui dispozitiv non-electronic de ajutare a memoriei cum ar fi un jurnal sau un caiet de notițe (recomandare de nivel C). Sistemele electronice externe de ajutare a memoriei cum ar fi calculatoarele, pager-ele sau organizatoarele vocale portabile au fost dovedite a avea eficiență în mai multe studii de clasa a III-a şi sunt astfel recomandate ca probabil eficace în ameliorarea activităților cotidiene ale pacienților cu AVC şi LCT (nivel de recomandare B). Folosirea sistemelor de realitate virtuală s-a asociat cu un efect favorabil asupra învățării verbale, vizuale şi spațiale la pacienții cu tulburări de memorie după un AVC sau TBI în 2 studii de clasa a III-a. Nu există în acest moment dovezi privind superioritatea învățării şi antrenării memoriei prin sisteme de realitate virtuală versus dispozitive non-virtuale; din acest motiv nu se poate face o recomandare privind specificitatea unei anumite tehnici. În acest moment, antrenamentul memoriei într-un sistem de realitate virtuală este clasificat ca posibil eficient (nivel C).

Deşi există un număr mare de studii în domeniul recuperării memoriei, există un număr de probleme evidențiate în ghidurile precedente privind heterogenitatea populațiilor studiate (ca vârstă, etiologie şi tipul leziunilor cerebrale, severitatea acestor leziuni, severitatea deficitelor funcționale, timpul de la apariție) şi dificultatea interpretării rezultatelor se menține şi în acest ghid. Este de presupus că tipul şi intensitatea strategiilor terapeutice au efecte diferite ce depind de tipul de circuite neurologice afectate, profilul de afectare funcțională, vârsta şi sexul pacientului, de timpul post-leziune la care se inițiază terapia, nivelul de educație al pacientului şi alți factori externi (sociali, vocaționali). Numărul de variabile implicat face dificilă generalizarea şi favorizează elaborarea de programe de antrenament individuale adaptate circumstanțelor pacientului. Nu se pot face recomandări specifice pentru diferitele grupe diagnostice sau stadii de severitate. Încă există o lipsă de studii care să compare direct pacienți cu patologii diferite (AVC vs. LCT), tipul şi severitatea leziunii cerebrale, vârstă, sex sau stadiul de recuperare.

Recuperarea apraxiei

Deşi incidența apraxiei după leziuni cerebrale dobândite este foarte mare, datele din literatură referitoare la tratament şi recuperare sunt foarte puține. Există câteva motive privind aceasta lipsa de dovezi (Maher şi Ochipa, 1997). În primul rând, pacienții cu apraxie nu isi conştientizează adesea deficitul şi rareori îl consideră o problemă; în al doilea rând, mulți cercetători consideră că recuperarea apraxiei este spontană şi nu necesită tratament; în al treilea rând, unii autori consideră că apraxia apare doar atunci când pacientului i se cere să îndeplinească o anumită sarcină, iar comportamentul adevărat este acela din afara testării. Totuşi există un consens în faptul că apraxia scade scorul activităților zilnice (ADL). Goldenberg şi colab., (2001) au evaluat ADL complexe la pacienți cu apraxie şi la subiecți de control. Autorii au ajuns la concluzia că pacienții cu apraxie au prezentat mai multe dificultăți în îndeplinirea sarcinilor decât pacienții cu leziuni ale emisferului stâng fără apraxie şi decât subiectii sanatosi de control. În alte două studii s-au găsit rezultate similare: Hanna-Paddy şi colab. (2003) au stabilit o legătură semnificativa între severitatea apraxiei şi dependent în funcționarea fizică. Walker şi colab. (2004) au studiat impactul deficitului cognitiv asupra capacității de îmbrăcare a hainelor post AVC folosind analiza video; pacienții care nu s-au putut îmbrăca cu un tricou au prezentat în cele ce au urmat hemineglijare şi apraxie. Aceste rezultate sugerează necesitatea tratamentului apraxiei, că parte a unui program global de neurorecuperare după leziuni cerebrale. În acest scurt rezumat, vor fi revizuite studii ce examinează eficacitatea tratării apraxiei; acestea studii sunt fie observaționale, fie experimentale, iar calitatea lor va fi descrisă mai jos.

Există două studii clinice randomizate recente asupra recuperării apraxiei. Smania şi colab., (2000) au evaluat într-un studiu randomizat controlat eficacitatea unui program de recuperare la pacienți cu apraxia membrelor. În studiu au fost incluşi 13

pacienți cu leziune cerebrală dobândită la nivelul emisferului stâng şi apraxia membrelor (cu durata de peste două luni). Grupul studiat a beneficiat de un antrenament experimental de recuperare pentru apraxia membrelor, constând într-un program de antrenament comportamental cu exerciții de reproducere a anumitor gesturi. Grupul de control a primit tratament convențional pentru afazie. Evaluarea a constat în teste neuropsihologice pentru afazie, înțelegerea verbală, inteligență generală, apraxie orală, apraxie construcțională, şi trei teste pentru funcția praxică a membrelor (apraxie ideațională şi ideomotorie şi recunoaşterea gesturilor). Activitățile de zi cu zi legate de fiecare test au fost folosite pentru măsurarea rezultatelor finale. Pacienții din grupul de studiu au prezentat îmbunătățiri semnificative la teste, ca şi o scădere semnificativă a erorilor, atât în ceea ce priveşte apraxia ideațională, cât şi cea ideomotorie. La grupul de control performanțele nu s-au modificat semnificativ. Rezultatele arată deci o posibilă eficiență a programelor de antrenament specific pentru recuperarea apraxiei membrelor. Donkervoort şi colab. (2002) au evaluat eficacitatea unei strategii de antrenament la pacienți cu AVC situat în emisferul stâng şi apraxie, printr-un studiu controlat. 113 pacienți cu AVC de emisfer stâng şi apraxie au fost randomizați în două grupuri de tratament: (i) strategie de antrenament integrată în terapia ocupațională uzuală şi (ii) doar terapia ocupațională uzuală. Evaluarea primară a constat într-o observare standardizată a ADL de catre un cercetător independent. S-au folosit apoi pentru a măsura rezultatele secundare scoruri ADL adiționale (indexul Barthel ADL, ADL evaluate de terapeuții ocupaționali şi de pacienți). După 8 săptămâni de tratament, pacienții care au folosit recuperarea strategică (n=43) au prezentat o ameliorare semnificativă față de grupul care a primit tratament uzual (n=39), cuantificată prin observarea scorului ADL. Aceste rezultate reflectă un efect uşor spre moderat (effect size 0,37) al strategiei de recuperare asupra funcționării zilnice a pacientului. În ceea ce priveşte rezultatele secundare, s-a măsurat un efect mediu (efect size 0,47) la aplicarea indexului Barthel ADL. Nu s-au găsit efecte benefice ale antrenamentului strategic după 5 luni de urmărire.

Recent am efectuat analize secundare ale datelor obținute de Donkervoort şi colab. (2002) pentru a examina transferul efectelor antrenamentului prin strategii cognitive la pacienți cu apraxie post AVC de la sarcinile pentru care s-a efectuat antrenament la cele neantrenate. Analiza a arătat că în ambele grupuri de tratament, scorurile ADL pentru cerințele improvizate s-au îmbunătățit semnificativ după 8 săptămâni de antrenament, în comparație cu scorurile inițiale. Modificările de scor ale activităților improvizate au fost mai mari în grupul cu strategie de antrenament prin comparație cu grupul ce a primit tratament uzual. Aceste rezultate sugerează că transferul antrenamentului este posibil, dar sunt necesare alte studii pentru a confirma aceste rezultate (Geusgens şi colab., 2005).

Mai multe studii de clasa a II-a susțin eficacitatea recuperării apraxiei. Goldenberg şi Hagman (1998) au studiat un grup de 15 pacienți cu apraxie, care prezentau erori fatale în ADL: o eroare a fost catalogată drept fatală dacă pacientul nu putea acționa fără ajutor sau dacă eroarea impiedica pacientul să realizeze cu succes sarcina propusă. Studiul s-a desfăşurat în modul următor: în fiecare săptămână s-a aplicat un test ADL; între teste una din cele trei activități a fost antrenată, dar nu s-au oferit sfaturi terapeutice, ci doar susținere pentru celelalte două activități. În fiecare săptămână s-a efectuat antrenament pentru o altă activitate, în timp ce celelalte activități învățate anterior erau aplicate în viața de zi cu zi. Dacă apăreau erori fatale în cursul activităților, se practica un nou ciclu de terapie. La sfârşitul terapiei, 10 pacienți puteau practica toate cele trei activități fără a face erori fatale. Trei pacienți au făcut doar o eroare fatală. Nu s-a putut efectua o generalizare a efectelor recuperării de la activități învățate la activități spontane. Şapte pacienți au fost reexaminați după şase luni; numai acei pacienți care au continuat să practice activitățile în viața curentă au prezentat rezultate pozitive.

Van Heugten şi colab. (1998) au făcut un studiu în care au evaluat un program terapeutic de învățare a strategiilor de compensare a apraxiei. Rezultatul a fost studiat pe un model pre-post-test; evaluările au fost făcute la debut şi după 12 săptămâni de terapie. 33 de pacienți cu AVC şi apraxie au fost tratați prin terapie ocupaț ională în unități de recuperare, spitale generale, centre de recuperare şi centre de nursing. Pacienții au prezentat îmbunătățiri semnificaive în funcționarea ADL şi îmbunătățiri mici la testele de apraxie şi funcționare motorie. Dimensiunea

efectului pentru dizabilități, cuprinsă între 0,92 şi 1,06, a fost comparată cu dimensiunea efectului pentru apraxie (0,34) şi pentru funcționarea motorie (0,19). Efectul semnificativ al tratamentului a fost sesizat şi când s-au luat în considerație ameliorarea individuală şi ameliorarea subiectivă. Aceste rezultate sugerează că programul pare a fi benefic în învățarea de către pacienți de strategii compensatoare ce îi ajută în funcționarea mai independentă, în ciuda prezenței îndelungate a apraxiei. Poole (1998) a publicat un studiu în care a examinat abilitatea participanților cu AVC de emisfer stâng de a învăța folosirea unei singure mâini la legarea şireturilor de la pantof. Pacienții cu AVC de emisfer stâng cu sau fără apraxie şi grupul de control au fost învățați să se lege la şireturi cu o singură mână. Reținerea s-a testat după un interval de 5 minute în care participanții efectuau alte sarcini. Numărul de încercări după care s-a învățat sarcina a diferit considerabil în rândul grupurilor. Totuşi, la sarcina de reținere a grupului de control şi grupul pacienților cu AVC fără apraxie au avut nevoie de un număr similar de încercări, în timp ce grupul pacienților cu apraxie a necesitat semnificativ mai multe încercări față de celelalte două grupuri. Toate grupurile au necesitat mai puține încercări la etapa de reținere față de etapa de învățare.

Alte dovezi provin din studii de caz. Wilson (1988) a studiat o adolescentă cu o leziune cerebrală extinsă post accident de anestezie. Una dintre consecințele cele mai dizabilitante ale leziunii a fost apraxia, ce a determinat ca pacienta să fie aproape complet dependentă în viața de zi cu zi. Wilson a concluzionat că programul ''step-by step'' a fost un succes în învățarea de catre pacientă a câtorva sarcini, dar la urmărirea ulterioară nu s-a observat generalizarea la noi sarcini. Maher şi colab. (1991) au studiat efectele terapiei la un pacient în vârstă de 55 de ani cu apraxie ideomotorie şi cu păstrarea recunoaşterii gesturilor. Pacientul a primit terapie zilnic timp de două săptămâni, o oră pe zi. În timpul terapiei i s-au oferit mai multe indicii care au fost retrase sistematic în timp ce i s-a furnizat şi feedback şi i s-au corectat greşelile făcute de-a lungul terapiei. Producerea gesturilor s-a îmbunătățit calitativ. Echipa şi colab. (1995) au formulat ulterior un program de terapie menit să elimine tipuri specifice de erori. Praxia a fost studiată la doi pacienți cu AVC. Se pare că ambii pacienți au obținut îmbunătățiri importante, dar efectele observate au fost specifice tratamentului: tratamentul unei anumit tip de eroare nu a avut efect pe alte tipuri de gesturi netratate. Jantra şi colab. (1992) a studiat un pacient în vârstă de 61 de ani cu AVC de emisfer drept urmat de mers apraxic. După trei săptămâni de antrenament al mersului suplimentat cu indicii vizuale, pacientul a devenit independent, având o ambulatie sigură. Pilgrim şi Humphreys (1994) au prezentat cazul unui pacient cu emisfer cerebral drept dominant şi leziune cerebrală cu apraxie ideomotorie pe membrul superior stâng. Performanța pacientului pe 10 sarcini a fost evaluată înainte şi după recuperare în trei modalități diferite. Un model mixt de analiză a variantei (ANOVA) a fost aplicat şi a aratat rezultate pozitive ale tratamentului, dar cu puțină ameliorare în viața de zi cu zi. Bulter (1997) a prezentat un studiu de caz care a explorat eficacitatea stimulării tactile şi kinestezice, ca strategie de intervenție, în plus față de medierea verbală şi vizuală, la un pacient cu apraxie ideatică şi ideomotorie post traumatism cerebral. Rezultatele au indicat o îmbunătățire după o perioadă de antrenament şi dovezi limitate privind eficacitatea stimulării senzoriale adiționale.

Goldenberg şi colab. (2001) au condus un studiu terapeutic cu 6 pacienți apraxici în care au comparat două metode de tratament: antrenament direct al activității bazat pe realizarea ghidată a întregii activități versus antrenament de explorare țintit spre a învăța pacientul relațiile structură-funcție ce stau la baza realizării corecte a activității, dar care nu a implicat realizarea actuală a activității. Antrenamentul bazat pe explorare nu a prezentat nici un efect benefic, în timp ce antrenamentul direct al activității a redus erorile şi nevoia de asistență. Efectele antrenamentului s-au păstrat în timp, dar rata erorilor a crescut când activitățile învățate s-au testat cu un set parțial diferit de obiecte. Performanțele s-au îmbunătățit inițial cu testarea repetată a activităților neantrenate, dar numărul de erori nu a scăzut, şi aceeaşi cantitate de asistența a fost necesară în continuare pentru acitivitățile neantrenate, în timpul efectuării antrenamentului altor activități. Întrucât rezultatele terapeutice au fost restrânse la activitățile antrenate şi într-un anumit grad la obiectele de antrenament, autorii au concluzionat că terapia trebuie adaptată la nevoile specifice ale fiecărui pacient şi ale familiei acestuia şi trebuie

legate strâns de activitățile de rutină, normale ale vieții cotidiene.

Recomandări

Există dovezi de nivel A privind eficacitatea tratamentului apraxiei folosind strategii compensatorii. Tratamentul trebuie să fie direcționat pe activitățile funcționale, care sunt structurate şi practicate folosind abordări de învățare cu împiedicarea erorilor. Întrucât transferul antrenamentului este dificil de obținut, antrenamentul trebuie să se concentreze pe activități specifice într-un context specific apropiat de rutina zilnică a pacientului. Recuperarea apraxiei nu ar trebui să fie ținta terapiei. Sunt necesare studii ulterioare asupra intervențiilor terapeutice, care trebuie de asemenea să stabilească dacă efectele lor se generalizează la activități neantrenate şi în situații noi.

Recuperarea acalculiei

Disfuncții ale procesării numerelor şi de calcul (DPNC) pot apărea după numeroase tipuri de leziuni cerebrale. Frecvența tulburărilor legate de calcul la pacienți cu patologie neurologică este între 10% şi 90% în funcție de patologia determinantă şi de localizarea cerebrală a leziunii (Jackson şi Warrington, 1986).

S-au aplicat două tipuri de înțelegere a DPNC. Prima, tehnica de „reconstituire" sau „re-învățare" constă în practici extensive pentru pacienții cu capacități marcat afectate/pierdute. Cealaltă, abordarea indirectă, promovează folosirea unor strategii de „back-up" bazate pe abilitățile reziduale ale pacientului (Girelli şi colab., 2002). În acest caz, tratamentul nu se adresează atât restabilirii funcționalității componentei lezate, ci mai degrabă încearcă să exploateze abilitățile păstrate pentru a compensa deficitul. Ambele tipuri de recuperare constau în antrenament pas cu pas, de prezentare de probleme cu grad de dificultate crescut gradat, cu indicii ajutătoare şi alte tipuri de asistență, care vor fi utilizate din ce în ce mai puțin odată cu recuperarea; în toate cazurile, pacientul va primi feedback direct asupra acurateții şi/sau a erorilor făcute.

Rezultatele finale post terapie constau în mod tipic în compararea performanțelor individuale preşi post-tratament la testele de transcodare şi de calcul simplu şi complex. Majoritatea modelelor de cercetare şi procedurilor de evaluare statistică sunt preluate din cercetările pe un singur subiect (Kratochwill şi Levin, 1992; Randall şi colab., 1999). Gravitatea dizabilității funcționale în viața zilnică este rar evaluată sau estimată în acest tip de studii.

Deoarece informațiile din bazele de date au fost nesatisfăcătoare, autorii au revizuit ei înşişi datelele existente în literatură şi au folosit o sinteză preexistentă despre acest subiect (Girelli şi Seron, 2001).

Studiile sunt în principal „cvasi-experimentale", folosind cazuri unice sau grupuri mici şi abordări ghidate de principiile neuropsihologiei cognitive (Shallice, 1979; Caramazza, 1989; Riddoch şi Humphreys, 1994; Seron, 1997) şi cercetări pe un singur subiect (Kratochwill şi Levin, 1992; Randall şi colab., 1999) (dovezi de clasa a II-a, a III-a şi a IV-a). Studiile de grup ce folosesc grupuri de control sunt considerate neadecvate de cei mai mulți autori datorită motivelor cunoscute (probleme cu selecția pacienților, omogenitatea grupului, heterogenitatea deficitului subiacent şi a nivelului funcțional premorbid). Grupul de studiu analizat recent de Gauggel şi Billino (2002) se confruntă cu efectele motivării şi mai puțin cu tratamentul specific.

Recuperarea DPNC poate fi grupată în mai multe arii de intervenție. Recuperarea abilității de transcodare (abilitatea de a traduce stimuli numerici între diferitele formate), a fost efectuată cu succes în câteva studii (Deloche şi colab., 1989; Deloche şi colab., 1989, 1992; Jacquemin şi colab., 1991; Sullivan şi colab., 1996), în principal prin reînvățarea de către pacient a setului de reguli necesar. Deficitele de calcul aritmetic (înmulțiri simple, adunări, scăderi sau împărțiri făcute în memorie) au fost ținta mai multor studii de recuperare (Miceli şi Capasso, 1991; Hittmair-Delazer şi colab., 1994; Girelli şi Delazer, 1996; Whestone, 1998; Girelli şi colab., 2002; Domahs şi colab., 2003, 2004). În toate studiile, practica susținută pe domeniul de cunoaştere deficitar, de exemplu tabla înmulțirii, a determinat îmbunătățiri semnificative. Un rezultat pozitiv a fost obținut printr-un program de recuperare bazat pe folosirea strategică a cunoştințelor reziduale de aritmetică ale pacientului (Girelli şi colab., 2002). Acest caz specific sugerează că integrarea cunoştințelor declarative, procedurale şi conceptuale au un rol critic în procesul de reachiziție a acestei funcții. Miceli şi Capasso (1991) au

recuperat cu succes un pacient cu deficit al procedurilor aritmetice (cunoaşterea necesară pentru rezolvarea calculelor multi-digit). Deficitul de rezolvare a problemelor de aritmetică (abilitatea de a obține soluții la probleme de aritmetică complexe, cu multe nivele) a fost tratat într-un studiu (Delazer şi colab., 1998). Studiul a fost parțial un succes, întrucât pacienții au găsit un număr crescut de soluții corecte la probleme beneficiind de indicii, dar nu a avut acelaşi efect asupra procesului de execuție actual.

Recomandări

În general, datele existente sugerează că tehnicile de recuperare folosite pentru a trata variante selectate de DPNC au avut succes (cotare de nivel C). Este de notat că au fost observate îmbunătățiri semnificative chiar şi la pacienții cronici cu deficite severe. Câteva obiecții trebuie menționate în acest context. În prezent, există puține date despre prognosticul şi recuperarea spontană a DPNC, şi astfel, efectele diferitelor intervenții în stadiile precoce ale deficitelor de calcul sunt greu de evaluat. Mai mult, diferite tulburări neurologice (AVC, demență şi traumatism) au fost doar în parte comparate în ceea ce priveşte efectul lor specific asupra DPNC. În plus, nu a fost studiat în detaliu în ce măsură deficitele de atenție sau ale funcțiilor executive pot influența recuperarea DPNC.

RECOMANDĂRI GENERALE

În opinia noastră, există dovezi suficiente pentru a da o recomandare de nivel A, B sau C pentru unele forme de recuperare cognitivă la pacienții cu deficite neuropsihologice în faza post-acută a unei leziuni cerebrale focale (AVC, LCT). Această concluzie generală este bazată pe un număr limitat de studii clinice randomizate, şi este susținută de un număr considerabil de dovezi provenind din studii de clasa a II-a, a III-a şi a IV-a. În particular, folosirea unor studii riguroase de tip caz-control a fost luată în considerație de autori că sursă de dovezi acceptabile în acest domeniu specific, în care aplicarea metodologiei studiilor clinice randomizate este dificilă din motive legate de lipsa unui consens asupra țintei tratamentului, de metodologia intervenției, ca şi de evaluarea rezultatelor.

RECOMANDĂRI PENTRU VIITOR

În viitor sunt clar necesare studii mari randomizate, controlate care să evalueze metodologii de tratament bine definite pentru situații clinice frecvent întâlnite (de ex.: evaluarea eficacității unei terapii a neglijării spațiale unilaterale asupra dizabilității motorii pe termen lung la pacienții cu AVC de emisfer drept). Principala dificultate a acestei abordări constă în natura extrem de heterogenă a deficitelor cognitive. De exemplu, este greu de crezut că acelaşi tratament standardizat al afaziei poate fi eficient pentru un pacient cu jargonafazie fluentă, cu neologisme ca şi pentru unul cu afazie non-fluentă cu agramatisme. Cercetarea în neuropsihologie s-a concentrat pe evaluarea unor terapii specifice, derivate din teorie, pe deficite cognitive bine definite, de obicei prin folosirea metodologiei de studiu de caz (de exemplu, eficiența unei intervenții lingvistice comparate cu stimularea simplă a abilității de a recupera unități lexicale aparținând unei clase bine definite). Pentru acest Grup de Lucru, amândouă metodele reprezintă direcții de cercetare potențial fructuoase în domeniu.

Studiile viitoare vor trebui să definească mai bine pacienții incluşi din punct de vedere clinic şi patologic. Diferențierea grosieră între AVC şi LCT utilizată în prezent este clar insuficientă: trebuie făcută o distincție între principalele categorii de boli cerebrovasculare, ca şi o subdivizare pe categorii patologice a supraviețuitorilor unui LCT, pentru a îmbunătați calitatea studiilor de recuperare cognitivă.

CONSIDERAȚII

A. Bellman şi C. Bindschaedler au contribuit la review-urile despre despre ULN. L. Bonfiglio, P. Bongioanni şi S. Chiocca au contribuit la review-urile despre recuperarea atenției. M. Delazer şi L. Girelli au contribuit la review-urile despre acalculie.

BIBLIOGRAFIE

1. Angeli V, Benassi MG, Ladavas E (2004). Recovery of oculomotorbias în neglect patients after prism adaptation.Neuropsychologia 42:1223–1234.
2. Antonucci A, Guariglia C, Judica A şi colab. (1995). Effectivenessof neglect rehabilitation în a randomized group study.J Clin Exp Neuropsychol 17:383–389.
3. Baddeley A, Wilson BA (1994). When implicit learning fails: Amnesia and the problem of error elimination. Neuropsychologia32:53–68.
4. Basso A (2003). Aphasia and its therapy. Oxford UniversityPress, New York.
5. Basso A, Capitani E, Vignolo LA (1979). Influence of rehabilitation on language skills în aphasic patients. Acontrolled study. Arch Neurol 36:190–196.
6. Basso A, Cappa SF, Gainotti G (2000). Cognitive Neuropsychologyand Language Rehabilitation. Psychology Press,Hove.
7. Beis J-M, AndreÅL J-M, Baumgarten A, Challier B (1999). Eyepatching în unilateral spatial neglect: efficacy of twomethods. Arch Phys Med Rehabil 80:71–76.
8. Ben-Yishay Y, Diller L, Rattok J (1978). A Modular Approachto Optimizing Orientation, Psychomotor Alertness and PurposiveBehaviour în Severe Head Trauma Patients. Rehabilitation-Monograph no. 59. New York University MedicalCentre, New York, 1978:63–67.676 Berg I, Koning-Haanstra M, Deelman B (1991). Long termeffects of memory rehabilitation. A controlled study.Neuropsychol Rehabil 1:97–111.
9. Bergego C, Azouvi P, Deloche G şi colab. (1997). Rehabilitationof unilateral neglect: a controlled multiple-baseline-acrosssubjectstrial using computerised training procedures. NeuropsycholRehabil 7:279–293.
10. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M (2003). Intensity ofaphasia therapy,impact on recovery. Stroke 34:987–993.
11. Bowen A, Lincoldn NB, Dewey M (2002). Cognitive rehabilitationfor spatial neglect following stroke. The CochraneDatabase of Systematic Reviews 2002, Issue 2, Art. No.:CD003586. DOI: 10.1002/14651858.CD003586.
12. Brainin MBM, Baron J-C, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K,Waldemar G (2004). Guidance for the preparation ofneurological management guidelines by EFNS scientifictask forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 11:1–6.
13. van den Broek MD, Downes J, Johnson Z, Dayus B, Hilton N(2000). Evaluation of an electronic memory aid în theneuropsychological rehabilitation of prospective memorydeficits. Brain Inj 14:455–462.
14. Brooks B, Rose F (2003). The use of virtual reality în memoryrehabilitation: current findings and future directions. NeuroRehabilitation 18:147–157.
15. Bruhn P, Parsons O (1971). Continuous reaction time în braindamage. Cortex 7:278–291.
16. Bulter J (1997). Intervention effectiveness: evidence from acase study of ideomotor and ideational apraxia. Br J OccupTher 60:491–497.
17. Burke J, Danick J, Bemis B, Durgin C (1994). A processapproach to memory book training for neurologicalpatients. Brain Inj 8:71–81.
18. Butter CM, Kirsch N (1992). Combined and separate effectsof eye patching and visual stimulation on unilateral neglectfollowing stroke. Arch Phys Med Rehabil 73:1133–1139.
19. Butter CM, Kirsch N (1995). Effect of lateralized kineticvisual cues on visual search în patients with unilateralspatial neglect. J Clin Exp Neuropsychol 17:856–867.
20. Butter CM, Kirsch NL, Reeves G (1990). The effect oflateralized dynamic stimuli on unilateral spatial neglectfollowing right hemisphere lesions. Restor Neurol Neurosci2:39–46.
21. Cappa SF, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, vanHeugten C (2003). EFNS guidelines on cognitive rehabilitation.Eur J Neurol 10:11–23.
22. Caramazza A (1989). Cognitive neuropsychology and rehabilitation:An unfulfilled promise? In: Seron X, DelocheG, eds. Cognitive Approach în Neuropsychological Rehabilitation. Lawrence Erlbaum Associates Ltd, Hillsdale,N.J.
23. Carlomagno S, Pandolfi M, Labruna L, Colombo A, RazzanoC (2001). Recovery from moderate aphasia în the first yearpost-stroke: effect of type of therapy. Arch Phys MedRehabil 82:1073–1080.
24. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K şi colab. (2000). Evidencebasedcognitive rehabilitation: recommendations for clinicalpractice. Arch Phys Med Rehabil 81:1596–1615.
25. Delazer M, Bodner T, Benke T (1998). Rehabilitation ofarithmetical text problem solving. Neuropsychol Rehabil8:401–412.
26. Deloche G, Seron X, Ferrand I (1989). Reeducation ofnumber transcoding mechanisms: A procedural approach.In: Seron X, Deloche G, eds. Cognitive Approach inNeuropsychological Rehabilitation. Lawrence ErlbaumAssociates, Hillsdale, NJ.
27. Deloche G, Ferrand I, Naud E, Baeta E, Vendrell J, Claros-

Salinas D (1992). Differential effects of covert and overttraining of the syntactic component of verbal processingand generalisations to other tasks: a single-case study.Neuropsychol Rehabil 2:257–281.
28. Denes G, Semenza C, Stoppa E, Lis A (1982). Unilateralspatial neglect and recovery from hemiplegia: a follow-upstudy. Brain 105:543–552.
29. Diamond PT (2001). Rehabilitative management of poststrokevisuospatial inattention. Disabil Rehabil 23:407–412.
30. Doesborgh SJ, van de Sandt-Koenderman MW, Dippel DW, van Harskamp F, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG (2004).
31. Effects of semantic treatment on verbal communication andlinguistic processing în aphasia after stroke: a randomizedcontrolled trial. Stroke 35:141–146.
32. Domahs F, Bartha L, Delazer M (2003). Rehabilitation ofarithmetical abilities: different intervention strategies formultiplication. Brain Lang 87:165–166.
33. Domahs F, Lochy A, Eibl G, Delazer M (2004). Addingcolour to multiplication: rehabilitation of arithmetical factretrieval în a case of traumtaic brain injury. NeuropsycholRehabil 14:303–328.
34. Donkervoort M, Dekker J, Stehmann-Saris J, Deelman BG(2002). Efficacy of strategy training în left-hemispherestroke patients with apraxia: a randomized clinical trial.Neuropsychol Rehabil 11:549–566.
35. Doornhein K, de Haan EHF (1998). Cognitive training formemory deficits în stroke patients. Neuropsychol Rehabil8:393–400.
36. Elman RJ, Bernstein-Ellis E (1999). The efficacy of groupcommunication treatment în adults with chronic aphasia. J Speech Lang Hear Res 42:411–419.
37. Ethier M, Braun CMJ, Baribeau JMC (1989). Computerdispensedcognitive-perceptual training of closed headinjury patients after spontaneous recovery. Study 1: speededtasks. Can J Rehabil 2:223–233.
38. Evans JJ, Wilson BA, Needham P, Brentnall S (2003). Whomakes good use of memory aids? Results of a survey ofpeople with acquired brain injury. J Int Neuropsychol Soc9:925–935.
39. Farne A, Rossetti Y, Toniolo S, Ladavas E (2002). Ameliorating-neglect with prism adaptation: visuo-manual andvisuo-verbal measures. Neuropsychologia 40:718–792.
40. Frassinetti F, Rossi M, Ladavas E (2001). Passive limbmovements improve visual neglect. Neuropsychologia39:725–733.
41. Frassinetti F, Angeli V, Meneghello F, Avanzi S, Ladavas E(2002). Long-lasting amelioration of visuospatial neglect byprism adaptation. Brain 125:608–623.
42. Gansler DA, McCaffrey RJ (1991). Remediation of chronicattention deficits în traumatic brain-injured patients. ArchClin Neuropsychol 6:335–353.
43. Gauggel S, Billino J (2002). The effects of goal-setting onarithmetic performance of brain damaged patients. ArchClin Neuropsychol 17:283–294.
44. Geusgens C, van Heugten CM, Donkervoort M, van denEnde E, Jolles J, van den Heuvel W (2005). Transfer oftraining effects în stroke patients with apraxia: an exploratorystudy. Neuropsychol Rehabil (in press).
45. Girelli L, Delazer M (1996). Subtraction bugs în an alcalculicpatient. Cortex 32:547–555. EFNS Guidelines on Cognitive Rehabilitation 677
46. Girelli L, Seron X (2001). Rehabilitation of number processingand calculation skills. Aphasiology 15:695–712.
47. Girelli L, Bartha L, DelazerM(2002). Strategic learning în therehabilitation of semantic knowledge. Neuropsychol Rehabil12:41–61.
48. Glisky EL, Glisky ML (2002). Learning and memory impairments.In: Eslinger PJ, ed. Neuropsychological Interventions: Clinical Research and Practice. Guilford Press, New York,NY, pp. 137–162.
49. Goldenberg G, Hagman S (1998). Therapy of activities ofdaily living în patients with apraxia. Neuropsychol Rehabil8:123–141.
50. Goldenberg G, Daumuller M, Hagman S (2001). Assessmentand therapy of complex activities of daily living în apraxia.Neuropsychol Rehabil 11:147–169.
51. Gray JM, Robertson I (1989). Remediation of attentionaldifficulties following brain injury: 3 experimental single caseestudies. Brain Inj 3:163–170.
52. Gray JM, Robertson I, Pentland B, Anderson S (1992).Microcomputer-based attentional retraining after braindamage: a randomised group controlled trial. NeuropsycholRehabil 2:97–115.
53. Grealy MA, Johnson DA, Rushton SK (1999). Improvingcognitive function after brain injury: the use of exercise andvirtual reality. Arch Phys Med Rehabil 80:661–667.
54. Greener J, Enderby P, Whurr R (2000). Speech and languagetherapy for aphasia following stroke. The CochraneDatabase of Systematic Reviews 1999, Issue 4, Art. No.:CD000425. DOI: 10.1002/14651858.CD000425.
55. Guariglia C, Lippolis G, Pizzamiglio L (1998). Somato-

sensorystimulation improves imagery disorders în neglect. Cortex34:233–241.
56. Hagen C (1973). Communication abilities în hemiplegia: effectof speech therapy. Arch Phys Med Rehabil 54:454–463.
57. Hanna-Paddy B, Heilman KM, Foundas AL (2003). Ecologicalimplications of ideomotor apraxia: evidence fromphysical activities of daily living. Neurology 60:487–490.
58. Harley JP, Allen C, Braciszeski TL, Cicerone KD, DahlbergC, Evans S (1992). Guidelines for cognitive rehabilitation.Neuro-Rehabilitation 2:62–67.
59. Hart T, Hawkey K, Whyte J (2002). Use of a portable voice-organizer to remember therapy goals în traumatic braininjury rehabilitation: a within-subjects trial. J Head TraumaRehabil 17:556–570.
60. Harvey M, Hood B, North A, Robertson IH (2003). Theeffects of visuomotor feedback training on the recovery ofhemispatial neglects symptoms: assessment of a 2-week andfollow-up intervention. Neuropsychologia 41:886–893.
61. Helffenstein D, Wechsler R (1982). The use of interpersonalprocess recall (IPR) în the remediation of interpersonal andcommunication skill deficits în the newly brain injured. Clin-Neuropsychol 4:139–143.
62. Hillary FG, Schultheis MT, Challis BH, Millis SR, CarnevaleGJ (2003). Spacing of repetitions improves learning andmemory after moderate and severe TBI. J Clin ExpNeuropsychol 25:49–58.
63. Hittmair-Delazer M, Semenza C, Denes G (1994). Conceptsand facts în calculation. Brain 117:715–728.
64. Hommel M, Peres B, Pollack P şi colab. (1990). Effects of passivetactile and auditory stimuli on left visual neglect. ArchNeurol 47:573–576.
65. Howard D, Hatfield FM (1987). Aphasia Therapy: Historicaland Contemporary Issues. Lawrence Erlbaum Associates,Hove and London.
66. Hunkin NM, Squires EJ, Parkin AJ, Tidy JA (1998). Arethe benefits of errorless learning dependent on implicitmemory? Neuropsychologia 36:25–36.
67. Inglis E, Szymkowiak A, Gregor P şi colab. (2002). Issuessurrounding the user-centred development of a new interactivememory aid. In: Keates S, Langdon P, Clarkson PJ,Robinson P, eds. Universal Access and Assistive Technology.
68. Proceedings of the Cambridge Workshop on UA and AT _02.
69. Cambridge, England, pp. 171–178.Jackson M, Warrington EK (1986). Arithmetic skills inpatients with unilateral cerebral lesions. Cortex 22:611–620.
70. Jacquemin A, Calicis F, Van der Linden M, Wyns C, NoeÅN lMP (1991). Evaluation et prise en charge des deÅLficitscognitifs dans les eÅLtats deÅLmentiels. In: de Partz MP,
71. Leclercq M, eds. La re´e´ducation neuropsychologique del'adulte. Edition de la SocieÅL teÅL de Neuropsychologie deLangue Franc. aise, Paris.
72. Jantra P, Monga TN, Press JM, Gervais BJ (1992). Managementof apraxic gait în a stroke patient. Arch Phys MedRehabil 73:95–97.
73. Kalla T, Downes JJ, van den Broek M (2001). The preexposuretechnique: enhancing the effects of errorlesslearning în the acquisition of face-name associations.Neuropsychol Rehabil 11:1–16.
74. Kalra L, Perez I, Gupta S, Wittink M (1997). The influence ofvisual neglect on stroke rehabilitation. Stroke 28:1386–1391.
75. Kapur N, Glisky EL, Wilson BA (2004). Technologicalmemory aids for people with memory deficits. NeuropsycholRehabil 14:41–60.
76. Katz RC, Wertz RT (1997). The efficacy of computerprovidedreading treatment for chronic aphasic adults.J Speech Lang Hear Res 40:493–507.
77. Kerkhoff G (1998). Rehabilitation of visuospatial cognitionand visual exploration în neglect: a cross-over study. RestorNeurol Neurosci 12:27–40.
78. Kerkhoff G (2003). Modulation and rehabilitation of spatialneglect by sensory stimulation. Prog Brain Res 142:257–271.
79. Kerner MJ, Acker M (1985). Computer delivery of memoryretraining with head injured patients. Cogn Rehabil Nov/Dec:26–31.
80. Kessels RPC, de Haan EHF (2003). Implicit learning in
81. memory rehabilitation: a meta-analysis on errorless learningand vanishing cues methods. J Clin Exp Neuropsychol25:805–814.
82. Kirsch NL, Shenton M, Rowan J (2004). A generic, _in-house_
83. alphanumeric paging system for prospective activity impairmentsafter traumatic brain injury. Brain Inj 18:725–734.
84. Kratochwill TR, Levin LR (Eds.) (1992). Single-Case Research-Design and Analysis. Lawrence Erlbaum Associates,Hove.
85. Ladavas E, Menghini G, Umilta C (1994). A rehabilitationstudy of hemispatial neglect. Cogn Neuropsychol 11:75–95.
86. Lin K-C, Cermark SA, Kinsbourne M, Trombly că (1996). Effects of left-sided movements on line bisection în unilateral-neglect. J Int Neuropsychol Soc 2:404–411.

87. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N (2000). Cognitivereha-bilitation for attention deficits following stroke (CochraneRe-view). The Cochrane Database of Systematic Reviews2000, Is-sue 3, Art. No.: CD002842. DOI: 10.1002/14651858.CD002842.
88. LoPresti EF, Mihailidis A, Kirsch N (2004). Assistive technolo-gyfor cognitive rehabilitation: state of the art. Neuropsy-cholRehabil 14:5–39.678 S. F. Cappa şi colab._ 2005 EFNS European Journal of Neurology 12, 665–680
89. Maher ML, Ochipa C (1997). Management and treatment oflimb apraxia. In: Rothi LG, Heilman KM, eds. Apraxia:The Neuropsychology of Action. Psychology Press, Hove,UK.
90. Maher LM, Rothi LJG, Green-wald ML (1991). Treatment ofgesture impairment: a single case. Am Speech Hear As-soc33:195.
91. Miceli G, Capasso R (1991). I disturbi del calcolo. Diagnosi e riabilitazione. Masson, Milano.
92. Niemann H, Ruff RM, Baser că (1990). Computer assistedat-tention retraining în head injured individua1s: a controll-edefficacy study of an out-patient program. J ConsultClin Psychol 58:811–817.
93. NIH Consensus Development Panel (1999). Rehabilitation ofpersons with traumatic brain injury. J Am Med As-soc282:974–983.
94. Novack TA, Ca1dwell SG, Duke LW, Bergquist TF (1996). Focused versus unstructured in-tervention for attentiondeficits after traumatic brain injury. J Head Trauma Rehabil11:52–60.
95. Ochipa C, Maher LM, Rothi LJG (1995). Treatment ofideomotor apraxia. Int J Neuropsychol Soc 2:149.
96. Ownsworth TL, McFarland K (1999). Memory remediation inlong-term acquired brain injury: two approaches în diary-training. Brain Inj 13:605–626.
97. Paton A, Malhortra P, Husain M (2004). Hemispatial neglect. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75:13–21.
98. Perennou DA, Leblond C, Am-blard B, Micallef JP, HerissonC, Pelissier JY (2001). Transcuta-neous electric nervestimula-tion reduces neglect-related postural instability afterstroke. Arch Phys Med Rehabil 82:440–448.
99. Pierce SR, Buxbaum LJ (2002). Treatments of unilateralne-glect: a review. Arch Phys Med Rehabil 83:256–268.
100. Pilgrim E, Humphreys GW (1994). Rehabilitation of a case ofideomotor apraxia. In: Riddoch J, Humphreys GW, eds. Cognitive Neuropsychology and Cognitive Rehabilitation. Erlbaum, Hove, UK.
101. Pizzamiglio L, Frasca R, Guari-glia C, Incoccia C, AntonucciG (1990). Effect of optoki-netic stimulation în patients withvisual neglect. Cortex 26:535–540.
102. Pizzamiglio L, Antonucci G, Judica A, Montenero P, Razzano C, Zoccolotti P (1992). Cognitive rehabilitation of thehemine-glect disorder în chronic patients with unilateralright brain damage. J Clin Exp Neuro-psychol 14:901–923.
103. Pizzamiglio L, Fasotti L, Jeh-konen M şi colab. (2004). The use ofoptokinetic stimula-tion în rehabilitation of the hemineglectdisorder. Cortex 40:441–450.
104. Poeck K, Huber W, Willmes K (1989). Outcome of inten-sivelanguage treatment în aphasia. J Speech Hear Dis 54:471–479.
105. Ponsford JL, Kinsella G (1988). Evaluation of a remedialpro-gramme far attentional deficits following closed-headin-jury. J Clin Exp Neuropsychol 10:693–708.
106. Poole J (1998). Effect of apraxia on the ability to learn onehand-edshoe tying. Occup Ther J Res 18:99–104.
107. Pulvermueller F, Neininger B, Elbert T şi colab. (2000). Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. Stroke 32:1621–1626.
108. Randall RR, Schultz MC, Crawford AB, Sinner că (1999). Single-subject clinical outcom research: designs, data, effect-sizes, and analyses. Aphasiology 13:445–473.
109. Rath JF, Langenbahn DM, Simon D, Sherr RL, Fletcher J,Diller L (2004). The construct of problem solving în higherlevel neuropsychological assessment and rehabilitation.Arch Clin Neuropsychol 19:613–635.
110. Riddoch MJ, Humphreys GW (Eds.) (1994). Cognitive Neuropsychologyand Cogni-tive Rehabilitation. Lawrence ErlbaumAssociates, Hove.
111. Riley GA, Sotiriou D, Jaspal S (2004). Which is more ef-fectivein promoting implicit and explicit memory: the method ofvanishing cues or errorless learning without fading? Neu-ropsycholRehabil 14:257–283.
112. Rios M, Perianez JA, Munoz-Cespedes JM (2004). Attention-alcontrol and slowness of infor-mation processing aftersevere traumatic brain injury. Brain Inj 18:257–272.
113. Robertson IH (1999). Cogni-tive rehabilitation: attention andneglect. Trends Cogn Sci 3:385–393.
114. Robertson IH, Hawkins K (1999). Limb activation and-unilateral neglect. Neurocase 5:153–160.
115. Robertson IH, Gray J, Pentland B, Waite LJ (1990). Microcomputer-based rehabilitation for unilateral

left visualneglect: a randomized controlled trial. Arch Phys MedRehabil 71:663–668.
116. Robertson IH, TegneÅL r R, Tham K, Lo A, Nimmo-Smith I(1995). Sustained attention training for unilateral neglect: theoretical and rehabilitation implications. J Clin ExpNeuropsychol 17:416–430.
117. Robey RR, Schultz MC, Crawford AB, Sinner (1999). Single-subject clinical-outcome research: designs, data,effect sizes, and analyses. Aphasiology 13:445–473.
118. Rode G, Perenin MT (1994). Temporary remission of representationalhemineglect through vestibular stimulation. Neuroreport 5:869–872.
119. Rode G, Tiliket C, Charopain P, Boisson D (1998). Posturalasymmetry reduction by vestibular caloric stimulation inleft hemiparetic patients. Scand J Rehabil Med 30:9–14.
120. Rorsman I, Magnusson M, Johansson BB (1999). Reductionof visuo-spatial neglect with vestibular galvanic stimulation.Scand J Rehabil Med 31:117–124.
121. Rose FD, Brooks BM, Attree EA şi colab. (1999). A preliminaryinvestigation into the use of virtual environments inmemory retraining after vascular brain injury: indicationsfor future strategy? Disabil Rehabil 21:548–554.
122. Rossetti Y, Rode G, Pisella L şi colab. (1998). Prism adaptationto rightward optical deviation rehabilitates left hemispatialneglect. Nature 395:166–169.
123. Ryan TV, Ruff RM (1988). The efficacy of structural memoryretraining în a group comparison of head trauma patients.Arch Clin Neuropsychol 3:165–179.
124. Schacter DL, Rich SA, Stampp MS (1985). Remediation ofmemory disorders: experimental evaluation of the spacedretrieval techniques. J Clin Exp Neuropsychol 7:79–96.
125. Schindler I, Kerkhoff G, Karnath HO, Keller I, GoldenbergG (2002). Neck muscle vibration induces lasting recoveryin spatial neglect. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73:412–419.
126. Schmitter-Edgecombe M, Fahy J, Whelan J, Long C (1995)Memory remediation after severe closed head injury.Notebook training versus supportive therapy. J ConsultClin Psychol 63:484–489.
127. Schoettke H (1997). Rehabilitation von Aufmerksamkeitss-toÅN -rungen nach einem Schlagenfall. EffektivitaÅN t einesverhaltensmedizinisch-neuropsychologischen Aufmerksamkeitstrainings. Verhaltenstherapie 7:21–23.
128. Seron X (1997). Effectiveness and specificity în neuropsychologicaltherapies: a cognitive point of view. Aphasiology11:105–123.EFNS Guidelines on Cognitive Rehabilitation
129. Shallice T (1979). Case-study approach în neuropsychologicalresearch. J Clin Neuropsychol 1:3–211.
130. Shewan CM, Kertesz A (1985). Effects of speech languagetreatment on recovery from aphasia. Brain Lang 23:272–299.
131. Smania N, Girardi F, Domenciali C, Lora E, Aglioti S (2000).The rehabilitation of limb apraxia: a study în left braindamaged patients. Arch Phys Med Rehabil 81:379–388.
132. Sohlberg MM, Mateer că (1989). Training use of compensatorymemory books: a three stage behavioral approach.J Clin Exp Neuropsychol 11:871–891.
133. Squires EJ, Hunkin NM, Parking AJ (1996). Memorynotebook training în a case of severe amnesia: generalzingfrom paired associate learning to real life. NeuropsycholRehabil 6:55–65.
134. Squires EJ, Hunkin NM, Parkin AJ (1997). Errorless learningof novel associations în amnesia. Neuropsychologia35:1103–1111.
135. Stone SP, Patel P, Greenwood RJ, Halligan PW (1992). Measuring visual neglect în acute stroke and predicting itsrecovery: the visual neglect recovery index. J NeurolNeurosurg Psychiatry 55:431–436.
136. Strache W (1987). Effectiveness of two modes of training toovercome deficits of concentration. Int J Rehabil Res 10(S5):141S–145S.
137. Sturm W, Wilmes K (1991). Efficacy of a reaction training onvarious attentional and cognitive functions în strokepatients. Neuropsychol Rehabil 1:259–280.
138. Sturm W, Wilmes K, Orgass B (1997). Do specific attentiondeficits need specific training? Neuropsychol Rehabil 7:81–103.
139. Sullivan KS, Macaruso P, Sokol SM (1996). Remediation ofArabic numeral processing în a case of developmentdyscalculia. Neuropsychol Rehabil 6:27–53.
140. Tam S-F, Man W-K (2004). Evaluating computer-assistedmemory retraining programmes for people with post-headinjury amnesia. Brain Inj 18:461–470.
141. Tham K, TegneÅL r R (1997). Video feedback în the rehabilitationof patients with unilateral neglect. Arch Phys MedRehabil 78:410–413.
142. Thomas-Stonell N, Johnson P, Schuller R, şi colab. (1994). Evaluation of a computer-based program for cognitivecommunicationskills. J Head Trauma Rehab 9:25–37.
143. Vallar G, Rusconi ML, Barozzi S şi colab. (1995). Improvementof

left visuo-spatial hemineglect by left-sided transcutaneouselectrical stimulation. Neuropsychologia 33:73–82.
144. Vallar G, Guariglia C, Magnotti L, Pizzamiglio L (1997).Dissociation between position sense and visual-spatialcomponents of hemineglect through a specific rehabilitationtreatment. J Clin Exp Neuropsychol 19:763–771.
145. Van Heugten CM, Dekker J, Deelman BG, van Dijuk AJ,Stehmann-Saris JC, Kinebanian A (1998). Outcome ofstrategy training în stroke patients: a phase-II study. ClinRehabil 2:294–303.
146. Van Zomeren AH, Van DenBurg W (1985). Residualcomplaints of patients two years after severe head injury.J Neurol Neurosurg Psychiatry 48:21–28.
147. Walker R, Young AW, Lincoln NB (1996). Eye patching andthe rehabilitation of visual neglect. Neuropsychol Rehabil6:219–231.
148. Walker CM, Sunderland A, Sharma J, Walker MF (2004). The impact of cognitive impairments on upper bodydressing difficulties after stroke: a video analysis of patternsof recovery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75:43–48.
149. Webster JS, McFarland PT, Rapport LJ, Morrill B, RoadesLA, Abadee PS (2001). Computer-assisted training forimproving wheelchair mobility în unilateral neglect patients.Arch Phys Med Rehabil 82:769–775.
150. Weinberg J, Diller L, Gordon WA şi colab. (1977). Visualscanning training effect on reading-related tasks în acquiredright brain damage. Arch Phys Med Rehabil 58:479–486.
151. Whestone T (1998). The representation of arithmetic facts inmemory: results from retraining a brain-damaged patient. Brain Cogn 36:290–309.
152. Wiart L, Bon Saint Coˆme A, Debelleix X şi colab. (1997). Unilateral neglect syndrome rehabilitation by trunk rotationand scanning training. Arch Phys Med Rehabil 78:424–429.
153. Wilson BA (1988). Sarah: rehabilitation of apraxia followingan anaesthetic accident. In: West, Spinks, eds. Case Studiesin Clinical Psychology. John Wright, Bristol, UK.
154. Wilson B, Robertson IH (1992). A home based interventionfor attentional slips during reading following head injury: asingle case study. Neuropsychol Rehabil 2:193–205.
155. Wilson BA, Emslic HC, Quirk K, Evans JJ (2001). Reducing everyday memory and planning problems by means of apaging system: a randomised control crossover study.J Neurol Neurosurg Psychiatry 70:477–482.
156. Wood RL (1986). Rehabilitation of patients with disorders ofattention. J Head Trauma Rehabil 1:43–53.Zencius A, Wesolowski MD, Burke WH (1990). A comparisonof four memory strategies with traumatically braininjuredclients. Brain Inj 4:33–38.680 S. F. Cappa şi colab.

GHID DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN DEMENȚE

Acest ghid a fost redactat de către un colectiv de specialişti din Societatea de Neurologie din România şi din Societatea Alzheimer, a fost aprobat în Adunarea Generală a Societății de Neurologie din România în data de 12 mai 2007 şi a fost agreat de către Asociatia Psihiatrică Română şi Societatea de Medicină Legală din România.*
În urma dezbaterilor din Adunarea Generală a Societății de Neurologie din 15 mai 2009, s-au adoptat cu unanimitate de voturi modificările impuse de actualizarea acestui ghid, care se regăsesc în forma prezentă.

Colectivul de redactare a ghidului:
Ovidiu Băjenaru[1], Bogdan O. Popescu[1], Cătălina Tudose[2]
[1]Catedra de Neurologie S.U.U.B., Facultatea de Medicină, U.M.F. „Carol Davila"
[2]Catedra de Psihiatrie, Facultatea de Medicină, U.M.F. „Carol Davila"

[#]Criteriile McKeith pentru diagnosticul demenței cu corpi Lewy au fost modificate față de varianta publicată inițial a ghidului, în acord cu o variantă revizuită mai recentă a acestor criterii.

*Autorii sunt recunoscători domnului **Prof. Dr. Dragoş Marinescu** pentru sugestiile valoroase.*

Ghid de diagnostic şi tratament în demenţe

Majoritatea demenţelor constituie o clasă de afecţiuni neurodegenerative caracterizate prin alterarea persistentă şi progresivă a funcţiilor cognitive, cu evoluţie către invaliditate şi moarte prematură. Din punct de vedere semiologic însă, demenţa reprezintă un sindrom clinic caracterizat printr-o deteriorare cognitivă globală, care implică un declin faţă de nivelul anterior de funcţionare şi care asociază o gamă largă de simptome psihice, psihologice şi comportamentale. Funcţiile cognitive afectate în mod obişnuit în demenţe sunt: memoria, capacitatea de învăţare, atenţia, orientarea, calculul, limbajul, gândirea şi judecata. Aceste tulburări ale funcţiilor cognitive sunt uneori precedate şi aproape întotdeauna însoţite de tulburări ale controlului emoţional, modificări ale personalităţii, sau simptome psihiatrice (apatie, depresie, tulburări psihotice) şi tulburări comportamentale.

Demenţele sunt afecţiuni frecvente, incidenţa celor degenerative crescând cu vârsta, astfel încât peste 65 de ani circa 10% din populaţie este afectată.

Din punctul de vedere al etiologiei, demenţele reprezintă un grup heterogen de afecţiuni neurologice sau sistemice cu afectare a sistemului nervos central, însă trebuie precizat că formele de departe cele mai întâlnite sunt (1): demenţa de tip Alzheimer, demenţa vasculară, demenţa din α-sinucleinopatii (demenţele cu corpi Lewy şi demenţa asociată bolii Parkinson) şi formele mixte (de exemplu boala Alzheimer asociată cu boală cerebro-vasculară sau boala Alzheimer asociată cu demenţă cu corpi Lewy). Celelalte forme de demenţa (alte boli neurodegenerative care asociază demenţă, boli inflamatorii/infecţioase, boli metabolice, boli neoplazice) sunt rare, reprezentând sub 10% din numărul cazurilor de demenţă. Cu toate acestea, respectarea protocolului de diagnostic şi identificarea etiologiei sunt esenţiale, întrucât anumite forme de demenţă (de exemplu din hipotiroidism sau deficitul de tiamină, sau cele care maschează afecţiuni psihiatrice, cum ar fi tulburări depresive majore, sindroame de dependenţă faţă de substanţe) sunt reversibile cu un tratament adecvat, ca şi alte afecţiuni neurologice grave care prezintă un tablou clinic de demenţă (de exemplu tumori maligne, hidrocefalie internă normotensivă, hematoame cronice intracraniene sau SIDA) care implică tratamente curative sau paleative specifice.

Tabelul 1 prezintă cele mai importante afecţiuni care se manifestă clinic prin demenţă.

Pentru practica medicală curentă considerăm utilă şi clasificarea de mai jos care se referă la orientarea diagnosticului, funcţie de datele clinice şi explorările uzuale obţinute la examenul clinic curent la patul bolnavului sau în cabinetul de consultaţii (modificat după 2):

I. Boli în care demenţa este asociată cu semne clinice şi de laborator ale altor afecţiuni medicale:

A. Infecţia HIV/SIDA
B. Afecţiuni endocrine: hipotiroidism, sd. Cushing, hipopituitarism
C. Carenţe nutriţionale: sd. Wernicke-Korsakov, degenerescenţa combinată subacută (carenţa de vit. B12), pelagra
D. Meningoencefalite cronice: paralizia generală progresivă, sifilisul meningo-vascular, criptococoză
E. Degenerescenţa hepato-lenticulară familială (b. Wilson) şi dobândită

Tabelul 1. Tipuri de demență (clasificare etiologică şi evolutivă)

Demențe permanente şi progresive	**Demențe permanente de obicei neprogresive**	**Demențe parțial sau complet reversibile**
Boala Alzheimer	Demența post-traumatică	Demențele toxice şi medicamentoase (alcool, monoxid de carbon, plumb, mercur, mangan, pesticide, trihexifenidil, barbiturice, antidepresive triciclice, litiu, digitală, cocaină etc.)
Demența vasculară (multiinfarct, infarct strategic, boala Binswanger, CADASIL etc.)	Demența post-anoxică	Demențele cauzate de infecții (meningite, encefalite, tuberculoză, parazitoze, neuroborelioza)
Demența asociată bolii Parkinson		Hidrocefalia internă normotensivă
Demența cu corpi Lewy		Hematomul subdural
Forme mixte*		Tumorile cerebrale
Boala Huntington		Boala Wilson
Demența fronto-temporală		Afecțiunile metabolice (insuficiență renală cronică, demența de dializă, insuficiență hepatică, hipoglicemia cronică)
Boala Hallervorden-Spatz		Afecțiunile endocrine (hipotiroidia, sindromul Cushing)
Paralizia supranucleară progresivă		Afecțiunile autoimune (LES cu vasculită asociată)
Scleroza multiplă		Afecțiuni carențiale (sindromul Wernicke-Korsakov, pelagra, carența de vitamină B12 şi folat)
Complexul SIDA-demență		Sindroame paraneoplazice (encefalita limbică)
Neurosifilisul (Paralizia generalizată progresivă)		
Boala Creutzfeldt-Jakob		

**Cea mai frecventă formă mixtă este boala Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară, urmată de asocierea boală Alzheimer cu demența cu corpi Lewy*

F. Intoxicații cronice (inclusiv statusul după intoxicație cu CO)
G. Hipoglicemia sau hipoxia prelungită
H. Encefalita limbică paraneoplazică
I. Expunera la metale grele: As, Bi, Au, Mn, Hg
J. Demența dialitică (rară în prezent, din cauza evoluției tehnologiilor de dializă)

II. Boli în care demența este asociată cu alte semne neurologice, dar fără alte afecțiuni medicale evidente:

A. Invariabil asociate cu alte semne neurologice:
1. Boala Huntington
2. Scleroza multiplă, boală Schilder, adrenoleucodistrofia şi alte boli înrudite care afectează mielina SNC
3. Lipidozele
4. Epilepsia mioclonică
5. B. Creutzfeldt-Jacob (clasică şi noua variantă), boala Gerstmann-Strausler-Scheinker (demențele mioclonice, prionice)
6. Degenerescența cerebro-cerebeloasă
7. Degenerescențele cortico-bazale
8. Demența cu paraplegie spastică
9. Paralizia supranucleară progresivă (PSP)
10. Boala Parkinson
11. Scleroza laterală amiotrofică şi complexul Parkinson-SLA-demența
12. Alte boli metabolice ereditare rar

B. Adesea asociate cu alte semne neurologice:
1. Infarcte cerebrale multiple (trombotice şi/sau embolice) şi b. Binswanger

2. Tumorile (primare/secundare) sau abcesele cerebrale
3. Leziuni după traumatisme cranio-cerebrale (de regulă tipuri de leziuni însoțite de diferite forme de sângerare cerebrală)
4. Boala difuză cu corpi Lewy
5. Hidrocefaliile comunicante normotensive sau hidrocefaliile obstructive
6. Leucoencefalita multifocală progresivă (LEMP)
7. Boala Marchiafava – Bignami
8. Granulomatozele şi vasculitele cerebrale
9. Encefalitele virale

III. Boli în care de obicei demența este singura manifestare evidentă a unei afecțiuni neurologice sau medicale:

A. Boala Alzheimer
B. Unele cazuri de SIDA
C. Dementele fronto-temporale şi cele de lob frontal
D. Boli degenerative nespecificate

Ghidul de față îşi propune ca obiectiv să standardizeze în România diagnosticul şi tratamentul celor mai întâlnite forme de demență (boala Alzheimer, demența vasculară şi mixtă, demența asociată bolii Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența fronto-temporală) şi se bazează pe studii clinice care respectă principiile medicinei bazate pe dovezi, cât şi pe ghidurile Federației Europene a Societăților de Neurologie (EFNS) şi Academiei Americane de Neurologie (3-5).

Gradele de recomandare a metodelor diagnostice şi terapeutice folosite în acest ghid sunt:

- de nivel A (folositor/eficace sau nefolositor/ineficace) – necesită cel puțin un studiu de clasă I sau două studii de clasă II);
- de nivel B (probabil folositor/eficace sau probabil nefolositor/ineficace) – necesită cel puțin un studiu de clasa a II-a sau multe studii convingătoare de clasa a III-a;
- de nivel C (posibil folositor/eficace sau posibil nefolositor/ineficace) necesită cel puțin două studii de clasa a III-a.

Din punct de vedere metodologic, atunci când foarte multe studii au stabilit un grad de recomandare agreat de către ghidurile european şi american, nu au mai fost citate studiile inițiale, ci numai aceste ghiduri. În schimb, dacă recomandarea din ghidul de față se bazează pe studii clinice recente care respectă principiile medicinei bazate pe dovezi, au fost citate studiile în cauză.

Diagnosticul demenței şi diagnosticul diferențial al demențelor.

Potrivit consensului internațional curent, criteriile diagnosticului de demență (6), indiferent de cauza care o produce, sunt (DSM IV – TR)

1. Dezvoltarea mai multor deficite cognitive, dintre care obligatoriu:
   a. Afectarea memoriei (scăderea capacității de a învăța informații noi sau de a evoca informații învățate anterior) şi
   b. Cel puțin una dintre următoarele:
   i. Afazie (tulburare de limbaj)
   ii. Apraxie (afectarea abilității de a executa activități motorii într-o anume secvență şi care servesc unui scop, în lipsa afectării funcției motorii)
   iii. Agnozie (incapacitatea de a recunoaşte sau identifica obiecte în lipsa afectării funcțiilor senzoriale)
   iv. Perturbarea funcționării excutive (planificare, organizare, secvențializare, abstractizare).
2. Deficitele cognitive menționate mai sus reprezintă un declin față de nivelul anterior de funcționare şi cauzează, fiecare, afectarea semnificativă a funcționării sociale sau ocupaționale.
3. Deficitele cognitive menționate mai sus nu apar exclusiv în cursul unui episod de delirium.
4. Criterii de diagnostic specifice se adaugă pentru stabilirea diferitelor etiologii ale demenței.
5. Afectarea memoriei trebuie obligatoriu să fie prezentă, însă uneori poate să nu fie simptomul predominant.
6. Pentru a se putea stabili diagnosticul de demență, deliriumul* şi orice alt tip de tulburare confuzională trebuie exclusă prin diagnostic diferențial.

Întrucât este important să se facă diagnosticul diferențial al demenței şi de a încadra tulburările cognitive în categoriile diagnostice corespunzătoare, deşi nu este obiectivul principal al ghidului de față,

*Atragem atenția asupra faptului că delirium-ul şi demența sunt două entități clinice complet diferite, care nu trebuie confundate, dar care pot fi adesea şi asociate.

se recomandă folosirea diagnosticului de tulburare cognitivă uşoară conform criteriilor Petersen (7), şi anume:

I. Acuze ale bolnavului legate de alterarea memoriei.
II. Activități zilnice normale, fără afectarea activității sociale sau profesionale.
III. Funcție cognitivă în general normală.
IV. Scăderea obiectivă a performanțelor mnestice caracteristice vârstei bolnavului (evidențiată prin teste neuropsihologice).
V. Absența demenței.

Menționăm că tulburarea cognitivă uşoara are mai multe forme, funcție de tipul de disfuncție cognitivă implicat (forma monodomeniu amnestică sau non-mnestică, forma cu domenii multiple cu sau fără afectare mnestică). Deşi nu există o corelație certă, identificarea corectă a formei clinice de tulburare cognitivă uşoară este importanta că factor de prognostic al formei de demență către care poate evolua (boala Alzheimer, demența vasculară, demența asociată bolii Parkinson, boala difuză cu corpi Lewy, demența fronto-temporală, etc.). Un fapt de extremă importanță practică este acela că studiile populaționale au aratat că numai cca. 30-50% dintre pacienții cu tulburare cognitivă uşoară evoluează spre o forma de demență, motiv pentru care în prezent nu există o indicație terapeutică specifică acestei tulburări cognitive. Studiile în curs au că scop identificarea unor markeri clinici, imagistici, neuropsihologici şi/sau biologici care să crească gradul de predicție a evoluției către o formă de demență sau nu, şi care astfel să permită introducerea cât mai precoce a unei forme de tratament cu efect de modificare a evoluției bolii care să întârzie sau ideal, să prevină evoluția către demență.

Diagnosticul diferențial al demențelor se bazează pe examenul clinic şi pe investigații suplimentare.

Ar fi de dorit să se poată realiza abordarea multidiciplinară a oricărui pacient cu tulburări cognitive la nivelul unor servicii specializate – centre ale memoriei, în cadrul cărora o echipă multidiciplinară să realizeze o evaluare complexă în vedera stabilirii corecte a diagnosticului.

Stabilirea diagnosticului pozitiv şi inițierea tratamentului trebuie să fie făcută de către un medic specialist cu capacitate de expertiză în diagnostic (medici neuorologi, psihiatri, psihogeriatri).

Funcție de taloul clinic dominant, de fază evolutivă şi de specialitatea medicului curant examinările se pot face într-o ordine diferită, dar în final evaluarea diagnostică a unui pacient cu sindrom demețial trebuie să cuprindă:

1. **Istoricul şi anamenza** – cu insistență asupra modalității de debut, antecedente, evidențierea factorilor de risc; obligatoriu trebuie să includă, pe lângă interviul cu pacientul respectiv, discuția cu familia acestuia, eventual cu alte persoane care pot furniza date comparative despre nivelul premorbid de funcționare cognitivă că şi evoluția în timp a simptomelor acestuia (grad de recomandare de nivel A).
2. **Examinarea cognitivă clinică şi a stării de sănătate mintală** care trebuie să cuprindă examinarea atenției şi a capacității de concentrare, evaluarea capacității de orientare, a memoriei de scurtă şi lungă durată, a praxiei, limbajului şi funcțiilor de execuție. Principalele entități clinice de care sindromul demențial ar trebui diferențiat sunt depresia, delirium-ul, sindromul de dependență față de substante. Apoi se va stabli cadrul nosologic mai larg, respectiv tipul de demență, încercându-se stablirea etiologiei sindromului.
3. **Examenul clinic general** este obligatoriu, poate pune în evidență semne care să orienteze către diagnsoticul unei afecțiuni generale care se însoțeşte de demență (de exemplu o tumoră malignă, o afecțiune metabolică, SIDA, hipotiroidism, anemie severă, etc.).
4. **Examenul neurologic** este obligatoriu, poate decela semne neurologice specifice care să orienteze diagnosticul către boli neurologice primare care se asociază cu demență (de exemplu boala Wilson, boala Creutzfeldt-Jacob). De asemenea, examenul neurologic este foarte important pentru a deosebi o demență de tip Alzheimer de o demență vasculară.
5. **Examenul psihiatric** poate depista tulburări non cognitive: simptome psihiatrice şi de comportament adeseori prezente din primele stadii evolutive, incluzând depresia şi fenomene psihotice, stări confuzionale, episoade obsesive, anxietate, iritabilitate, dezinhibiție, agitație, în scopul asigurării unui management optim al bolii.
6. **Examenul neuropsihologic**, trebuie să facă parte din examinare în mod obligatoriu în cazurile

de demență usoară sau probabilă, cu aplicarea de teste pentru aprecierea deficitului cognitiv că şi scale specifice pentru evaluarea depresiei (uneori depresia poate mima o demență sau se poate asocia unei demențe). Dintre aceste teste, este recomandabil să se efectueze MMSE (Mini Mental State Examination) că şi testul de desenare a ceasului de către medicul care stabileşte diagnosticul. Alte teste sunt facultative, urmând să fie efectuate în funcție de specificul situației în centre specializate cum ar trebuis să fie Centrele Memoriei. De asemenea investigații neuropsihologice speciale tebuiesc aplicate la persoanele cu dificultăți de învățare instalate anterior îmbolnăvirii de demență. Pentru tulburările psihiatrice (de dipoziție, perceptuale şi de gândire) şi de comportament cel mai utilizat este inventarul neuropsihiatric (neuropsychiatric inventory, NPI). Evaluarea funcției cognitive prin teste neuropsihologice este extrem de importantă pentru diagnostic, având un grad de recomandare de nivel A. Evaluarea activităților zilnice prin chestionare specifice (de exemplu chestionarul activităților zilnice funcționale sau echivalente) este esențială pentru diagnostic, având de asemenea un grad de recomandare de nivel A.

Prin chestionarele neuropsihologice (dar în egală măsură şi printr-o anamneză minuțioasă şi un examen clinic complet şi atent) se poate diferenția demența de tip cortical, în care predomină tulburarea de memorie, afectarea limbajului şi praxiei, de demența de tip subcortical, caracterizată prin bradifrenie şi tulburări de comportament, cu modificarea structurii de personalitate. Boala Alzheimer se manifestă întotdeauna clinic că o demență de tip cortical, demența vasculară se poate manifesta atât cortical cât şi subcortical, în timp ce demențele din afecțiunile metabolice, endocrine şi infecțioase sunt de tip subcortical.

7. **Analize de laborator**, şi anume obligatoriu cele uzuale, cum sunt hemoleucogramă, uree, creatinină, VSH, glicemie, transaminaze; se recomandă de asemenea, efectuarea ionogramei şi investigarea funcției tiroidiene (TSH). Acestea au în principal rolul de a identifica afecțiunile metabolice. În cazuri selecționate de anamneză şi examen clinic, pot fi necesare analize specifice, cum ar fi teste serologice pentru boli infecțioase (de exemplu SIDA, sifilis, borelioză, encefalita herpetică, etc.), teste imunologice (de exemplu pentru diagnosticul vasculitelor, a lupusului sistemic, etc.), probe toxicologice (pentru identificarea intoxicațiilor cu metale grele), teste genetice (pentru identificarea bolii Alzheimer precoce familiale, a demenței frontotemporale, a CADASIL, care au la origine mutații genetice), alte dozări (de exemplu nivelul seric de vitamină B12 sau homocisteină) sau alte teste specifice.
8. **Examenul lichidului cefalorahidian** (biochimic şi al celularității) este indicat în cazuri selecționate de diagnostic diferențial. În boala Alzheimer peptidul Aβ42 are un nivel scăzut iar proteină tau un nivel crescut în LCR comparativ cu subiecții non-demenți de aceeaşi vârstă (8). Dozarea acestor markeri în LCR are un grad de recomandare de nivel B, însă are un preț crescut şi nu este încă o metodă disponibilă în țara noastră. În cazul suspiciunii de boală Creutzfeldt-Jakob (demență rapid prograsivă asociată cu mioclonii), dozarea în LCR a proteinei 14-3-3 este importantă pentru diagnostic, având un grad de recomandare de nivel B.
9. **Investigațiile neuroimagistice ar trebui să faca parte dintr-un diagnostic complet fiind util în special pentru excluderea altor patologii cerebrale şi pentru a ajuta la stabilirea diagnosticului de demență. Ar fi de dorit efectuarea cel puțin a unei** tomografii computerizate cerebrale fără contrast (grad de recomandare de nivel A). În cazuri selecționate poate fi necesară rezonanța magnetică cerebrală (grad de recomandare de nivel A), sau examinări imagistice cu contrast. În cazuri selecționate poate fi necesară pentru diagnosticul etiologic al demenței şi SPECT cerebral (diagnostic diferențial între demență de tip Alzheimer şi demență vasculară), însă SPECT cerebral nu trebuie utilizată niciodată că unică investigație imagistică, având un grad de recomandare de nivel B în acest sens (pentru probabil nefolositor în comparație cu CT sau RMN). Investigația imagistică are în principal rolul de a exclude alte patologii cerebrale pentru a ajuta la stabilirea tipului de tulburare (spre exemplu tumorile cerebrale, complexul SIDA-demență,etc.) cât şi de a sprijini

diagnosticul tipului de demență neurodegenerativă (de exemplu în boala Alzheimer, atrofia cerebrală predominantă la nivelul hipocâmpului şi a lobului temporal, în demența frontotemporală atrofia cerebrală predominantă la nivelul lobilor frontali şi temporali, în demența vasculară evidențierea leziunilor vasculare şi a tipului acestora, etc.). Sunt însă şi situații în care simptomatologia este clinic evidentă pentru boala Alzheimer dar CT-ul nu este modificat pentru vârsta pacientului. Deasemenea investigațiile neuroimgistice nu sunt absolut necesare pentru diagnosticul bolii Alzheimer efectuat într-un stadiu deja avansat al bolii, cu manifestări clinice severe.

10. **Examenul electroencefalografic (EEG)** poate fi necesar uneori, în cazuri selecționate, aducând informații necesare diagnosticului etiologic al demenței (spre exemplu în suspiciunea de boală Creutzfeldt-Jakob sau de encefalite). Examenul EEG are un grad de recomandare de nivel B.
11. **Biopsia cerebrală** poate fi necesară numai în cazuri rare, selecționate cu mare grijă, în care diagnosticul etiologic nu poate fi stabilit prin alte proceduri. Aceasta trebuie să se efectueze în centre de neurochirurgie cu experiență, numai la recomandarea neurologului sau psihiatrului curant şi cu acordul scris al familiei sau reprezentantului legal al bolnavului.

Pentru diagnosticul bolii Alzheimer [4,5] trebuie folosite fie criteriile DSM-IV-TR fie criteriile NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and related Disorders Association). Pentru diagnosticul demenței vasculare (4,5) trebuie folosite scala ischemică Hachinski sau criteriile NINDS-AIRENS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences). Pentru diagnosticul demenței cu corpi Lewy se recomandă folosirea criteriilor McKeith. Pentru diagnosticul demenței fronto-temporale se recomandă folosirea criteriilor grupurilor din Lund şi Manchester. Toate criteriile de diagnostic se referă la demențe „probabile" întrucât diagnosticul de certitudine pentru demențe rămâne neuropatologic.

CRITERIILE NINCDS-ADRDA PENTRU DIAGNOSTICUL DE BOALĂ ALZHEIMER PROBABILĂ [9]:

I. Criterii pentru diagnosticul clinic de boală Alzheimer probabilă:
   a. Demență diagnosticată prin examen clinic şi documentată prin testul MMSE, scala de demență Blessed sau alt test similar şi confirmată prin examen neuropsihologic;
   b. Deficite în două sau mai multe arii cognitive;
   c. Caracter progresiv al afectării memoriei şi altor funcții cognitive;
   d. Stare de conştiență nealterată;
   e. Debut între 40 şi 90 de ani, de obicei după vârsta de 65 de ani;
   f. Absența bolilor sistemice sau altor boli neuropsihiatrice care să fie responsabile pentru deficitele cognitive.

II. Diagnosticul de boală Alzheimer probabilă este susținut de:
   a. Deterioarea progresivă a funcțiilor cognitive, şi anume a limbajului (afazie), a executării secvențiale a actelor motorii (apraxie), a percepțiilor şi interpretării acestora (agnozie);
   b. Afectarea activităților zilnice şi apariția tulburărilor de comportament;
   c. Istoric familial de demență, mai ales confirmat neuropatologic;
   d. Teste de laborator după cum urmează:
   i. Examen LCR normal
   ii. Traseu EEG normal sau cu modificări nespecifice (procent crescut de unde lente)
   iii. Atrofie cerebrală progresivă observată prin examinări de imagerie cerebrală repetate.

III. Alte caracteristici care susțin diagnosticul de boală Alzheimer probabilă numai dacă celelalte cauze de demență au fost excluse:
   a. Platouri în cursul progresiei bolii;
   b. Prezența de simptome asociate cum sunt: depresia, insomnia, incontinența, idei delirante, halucinații, agitație cu paroxisme verbale, emoționale sau motorii, tulburări sexuale şi pierdere ponderală;
   c. Prezența altor semne şi simptome neurologice la unii pacienți, mai ales în fazele avansate de boală, inclusiv semne motorii că

hipertonia, mioclonusul sau tulburarea de mers;

d. CT cerebral normal pentru vârsta respectivă.

IV. Caracteristici care fac *dubitabil* diagnosticul de boală Alzheimer probabilă:
   a. Debut brusc al simptomatologiei;
   b. Semne neurologice focale cum sunt hemipareza, tulburarea de sensibilitate obiectivă, afectarea câmpului vizual, tulburarea de coordonare, apărute precoce în cursul evoluției bolii;
   c. Crizele epileptice sau tulburarea de mers apărute precoce în cursul evoluției bolii.

Având în vedere o multitudine de studii recente, atât clinice cât şi de laborator, prin care s-a demonstrat că boala Alzheimer se asociază frecvent cu factori de risc vasculari, în ultima vreme este folosit din ce în ce mai autoritar diagnosticul de boală Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară, care tinde să înlocuiască treptat formula diagnostică anterioară de demență mixtă (degenerativă şi vasculară). Ghidul de față propune acceptarea ambelor formule diagnostice, cu acelaşi sens. Întrucât nu au fost clar acceptate criteriile de diagnostic pentru boala Alzheimer asociată boală cerebrovasculară, ghidul de față recomandă folosirea acestui diagnostic în condițiile în care se respectă criteriile de diagnostic de boală Alzheimer iar imagistica cerebrală structurală identifică leziuni vasculare cerebrale sau în condițiile în care un pacient cu boală Alzheimer diagnosticată suferă un accident vascular cerebral.

CRITERIILE NINDS-AIRENS PENTRU DIAGNOSTICUL DE DEMENȚĂ VASCULARĂ PROBABILĂ (10)

I. Criterii pentru diagnosticul clinic de demență vasculară probabilă:
   a. Demență definită printr-un declin cognitiv față de un nivel anterior şi manifestă prin afectarea memoriei şi a minim două alte arii cognitive (orientare, atenție, limbaj, integrare vizual-spațială, funcție executivă, control motor, praxie), evidențiată prin examen clinic şi documentată prin teste neuropsihologice; deficitele trebuie să fie suficient de severe încât să interfere cu activitățile zilnice dincolo de deficitele neurologice majore determinate de accidentele vasculare cerebrale (de exemplu deficitul motor);

   Criterii de excludere de diagnostic: alterarea stării de conştiență, delirium, psihoză, afazie severă, deficit senzorial şi motor major, care să împiedice testarea neuropsihologică. De asemenea sunt excluse cazurile cu afecțiuni sistemice sau alte afecțiuni neurologice cu demență (de exemplu boală Alzheimer) care pot fi responsabile pentru deficitele cognitive.

   b. Boală cerebrovasculară, definită prin prezența semnelor neurologice focale evidențiate prin examenul clinic neurologic, cum sunt hemipareza, pareza facială centrală, semnul Babinski, tulburarea de sensibilitate, hemianopsia, dizartria, prezente sub forma semiologică de sindrom neurovascular (cu sau fără istoric clinic de accident vascular cerebral) şi dovadă imagistică de boală cerebrovasculară (CT sau IRM cerebral), sub forma infarctelor cerebrale multiple în teritoriul vaselor mari, a unui singur infarct situat strategic (girus angular, talamus, partea bazală a emisferului cerebral, teritoriul arterei cerebrale posterioare sau teritoriul arterei cerebrale anterioare), a lacunelor multiple la nivelul ganglionilor bazali sau substanței albe, a leziunilor extensive la nivelul substanței albe periventriculare sau a oricăror combinații de asemenea leziuni.

   c. O relație de cauză-efect între demență şi boala cerebrovasculară, manifestată printr-una dintre următoarele variante: 1. debutul demenței în interval de 3 luni de la un accident vascular cerebral; 2. deteriorare abruptă sau fluctuantă a funcțiilor cognitive sau progresie „în trepte“ a deficitelor cognitive.

II. Caracteristici care susțin diagnosticul de demență vasculară probabilă:
   a. Apariția precoce a unie tulburări de mers (mers cu paşi mici, magnetic, apraxic-ataxic sau de tip parkinsonian);
   b. Istoric de afectare a stabilității şi posturii, cu apariția căderilor frecvente, neprovocate;
   c. Tulburări micționale, cu necesitatea imperioasă de a urina, polaikiurie şi alte simptome neexplicate de o afecțiune urologică;

d. Sindrom psudobulbar;
e. Modificări ale structurii de personalitate şi ale afectului, abulie, depresie, incontinență emoțională şi alte deficite de tip subcortical, inclusiv retard psihomotor şi sindrom disexecutiv.

III. Caracteristici care fac dubitabil diagnosticul de demență vasculară probabilă:
a. Debut precoce al tulburării mnestice şi agravare progresivă a acesteia şi a altor tulburări cognitive (afazie, agnozie, apraxie) în lipsa unor leziuni corespunzătoare evidențiate prin imagerie cerebrală;
b. Absența semnelor focale neurologice, cu excepția afectării în ariile cognitive;
c. Absența leziunilor cerebrovasculare caracteristice la examenele imagistice cerebrale (CT sau IRM).

CRITERIILE MCKEITH REVIZUITE PENTRU DIAGNOTICUL DE DEMENȚĂ CU CORPI LEWY PROBABILĂ [11]

I. Criteriul esențial necesar pentru diagnosticul demenței cu corpi Lewy posibile sau probabile:
a. Demența definită că un declin cognitiv progresiv suficient de important pentru a interfera cu activitatea socială sau cu ocupația obişnuită.
b. Afectarea proeminentă sau persistentă a memoriei poate să nu apară neapărat în fazele inițiale ale bolii dar devine evidentă odată cu progresia acesteia.
c. Deficite de atenție, de funcție executivă, de integrare vizual-spațială pot fi proeminente.

II. Manifestări clinice esențiale (două dintre următoarele manifestări clinice sunt obligatorii pentru diagnosticul de demență cu corpi Lewy probabilă, unul pentru diagnosticul de demență cu corpi Lewy posibilă):
a. Tulburare cognitivă fluctuantă cu variații pronunțate ale atenției şi ale nivelului stării de conştiență;
b. Halucinații vizuale recurente bine formate şi detaliate;
c. Semne clinice spontane de parkinsonism.

III. Manifestări clinice sugestive (Dacă una sau mai multe dintre acestea sunt prezente împreună cu una sau mai multe manifestări clinice esențiale, diagnosticul de demență cu corpi Lewy probabilă poate fi stabilit. Diagnosticul de demență cu corpi Lewy probabilă nu poate fi stabilit numai pe baza manifestărilor clinice sugestive):
a. Tulburare de comportament a somnului REM (RBD);
b. Sensibilitate severă la neuroleptice;
c. Semnal redus al transportorului de dopamină la nivelul ganglionilor bazali evidențiat prin SPECT sau PET.

IV. Manifestări clinice care sprijină diagnosticul de demență cu corpi Lewy (de obicei prezente dar care nu au specificitate diagnostică):
a. Căderi repetate şi sincope;
b. Pierderi ale stării de conştiență tranzitorii, neexplicate
c. Disfuncție autonomă severă, de ex. hipotensiune ortostatică, incontinență urinară
d. Halucinații de alte tipuri decât vizuale
e. Delir sistematizat
f. Depresie
g. Relativă prezervare a structurilor de la nivelul lobului temporal medial (examen IRM sau CT)
h. Scăderea generalizată a captării SPECT/PET de perfuzie, cu activitate occipitală redusă
i. Scintigrafie miocardică cu captare anormală (redusă) de MIBG
j. Unde lente proeminente pe EEG cu unde ascuțite tranzitorii temporale.

V. Diagnosticul de demență cu corpi Lewy este mai puțin probabilă
a. În prezența bolii cerebrovasculare atestate prin semne clinice focale sau prin imagerie cerebrală
b. În prezența oricărei alte afecțiuni sitemice sau cerebrale care ar putea să fie răspunzătoare în parte sau în totalitate pentru tabloul clinic
c. Dacă parkinsonismul apare de abia în stadiul de demență severă.

VI. Secvența temporală a simptomelor

Demența cu corpi Lewy trebuie diagosticată atunci când demența apare înaintea parkinsonismului sau simultan cu acesta (dacă parkinsonismul este prezent). *Termenul de demență asociată bolii Parkinson* trebuie folosit pentru a descrie demența care apare în contextul unei boli Parkinson cunoscute. În activitatea practică

trebuie folosit termenul care este cel mai potrivit situației clinice şi termeni generici cum ar fi cel de *boală cu corpi Lewy* pot fi adesea utili. În activitatea de cercetare, când trebuie făcută distincția între demența cu corpi Lewy şi demența asociată bolii Parkinson, se continuă recomandarea regulii de maxim 1 an între debutul parkinsonismului şi debutul demenței (în cazul demenței cu corpi Lewy). În studiile clinico-patologice sau clinice, ambele fenotipuri clinice pot fi considerate împreună în categorii cum sunt *boala cu corpi Lewy* sau *α-sinucleinopatii.*

CRITERIILE GRUPURILOR DIN LUND ŞI MACHESTER PENTRU DIAGNOSTICUL DE DEMENȚĂ FRONTO-TEMPORALĂ PROBABILĂ [12]

I. Manifestări clinice esențiale pentru diagnosticul de demență fronto-temporală probabilă:

Tulburarea de comportament

- debut insidios şi progresie lentă;
- pierdere precoce în evoluție a respectului de sine (neglijarea igienei personale, etc.);
- pierdere precoce în evoluție a comportamentului normal în societate (pierderea tactului social, infracțiuni, cum ar fi furtul din magazine, etc.);
- semne precoce de dezinhibiție (impulsuri sexuale neinhibate, comportament violent, glume nepotrivite, etc.);
- rigiditate mentală, inflexibilitate;
- hiperoralitate (modificări de dietă, consum excesiv de alimente, manii alimentare, fumat sau consum de alcool excesive, explorare orală a obiectelor, etc.);
- comportament stereotip şi perseverent (plimbare excesivă, gesturi manieriste repetate că bătăi din palme, cântat, dansat, preocupare excesivă şi rituală pentru îmbrăcat, tezaurizare a diferitelor obiecte, folosire a toaletei, etc.);
- comportament de utilizare (explorare excesivă şi continuă a obiectelor din mediul înconjurător);
- tulburare de atenție, impulsivitate;
- lipsa criticii acțiunilor proprii, lipsa conştientizării bolii.

Tulburarea afectivă

- depresie, anxietate, sentimentalism exagerat, idei fixe şi suicidare, delir (precoce şi trecătoare);
- ipohondrie, preocupări somatice bizare (precoce şi trecătoare);
- indiferență emoțională, apatie, lipsa empatiei şi simpatiei;
- amimie (lipsă de spontaneitate, inerție).

Tulburarea de limbaj

- reducere progresivă a limbajului spontan şi a vocabularului („economie" în exprimare, lipsă de spontaneitate);
- stereotipii verbale (repetarea unui repertoriu modest de cuvinte, fraze sau locuțiuni);
- ecolalie cu perseverare;
- mutism (în stadiul tardiv).

Orientarea spațială şi praxia sunt conservate

Semne clinice la examenul neurologic

- reflexe primitive (precoce);
- incontinență (precoce);
- akinezie, rigiditate, tremor (tardiv);
- hipotensiune arterială cu valori oscilante.

Investigații paraclinice şi neuropsihologice

- traseu electroencefalografic normal;
- imagerie cerebrală (structurală şi funcțională) – modificări predominant la nivelul lobilor frontali şi temporali (anterior);
- alterarea testelor neuropsihologice „de lob frontal", în lipsa amneziei, afaziei severe sau tulburării de percepție spațială.

II. Caracteristici care susțin diagnosticul de demență fronto-temporală probabilă:
    - Debut înainte de 65 de ani;
    - Istoric familial pentru o afecțiune similară la o rudă de gradul I;
    - Pareze de nervi bulbari, deficit motor, amiotrofii, fasciculații (boală de neuron motor).

III. Elemente de excludere a diagnosticului de demență fronto-temporală probabilă:
    - Debut abrupt al simptomatologiei, de tip ictal;
    - Traumatism cranio-cerebral premergător debutului simptomatologiei;
    - Amnezie severă precoce;
    - Dezorientare patială precoce, cu rătăcirea pacientului în medii familiare, localizare deficitară a obiectelor;
    - Apraxie severă precoce;

- Limbaj logoclonic cu pierderea şirului gândirii;
- Mioclonii;
- Deficite cortico-bulbare şi spinale;
- Ataxie cerebeloasă;
- Coreo-atetoză;
- Modificări patologice precoce şi severe ale traseului electroencefalografic;
- Modificări la imageria cerebrală (leziuni multiple evidențiate prin CT sau IRM sau modificări structurale sau funcționale la nivelul girusului postcentral);
- Teste paraclinice sau de laborator care să pledeze pentru diagnosticul altei afecțiuni neurologice sau inflamatorii (scleroză multiplă, sifilis, SIDA, encefalită herpetică etc.).

IV. Elemente de excludere relativă a diagnosticului de demență fronto-temporală probabilă:
- Istoric tipic de alcoolism cronic;
- Hipertensiune arterială cu valori susținut crescute;
- Istoric de boală vasculară (angină pectorală, claudicație, etc.).

TRATAMENTUL DEMENȚELOR

1. Terapia medicamentoasă a simptomelor cognitive

Boala Alzheimer

Numai specialiştii cu expertiză diagnostică pot iniția tratamentul medicamentos – psihiatri, neurologi, psihogeriatri. Tratamentul specific al bolii Alzheimer trebuie inițiat odată cu diagnosticarea cazului. Acesta se va stabili în funcție de stadiul evolutiv al bolii:

a. Boala Alzheimer – forme uşoare (scor MMSE 20-26):

- **Inhibitorii de colinesteraze** reprezintă medicația de primă alegere – unul dintre următorii:
  - **i. Donepezil** – doză zilnică 5-10 mg
  - **ii. Rivastigmină** – doza zilnică 6-12 mg
  - **iii. Galantamină** – doza zilnică 16-24 mg

Luând în considerare beneficiile terapeutice şi profilurile de siguranță, toți cei trei inhibitori de colinesteraze enumerați beneficiază de un grad de recomandare de nivel A pentru tratamentul bolii Alzheimer recent diagnosticate (2,4).

În stadiile incipiente în care inhibitorul de colinesterază nu este tolerat poate fi recomandată memantina.

b. Boala Alzheimer – forme moderate (scor MMSE 11-19) – sunt indicați inhibitorii de colinesteraze, asociați sau nu cu memantină (vezi mai jos) sau, că alternativă, memantină în monoterapie.

- Pentru pacienții care evoluează de la forma uşoară la cea moderată (scor MMSE 14-20) se poate adăuga memantina (doză zilnică 10-20 mg) la tratamentul cu inhibitori de acetil colinesterază, mai ales atunci când boala are o evoluție rapid progresivă. Memantina poate fi folosită în această situație şi în monoterapie, că alternativă la terapia de combinație.
- Formele moderate de boală Alzheimer (scor MMSE 10-14) ar trebui tratate cu o combinație de inhibitor de acetilcolinesterază şi memantina (doză zilnică 10-20 mg).

Tratamentul cu memantină şi respectiv cu memantină şi inhibitor de colinesteraze beneficiază de un grad de recomandare de nivel A pentru formele moderate de boală Alzheimer [2].

c. Boala Alzheimer – forme grave (scor MMSE 3-10):

- **Memantina** reprezintă medicația de primă alegere (doză zilnică 10-20 mg).
- **Donepezilul** reprezintă medicația de a doua alere, în caz de intoleranță sau lipsă de răspuns la memantină.
- Pentru formele grave de boală Alzheimer (scor MMSE 5-10), terapia combinată cu memantină şi inhibitor de colinesteraze este recomandată în cazul în care răspunsul clinic la memantină nu este satisfăcător. Atât memantina cât şi asocierea de memantină cu donepezil beneficiază de un grad de recomandare de nivel A pentru formele grave de boală Alzheimer [2].
- Inhibitorii de colinesteraze se utilizează că terapie pe termen lung. Se recomandă continuarea tratamentului în stadiile severe de demență doar dacă medicul specialist, în colaborare cu medicul de familie şi cu familia, observă menținerea unui beneficiu. Când pacienții în stadii terminale de demnță şi-au pierdut funcționalitatea aproape total şi nu mai prezintă nici o îmbunătățire funcțională sau cognitivă în urma tratamentului, medicul specialist poate decide oprirea tratamentului.
- Trebuie evitate întreruperile terapiei; tratamentul pentru demență trebuie continuat în timpul

unor boli acute sau în timpul unor spitalizări. Dacă este absolut necesară întreruperea tratamentului se recomandă reînceperea lui în cel mai scurt timp. Deşi medicamentele pentru demenţă sunt în general bine toleratede pacienţii cu comorbiditate somatică, se vor face modificările necesare la pacienţii cu boli hepatice sau renale.

- În caz de apariţie a efectelor adverse sau de lipsă de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea unui preparat cu altul din aceeaşi clasă
- În cazul scăderii scorului MMSE sub 10, tratamentul cu inhibitor de colinesterază nu trebuie întrerupt.

d. Boala Alzheimer – alte medicamente antidemenţiale care se pot administra:

- **Cerebrolysin** – poate fi utilizat în forme uşoare sau medii de boală, în monoterapie dacă medicaţia de primă şi a doua alegere nu poate fi utilizată din cauza efectelor adverse sau în asociere dacă nu se obţine un răspuns clinic satisfăcător cu medicaţia de primă sau a doua alegere. Mai multe studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate au demonstrat eficienţa Cerebrolysinului în boala Alzheimer uşoară şi moderată prin ameliorarea tulburării cognitive şi impresiei clinice globale, după 6 luni de administrare îm doză de 10 ml/zi [12-14].
- **Extractul standardizat de Ginkgo biloba** Egb761 (şi nu suplimentele alimentare cu Ginkgo biloba, care conţin şi componente chimice ce pot determina uneori reacţii adverse semnificative sau interacţiuni medicamentoase importante, în special cu anticoagulantele) – poate fi utilizat în formele uşoare de boală, dacă s-au încercat diferiţi inhibitori de colinesterază fără răspuns clinic satisfăcător, că medicaţie de a doua alegere şi în formele medii de boală, că medicaţie de a treia alegere. Studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate au arătat că extractul standardizat de Ginkgo biloba Egb761 este eficient în ameliorarea simptomelor cognitive în boala Alzheimer uşoară şi moderată [16, 17]. În plus, există un studiu clinic de amploare în desfăşurare care urmăreşte eficacitatea acestui tratament în prevenţia apariţia demenţei la persoane cu tulburări de memorie [18].
- **Tratamentul factorilor de risc** – se recomandă tratamentul factorilor de risc vasculari la pacienţii cu boală Alzheimer sau cu boală Alzheimer asociată cu boală cerebro-vasculară (antiagregant, antihipertensive, statine, etc.).
- Pacienţii diagnosticaţi recent trebuie evaluaţi după 2 luni pentru a se determina tolerabilitatea şi apoi monitorizaţi la cel puţin 6 luni. Evaluările ulterioare sunt necesare pentru a monitoriza efectele cogntive, funcţionale şi comportamentale (incluzând stabilizarea sau încetinirea evoluţiei), eventualele efecte adverse sau comorbidităţi soamtice, psihice, neurologice.

Demenţele vasculare

a. Se recomandă tratamentul de **prevenţie secundară** a accidentelor vasculare cerebrale de toate tipurile, pentru a limita deteriorarea cognitivă în continuare a acestor pacienţi (antiagregante, statine, antihipertensive, etc.).
b. **Inhibitorii de colinesteraze**. Pentru pacienţii cu demenţe vasculare pot fi folosiţi donepezilul (5-10 mg doză zilnică), rivastigmina (6-12 mg doză zilnică) sau galantamina (16-24 mg doză zilnică). Aceştia vor fi asociaţi tratamentului de prevenţie secundară. Donepezilul beneficiază de cele mai multe studii, cu un grad de recomandare de nivel B pentru demenţa vasculară uşoară sau moderată [3].
c. Pentru **boala Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară** se recomandă folosirea galantaminei (16-24 mg doză zilnică), conform unui studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat [19]. Va fi asociată tratamentului de prevenţie secundară.
d. **Memantina** (10-20 mg doză zilnică) se recomandă că medicaţie de a doua alegere în demenţele vasculare, asociată tratamentului de prevenţie secundară. Două studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate au demonstrat că memantina ameliorează tulburarea cognitivă şi tulburarea de comportament a pacienţilor cu demenţă vasculară [20, 21].
e. **Extractul standardizat de Ginkgo biloba** Egb761 (şi nu suplimentele alimentare cu Ginkgo biloba, care conţin şi componente chimice ce pot determina uneori reacţii adverse semnificative sau interacţiuni medicamentoase importante, în special cu anticoagulantele) poate fi recomandat în asociere cu terapia de prevenţie secundară, că medicaţie de a treia alegere, atunci când

inhibitorii de colinesteraze şi memantina nu au fost eficace sau au generat efecte adverse [22].

Alfa-sinucleinopatiile (demența cu corpi Lewy şi demența asociată bolii Parkinson)

a. **Rivastigmina** (doză zilnică de 6-12 mg) este medicația de primă alegere. Rivastigmina beneficiază de grad de recomandare de nivel A pentru demența din alfa-sinucleinopatii [3].
b. **Donepezilul** (doză zilnică de 5-10 mg) poate fi recomandat că medicație de a doua alegere, atunci când rivastigmina nu este eficace sau produce efecte adverse. Donepezilul beneficiază de un grad de recomandare de nivel B pentru demența asociată bolii Parkinson [5].

Demența fronto-temporală

a. Inhibitorii de colinesteraze **nu şi-au dovedit eficiența** în demența fronto-temporală (grad de recomandare de nivel C pentru ineficacitate).
b. Antidepresivele, în special **inhibitorii de recaptare a serotoninei**, pot fi recomandați în demența fronto-temporală, deşi nu sunt suficiente studii care să stabilească un grad de recomandare [23].

Demențe de alte etiologii

În funcție de etiologie, se recomandă terapie specifică (spre exemplu compensarea funcției tiroidiene în hipotiroidii, administrarea de vitamină B12 în deficitul de vitamină B12, tratament chelator de cupru în boala Wilson, tratament antibiotic în sifilis, etc.).

2. Terapia medicamentoasă a simptomelor non-cognitive

Evaluarea simptomatologiei non-cognitive, respectiv a simtomelor psihiatrice şi comportamentale (BPSD- Behavioral and Psychological Symtpms of Dementia) din demențe că şi monitorizarea tratamentelor cu medicație psihotropă ar trebui să se facă de către personal specializat în domeniul psihiatriei sau psiho-geriatriei.

Tratamentul medicamentos al tulburărilor non-cognitive se recomandă numai în situațiile în care abordările non-farmacologice nu sunt posibile sau nu au fost eficiente.

Pentru persoanele cu demență Alzheimer în orice etapă evolutivă: uşoară, moderată sau severă care prezintă simptomatologie non-cognitivă şi comportamentală intensă sau cu un potențial de periculozitate crescut o recomandare importantă este aceea de administrare a unui inhibitor de acetilcolinesterază, mai ales dacă abordările non-farmacologice nu au fost posibile sau au fost ineficiente.

Alegerea medicației psihotrope, mai ales a celei antipsihotice trebuie făcută în urma unei analize individuale, cu consultarea familiei sau a îngrijitorilor privind posibilele beneficii sau riscuri ale tratamentului.

Tratamentul trebuie să fie limitat, revizuit regulat, îndreptat asupra unor simptome țintă care trebue identificate, determinate sub raport cantitativ, iar schimbările acestora trebuie evaluate la intervale regulate.

a. Pentru **agitația** pacienților cu demență, se recomandă că medicație de primă alegere trazodona [26]. că medicație de a doua alegere pentru agitație, în cazul în care cea de primă alegere nu e eficientă sau generează reacții adverse, se pot folosi **antiepilepticele** că valproatul [27] sau carbamazepina [28]. Ele pot fi folosite că monoterapie sau în asociație cu un antipsihotic atipic. Benzodiazepinele recomandate sunt **lorazepam** sau **oxazepam**. De evitat **Diazepamul**, mai ales dacă este folosit în mod cronic, putând produce dezinhibiție sau stări confuzionale, cu accentuarea stării de agitație. El se poate totuşi folosi în stările de agitație acută. **Buspirona** este un agent anxiolitic nebenzodiazepinic care poate fi eficient mai ales în stările de agitație cu anxietate. Propranololul poate fi util la unii pacienți cu comportament agresiv. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei pot de asemenea ameliora agitația.
b. În cazul simptomelor psihotice (de exemplu halucinații, idei delirante, etc. se recomandă administrarea de **antipsihotice**, începând cu doză mică, care se creşte treptat la nevoie. Sunt recomandate antipsihoticele atipice, şi numai ocazional cele convenționale:
    - **Risperidona** (doză zilnică 0,5-2 mg) este medicația de primă alegere [24].
    - **Quetiapină**, **ziprasidon, zyprexa** şi **clozapină** pot fi recomandate că medicație de a doua alegere [25], în anumite cazuri, luându-se în considerare posibilele efecte adverse specifice fiecărui preparat.

- **Haloperidolul** poate fi recomandat că medicație de a doua alegere [25], ***doar în cazul*** în care neurolepticele atipice nu au fost eficiente sau nu sunt disponibile. În acest caz se vor monitoriza posibilele complicații ale tratamentului (cardiovasculare, sindroame parkinsoniene etc.). Ocazional fenomenele psihotice pot fi ameliorate de inhibitori aselectivi ai recaptării serotoninei (SSRI)

  Comportamentul violent ar trebui conrolat fără prescrierea unor doze mari sau a unor combinații de medicamente. Se recomandă utilizarea celei mai mici doze care se dovedeşte eficientă.
- În cazul simptomelor psihotice asociate α-sinucleinopatiilor se pot recomanda **clozapină** sau **quetiapină**, luându-se în considerare posibilele efecte adverse specifice fiecărui preparat. Clozapina beneficiază de un grad de recomandare de nivel B pentru această situație iar quetiapina de nivel C [5]. Nu sunt recomandate neurolepticele clasice deoarece ele pot provoca reacții adverse speciale, cu accentuarea intensității fenomenelor halucinatorii şi agravarea tulburărilor de tip extrapiramidal.

Antiphihoticele, chiar şi cele atipice, trebuie administrate cu grijă, întrucât pot determina efecte adverse semnificative (nivel de evidență A).

Pentru Pacienții cu demență cu corpi Lewy care prezintă simptomatologie non-cognitivă importantă, cu tulburări comportamentale severe, se recomandă un inhibitor de acetilcolinesterază.

De asemenea pacienții cu demență vasculară, în orice etapă evolutivă, care prezintă tulburări psihiatrice şi comportamentale beneficiază de tratament cu un inhibitor de acetilcolinesterază.

c. Pacienții cu demență care asociază şi **depresie** se recomandă să fie tratați cu **inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei**. Ca medicație de a doua alegere pot fi folosite antidepresive cu caracter dual (**venlafaxina, mirtazapina** sau **trazodona**). Sunt de evitat antidepresivele triciclice datorită efectelor anticolinergice. Existența hiperintensităților subcorticale sau a imaginilor lacunare se corelează cu un răspuns terapeutic slab la antidepresive că şi posibilitatea apariției confuziei.
d. **Apatia**, de tratat numai atunci când este deosebit de severă. Problematică de tratat cu psihostimulante. Unele antidepresive tip SSRI fluoxetină) pot avea efecte activatoare; de asemenea inhibitorii de acetilcolinesterază pot ameliora apatia.
e. **Insomnia** pacienților cu demență poate fi rezolvată cu medicație antidepresivă sedativă, şi în primul rând trazodonă, că şi cu hipnotice sedative non-benzodiazepinice **zolpidem** [29[sau **zapoplon** [30]. Acestea trebuie asociate măsurilor de igienă a somnului cu scopul reducerii dozelor şi a folosirii pe timp limitat a medicației.
f. **Comportament sexual agresiv**, de obicei la bărbați se pot recomanda agenți estrogenici (medroxiprogesteron)

3. Terapia nemedicamentoasă

În combinație cu terapia medicamentoasă specifică, persoanele suferinde de demență ar trebui să beneficieze de servicii medicale integrate, care să le asigure: îngrijirea primară, îngrijirea la domiciliu, servicii speciale de zi, îngrijire specializată în cămin spital, îngrijrie intermediară şi de recuperare, îngrijre în cadrul spitalelor generale, servicii specializate de sănătate mintală, incluzând echipe comunitare de evaluare a sănătății mintale, servicii de evaluare a memoriei, terapii psihologice şi de îngrijrie la domiciliu.

Persoanelor cu demență – forme uşoară şi medie, li se recomandă programe structurate de stimulare cognitivă, asigurate de personal medical şi social cu pregătire şi calificare corespunzătoare.

Persoanele cu demență care prezintă simptomatologie psihiatrică şi comportamentală, ar trebui să fie evaluate, printr-o analiză comporamentală şi funcțională condusă de profesionişti cu abilități specifice, pentru a se identifica factorii care ar fi putut genera, agrava sau ameliora tulburările de comportament. Dintre aceştia de reținut ar fi evaluarea unei dureri, care adesea determină schimbări neaşteptate comportamentale

Pacienților care prezintă şi agitație, indiferent de tipul sau severitatea demenței ai trebui să li se ofere accesul la intervenții specifice în concordantă cu preferințele, abilitățile şi deprinderile personale, cu istoria lor de viață. Aceste abordări includ: terapia memoriei (amintiri), exerciții psihomotorii, stimularea multisenzorială, alte forme de terapie socială, ocupațională, prin muzică, dans.

Pentru persoanele cu demență care au depresie şi/sau anxietate, terapia cognitiv-comporamentală

cu implicarea activă a îngrijitorilor poate fi eficientă.

În formele medii şi grave, pacienții cu demență au nevoie de supraveghere şi îngrijire permanentă din partea familiei sau a unui îngirjitor specializat (drept la însoțitor).

În fazele evolutive severe, pacienții cu demență se recomandă a fi spitalizați în instituții medicale specializate pentru îngijirea terminală a pacienților cu demență, pe durată nelimitată, din cauza totalei dependențe fizice şi psihice şi a multiplelor complicații medicale care survin în această etapă finală a bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. Lobo A, Lanner LJ, Fratigtiom L. Prevalence of dementia and major subtypes în Europe a collaborative study of population based cohorts – neurologic disease în the elderly research group. Neurology 54: S4-S9, 2000.
2. Ropper A.H., Brown R.H.. „Adams and Victor's principles of neurology" (8-th edition), McGraw-Hill, 2005t
3. European Handbook of Neurological Management, edited by R. Hughes, M. Brainin and N.E. Gilhus (European Federation of Neurological Societies), Blackwell Publishing, 2006.
4. American Academy of Neurology (AAN). Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56: 1143-1153, 2001.
5. American Academy of Neurology – National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline synthesis: Alzheimer's disease and related dementias. Rockville (MD), 2006.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 4, Washington DC American Psychiatric Association, 2000.
7. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E.. Mild cognitive impairment: clinical characterisation and outcome. Archives of Neurology 56, 303-308, 1999.
8. Blennow K, Hampel A. Cerebrospinal fluid markers for incipient Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2: 605-613, 2003.
9. McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 34, 939-944, 1984.
10. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., Garcia J.H., Amaducci L., Orgogozo J.M., Brun A., Hofman A.. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 43, 250-260, 1993.
11. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 65, 1863-1872, 2005.
12. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 57, 416-418, 1994.
13. Alvarez X.A., Cacabelos R., Laredo M., Couceiro V., Sampedro C., Varela M., Corzo L., Fernandez-Novoa L., Vargas M., Aleixandre M., Linares C., Granizo E., Muresanu D., Moessler H. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin în patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Eur J Neurol 13:43-54, 2006.
14. Muresanu D.F., Rainer M., Moessler H. Improved global function and activities of daily living în patients with AD: a placebo-controlled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. J Neural Transm Suppl 62:277-85, 2002.
15. Ruether E., Husmann R., Kinzler E., Diabl E., Klingler D., Spatt J., Ritter R., Schmidt R., Taneri Z., Winterer W., Koper D., Kasper S., Rainer M., Moessler H. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin în patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Int Clin Psychopharmacol 16:253-63, 2001.

16. Kanowski S., Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761 în dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Pharmacopsychiatry 36:297-303, 2003.
17. Mazza M., Capuano A., Bria P., Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison în the treatment of Alzheimer's dementia în a randomized placebo-controlled double-blind study. Eur J Neurol 13:981-985, 2006
18. Vellas B., Andrieu S., Ousset P.J., Ouzid M., Mathiex-Fortunet H. The GuidAge study: Methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb 761(R) for prevention of Alzheimer disease în patients over 70 with a memory complaint. Neurology 67:S6-S11, 2006.
19. Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S., Bullock R., Lilienfeld S., Damaraju C.V. Efficacy of galantamine în probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. Lancet 359:1283-1290, 2002.
20. Wilcock G., Mobius H.J., Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine în mild to moderate vascular dementia (MMM500). Int Clin Psychopharmacol 17: 297-305, 2002.
21. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoffler A., Mobius H.J., Forette F. Efficacy and safety of memantine în patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM300). Stroke 33:1834-1839, 2002.
22. Kanowski S., Herrmann W.M., Stephan K., Wierich W., Horr R. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 în outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. Pharmacopsychiatry 29:47-56, 1996.
23. Swartz J.R., Miller B.L., Lesser I.M., Darby A.L. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 58:212-216, 1997.
24. Burns A., De Deyn P.P. Risperidone for the treatment of neuropsychiatric features în dementia. Drugs Aging 23:887-896, 2006.
25. Lacasse H., Perreault M.M., Williamson D.R. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium în medically or surgically ill patients. Ann Pharmacother 40:1966-1973, 2006.
26. Starkstein S.E., Mizrahi R. Depression în Alzheimer's disease. Expert Rev Neurother 6:887-895, 2006.
27. Lonergan E.T., Luxenberg J. Valproate preparations for agitation în dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. Art. No.: CD003945. DOI:10.1002/14651858. CD003945.pub2.
28. Olin J.T., Fox L.S., Pawluczyk S., Taggart N.A., Schneider L.S. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioural symptoms în treatment-resistant outpatients with Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 9: 400-405, 2001.
29. Shelton P.S., Hocking L.B. Zolpidem for dementia-related insomnia and nighttime wandering. Ann Pharmacother 31:319-322, 1997.
30. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation în patients with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 5:60-69, 1997.

Ghid de diagnostic şi tratament în boala Parkinson

O. Băjenaru, Lăcrămioara Perju-Dumbravă, Cristina Tiu, B. O. Popescu

Acest ghid a fost redactat la propunerea adunării generale a Societății de Neurologie din România de către un grup de lucru desemnat de aceasta, alcătuit din Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru, Prof. Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă, Conf. Dr. Cristina Tiu şi Sef lucrări Dr. Bogdan Ovidiu Popescu. Proiectul redactat de către acest grup de lucru a fost inițial publicat în Revista Română de Neurologie şi distribuit spre analiza tuturor membrilor SNR, care l-au analizat ulterior în dezbatere publică şi l-au aprobat prin vot în unanimitate în Adunarea generală a Societății de Neurologie din România din mai 2005. Această formă a ghidului, publicată în volumul de Ghiduri de practică medicală ale SNR în 2005, a fost ulterior aprobată de către Colegiul Medicilor din România în anul 2006.

În Adunarea generală a Societății de Neurologie din România din mai 2009, în concordanță cu evoluția cunoştințelor ştiințifice şi modificările corespunzătoare din ghidurile similare internaționale, în particular cu cele aprobate de către Federația Societăților de Neurologie din Europa (EFNS), s-au dezbatut public şi aprobat prin consens modificările din forma actuală a ghidului, în varianta prezentată mai jos.

PARKINSONISMUL ŞI DIAGNOSTICUL BOLII PARKINSON

Boala Parkinson este a doua boală neurodegenerativă că frecvență după boala Alzheimer. că regulă generală, vârsta de debut a bolii este între 40 şi 70 ani, cu un vârf în decada a 6-a de vârstă, având o prevalență de circa 1% la vârsta de 65 ani şi de 3,5% la 85 ani.

Sindromul parkinsonian, definitoriu din punct de vedere clinic pentru diagnostic, se poate întâlni în boala Parkinson primară şi o serie de sindroame Parkinson-plus (sindroame parkinsoniene atipice). Studiile genetice din ultimii ani au identificat până în prezent 10 forme diferite monogenice de boală Parkinson, motiv pentru care cei mai mulți specialişti în domeniu preferă termenul de boala Parkinson primară în locul celui de boala Parkinson idiopatică (încă larg utilizat).

Parkinsonismul se caracterizează clinic prin orice combinație între tremor de repaus (cu frecvența de 4-7 cicli/s), bradi/hipokinezie, rigiditate musculară, posturi în flexie şi fenomenede blocaj motor („freezing“).

Convențional, categoriile de boli în care apare parkinsonismul, se pot clasifica în:

- Boala Parkinson primară
- Sindroame Parkinson-plus (parkinsonism atipic)
  - Paralizia supranucleară progresivă
  - Atrofia multisistemică
  - Sindromul Shy-Drager
  - Degenerescența strio-nigrică
  - Atrofia olivo-ponto-cerebeloasă
  - Boala difuză cu corp Lewy
  - Degenerescență corticobazală
- Parkinsonismul din alte boli heredodegenerative (în care acest sindrom nu este trăsătură clinică primară)
  - Demența frontotemporală cu parkinsonism
  - Sindromul „overlap“ Alzheimer-Parkinson
  - Sindromul Parkinson-SLA-demență Guam
  - Boala Huntington – varianta rigidă
  - Boala Hallervorden-Spatz
- Parkinsonism secundar (consecință a unei leziuni cerebrale dobândite)

Toxic:
- MPTP (metil-4-fenil-tetrahidropirinina)
- Mangan
- Monoxid de carbon

Indus medicamentos:
- Neuroleptic
- Metoclopramid, proclorperazină
- Rezerpină
- Valproat
- Blocanți ai canalelor de calciu

Vascular:
- Lacune multiple în ganglionii bazali
- Boala Binswanger
- Hidrocefalii
- Traumatisme cranio-cerebrale
- Tumori
- Degenerescența cronică hepatocerebrală
- Boala Wilson

Boli infecțioase:
- Parkinsonismul postencefalitic
- Boala Creutzfeldt-Jakob
- Infecția HIV/SIDA

Din punct de vedere etiopatogenic, boala Parkinson primară este consecința unui proces degenerativ neuronal difuz al sistemului nervos central, în care primele leziuni apar în trunchiul cerebral inferior şi care, progresând, determină la un moment dat o degenerescență şi a celulelor dopaminergice din substanța neagră mezencefalică (pars compacta), suficient de mare pentru a dezorganiza sistemul de control al activității motorii de la nivelul ganglionilor bazali. În acest proces sunt afectate atât calea directă cât şi, mai ales, cea indirectă de la nivelul circuitelor cortico-strio-palidale, cu implicarea (dezinhibiția) nucleului subtalamic Luys, având drept consecință o exacerbare a fenomenelor inhibitorii în circuitul palido-talamo-cortical. Fenomenele degenerative celulare care conduc la aceste modificări funcționale sunt determinate de alterări structurale ale unor proteine celulare, în unele cazuri printrun defect genetic demonstrat (ex. a-sinucleina, parkin, ubiquitin-carboxi-terminal-hidrolaza, DJ-1), alteori printr-un posibil factor toxic care conduce printr-o serie de verigi patogenice moleculare (incomplet identificate până în prezent, dar în care stress-ul oxidativ joacă un rol important), la moartea celulară prin apoptoză.

Prezența leziunilor degenerative în mod constant şi în alte structuri neuronale decât în substanța neagră pars compacta explică de ce boala Parkinson primară, deşi este definită printr-un tablou clinic caracteristic care afectează comportamentul motor, se însoțeşte şi de alte tulburări neurologice (tulburări cognitive, alterări ale somnului, tulburări vegetative ş.a.).

Boala Parkinson primară este o afecțiune cu evoluție progresivă, care începe cu mulți ani înaintea debutului clinic şi care are o evoluție continuă după aceea în următorii cca. 15 ani sau mai mult. Viteza de progresie este variabilă de la pacient la pacient.

Semnele clinice majore ale parkinsonismului sunt:
- tremorul de repaus cu o frecvență de 4-7 cicli/s.
- hipokinezia, definită că o dificultate în inițierea actelor motorii, mai evidentă atunci când este necesară trecerea de la un anumit tip de mişcare la altul (care adesea nu se poate face decât după o perioadă de blocaj motor) şi care determină un aspect global de „sărăcire“ a complexității comportamentului motor; forma extremă a hipokineziei este akinezia.
- bradikinezia, definită că o scădere a vitezei de realizare a mişcărilor (lentoare); deoarece diferențierea clinică a hipokineziei de bradikinezie este uneori dificil de realizat, ele reprezentând caracteristici ale actului motor care se întrepătrund în mare măsură, în practica clinică se foloseşte adesea doar termenul de bradikinezie, cu sens mai larg (care include de fapt şi caracteristicile hipokineziei – v. scala UPDRS).
- rigiditatea musculară caracteristică parkinsonismului, cu fenomenul de roată dințată.
- postura în flexie şi mersul cu paşi mici, cu viteză variabilă, uneori cu fenomene de freezing şi căderi frecvente.

Alte semne clinice sugestive pentru parkinsonism (facies hipomimic, micrografie, hipofonie, diminuarea mişcărilor automate, postura caracteristică a mâinii ş.a.) sunt sugestive pentru diagnostic, în particular în formele clinice de debut, dar numai dacă se asociază unuia sau mai multor semne majore.

Un aspect extrem de important este acela că debutul clinic al bolii Parkinson este de regulă unilateral, iar, în timp, semnele clinice se extind şi se agravează şi controlateral (astfel încât fie un debut de sindrom parkinsonian simetric, fie un parkinsonism care în timp rămâne unilateral, ridică serios problema unei alte etiologii).

Examenele paraclinice uzuale, în particular imagistica convențională (tomodensitometrie, IRM), nu pun de regulă în evidență modificări caracteristice bolii Parkinson, dar ele trebuie obligatoriu efectuate pentru stabilirea diagnosticului inițial, deoarece sunt extrem de utile pentru excluderea altor afecțiuni care se includ în diagnosticul diferențial (procese expansive intracraniene, leziuni vasculare, alte boli neurodegenerative ş.a.). În ultimii ani, se folosesc din ce în ce mai multe metode radioizotopice specifice, dar nu în practica clinică de rutină, ci atunci când examenul clinic şI explorările uzuale nu reuşesc să certifice diagnosticul pozitiv, respectiv PET cu 18F-fluorodopa şi mai ales SPECT cu beta-CIT. Aceste metode radioizotopice sunt greu accesibile în prezent în țara noastră.

Pentru diagnosticul pozitiv al bolii Parkinson, Societatea de Neurologie din Romania recomanda criteriile **„UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria"** unanim acceptate în prezent pe plan internațional:

- **Criterii de confirmare**
  - **Bradikinezie**

  şi cel puțin unul dintre:
  - **Rigiditate musculară**
  - **Tremor cu frecventă de 4-6 Hz**
  - **Instabilitate posturală *(ne-cauzată de o disfuncție primară vizuală, vestibularacerebeloasă sau proprioceptivă)***
- **Criterii de susținere (cel puțin 3, pentru BP definită)**
  - **debut unilateral**
  - **tremor de repaus**
  - **evoluție progresivă**
  - **asimetrie persistentă (mai accetuat pe partea de debut)**
  - **răspuns excelent la l-DOPA**
  - **coree severă indusă de l-DOPA**
  - **responsivitate le l-DOPA cel puțin 5 ani**
  - **evoluție clinică >/= 10 ani**
- **Criterii de excludere**
  - **AVC repetate cu sd. parkinsonian treptat evolutiv**
  - **Istoric de TCC repetate**
  - **Istoric definit de encefalită**
  - **Crize oculogire**
  - **Tratament neuroleptic la debutul simptomelor**
  - **Remisiune susținută**
  - **Simptome strict unilaterale după 3 ani**
  - **Paralizie supranucleara a privirii**
  - **Semne cerebeloase**
  - **Afectare vegetativă severă precoce**
  - **Demența severă precoce cu tulb. de limbaj, memorie şi de praxie**
  - **Semn Babinski**
  - **CT: tumoră cerebrală/hidrocefalie comunicantă**
  - **Răspuns negativ la doze mari de levodopa (dacă se exclude un sd. de malabsorbție)**
  - **Expunere la MPTP**

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL CU PARKINSONISMUL ATIPIC

1. Atrofia multisistemică este o sinucleinopatie care afectează mai multe sisteme: nigrostriat, cerebelul şi sistemul vegetativ, având drept manifestări clinice tablourile clasice de degenerescență strio-nigrică (manifestată prin parkinsonism neresponsiv sau puțin responsiv la levodopa), ataxie olivo-ponto-cerebeloasă nonfamilială şi sindrom Shy-Drager. Aceste manifestări clinice pot să apară izolat sau în asociere între ele în oricare combinație. Examenul IRM poate pune în evidență modificări caracteristice acestei afecțiuni.
2. Boala difuză cu corpi Lewy este o entitate care face parte din spectrul de afecțiuni înrudite cu boala Parkinson, care asociază tabloului parkinsonian tulburări cognitive cu evoluții spre demență cu apariție precoce (spre deosebire de boala Parkinson primară în care demența poate să apară după mai mulți ani de evoluție clinică), tulburări comportamentale, frecvent halucinații vizuale, fluctuații ale semnelor clinice, tulburări semnificative de somn.
3. Paralizia supranucleară progresivă (boala Steele-Richardson-Olszewsky) asociază tulburări de echilibru şi căderi frecvente precoce, tendința la retropulsiune, distonie axială, anomalii oculomotorii (abolirea precoce a nistagmusului optokinetic, abolirea precoce a mişcărilor conjugate reflexe – în particular verticale în jos, cu păstrarea mai îndelungată a mişcărilor conjugate voluntare).
4. Degenerescența cortico-bazală asociază sindromului parkinsonian manifestări de tip cortical: apraxie, tulburări senzitive corticale, mişcări

involuntare secundare tulburărilor de percepție corticală a schemei corporale.

Din punct de vedere etiopatogenic unele dintre aceste afecțiuni sunt sinucleinopatii (boala Parkinson, atrofia multisistemică), altele sunt tauopatii (paralizia supranucleară progresivă, degenerescența cortico-bazală).

Un test important, deşi nu patognomonic, în diagnosticul diferențial al parkinsonismului, îl constituie proba la levodopa, care determină întotdeauna o ameliorare semnificativă a simptomalogiei în boala Parkinson primară. Uneori însă ameliorări ale simptomalogiei pot să apară inconstant, dar înşelător şi în unele forme de parkinsonism atipic (în particular în atrofia multisistemică).

O dată stabilit diagnosticul de boală Parkinson este recomandabil să se facă şi o evaluare cantitativă a severității bolii, ceea ce va permite o supraveghere mai riguroasă atât a evoluției, cât şi a răspunsului terapeutic.

Există în prezent 2 tipuri principale de scale de evaluare: o categorie realizează o măsurare cantitativă a modificărilor neurologice şi a impactului acestora asupra calității vieții zilnice (scala UPDRS), iar o a doua categorie realizează o evaluare globală funcțională a gradului de severitate a bolii (scala Hoehn & Yahr modificată ş.a.).

Diagnosticul de boală Parkinson poate fi suspicionat de medicul de medicină primară, dar certificarea să trebuie să aparțină medicului neurolog (specialist sau primar). Pentru aceasta nu este absolut necesară internarea pacientului, medicul neurolog din ambulatoriu având competența necesară; internarea într-o secție de neurologie se impune doar dacă în serviciul ambulatoriu nu există toate dotările necesare pentru realizarea unui diagnostic diferențial şi pozitiv corect, sau dacă există alte probleme medicale (comorbiditate, răspuns terapeutic inadecvat ş.a.) care necesită competența neurologului de spital.

O dată diagnosticul pozitiv realizat şi după ce s-a stabilit o schemă terapeutică optimă, pacientul cu boală Parkinson poate rămâne în urmărirea medicului de familie, urmând că acesta să îl trimită spre medicul neurolog atunci când apar modificări în evoluția bolii care implică o reevaluare (agravarea simptomalogiei, apariția unor complicații legate de boala Parkinson şi tratamentul ei, sau probleme de comorbiditate etc.).

TRATAMENTUL BOLII PARKINSON

Opțiunile terapeutice existente în prezent pot fi clasificate după cum urmează:

A. *dopaminergice* – forme de terapie care cresc transmiterea dopaminergică prin:
   a. creşterea concentrației dopaminei sinaptice (levodopa);
   b. utilizarea de agonişti dopaminergici (ergolinici sau nonergolinici, având selectivitate diferită pentru subtipurile de receptori de dopamină);
   c. creşterea eliberării de dopamină în fanta sinaptică;
   d. blocarea recaptării de dopamină;
   e. inhibiția degradării dopaminei (inhibitorii de monoaminoxidază, MAO şi inhibitorii de catecol-O-metil-transferază);
B. *nondopaminergice* – prin anticolinergice şi medicamente care modifică activitatea sinaptică a altor neurotransmițători (serotonină, glutamat, noradrenalina, GABA).
C. *neuroprotectoare* – unele dintre medicamentele de mai sus, pot avea, cel puțin teoretic, şi efecte neuroprotectoare.
D. *terapii medicamentoase în dezvoltare* (nu vor fi comentate în acest ghid decât cel mult tangențial, deoarece nu sunt înregistrate oficial pentru practica medicală curentă).
E. *intervenții chirurgicale*
   a. ablative (cu tendința de a fi din ce în ce mai puțin utilizate).
   b. stimulare cerebrală profundă (din ce în ce mai mult folosită, cu rezultate promițătoare).
   c. de transplant celular (doar în studii de cercetare experimentală şi clinică).

Dintre posibilitățile terapeutice menționate mai sus, în prezent în țara noastră sunt accesibile următoarele forme:

Terapia cu inhibitor selectiv MAO-B (selegilina, rasagilina)

Selegilina are efecte simptomatice antiparkinsoniene demonstrate, dar inferioare levodopei şi agoniştilor dopaminergici. Efectele sale neuroprotectoare, presupuse teoretic, nu au fost validate în studiile clinice pe termen lung. Selegilina este administrată în doză de 10 mg/zi (5 mg de 2 ori pe zi) şi

este în general bine tolerată că monoterapie. Față de această doză optimă, nu se recomandă creşterea dozei, deoarece cantități mai mari de selegilină au efecte inhibitorii şi asupra MAO-A, influențând metabolizarea şi a altor monoamine cerebrale, ceea ce nu este de dorit. Metaboliții amfetaminici ai selegilinei pot induce insomnie, motiv pentru care, de obicei, medicamentul nu este indicat a fi administrat seara. Pe parcursul evoluției bolii, când selegilina este combinată cu levodopa, mai ales la vârstnici, se pot dezvolta efecte secundare dopaminergice (diskinezie şi tulburări psihice). Pentru a le evita, se indică utili zarea de doze reduse. O mențiune aparte trebuie făcută cu privire la interacțiunile medicamentoase cu risc de reacții adverse severe în cazul asocierii selegilinei cu meperidina şI cu inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (antidepresive care în afara acestei asocieri pot fi folosite la parkinsonieni).

Rasagilina este un inhibitor de MAO-B dezvoltat ulterior selegilinei care are efect simptomatic similar selegilinei (Parkinson Study Group 2002) dar în plus conferă un declin funcțional mai lent, ceea ce sugerează un efect neuroprotector (Olanow et al., 2009).

Terapia cu agonişti dopaminergici

Studiile clinice cu agonişti dopaminergici, în special nonergolinici, arată că inițierea tratamentului cu agonişti dopaminergici, în special nonergolinici (pramipexol, ropinirol, rotigotină) pe lângă efectul potențial neuroprotector (nedemonstrat clinic, ci numai experimental şi presupus datorită modificărilor imagistice radioizotopice din unele studii clinice) permite amânarea cu luni/ani a introducerii levodopa. Pe parcursul evoluției bolii, asocierea agoniştilor dopaminergici cu preparatele de levodopa ameliorează funcția motorie şi permite reducerea dozelor de levodopa.

Pentru pacienții cu boala Parkinson în stadiile 1 şi 2 (Hoehn & Yahr), monoterapia cu agonist dopaminergic cu viață plasmatică îndelungată sau cu eliberare prelungită poate determina efecte antiparkinsoniene motorii comparabile cu cele obținute prin administrarea de levodopa cu o durată de 3-5 ani (pentru unii pacienți chiar mai mult timp) şi mai ales reduce semnificativ riscul complicațiilor motorii (care sunt determinate de stimularea dopaminergică pulsatilă, discontinuă, produsă de medicamente cu timp de înjumătățire scurt, precum levodopa). Din acest motiv, agoniştii dopaminergici au în principal rolul de a contracara efectele pe termen lung ale terapiei cu levodopa. Ei nu necesită pentru activitate conversia în terminațiile presinaptice ale neuronilor nigrici, scurtcircuitând astfel neuronii degenerați, acționând direct asupra receptorilor dopaminici. Astfel, agoniştii dopaminergici pot continua să fie eficienți şi în boala Parkinson avansată, atunci când complementul normal de neuroni nigrostriatali dopaminici este substanțial distrus.

Mulți dintre agoniştii dopaminergici au o durată de acțiune mult mai lungă şi clinic mai relevantă decât răspunsul de „scurtă durată" obținut în terapia cu levodopa, fiind posibilă țintirea, cu medicamente selective, a subpopulațiilor certe de receptori dopaminergici. Aceasta contrastează cu stimularea generalizată, dar pulsatilă, a receptorilor dopaminergici realizată de administrarea de levodopa.

De menționat faptul că agoniştii dopaminergici nu sunt metabolizați pe căi oxidative. Din acest motiv, ei nu generează metaboliți radicali liberi oxidativi cu potențial toxic. Levodopa, în schimb, este supusă atât dezaminării oxidative cât şi autooxidării, având o contribuție potențială la stresul oxidativ (presupusă doar în unele condiții experimentale diferite biologic de condițiile în vivo), dar nedemonstrată în studiile clinice.

În concluzie, argumentele pentru inițierea terapiei antiparkinsoniene cu agoniști dopaminergici sunt următoarele:

- în stadiile precoce ale bolii Parkinson, agoniştii dopaminergici au un efect antiparkinsonian comparabil cu levodopa, dar reduc riscul de complicații motorii comparativ cu levodopa;
- pacienții pot fi capabili să mențină monoterapia cu agonist dopaminergic câțiva ani;
- pe parcursul evoluției bolii, suplimentarea cu levodopa furnizează beneficii comparabile cu monoterapia cu levodopa, dar cu reducerea riscului de complicații motorii;
- efecte potențial neuroprotectoare.

Introducerea în tratament a unui agonist dopaminergic este în strânsă corelație cu:

- vechimea bolii Parkinson,
- forma de manifestare clinică,
- evoluția anterioară (cu sau fără tratament).

Decizia privind alegerea agentului medicamentos este individuală şi trebuie să țină seama de vârstă şi

de costul tratamentului. Vârsta indicată este sub 65-70 de ani, atât pentru utilizarea agoniştilor dopaminergici că terapie de primă intenție cât şi în utilizarea lor că terapie adjuvantă. Aceasta rezultă din faptul că, la vârstnici, agoniştii dopaminergici pot avea efecte nedorite asupra SNC (îndeosebi fenomene halucinatorii şi somnolență diurnă). Inițial, dozele de agonist dopaminergic trebuie să fie mici, creşterea lor urmând să se facă progresiv. Dacă dozajul inițial al agonistului dopaminergic este extrem de agresiv, se pot declanşa efecte adverse consecutive, intolerabile. În consecință, pacientul poate renunța la terapie, argumentând „intoleranța" la agentul introdus. Totodată, dozajul inadecvat al agonistului dopaminergic nu va putea controla simptomatologia şi va crea falsa impresie a lipsei de eficiență a agentului introdus. Agoniştii dopaminergici de ultimă generație, cu eliberare controlată, au avantajul unei titrări mai rapide.

Cele mai frecvente efecte secundare ale agoniştilor dopaminergici sunt cele mediate de stimularea receptorilor dopaminergici:

- greață,
- vărsături,
- hipotensiune ortostatică,
- vise strălucitoare, colorate,
- psihoză (cu halucinații şi iluzii),
- tendința la adormire bruscă în timpul zilei.

Diskineziile pot să apară şi la tratamentul cu agoniști dopaminergici, dar majoritatea au un potențial redus de a induce mişcări coreice şi distonice, în comparație cu levodopa. Nu există dovezi evidente că efectele adverse legate de stimularea dopaminergică diferă între diferiții agoniști dopaminergici când sunt utilizați în doze echipotente.

Clasa de derivați de tip ergolinic (derivați de secară cornută), care include bromocriptina şi cabergolina, este asociată cu un spectru de sindroame inflamatoare şi fibrotice (pulmonare, retroperitoneale, ş.a.). Complicația pleuro-pulmonară în cadrul terapiei pe termen lung cu un agonist dopaminergic de tip ergolinic are o incidență estimată la 2-6%. În urma întreruperii medicației, în majoritatea cazurilor, se poate produce rezoluția simptomatologiei. La pacienții la care regresia simptomelor este incompletă, simptomele definitive pot crea deficiențe respiratorii. Aceste efecte adverse au făcut că agoniştii de tip ergolinic să nu mai fie prescrişi în mod curent.

Eficiența agoniştilor dopaminergici scade în timp. În medie, după 1-2 ani de monoterapie, e posibil că simptomele parkinsoniene să nu mai poată fi controlate satisfăcător, devenind necesară introducerea levodopei. Înainte de a introduce tratamentul cu levodopa, e preferabil să se maximizeze efectul obținut cu agonistul dopaminergic instituit.

Se sugerează că e bine că tratamentul cu levodopa să fie întârziat cât mai mult posibil la pacienții mai tineri, dacă necesitățile funcționale impuse de activitatea socio-profesională o permit, iar atunci când devine necesară introducerea levodopa, aceasta să se facă gradat şi cu doze mici.

Terapia combinată permite obținerea unor efecte antiparkinsoniene adecvate cu doze minime de levodopa. În acest fel, doza cumulativă de levodopa şi riscul dezvoltării complica-țiilor motorii sunt reduse, fără a se compromite nivelul controlului parkinsonian.

Dacă introducerea agonistului dopaminergic se face după inițierea terapiei cu levodopa, doza de levodopa poate fi redusă în timp. Anticipând efectele adverse ale levodopa, dacă se reduce doza de levodopa de la începutul administrării terapiei combinate şi tratamentul cu agonist dopaminergic se inițiază cu doze mici, efectele antiparkinsoniene pot fi minime. Din acest motiv, atitudinea cea mai benefică este de a amâna reducerea dozei de levodopa, până la apariția efectelor adverse, care în majoritatea cazurilor sunt reprezentate de accentuarea diskineziilor (tabelul 1).

Terapia cu agenți anticolinergici

Agenții anticolinergici exercită efect mai ales asupra tremorului. Din acest motiv pot fi utilizați la

Tabelul 1. Motive de eşec al tratamentului cu un agonist dopaminergic

Atitudine	Efect
Inițierea terapiei cu doze mari de AD	Efecte adverse intolerabile
Doze de întreținere subterapeutice	Lipsa controlului asupra simptomatologiei
Reducerea prematură a dozelor de levodopa	Lipsa controlului asupra simptomatologiei

pacienții tineri cu BP (în general sub 60 de ani), la care aspectul clinic este dominat de tremor şi funcțiile cognitive sunt intacte. Medicamentele anticolinergice influențează mai puțin rigiditatea, akinezia, tulburările de mers sau modificările reflexelor posturale. Dozele zilnice obişnuite de trihexifenidil (Romparkin) şi de biperiden (Akineton) sunt de 4-8 mg/zi. Foarte rar, creşterea acestor doze este benefică.

Efectele adverse cele mai importante sunt: tulburările de memorie, confuzia, halucinațiile, sedarea, disforia. Deşi ele apar mai ales la persoanele vârstnice, o serie de studii atestă faptul că şi pacienții tineri fără tulburări cognitive evidente pot prezenta disfuncții neuropsihiatrice în timpul tratamentului cu medicamente anticolinergice. Din aceste motive, mai ales la pacienții vârstnici, la care este recomandabil să se evite pe cât posibil aceste medicamente, înainte de începerea tratamentului sunt considerate utile evaluarea cognitivă, consemnarea antecedentelor psihiatrice, determinarea presiunii arteriale în clino- şi ortostatism.

Efectele adverse periferice ale anticolinergicelor sunt: uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, grețuri, retenție urinară, tulburări de deglutiție, tahicardie, urticarie şi rash-uri alergice, reacții de fotosensibilitate, cauzând arsuri şi roşeață la expuneri la soare minime.

Agenții anticolinergici sunt contraindicați la pacienții cu glaucom cu unghi închis. Pacienții cu glaucom cu unghi deschis trebuie examinați regulat din punct de vedere oftalmologic.

La pacienții cu hipertrofie de prostată, administrarea agenților anticolinergi poate determina apariția retenției urinare, iar la pacienții vârstnici sau la cei cu deteriorare cognitivă poate determina stări confuzive.

La pacienții cu astm bronşic sau bronhopneumopatie cronică obstructivă, anticolinergicele pot creşte vâscozitatea secrețiilor bronşice, agravând dificultățile respiratorii.

La pacienții cu tahicardie, disritmii cardiace, hipotensiune, hipertensiune, hipertiroidism, boală coronariană sau insuficiență cardiacă congestivă, anticolinergicele trebuie utilizate cu atenție.

Agenții anticolinergici trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu ulcer gastric, reflux esofagian sau hernie hiatală asociată cu esofagită de reflux, deoarece aceste medicamente pot prelungi timpul de evacuare gastrică, diminua motilitatea gastrică şi reduce presiunea sfincterului esofagian inferior.

Folosirea anticolinergicelor necesită precauție şi la pacienții cu scaune diareice, deoarece acestea pot reprezenta un semn posibil de obstrucție intestinală incompletă. Aceeaşi precauție trebuie avută şi la pacienții cu colită ulcerativă moderată.

În concluzie, datorită numeroaselor efecte adverse asociate utilizării medicației anticolinergice, aceasta este tot mai puțin utilizată, mai ales la pacienții vârstnici.

În cazul în care a fost utilizată, în momentul deciziei de retragere a terapiei anticolinergice, aceasta trebuie făcută treptat. În felul acesta se evită efectele de sevraj şi de exacerbare acută a semnelor parkinsoniene, chiar şi la pacienții care par să nu reacționeze clinic.

Terapia cu amantadină

Amantadina este eficace în special în ceea ce priveşte reducerea rigidității şi bradikineziei, fiind utilizată în tratamentul pacienților cu boala Parkinson la debut, pentru a amâna tratamentul cu levodopa şi în ideea unei posibilități de a furniza efecte neuroprotectoare. În plus, este demonstrat astăzi că amantadina este un medicament foarte util în prevenția şi tratamentul diskineziilor induse de levodopa. Mecanismele de acțiune ale amantadinei, multă vreme incomplet cunoscute, constau în creşterea eliberării de dopamină din terminațiile presinaptice, efecte anticolinergice (deşI evidențiate doar în vitro la doze mult mai mari decât cele terapeutice) şi mai ales efect de antagonizare a receptorilor pentru glutamat de tip NMDA. În comparație cu anticolinergicele, amantadina s-a dovedit mai eficientă în ceea ce priveşte reducerea rigidității şi a akineziei, dar mai puțin eficientă în efectul asupra tremorului.

Tratamentul se inițiază cu doze de 100 mg zilnic timp de o săptămână, urmat de creşterea dozei. Doza medie la adult este de 100 mg de 2 ori pe zi. Dozele mai mari nu par să aducă beneficii suplimentare şi cresc posibilitatea efectelor adverse, mai ales riscul disfuncțiilor cognitive. Întreruperea tratamentului cu amantadină se face treptat, pentru a evita agravarea simptomelor parkinsoniene.

Cele mai frecvente efecte adverse sunt: greață, anorexie, nervozitate, fatigabilitate, depresie, iritabilitate, insomnie, psihoze, anxietate, confuzie, tulburări

de memorie, halucinații. Confuzia, halucinațiile, insomnia şi coşmarurile pot determina întreruperea tratamentului cu amantadină. Ele se manifestă mai frecvent la pacienții vârstnici, dar pot apărea la orice vârstă.

Efectele adverse periferice includ livedo reticularis şI edeme la nivelul gleznei. Ele sunt rar suficient de severe pentru a determina întreruperea tratamentului.

Alte reacții adverse, mai puțin frecvente, includ crize epileptice, insuficiență cardiacă congestivă, hipotensiune ortostatică, edeme, leucopenie, dermatită, fotosensibilitate, gură uscată, rash, retenție urinară, constipație şi vomă. Se pare că uscăciunea gurii, tulburările de vedere şi retenția urinară sunt legate de efectele periferice anticolinergice ale amantadinei.

Toxicitatea SNC apare mai probabil când amantadina este utilizată în asociere cu alte medicamente antiparkinsoniene. Unii pacienți pot prezenta o agravare dramatică a simptomatologiei parkinsoniene la întreruperea tratamentului cu amantadină. Aceasta poate apărea chiar dacă nu s-a evidențiat nici un beneficiu clinic. Din aceste motive, tratamentul cu amantadină trebuie întrerupt treptat.

În timpul tratamentului cu amantadină trebuie urmărită apariția oricăror reacții adverse în special din partea SNC (confuzie, tulburări de memorie, halucinații, ameţeli, depresie) şi orice afectare renală. Folosirea amantadinei necesită precauție la pacienții vârstnici şi la cei cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă, afecțiuni renale, boli hepatice, tulburări psihice, dermatită eczematoidă recurentă, crize epileptice.

În asociere cu anticolinergice, amantadina poate determina augmentarea efectelor adverse anticolinergice.

Terapia cu levodopa

Cea mai mare parte a pacienților parkinsonieni prezintă la administrarea de levodopa o ameliorare inițială stabilă a simptomatologiei. În funcție de inhibitorul de decarboxilază conținut, există două categorii de produse de levodopa, sub diverse prezentări posologice unitare sau galenice (de ex. forme cu eliberare controlată). Astfel, asocierea benserazidă + levodopa în proporție de 1/4 se găseşte în preparatul Madopar. Acesta este disponibil în doze de 12,5/50, 25/100 şi 50/ 200 mg (prima cifră reprezentând doza de benserazidă, a doua cifră reprezentând doza de levodopa). Există şi o formă dispersabilă de Madopar (25mg benserazidă/100 mg levodopa) şi o formă cu eliberare controlată: Madopar HBS (Hydrodynamically Balanced System – 50 mg benserazidă/ 200 mg levodopa). Asocierea levodopa + carbidopa se găseşte în posologii de 25/100 şi 25/250 (prima cifră reprezentând doza de carbidopa, a doua reprezentând doza de levodopa, în preparate că Nakom, Sinemet, Zimox).

Administrarea lor se poate iniția cu doze de 50 mg levodopa p.o, de 3 ori pe zi, înainte de mese. Doza se va creşte treptat la 100 mg de 3 ori pe zi după 1-2 săptămâni, în funcție de răspuns. Trebuie acordată o atenție sporită ajustării dozelor. Creşterea bruscă a dozelor poate produce complicații neuropsihiatrice, în timp ce scăderea bruscă poate să ducă la un sindrom akinetic rigid acut, cu probleme îngrijorătoare de tipul imobilității şI riscul precipitării sindromului neuroleptic malign-like. De obicei, nu există diferențe între preparatele de levodopa. La unii pacienți sunt necesare doze mari pentru a controla corespunzător simptomele. Creşterea dozei totale zilnice şi a frecvenței administrării lor este necesară, în evoluție, la majoritatea pacienților.

Reacțiile adverse produse de levodopa sunt dependente de doză şi reversibile. Cele mai frecvente sunt manifestările gastrointestinale: greață, vărsături şi anorexie. Levodopa poate produce de asemenea hipotensiune ortostatică, precum şI reacții adverse cardiovasculare mai puțin frecvente ca: palpitații, tahicardie, disritmii şi creşteri ale valorilor tensiunii arteriale. Din punct de vedere biochimic, rar se pot înregistra efecte hematologice, de regulă moderate: leucopenie, granulocitopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică, scăderea hemoglobinei şi hematocritului, creşteri tranzitorii ale transaminazelor, fosfatazei alcaline, ureei şi creatininei. Datorită faptului că levodopa interacționează semnificativ cu aminoacizii alimentari atât în mecanismul de absorbție intestinală cât şi în cel de străbatere a barierei hematoencefalice, la unii pacienți, eficacitatea să poate scădea. Astfel, dacă răspunsul terapeutic al pacientului se deteriorează în mod regulat după mese, acesta trebuie sfătuit să reducă ingestia de proteine la mesele din timpul zilei, concentrându-le la masa de seară. De asemenea, în măsura în care este tolerată, administrarea

levodopei e indicat să se facă cu o oră înainte sau după masă. De asemenea, suplimentarea cantității de piridoxină (vitamina B6) în regimul de alimentație reduce eficacitatea levodopei.

Greața, efect secundar frecvent întâlnit mai ales la începutul terapiei cu levodopa (sau alt agent dopaminergic precum agoniştii de receptori), urmată uneori de vărsături, poate fi evitată prin administrarea de domperidonă, un antagonist de receptor dopaminergic periferic (care nu trece bariera hematoencefalică, fiind lipsit astfel de efecte centrale), în doze de 10-20 mg, cu 30 de minute înaintea ingerării preparatului de levodopa.

Levodopa necesită o urmărire atentă la pacienții cu: hiperfuncție tiroidiană, glaucom cu unghi îngust netratat, disritmii post-infarct de miocard, istoric de ulcer gastric, osteomalacie, psihoză, astm bronşic sau emfizem pulmonar, boli severe cardiovasculare, pulmonare, renale, hepatice sau endocrine.

Cele mai serioase interacțiuni ale levodopei apar în combinația cu inhibitorii MAO (cu excepția inhibitorilor selectivi MAO-B), existând riscul crizelor hipertensive. Levodopa poate potența efectele simpaticomimeticelor, motiv pentru care administrarea concomitentă impune pe lângă o supraveghere atentă şi reducerea dozelor agentului simpaticomimetic.

Antipsihoticele clasice (fenotiazine, butirofenone etc.) scad eficacitatea levodopei, deoarece sunt antagonişti ai receptorilor dopaminergici, în general neselectivi sau cu o oarecare selectivitate chiar asupra receptorilor de tip D2. Dintre antipsihoticele atipice, numai clozapina şi quetiapina şi-au demonstrat utilitatea la pacienții cu boala Parkinson, deoarece au efecte antipsihotice importante (extrem de importante la pacienții care fac complicații psihiatrice de acest fel) fără să agraveze simptomatologia parkinsoniană. Alte neuroleptice atipice precum olanzapina şi risperidona pot agrava simptomatologia parkinsoniană, aşa cum au demonstrat analizele studiilor clinice realizate până în prezent.

Cele mai importante probleme pe care le ridică tratamentul cu levodopa în timp sunt reprezentate însă de fluctuațiile motorii (şi non-motorii) şi diskineziile induse de această substanță.

Complicațiile motorii în boala Parkinson se pot astfel clasifica după cum urmează:

În relație cu tratamentul:

- Fluctuațiile motorii
  - fenomenul „wearing-off“
  - fenomenul „on-off“
  - fenomenul „delayed-on“
  - fenomenul „no-on“ (eşec de doză)
- Diskinezii
  - de vârf de doză
  - difazice
  - distonia perioadei „off“

De asemenea, există o serie de alte efecte secundare dopaminergice motorii care nu se încadrează în categoria diskineziilor şi fluctuațiilor motorii – ținând seama de mecanismul lor de producere – dar care, clinic, se pot suprapune peste acestea (mişcări coreice, stereotipii motorii, mioclonii, distonie, akatisie); diferențierea nu este numai teoretică, fiind importantă şi din punctul de vedere al soluțiilor medicale de corectare a lor (vezi mai jos subcapitolul privind tratamentul pacienților cu boala Parkinson avansată).

Rezultă de aici că trebuie diferențiate complicațiile bolii induse de tratamentul dopaminergic de manifestarile datorate extensiei leziunilor degenerative şi la alte structuri neuronale din trunchiul cerebral, în procesul evolutiv natural al bolii. Mai mult decât atât, experții în domeniu sunt de acord astăzi că şi alte complicații non-motorii care apar în timp la pacienții tratați cu levodopa sunt echivalente din punct de vedere patogenic cu fluctuațiile motorii; este vorba despre fluctuații non-motorii, în relație cu levodopa: durerea, akatisia, depresia, anxietatea, panica, disfonia, tulburari vegetative.

Analiza retroactivă a experienței internaționale acumulate de la introducerea în terapie a levodopei, în urmă cu peste 40 ani, şi până în prezent a putut pune în evidență o serie de factori de risc pentru apariția complicațiilor motorii şi nonmotorii, dintre care un rol major îl au:

- durata bolii: cu cât este mai îndelungată, cu atât riscul de apariție a fluctuațiilor şi diskineziilor este mai mare;
- doze zilnice de levodopa (> 300-600 mg);
- severitatea bolii: cu cât este mai mare la debut, cu atât riscul este mai mare;
- debutul precoce al b. Parkinson (40-47 ani).

Baza fiziopatologică a fluctuațiilor de tip wearing-off şi on-off este determinată de procesul de degenerescență continuă a terminațiilor dopaminergice nigrostriate care, în timp, scad din ce în ce mai mult capacitatea de stocare a levodopei şI transformarea ei la acest nivel în dopamină, astfel că, la un moment dat, durata efectului clinic al unei doze de levodopa

se apropie din ce în ce mai mult de particularitățile farmacologice ale acesteia, respectiv de timpul de înjumătățire în circulație, care este în jur de 2,5 ore. În schimb, fluctuațiile de tip delayed-on şi no-on sunt determinate de tulburările de motilitate digestivă, manifestate prin prelungirea timpului de evacuare gastrică, ceea ce antrenează o întârziere şi o scădere importantă a absorbției medicamentului administrat oral.

Diskineziile induse de levodopa recunosc o cu totul altă fiziopatologie, ele fiind consecința unor alterări metabolice neuronale şi de transmisie sinaptică extrem de complexe, care afectează şi alte sisteme de neurotransmițători (în particular cele glutamatergice şi enkefalinergice) şI modifică sistemele de semnalizare normală la nivelul circuitelor, direct şi mai ales indirect, de la nivelul conexiunilor strio-palido-talamo-corticale.

Toate aceste modificări structurale şi funcționale responsabile de apariția fluctuațiilor şi diskineziilor recunosc drept cauză majoră stimularea discontinuă, pulsatilă, produsă de agenții dopaminergici cu timp scurt de viață plasmatică, precum levodopa standard.

Terapia cu inhibitorii de catecol-O-metiltransferază (COMT)

Inhibiția COMT împiedică degradarea levodopei după absorbția intestinală, ameliorând penetrarea acesteia prin bariera hematoencefalică. Totodată, creşte timpul de înjumătățire a levodopei şi prelungeşte efectul său clinic. Datorită acestor proprietăți ale inhibitorilor COMT, administrarea lor concomitentă cu levodopa determină creşterea concentrațiilor de levodopa dintre doze. Nivelurile de levodopa sunt menținute la valori medii, reducându-se astfel vârfurile nivelurilor maxime. În felul acesta, curba nivelurilor plasmatice de levodopa devine mai netedă, mai plană, iar disponibilitatea levodopa este mărită şi continuă, comparativ cu disponibilitatea levodopa în monoterapie. S-a constatat clinic şi experimental că obținerea unei astfel de concentrații plasmatice care să se apropie de o stimulare dopaminergică cât mai continuă se poate realiza prin administrare a cel puțin 4 prize de levodopa asociată cu entacapone.

Entacapone reprezintă inhibitorul COMT (I-COMT) de elecție. Entacapone se administrează în doze de 200 mg cu fiecare doză de levodopa, fără a depăşi o doză zilnică totală de 1600 mg. Efectele adverse asociate sunt în primul rând dopaminergice (diskinezie, diaree, grețuri, vărsături, hipotensiune şi probleme neuropsihiatrice). Ele reflectă creşterea disponibilității de levodopa la nivel cerebral şi tind să apară în primele zile ale tratamentului cu I-COMT, putând fi în general controlate prin scăderea dozei de levodopa cu aproximativ 15-30%.

Preparatul de levodopa care asociază în acelaşi comprimat levodopa+carbidopa+entacapone se numeşte Stalevo, acesta demonstrând aceeaşi eficiență clinică că şi în cazul asocierii între un preparat de levodopa standard (+ inhibitor de decarboxilază) şi entacapone.

În caz de agravare a diskineziilor, după introducerea inhibitorului COMT se poate recurge la:

- reducerea uneia sau a tuturor dozelor zilnice de levodopa;
- scăderea numărului de doze zilnice de levodopa (creşterea intervalului dintre doze, dar nu la peste 6 ore);
- ambele metode de mai sus.

Un efect secundar care apare în terapia cu inhibitor COMT este modificarea culorii urinei (portocaliu), prin acumularea unui metabolit. Aceasta poate fi o sursă de îngrijorare pentru pacienți, motiv pentru care aceştia trebuie, în prealabil, informați.

Strategiile terapeutice în boala Parkinson sunt diferite, în funcție de stadiul evolutiv al bolii şi relația temporală cu momentul stabilirii pentru prima dată a diagnosticului de boală Parkinson.

A. Tratamentul în boala Parkinson recent diagnosticată

După stabilirea diagnosticului pozitiv de boală Parkinson, se impune că medicul neurolog să explice detaliat pacientului natura şi evoluția bolii, care sunt posibilitățile terapeutice existente (insistând asupra faptului că în prezent o astfel de boală neurodegenerativă nu poate fi vindecată, dar există un tratament patogenic şi simptomatic care poate ameliora semnificativ, din punct de vedere în special motor, performanțele pacientului şi calitatea vieții sale zilnice pe termen îndelungat), care sunt posibilele complicații ale medicamentelor utilizate (riscul de complicații motorii şi non-motorii la medicamentele dopaminergice, în particular la levodopa, care în acelaşi timp este cel mai eficient medicament cunoscut, sub aspectul ameliorării

motorii) şi faptul că, sub tratament, boala va continua să evolueze, dar că această evoluție are o rapiditate de evoluție diferită de la individ la individ şi că, prin prisma rezultatelor studiilor clinice, unele dintre medicamentele utiizate pot încetini, dar nu pot opri, această evoluție, şi în acelaşI timp pot scădea riscul de apariție a complicațiilor motorii (fără că aceste medicamente să aibă eficacitatea simptomatică a levodopei, sub aspect motor).

În cazul depistării unei forme juvenile de boală Parkinson, trebuie insistat asupra decelării şi a unor alte semne neurologice, în special fenomene distonice. De asemenea, diagnosticul de formă juvenilă de boală Parkinson trebuie să ne determine să insistăm în anamneză asupra existenței eventuale şi a unor alte cazuri de boală în aceeaşi familie, şansa de a ne afla în fața unei forme genetice cunoscute, mai rare, de boală Parkinson, fiind mai mare. Într-o astfel de situație se poate recurge la efectuarea de teste genetice de laborator (inexistente în prezent în țara noastră).

O dată diagnosticul de boala Parkinson stabilit, trebuie că medicul să insiste că pacientul să înțeleagă că scopul major al terapiei antiparkinsoniene actuale este acela de ameliorare semnificativă a invalidității motorii şi a calității vieții zilnice (chiar dacă nu dispar toate semnele clinice ale bolii, care oricum în timp se vor accentua mai mult sau mai puțin lent) şi de întârziere a complicațiilor motorii şi nonmotorii (legate de însuşi tratamentul dopaminergic şi/sau evoluția naturală a bolii).

Tratamentul bolii Parkinson recent diagnosticate şi cu debut clinic recent

În aceste condiții, în situația pacientului tânăr (sub 65 de ani) recent diagnosticat cu boală Parkinson, ținând seama de riscul său crescut ca, în timp, să dezvolte complicații motorii şi nonmotorii medicamentoase, se poate recurge la:

a. Terapie monodrog cu un inhibitor de MAO-B (rasagilină sau, mai puțin recomandabil, selegilină, nivel de recomandare A, Horstink et al., 2006), cu efecte simptomatice mai reduse decât cele ale levodopei şi agoniştilor dopaminergici dar cu administrare convenabilă, o dată pe zi şi cu posibil efect de modificare favorabila a evolutiei bolii pentru rasagilină (Olanow et al., 2009). Terapia monodrog cu inhibitor de MAO-B este de preferat mai ales dacă simptomatologia nu interferă deocamdată cu funcționalitatea vieții zilnice.
b. Terapie monodrog cu un agonist dopaminergic (pramipexol standard sau cu eliberare prelungită, ropinirol standard sau cu eliberare prelungită, rotigotină – toate cu nivel de recomandare A (Horstink et al., 2006, Rascol şi Perez-Lloret, 2009) sau, posibil dar mai puțin recomandabil din cauza reacțiilor adverse, bromocriptină – nivel de recomandare B), cu un risc mai scăzut pentru dezvoltarea ulterioară a complicațiilor motorii decât levodopa (evidențe de nivel A) dar cu efecte simptomatice mai reduse decât levodopa (Horstink et al., 2006). Se recomandă în prezent evitarea agoniştilor dopaminergici ergolinici (derivați din secara cornută) datorită riscului rar dar demonstrat semnificativ statistic de complicații fibrotice severe (valvulopatii cardiace, fibroza pulmonară, fibroza retroperitoneală s.a.).
c. Terapie monodrog cu amantadină sau, mai puțin recomandabil din cauza reacțiilor adverse, anticolinergic (nivel de recomandare B), cu efecte simptomatice mai reduse decât cele ale levodopei (Horstink et al., 2006).
d. Terapie monodrog cu levodopa (asociată cu un inhibitor de decarboxilază) – nivel de recomandare A (Horstink et al., 2006) – dacă situația socio-profesională impune o ameliorare motorie rapidă care nu permite o perioadă lungă de titrare cu agonist dopaminergic. Dintre toate variantele terapeutice, levodopa are cele mai importante efecte benefice simptomatice însă asociază cel mai mare risc de dezvoltare a complicațiilor motorii.

În cazul pacienților peste 65 de ani terapia se începe, de regulă, direct cu levodopa (asociată cu un inhibitor de decarboxilază) în monoterapie.

Niciuna dintre recomandările de mai sus nu este absolut obligatorie în relație cu vârsta, oricare dintre opțiuni fiind corectă dacă există argumente individuale medicale, economice şi/sau sociale şi nu există contraindicații.

Tratamentul bolii Parkinson recent diagnosticate dar într-un stadiu mai avansat de evoluție

Se începe tratamentul cu rasagilină, agonist dopaminergic sau levodopa (asociată cu un inhibitor de decarboxilază), urmărindu-se ameliorarea simptomelor

parkinsoniene prin creşterea progresivă a dozelor şi asocieri între medicamente, dacă este nevoie (vezi mai jos, „Tratamentul bolii Parkinson avansate").

Terapia cu levodopa se poate institui precoce şi dacă celelalte alternative terapeutice menționate mai sus nu sunt suficient de eficiente (dar numai dacă schemele de titrare au fost corect respectate până la atingerea dozelor recunoscute că având eficacitate clinică) sau dacă induc reacții secundare greu de tolerat.

În particular pentru tremorul parkinsonian, studiile clinice au demonstrat o eficacitate semnificativă a dozelor chiar mai mici decât cele necesare ameliorării celorlalte simptome parkinsoniene, pentru pramipexol şi ropinirol; de asemenea, opinia unor experți este că pentru tremor poate fi adesea util propranololul în doze de 40-120 mg/zi (evident doar dacă nu sunt alte contraindicații de asociere a unui betablocant, determinate de comorbiditate). Cu toate astea, studiile care au analizat terapia cu beta-blocante pentru tremor în boala Parkinson sunt inconcludente din punctul de vedere al medicinei bazate pe dovezi (Crosby et al., 2003).

B. Tratamentul în boala Parkinson avansată

Tratamentul bolii Parkinson este prin definiție un tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente în stadiile mai avansate de evoluție, care necesită de la o etapă la alta reevaluare şi individualizare.

Pe măsură ce boala progresează în timp, tulburările motorii în special, dar şi celelalte simptome parkinsoniene se agravează şi vor afecta calitatea vieții zilnice şi independența pacientului pentru efectuarea activităților curente. O a doua mare problemă care se ridică la majoritatea acestor pacienți este apariția complicațiilor medicamentoase induse de medicația dopaminergică, în mod particular de levodopa.

De aceea, pe de o parte se impune introducerea la un moment dat a tratamentului cu levodopa (dacă nu a fost introdus chiar de la început), deoarece acest medicament este în prezent cel mai eficient din punct de vedere al controlului simptomatologiei motorii, dar, pe de altă parte, creşte riscul de apariție a fluctuațiilor motorii şi non-motorii precum şi a diskineziilor induse de levodopa (v. mai sus factorii de risc şi mecanismele acestor complicații, a căror cunoaştere ghidează modul de conducere a tratamentului, care trebuie să fie strict individualizat).

Pentru pacienții tratați inițial cu inhibitor de MAO-B, anticolinergice sau amantadină sau o combinație între aceste medicamente, când tulburările motorii se agravează şi au impact functional negativ, se va introduce fie un agonist dopaminergic, fie levodopa (Punct bun practic, Horstink et al., 2006). Alegerea între adăugarea de agonist dopaminergic şi levodopa se face punând în balanță necesitatea ameliorării simptomelor motorii (mai importantă pentru levodopa) cu riscul de dezvoltare a complicațiilor motorii (mai redus pentru agoniştii dopaminergici). Astfel, în acest stadiu, agoniştii dopaminergici ar fi preferabili pentru pacienții mai tineri şi levodopa pentru pacienții mai vârstnici.

Pentru pacienții tratați inițial cu un agonist dopaminergic, diminuarea răspunsului terapeutic impune inițial creşterea progresivă a dozelor acelui medicament până la restabilirea controlului simptomatologiei (dacă nu apar reacții secundare semnificative) – Punct bun practic, Horstink et al., 2006, dar fără a depăşi dozele maxime recomandate (4,5 mg pantru pramipexol, 24mg pentru ropinirol şi, respectiv, 16 mg pentru rotigotină). Este posibilă de asemenea şi opțiunea schimbării agonistului dopaminergic (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006), care se face de pe o zi pe alta, respectând echivalențele de doze (Thobois, 2006).

Dacă nu se obține un răspuns terapeutic optim se asociază levodopa (asociată cu un inhibitor de decarboxilază) la cele mai mici doze eficiente (Punct bun practic, Horstink et al., 2006). Dacă după această asociere răspunsul terapeutic devine suboptimal se asociază la schema deja existentă inhibitor de COMT (entacapone), câte un comprimat de 200 mg la fiecare priză de levodopa, ulterior urmând a se ajusta doza de levodopa dacă apar diskinezii medicamentoase (nivel de recomandare A, Deane et al., 2004). Dacă se obține un răspuns stabil sub asocierea de mai sus, comprimatele de levodopa asociată cu un inhibitor de decarboxilază şi de entacapone se pot înlocui cu câte un comprimat de Stalevo (levodopa asociat cu carbidopa şi entacapone), la doze echivalente de levodopa; pe perioada ajustării dozelor este însă preferabil să se folosească însă separat comprimate de levodopa şi de entacapone.

O altă variantă posibilă de suplimentare a tratamentului pentru bolnavul aflat deja în tratament cu

agonist dopaminergic este asocierea de rasagilină (Punct bun practic).

Dacă în oricare dintre etapele de mai sus apar fluctuații motorii şi non-motorii şi/sau diskinezii medicamentoase, se tentează reducerea dozei de levodopa sau divizarea ei în mai multe doze (fiecare doză fiind de preferat însoțită de 200 mg de entacapone) şi creşterea dozei sau schimbarea agonistului dopamnergic. Pentru tratamentul dikneziilor este de preferat şi asocierea amantadinei (antiparkinsonian moderat dar cu efecte importante de reducere a diskineziilor – nivel de recomandare A, Snow et al., 2000, Luginger et al., 2000).

Pentru pacienții tratați inițial cu levodopa, la care simptomatologia se agravează, se asociază entacapone, după principiile de mai sus (Punct bun practic, Deane et al., 2004). Dacă răspunsul terapeutic devine insuficient, se asociază un agonist dopaminergic, după principiile prezentate mai sus, cu eventuala reducere a dozelor zilnice totale de levodopa (Punct bun practic, Horstink et al., 2006). Şi în această situație asocierea amantadinei este utilă în prevenția diskineziilor (nivel de recomandare A, Snow et al., 2000, Luginger et al., 2000).

Pentru pacienții cu boala Parkinson în stadiu avansat în care apar fluctuații motorii şi/sau nonmotorii asociate sau nu cu diskinezii se păstrează asocierea medicamentoasă bazată pe levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază şi entacapone, cu agonist dopamnergic, eventual şi cu rasagilină sau selegilină şi se tentează ajustarea dozelor şi ajustarea orarului de administrare a medicamentelor. În acest stadiu, dacă răspunsul terapeutic nu este satisfăcător, există indicația majoră de a se recurge la tratamentul chirurgical (vezi mai jos) sau la instituirea tratamentului cu gel intestinal cu levodopa/carbidopa (Duodopa), cu administrare continuă în cursul zilei pe dispozitiv cu sondă enterală instalată laparoscopic (Punct bun practic, Devos et al., 2009). Această manevră va fi efectuată doar în clinici universitare de neurologie care au competența necesară dobândită în urma unei instruiri dedicate.

Uneori se pot observa situații în care, deşi pacientul are o schemă terapeutică complexă şi completă, corect utilizată, poate să apară o agravare semnificativă a simptomatologiei parkinsoniene că expresie a instalării unei rezistențe terapeutice. În această situație se recomandă fie înlocuirea preparatului de levodopa utilizat cu o formă orală dispersibilă de levodopa, fie, cel mai bine, administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina – neînregistrată în țara noastră deocamdată) pentru un interval de timp limitat, după care adesea se observă reapariția răspunsului terapeutic adecvat la reinstituirea tratamentului anterior (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006).

Din păcate, mai ales la pacienții cu boală Parkinson care evoluează de mulți ani, chiar sub un regim medicamentos corect condus de-a lungul anilor, vor apărea într-o proporție importantă complicațiile motorii şi non-motorii, atât cele induse de medicație, cât şi cele datorate extensiei leziunilor degenerative la nivelul SNC, în special în trunchiul cerebral. Trebuie menționat faptul că aceste ultime complicații motorii (în special tulburările de inițiere a mersului, de blocaj motor, tulburările de echilibru şi căderile frecvente) nu sunt ameliorate semnificativ de nici o formă de tratament medicamentos sau chirurgical.

Pentru pacienții cu boală Parkinson şi depresie asociată se asociază fie un antidepresiv triciclic (Punct bun practic, Horstink et al., 2006), cu supraveghere cardiologică dat fiind riscul de cardiotoxicitate, fie un inhibitor selectiv de recaptare a serotoninei (Punct bun practic, Horstink et al., 2006) – este total contraindicată însă asocierea acestuia din urmă cu un inhibitor de MAO-B (rasagilină sau selegilină). Asocierea altor antidepresive se poate face individualizat în cazuri bine justificate, nefiind înregistrate pentru depresia din boala Parkinson dar nici contraindicate. Agoniştii dopaminergici (pramipexol şi ropinirol) par să amelioreze nu numai simptomele motorii dar şi depresia la pacienți cu boală Parkinson (Leentjens et al., 2009, Rektorova et al., 2008).

Pentru pacienții cu boală Parkinson şi demență asociată se folosesc inhibitori de colinesteraze, de elecție fiind rivastigmina (nivel de recomandare A) dar putându-se folosi, în cazul în care rivastigmina nu este tolerată, şi donepezilul (nivel de recomandare C) sau galantamina (nivel de recomandare C) – Horstink et al., 2006. În acelaşi timp, trebuie eliminate din schema de tratament medicamentele care pot agrava simptomele cognitive (anitcolinergice, amantadină, antidepresive triciclice, oxibutinină, benzodiazepine).

Pentru pacienții cu boală Parkinson care dezvoltă tulburări psihotice se foloseşte de elecție clozapina (nivel de recomandare A, Parkinson Study Group, 1999), în doze de 25-100 mg/zi, cu

monitorizarea strictă a hemoleucogramei, întrucât poate induce într-un procent mic (0,38%) de cazuri lecuopenie cu agranulocitoza (Honigfeld et al., 1998). O altă alternativă este folosirea quetiapinei (nivel de recomandare B, Miyasaki et al., 2006). Alte psihotice sunt contraindicate, fie din cauza efectelor lor de agravare a parkinsonismului (chiar şi pentru unele neuroleptice atipice), fie pentru că nu există studii de eficacitate, toleranţă şi profil de siguranţă la pacienţii cu boală Parkinson. Se pot folosi şi inhibitorii de colinesterază – rivastigmina (nivel de recomandare B) sau donepezilul (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006).

Pentru pacienţii cu boală Parkinson şi tulburări ale somnului, disomnia parkinsoniană poate fi parţial prevenită prin utilizarea medicaţiei antiparkinsoniene (în particular levodopa cu eliberare controlată, levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază şi inhibitor de COMT sau agonişti dopaminergici cu eliberare controlată). Pentru somnolenţa diurnă (determinată de modificări patogenice legate de însuşi procesul neurodegenerativ dar şi de unele medicamente antiparkinsoniene, sedative şi antidepresive) se pot recomanda substanţe stimulante precum suplimentarea de cofeină, medicamente vigilizante (metilfenidat 5-10 mg/zi sau modafinil 100-200 mg/zi – încă neînregistrate în România). Tulburarea comportamentală a somnului REM este ameliorată prin administrarea, înainte de culcare, a unei prize unice de clonazepam (0,5-1 mg).

Pentru ameliorarea tulburărilor motorii şi nonmotorii induse de levodopa, tratamentul trebuie strict individualizat, având însă în vedere unele recomandări ale experţilor în domeniu (Jankovic JJ, 2002), modificate şi adaptate la posibilităţile actuale şi de perspectivă imediată din ţara noastră (unde nu este menţionat nivelul de recomandare este vorba de opinia experţilor):

1. Tratamentul fluctuaţiilor din boala Parkinson
   a. pentru fenomenul de deteriorare de sfârşit de doză („wearing- off“):
   - creşterea frecvenţei dozelor de levodopa (Punct bun practic, Horstink et al., 2006)
   - utilizarea de preparate de levodopa cu eliberare controlată (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006)
   - utilizarea agoniştilor dopaminergici (pramipexol sau ropinirol, nivel de recomandare A, Horstink et al., 2006)
   - asocierea inhibitorilor de MAO-B (nivel de recomandare A, Horstink et al., 2006)
   - asocierea inhibitorilor de COMT (nivel de recomandare A, Horstink et al., 2006)
   - utilizarea apomorfinei
   - tratament chirurgical

   b. pentru răspunsul de tip „delayed-on/no-on“:
   - administrarea medicaţiei înainte de masă
   - reducerea cantităţii de proteine din alimentaţie
   - asocierea de domperidone 10-30 mg/zi (10 mg cu 20-30 minute]naintea meselor principale)
   - utilizarea de antiacide
   - folosirea formelor lichide, dispersibile de levodopa (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006)
   - utilizarea apomorfinei

   c. pentru fenomenele de „off“ (motorii şi nonmotorii):
   - creşterea dozelor şi frecvenţei administrării de levodopa (Punct bun practic, Horstink et al., 2006)
   - administrarea înainte de mese
   - folosirea formelor lichide, dispersibile de levodopa
   - utilizarea apomorfinei
   - tratament chirurgical – stimularea cerebrală profundă la nivelul nucleului subtalamic (nivel de recomandare B, Horstink et al., 2006)

   d. pentru fenomenele de „on-off“:
   - folosirea agoniştilor dopaminergici
   - folosirea medicaţiei dopaminergice parenterale (apomorfina) sau a formelor de infuzie continuă cu levodopa (duodopa)

   e. pentru fenomenul de „freezing“ (care nu întotdeauna este determinat de terapia cu levodopa):
   - creşterea dozelor de levodopa
   - folosirea agoniştilor dopaminergici
   - folosirea inhibitorilor de MAO-B
   - reeducare funcţională a mersului
   - tratament chirurgical

2. Tratamentul diskineziilor din boala Parkinson
   a. pentru diskinezia de vârf de doză:
   - reducerea fiecărei doze de levodopa (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006)
   - utilizarea agoniştilor dopaminergici, cu scăderea dozelor de levodopa

- utilizarea amantadinei (nivel de recomandare A, Horstink et al., 2006)
- utilizarea clozapinei (nivel de recomandare A, Horstink et al., 2006)
- utilizarea antagoniştilor de glutamat (doar în studii clinice)
- utilizarea toxinei botulinice
- tratament chirurgical – stimularea cerebrală profundă la nivelul nucleului subtalamic (nivel de recomandare B, Horstink et al., 2006)

b. pentru diskineziile difazice:
- creşterea fiecărei doze de levodopa
- utilizarea agoniştilor dopaminergici
- utilizarea toxinei botulinice
- tratament chirurgical

3. Tratamentul efectelor secundare proprii induse de levodopa

a. periferice:
- greaţă, vărsături, anorexie:
  – domperidone (nivel de recomandare B, Horstink et al., 2006)
  – hidroxizin, ciclizină
  – ondansetron
  – suplimentarea dozelor de carbidopa (inexistentă în prezent în România că medicament separat de preparatele cu levodopa)
  – eliminarea medicaţiei anticolinergice
- hipotensiune ortostatică:
  – midodrină (nivel de recomandare A, Jankovic et al., 1993, Low et al., 1997)
  – fludrocortizon (Punct bun practic, Hoehn, 1975)
  – suplimentarea clorurii de sodiu în alimentaţie
  – suplimentarea dozelor de carbidopa (inexistentă în prezent în România că medicament separat de preparatele cu levodopa)
  – utilizarea ciorapilor elastici medicali

b. centrale:
- coree, stereotipii:
  – reducerea dozelor de levodopa
  – reducerea sau excluderea eventualelor anticolinergice
  – introducerea amantadinei
  – asocierea yohimbinei
  – asocierea de antagonişti de glutamat
  – tratament chirurgical
- distonie (nu întotdeauna determinată de levodopa, uneori face parte din tabloul bolii înseşi):
  – reducerea dozelor de levodopa (dacă distonia apare că manifestare a diskineziei difazice, se creşte doza)
  – preparate de levodopa cu eliberare controlată
  – utilizarea de anticolinergice
  – utilizarea de antidepresive triciclice
  – utilizarea baclofenului, tizanidinei sau mexiletinei
  – utilizarea de agonişti dopaminergici
  – litiu (sub controlul riguros al litemiei)
  – utilizarea toxinei botulinice
  – tratament chirurgical
- mioclonusul (nu întotdeauna este determinat de levodopa)
  – reducerea dozelor de levodopa
  – utilizarea clonazepamului
  – utilizarea valproatului
- akathisia (nu întotdeauna este determinat de levodopa)
  – utilizarea anxioliticelor
  – utilizarea propranololului
- halucinaţiile (determinate de levodopa sau alte medicamente sau stări comorbide)
  – reducerea dozelor de levodopa
  – utilizarea clozapinei
  – utilizarea ondansetronei

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentele chirurgicale prezente şi posibile în boala Parkinson constau în:

- Leziuni ablative şi/sau stimulare cerebrală profundă la nivelul talamusului, globus pallidus intern, nucleu subtalamic.
- Transplantul de mezencefal fetal uman, mezencefal fetal porcin, alte surse (celule stem sau celule din corpul carotidian), cu sau fără factori trofici.

Pentru boala Parkinson, tratamentul chirurgical de elecţie practicat astăzi este stimularea cerebrală profundă la nivelul nucleului subtalamic, care este considerat superior celorlalte tipuri de intervenţii (opinia experţilor). Tratamentul chirurgical trebuie rezervat pacienţilor mai tineri, cu complicaţii motorii severe, cu complicaţii motorii severe (perioade prelungite de „off", diskinezii) care nu mai pot fi controlaţi corespunzător prin metode farmacologice, care sunt levodopa-responsivi şi care nu prezintă afectare cognitivă şi psihologică. De asemenea,

acesta trebuie efectuat numai în clinici specializate în care există echipe medicale complexe (neurolog, neurochirurg, neurofiziolog, neuroimagist, neuropsiholog ş.a.) cu multă experienţă atestată în acest tip de terapie şi în care rata de succes este mare şi complicaţiile sunt reduse. Efectul antiparkinsonian al stimulării subtalamice poate fi spectaculos, unii pacienţi putând renunţa complet la tratamentul cu levodopa, la alţii fiind posibilă reducerea semnificativă a dozei zilnice totale şi a numărului de doze de levodopa. Efectul asupra semnelor axiale că vorbirea, instabilitatea posturală şi freezing-ul nu este însă evident. Pentru ameliorarea perioadelor de „off" şi a diskineziilor, stimularea nucleului subtalamic beneficiază de un nivel de recomandare B (Horstink et al., 2006).

O analiză recentă a eficacităţii şi a raportului risc/beneficiu realizată de Movement Disorders Society cu privire la diferitele procedee chirurgicale utilizate în boala Parkinson a arătat că în prezent există tendinţa de a se face din ce în ce mai rar intervenţii lezionale (fie şi foarte selective) deoarece efectele lor benefice iniţiale dispar în timp şi, mai mult, favorizează apariţia diskineziilor (extrem de greu de controlat terapeutic ulterior), că intervenţiile de transplant celular rămân deocamdată doar rezervate studiilor clinice (se impun în prezent o serie de clarificări în principal de ordin biologic în acest domeniu), în timp ce intervenţiile de stimulare cerebrală profundă bilaterală (cu respectarea extremderiguroasăaindicaţiilorşicontraindicaţiilor), mai ales asupra nucleului subtalamic, rămân deocamdată singurele a căror indicaţie pare să se menţină, acestea fiind din ce în ce mai mult folosite, deşi se pun în discuţie o serie de efecte adverse, cum ar fi tulburarea cognitivă şi modificările comportamentale (Benabid et al., 2009).

BIBLIOGRAFIE

1. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2009;8:67-81.
2. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Beta-blocker therapy for tremor în Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD003361.
3. Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications în Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD004554.
4. Devos D; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion în advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24:993-1000.
5. Harris JM, Fahn S – Genetics of Movement Disorders, in: Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, Nestler EJ (eds.). The molecular and genetic basis of neurologic and psychiatric disease, 3-rd edition, 351-368, Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2003.
6. Hoehn MM. Levodopa-induced postural hypotension. Treatment with fludrocortisone. Arch Neurol. 1975;32:50-1.
7. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 3:3-7.
8. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2006;13:1170-85.
9. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2006;13:1186-202.
10. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. Am J Med. 1993;95:38-48.
11. Jankovic J, Tolosa E (eds.) – Parkinson's disease & move-

ment disorders, 4-th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.
12. Leentjens AF, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms în Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. Clin Ther. 2009;31:89-98.
13. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo în neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. JAMA. 1997;277:1046-51.
14. Luginger E, Wenning GK, Bösch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias în Parkinson's disease. Mov Disord. 2000;15:873-8.
15. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O et al – Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 58(1):11-7, 2002.
16. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia în Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;66:996-1002.
17. Olanow CW, Watts RL, Koller WC – An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. Neurology, 56 (11 Suppl 5):S1-S88, 2001.
18. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline în Parkinson's disease. N Engl J Med. 2009;361:1268-78.
19. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis în Parkinson's disease. N Engl J Med. 1999; 340:757-763.
20. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline în early Parkinson's disease. The TEMPO study. Arch Neurol. 2002; 59:1937-1943.
21. Rascol O, Perez-Lloret S. Rotigotine transdermal delivery for the treatment of Parkinson's disease. Expert Opin Pharmacother. 2009;10:677-91.
22. Rektorova I, Balaz M, Svatova J, Zarubova K, Honig I, Dostal V, Sedlackova S, Nestrasil I, Mastik J, Bares M, Veliskova J, Dusek L. Effects of ropinirole on nonmotor symptoms of Parkinson disease: a prospective multicenter study. Clin Neuropharmacol. 2008;31:261-6.
23. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias în Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Neuropharmacol. 2000;23:82-5.
24. Starr PA, Vitek JL, Bakay RA – Ablative surgery and deep brain stimulation for Parkinson's disease. Neurosurgery, 43:989-1013, 1998.
25. Sudarsky LR – Movement disorders, in: Samuels MA (ed.). Manual of neurologic therapeutics, 7-th edition, 388-409, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
26. Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists în Parkinson's disease: a review of the literature. Clin Ther. 2006;28:1-12.

Ghid de diagnostic şi tratament în scleroza multiplă

O. Băjenaru, R. Tănăsescu, C. Tiu, S. Petrescu, F.A. Antochi, C.D. Popescu, D. Marinescu, Gh. Iana

În numele Grupului de Lucru al SNR pentru scleroza multiplă

Scleroza multiplă (SM) este cea mai frecventă afecţiune neurologică a adultului tânăr care determină invalidităţi majore, cel puţin în ţările Europei şi Americii de Nord [1,2]. În ţara noastră se estimează că această boală are o prevalenţă de cca. 35-40 la 100.000 locuitori, aşa cum rezultă dintr-o serie de evaluări epidemiologice efectuate în anii ’80, a căror analiză sistematică a fost realizată ultima dată în urmă cu peste 10 ani de către Prof. Dr. I. Stamatoiu şi colab. [3].

Este o boală care debutează la adultul tânăr (20-40 ani), şi este de 2-3 ori mai frecventă la femei decât la bărbaţi. Ca dispunere geografică predomină în regiunile nordice, prevalenţa mergând de la 1 la 100.000 locuitori în zonele ecuatoriale la 80 la 100.000 locuitori în nordul Europei şi Americii de Nord [1,2].

Scleroza multiplă este o afecţiune cronică a sistemului nervos central (SNC), caracterizată prin episoade de inflamaţie şi demielinizare focală cu localizări multiple diseminate în timp (având cel mai probabil la bază mecanisme autoimune îndreptate împotriva proteinelor mielinei, mediate de limfocitele T şi declanşate de factori exogeni încă incomplet elucidaţi, la care se asociază un proces de degenerescenţă şi o funcţie oligodendrocitară anormală) şi printr-un proces de degenerescenţă axonală (care se desfăşoară în paralel, având însă o evoluţie progresivă) la o persoană cu susceptibilitate genetică pentru boală. În prezent nu se poate stabili cu certitudine dacă leziunile inflamatoare reprezintă procesul patogenic primar, iar degenerescenţa axonală este secundară, sau dacă leziunile caracteristice bolii sunt cele neurodegenerative, în timp ce procesele inflamatoare sunt doar epifenomene, sau dacă ambele tipuri de leziuni sunt primare şi au o evoluţie relativ independentă, dar intercondiţionată. Din punct de vedere al corelaţiilor între aceste procese patogenice şi clinică, episodele de inflamaţie/demielinizare focală se manifestă prin puseele clinice (recăderi urmate cel mai adesea de remisiuni, cel puţin în prima parte a evoluţiei bolii la majoritatea pacienţilor), în timp ce degenerescenţa axonală este cauza majoră a invalidităţ ii progresive şi ireversibile, fiind procesul dominant în formele progresive de boală (primară şi secundară), dar prezent încă din stadiile cele mai precoce în toate formele cunoscute ale afecţiunii (inclusiv în forma cu recăderi şi remisiuni) [2,4].

FIZIOPATOLOGIE

Argumentele în favoarea componentei patogenice autoimune a SM includ incidenţa crescută la femei, asocierea cu anumite antigene de histocompatibilitate (în special HLA DR), agregarea familială a cazurilor şi asocierea altor boli autoimune la pacienţi sau la rudele acestora şi, nu în ultimul rând, răspunsul favorabil la tratamentul imunomodulator sau imunosupresor. Condiţia obligatorie şi necesară pentru a se produce atacul inflamator/imun asupra structurilor SNC este o modificare complexă, focală la nivelul barierei hematoencefalice care duce la modificarea permeabilităţii acesteia, permiţând astfel pasajul din circulaţia sistemică în parenchimul SNC al mediatorilor celulari ai atacului imun (limfocite T sensibilizate) [1-4].

Consecinţa inflamaţiei şi baza fiziopatologică a puseelor clinice de SM sunt reprezentate de procesul de demielinizare cu perturbarea transmiterii impulsului nervos la nivelul fibrelor nervoase

afectate, la care se adaugă suferința neuronală axonală şi glială (în principal oligodendrocitară) în grade variate. Demielinizarea se constituie clinic în leziuni localizate oriunde la nivelul substanței albe a SNC (dar şi a fibrelor mielinizate care traversează substanța cenuşie, inclusiv scoarța cerebrală şi ganglionii bazali) şi aflate în diferite stadii de evoluție, care pot coexista cu focare de remielinizare incompletă, disfuncțională, şi al căror stadiu final este cicatricea astroglială (de unde provine termenul mai vechi de „scleroză în plăci", dar şi cel actual de „scleroză multiplă") [1-4].

DIAGNOSTIC CLINIC ŞI CLASIFICĂRI

A. Criterii de diagnostic

Diagnosticul de SM se bazează pe asocierea de semne clinice şi paraclinice, întrucât nu există un singur semn clinic sau rezultat de investigație cu valoare patognomonică.

În prezent diagnosticul de scleroză multiplă este stabilit folosind criteriile Mc Donald (publicate în 2001) revizuite în 2005 de catre un comitet de experți reuniți în Amsterdam [5,6]. Baza diagnosticului rămâne obiectivarea diseminării în timp şi spatiu a leziunilor cu caracter inflamator. Criteriile Mc Donald nu pot fi aplicate decât în condițiile evaluării clinice a pacientului. Majoritatea experților ce au participat la întâlnirea de la Amsterdam au fost reticenți în a stabili diagnosticul în lipsa unor evidente clinice, chiar dacă examenul RMN evidențiază o patologie compatibilă, cel puțin până cand această schemă va fi evaluată în mod prospectiv.

Manifestările clinice cele mai sugestive pentru diagnosticul de scleroză multiplă pot fi grupate după cum urmează (2,4):

a. anomalii senzitive
   - parestezii, adesea sub formă de amorțeli
   - dureri
   - semnul Lhermitte
b. anomalii motorii
   - deficit motor de tip piramidal
   - spasticitate
   - contracții spastice (în flexie, în extensie)
c. anomalii vizuale
   - nevrită optică (pierderea monoculară a vederii, însoțită eventual de durere şi scotom central)
d. anomalii cerebeloase
   - ataxie, incoordonare
   - tremor cerebelos (asociat uneori cu tremor postural)
   - dizartrie cerebeloasă
e. anomalii ale funcțiilor trunchiului cerebral
   - diplopie
   - dizartrie, disfagie, disfonie
   - parestezii la nivelul feței
   - pareză facială
   - oftalmoplegie internucleară
   - nevralgie trigeminală
   - vertij
f. alte anomalii (mai rare la debutul bolii)
   - crize paroxistice (cu durata de secunde/minute, dar care apar repetat timp de mai multe săptămâni pentru a avea semnificație de puseu SM)
   - anomalii vezicale
   - disfuncții sexuale
   - tulburări cognitive

Un atac (puseu, recadere) este definit că o tulburare neurologică sugestivă pentru SM (relatare subiectivă sau observație obiectivă), cu durată de minimum 24 ore, în absența febrei. Trebuie excluse pseudoatacurile sau episoadele paroxistice singulare. Se consideră prin convenție durata de 30 de zile ca interval minim de timp între două pusee diferite.

Sunt posibile 3 variante de diagnostic:

1. SM certă
2. SM posibilă: pacient cu tablou clinic sugestiv pentru dg. de SM, care nu a fost complet evaluat sau a cărui evaluare întruneşte o parte, dar nu toate criteriile necesare pentru diagnostic.
3. SM absentă.

Modificările LCR sugestive pentru diagnosticul de SM sunt: pleiocitoză moderată sub 50/mmc, discretă hiperproteinorahie, dar sub 0,8 g/l, cantitate crescută de IgG cu un index mai mare de 0,7 (față de cantitățile de IgG şi albumină din ser), distribuție oligoclonală a IgG la electroforeză în gel de agaroză în LCR, nu şi în ser. Deşi sugestive în context clinic, aceste modificări nu sunt patognomonice pentru SM. în noile criterii revizuite, analiza LCR nu mai constituie o necesitate pentru a stabili diagnosticul, dar prezenta modificărilor LCR creşte nivelul de „confort" pentru diagnostic în cazul unui pacient cu boala progresiva de la debut.

Măsurarea potențialelor evocate, în special a celor vizuale, poate evidenția o alungire semnificativă

a anumitor unde bine definite. În SM, examinarea electrofiziologică arată creşterea latentei undei P 100 de partea ochiului afectat (valoare peste 120 msec), cu o uşoară scădere a amplitudinii acesteia, forma undei fiind relativ bine păstrată. Anomaliile PEV pot fi tranzitorii, în sensul că amplitudinea răspunsului poate reveni la normal odată cu recăpătarea vederii, însă modificarea latentei undei este permanentă, ceea ce serveşte diagnosticului retrospectiv al unei nevrite optice subclinice sau ignorate în contextul sclerozei multiple.

Valoarea lor are o importanță mai mare la pacienții la care manifestările clinice sugerează diagnosticul de SM, dar la care examenul RMN cerebral este normal (pentru afectarea nervilor optici, spre deosebire de celelalte structuri encefalice, sensibilitatea potențialelor evocate vizuale este mai mare decât examenul RMN realizat cu aparatură aflată în uzul clinic curent) sau la cei la care primele manifestări sunt de tip mielitic.

Criteriile Barkhof de diagnostic prin RM Sunt criterii cu valoare predictivă, ce se aplică pacienților care se prezintă pentru prima oară la neurolog, având sindroame clinice izolate, sugestive pentru diagnosticul de SM [7].

Întrunirea a 3 dintre următoarele 4 criterii are valoare predictivă pentru instalarea la un pacient a SM definite clinic („IRM pozitiv pentru SM”):

- 1 leziune cerebrală sau spinală Gd-captanta sau 9 leziuni T2 hiperintense cerebrale şi/ sau spinale dacă nu există nici o leziune Gd-captantă
- 1 sau mai multe leziuni cerebrale infratentoriale sau spinale
- 1 sau mai multe leziuni juxtacorticale
- 3 sau mai multe leziuni periventriculare

Nota: Leziunile spinale individuale pot contribui împreună cu leziunile individuale cerebrale la atingerea numărului de leziuni T2 cerute.

- Criteriile RMN incluse în criteriile Mc Donald – 2001, sunt cele propuse de Barkhof, modificate de Tintore, pentru a evidenția diseminarea în spațiu şi timp [7,8]
- Noile criterii, revizuite, au schimbat recomandările de utilizare a criteriilor de diseminare în timp şi de asemeni includ leziunile maduvei spinării în criteriile imagistice [6]
- Modificările făcute setului de criterii elaborat în 2001 au întrunit un larg consens, bazându-se pe evidențierea diseminării în timp şi în spațiu, dar într-o manieră ierarhică, astfel demonstrarea riguroasă a diseminării în timp poate fi mai importantă decât cea a diseminării în spațiu. [6]
- Criteriile RMN de diseminare în timp a leziunilor
- Comitetul Internațional pentru diagnosticul sclerozei multiple întrunit la Amsterdam în 2005 a stabilit următoarele criterii pentru diseminarea în timp, astfel:

– O nouă leziune T2 care apare la orice moment, comparat cu un scan de referință, ce este achiziționat în cel puțin 30 de zile de la debutul clinic al evenimentului neurologic inițial;
– Detecția unei leziuni captante de gadolinium, după cel puțin trei luni de la debutul clinic al evenimentului inițial, dacă nu are aceeasi localizare cu cea ce a cauzat evenimentul inițial.

- Criteriile RMN de diseminare în spațiu
- Pentru diseminarea în spațiu din punct de vedere imagistic se mențin criteriile Barkhof şi Tintore, dar sunt încorporate leziunile măduvei spinării, astfel:

– Prezența a trei din următoarele:

1. Cel puțin o leziune captantă de Gd sau nouă leziuni T2 hiperintense, dacă nu există nici o leziune captantă
2. Cel puțin o leziune infratentorial
3. Cel puțin o leziune juxtacorticală (implică afectarea fibrelor arcuate, în U, subcorticale)
4. Cel puțin trei leziuni periventriculare.

– Leziunile luate în calcul trebuie să masoare minimum 3 mm.
– O leziune a măduvei spinarii poate fi considerată echivalentă pentru o leziune infratentorială, dar nu pentru o leziune juxtacorticală sau periventriculară. O leziune captantă a măduvei spinării poate fi considerată echivalentă cu o leziune captantă la nivel cerebral, iar leziunile de la nivelul măduvei pot contribui alături de cele cerebrale la contabilizarea numărului de leziuni T2.

- Leziunile măduvei spinării trebuie să fie focale pentru a fi considerate în diagnosticul SM (leziunile difuze ale măduvei spinării apar în SM, în special în formele progresive, dar aceste modificări nu sunt incorporate în criteriile de diagnostic).
- Apariția a noi tehnologii va fi de folos pentru a stabili diagnosticul, cu certidune şi mai devreme, astfel:

Tabelul 1. Criteriile de diagnostic McDonald revizuite 2005 după [6]: Polman et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the „McDonald" Criteria. Ann Neurol. (2005) 58:840-846]

Nr. crt.	Prezentare clinică	Date adiționale necesare diagnosticului de scleroză multiplă
1.	>=2 pusee; semne clinice obiective pentru >= leziuni	Nici una
2.	>= 2 pusee; semne clinice obiective pentru 1 leziune	Diseminarea în spațiu, demonstrată prin: 1. RM sau 2. >= 2 leziuni sugestive la ex. RM + LCR pozitiv, sau 3. se aşteaptă alte pusee clinice cu alte localizări
3.	1 puseu; semne clinice obiective pentru >= 2 leziuni	Diseminarea în timp, demonstrată prin: 1. RM sau 2. Al doilea puseu
4.	1 puseu; semne clinice obiective pentru 1 leziune (prezentarea monosimptomatică; sd. izolat clinic)	Diseminarea în spațiu, demonstrată prin: 1. RM sau 2. >= 2 leziuni sugestive la ex. RM + LCR pozitiv şi Diseminarea în timp, demonstrată prin: 1. RM sau 2. Al doilea puseu
5.	Progresie neurologică insidioasă sugestivă pentru SM	Progresie a bolii timp de 1 an (documentata retrospectiv sau prospectiv) SI 2 din urmatoarele: a.RM pozitiv (9 leziuni T2 sau >=4 leziuni T2 şi PEV modificate) b.RM medular pozitiv (>=2 leziuni focale) c.LCR pozitiv

- se pot vizualiza leziunile intracorticale, prin utilizarea unui câmp magnetic mai puternic,
- se poate analiza „substanța albă aparent normală" şi „subsțantă cenuşie aparent normală" (evidența leziunilor oculte) prin tehnici speciale:
  - transfer de magnetizare,
  - imagini de difuzie
  - spectroscopie

(necesare pentru a face diagnosticul diferential cu alte boli demielinizante de exemplu cu: encefalomielită acută diseminată, neuromielită optică)

Criteriile revizuite Mc Donald pun accentul pe obiectivarea clinică a leziunilor şi oferă evidența diseminării în timp şi spațiu. Criteriile utilizează examene paraclinice suportive, pentru a grăbi stabilirea diagnosticul şi pentru a elimina diagnostice fals-pozitive sau fals-negative. Ele pun accent asupra specificității şi mai puțin a sensibilității metodelor de diagnostic, precum şi a necesității de a elimina conceptul de: „cea mai bună explicație pentru diagnostic pentru clinică". Totodată, ele „liberalizează" realizarea anumitor criterii paraclice (IRM şi LCR) considerate anterior absolut necesare.

Diagnosticul diferențial

O serie de afecțiuni foarte diverse pretează adesea la confuzii cu SM. De aceea, etapa de diagnostic diferențial este extrem de importantă. În acest sens trebuie luate în discuție cel puțin următoarele tipuri de maladii:

A. Boli considerate a fi variante ale SM
- scleroză concentrică Balo
- demielinizarea subpială diseminată
- neuromielită optică
- variantă Marburg a SM acute
- SM pseudotumorală
- leucoencefalopatia lacunară concentrică
- scleroză mielinoclastică difuză (boala Schilder)

B. Boli care seamănă clinic cu SM
- alte boli inflamatoare (infecțioase şi non-infecțioase)

– encefalitele/encefalomielitele postinfecțioase (postvaccinale)
– encefalomielită acută diseminată (ADEM)
– leucoencefalită acută hemoragică
– mielită acută transversă
– infecții spirochetale (neuroborelioza, sifilis)
– infecții cu retrovirusuri (HIV-1, HTLV-1)
– infecții cu virusuri herpetice
– metastaze septice
– infecții cu Chlamydia pneumoniae
– bruceloză
– meningită cronică
– boala Behçet
– sarcoidoză
– lupusul eritematos diseminat şi alte boli de colagen
– sindromul antifosfolipidic
– sindroame paraneoplazice
  • tulburări metabolice şi endocrine:
  – disfuncții tiroidiene
  – deficitul de vitamină B12
  – deficitul de vitamină E
  – deficitul de folați
  – homocisteinemia
  – mielinoliză osmotică (mielinoliză centrală pontină)
  • boli genetice şi neurodegenerative
  – leucodistrofiile (în particular adrenoleucodistrofia)
  – ataxiile primare
  – sindromul malformațiilor cerebrovasculare
  – vasculopatia cerebroretiniană hereditară
  – bolile enzimatice lizozomale
  – bolile peroxizomale
  – boala Wilson
  – boala neuronului motor
  • boli neoplazice
  – limfomul intravascular (angioendoteliomatoza neoplazică)
  – metastazele din SNC
  – tumori cerebrale primare
  • anomalii structurale cranio-cerebrale şi ale coloanei vertebrale
  – chisturi arahnoidiene
  – arahnoidite
  – malformația Arnold Chiari
  – discopatiile vertebrale
  – siringomielia/siringobulbia
  • boli toxice
  – leucoencefalopatia postchimioterapie
  – leziuni de iradiere
  – nevrita subacută mielo-optică (toxicitatea la clioquinol)
  – intoxicația cu tricloretilen
  C. Boli sau anomalii structurale ale căror modificări RMN seamănă cu cele din SM
• leucoencefalita multifocală progresivă (LEMP)
• cele mai multe dintre bolile inflamatoare de mai sus şi leucodistrofiiile
• boala de vase mici (cel mai adesea determinată de HTA cronică) cu diferitele ei forme anatomoclinice: lacunarism cerebral, boală Binswanger
• embolii cerebrale multiple
• migrenă
• vasculite ale SNC
• leucomalacia periventriculară
• CADASIL
• lărgirea spațiilor Virchow-Robin (în afecțiunile de mai sus, în îmbătrânirea normală sau izolat)

Criterii de improbabilitate a diagnosticului

Prezența oricăruia dintre următoarele criterii nu exclude diagnosticul de SM, dar îl face foarte improbabil şi impune investigații suplimentare de diagnostic diferențial:

1. antecedente heredo-colaterale de suferință neurologică
2. debut la sub 15 sau peste 55 de ani
3. simptome şi semne sugestive pentru leziune unică a sistemului nervos
4. leziune spinală cu nivel clinic cert
5. sd. spinal pur (fără afectare supraspinală)
6. semne de afectare de neuron motor periferic
7. tablou clinic pur psihiatric
8. tablou clinic de hemiplegie
9. boală continuu progresivă de la debut
10. absența benzilor oligoclonale în LCR

Clasificarea formelor de SM funcție de evoluția clinică

Forma recurent-remisivă (SMRR)

Se caracterizează prin pusee clinic certe, cu recuperare clinică completă sau incompletă (cu sechele). Unele pusee pot să nu aibă deloc recuperare clinică. Între pusee, deficitele neurologice se datorează acumulării sechelelor, fără progresie clinică.

Recidivă (recurență, recăderea sau puseul): semne clinice noi sau reapariția celor anterioare, cu durată de minim 24 de ore. Recidivele tipice se instalează de obicei în câteva zile, durează câteva

săptămâni/ luni şi apoi sunt urmate de remisiune. Dintre posibilele variante clinice menționate mai sus, 3 tipuri de recăderi sunt aproape tipice în SM: nevrita optică, mielopatia (adesea manifestată doar prin sindrom senzitiv cu nivel superior, la care se asociază în formele mai severe deficit motor de tip paraparetic, mai rar tetraparetic, cu tulburări de mers şi instabilitate) şi anomalii de trunchi cerebral.

Remisunea: recuperarea completă sau parțială (cu deficite reziduale), dar caracterizată prin lipsă de progresie a semnelor clinice.

După mai multe recăderi, cei mai mulți pacienți pot prezenta unele deficite reziduale, precum: reducere moderată a acuității vizuale la un ochi, diplopie, imperfecțiuni ale mişcărilor conjugate ale globilor oculari, prezența reflexelor patologice caracteristice sindromului piramidal, dificultăți de mers, scăderea sensibilității proprioceptive la membrele inferioare (în particular cea vibratorie), disurie.

Forma recurent-remisivă de SM (SMRR) este cea mai frecventă formă clinică (60-70% cazuri); ea apare mai frecvent la femei (F:B = 1,8) şi debutează cel mai adesea în jurul vârstei de 30 ani.

Forma secundar progresivă (SMSP)

Se caracterizează prin recuperare parțială după pusee şi progresie continuă întreruptă sau nu de pusee, ocazional cu faze de platou. Reprezintă transformarea tipului recurent-remisiv, după în medie 10 ani de evoluție. Unele caracteristici ale formelor de SMRR pot identifica riscul crescut al anumitor pacienți de a evolua către o formă de SMSP: vârsta mai înaintată la debut (peste 35 ani) şi debutul cu determinări multiple (în special cu tulburări motorii şi sfincteriene); mai mult de două recăderi în primul an; creşterea frecvenței recăderilor în ultimii ani de evoluție a bolii; remisiune slabă după recăderi; atingerea unui scor EDSS > 3,5 la un moment dat al evoluției; scor EDSS > 3 după primii 3 ani de evoluție; deficite moderate de tip piramidal; prezența unui mare număr de leziuni la examenul IRM. În sfârşit, s-a constatat că eticheta de SM benigna (pacienți cu boala evoluând de peste 10 ani şi care au EDSS 2) este temporară de cele mai multe ori, deoarece 50-70% din pacienții considerați a aparține acestei entități dezvoltă faza secundar progresivă.

Forma primar progresivă (SMPP)

Se caracterizează prin progresie continuă de la debut, ocazional cu faze de platou şi ameliorări minore, temporare. Acestă formă are distribuție relativ egală între sexe, debutează în jurul vârstei de 40 ani şi afectează mai frecvent şi mai sever, încă de la debut, măduva spinării.

Forma progresivă cu recurențe (SMPR)

Caracterizată prin progresie continuă de la debut, dar cu episoade acute de agravare a tabloului clinic, cu sau fără recuperare completă. Este de fapt o formă particulară în care poate evolua forma primar progresivă, dar importantă din punct de vedere terapeutic (v. mai jos).

În funcție de severitatea clinică, se mai descriu, că forme particulare de SM, o variantă malignă (formă rapid progresivă, cu invaliditate severă sau deces în timp relativ scurt de la debut) şi una benignă (mai mult o apreciere prognostică decât o formă clinică propriu-zisă, diagnosticată atunci când la peste 10 ani de la debut nu există agravare clinică sau nu s-a depăşit scorul EDSS de 3).

După stabilirea diagnosticului pozitiv de scleroză multiplă şi a formei sale evolutive, astăzi este obligatoriu pentru orice medic neurolog, să facă evaluarea gradului de invaliditate a pacientului conform scorului EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale), această evaluare fiind necesară atât pentru aprecierea prognosticului evolutiv al pacientului, dar cel puțin în egală măsură pentru că reprezintă un criteriu important în stabilirea unei conduite terapeutice optime.

Sindromul clinic izolat ("Clinically Isolated Syndrome", CIS)

Sindromul Clinic Izolat se defineste un prim episod neurologic care dureaza cel puțin 24 de ore, avind substrat inflamator/demielinizant la nivelul SNC. CIS poate fi monofocal (un singur semn sau symptom neurologic – ex. nevrită optică - datorat unei singure leziuni SNC) sau multifocal (mai multe semne sau simptome neurologice – ex. nevrită optică însoțită de hemipareză – datorate mai multor leziuni SNC) [9-11].

Pacienții cu sindrom clinic izolat (CIS) pot dezvolta SM clinic definită (SMCD); majoritatea pacienților cu CIS evaluați prin RMN lunar au dezvoltat SM îndeplinind criteriile Mc Donald în următoarele 3 luni de la evaluarea inițială.

Forme clinice mai frecvente de CIS sunt: nevrită optică retrobulbară, mielita, oftalmoplegia internucleară, parapareza, simptome sensitive, diplopie, dizartrie, hemipareza, crize comitiale, semnul Lhermitte. Studii clinice au arătat că pacienții cu CIS se prezintă

cu nevrită optică în 21% dintre cazuri, semne de tracturi lungi în 46% dintre cazuri, 10% cu semne de trunchi şi 23% cu afectare multifocală.

Pacienții cu CIS manifestat că nevrita optică rerobulbară sau mielită transversă au un risc specific (ca forme de CIS) de a evolua spre SMCD în funcție de elementele de context clinic şi demografic specifice pacientului respectiv. Astfel, risc crescut de evoluție spre SMCD pentru nevrita optică vor avea adulții tineri, femeile, cei cu nevrita optică unilaterală, durere oculară şi papila optică normală, în timp ce nevrita optică apărută la copii, bărbați, localizată bilateral, nedureroasă şi însoțită de edem papilar va avea un risc mai mic de evoluție spre SMCD. În ceea ce priveşte mielita transversă, risc crescut de conersie spre SMCD vor avea pacienții cu mielita transversa incomplete, simptome asimetrice şi leziune spinală mai mică şi fără edem, iar risc scăzut pacienții cu mielita transversă completă, simptome simetrice, multisegmentară şi însoțită de edem.

Elementul important de apreciere a riscului de conversie spre SMCD în cazul unui CIS este aspectul IRM. În cazul nevritei optice, normalitatea RMN se asociază cu un risc de a face SMCD de 22%, în timp ce prezenta semnelor RMN creşte riscul la 56%. CIS însoțit de semne RMN sugestive pentru SM fac 83% SMDC la 10 ani, în timp ce CIS fără modificări RMN sugestive de SM doar 11% SMDC la 10 ani.

Diagnosticul diferențial al CIS

Ocazional CIS, avand chiar şi modificări RMN asemănătoare celor din SM, poate fi manifestarea de debut a altor boli: LES, sd. de anticorpi antifosfolipidici (APS), sindromul Sjogren etc. De aceea se impun pentru diagnosticul diferențial teste serologice specifice (ANA, C3, C4, anticorpi antifosfolipidici – deşi nici acestea nu sunt discriminative deoarece pozitivitatea unora dintre ele (ANA) este întâlnită şi în SM) sau ex. LCR imunologice (benzile oligoclonale în l. c.r. ± expansiunea intratecală clonală a limfocitelor B). Pentru diferențiere se recomandă urmărire clinică şi radiologică conform criteriilor de diseminare în timp şi spațiu revizuite şi elucidarea prin examene specifice clinice şi paraclinice a altor manifestări care ar sugera diagnostice alternative.

Privind diseminarea în timp şi spațiu IRM, au fost propuse noi criterii (Swanton, 2007) care simplifica DIS (prezenta a ≥1 leziune T2 în 2 regiuni – periventricular, juxtacortical, infratentorial, spinal) şi cresc flexibilitatea precizării DIT (presupun apariția unei singure noi leziuni T2, fără necesitatea prizei de Gd, față de RMN baseline realizat oricind față de CIS, dar ele necesită a fi validate pe termen lung înainte de a fi adoptate.

Tratamentul precoce al SM inițiat în stadiul de CIS are că şi scop scăderea activității inflamatorii şi reducerea afectării axonale – prezența frecvent încă din stadiile timpurii ale bolii. Tratamentul imunomodulator în stadiul de CIS se inițiază (după demonstrarea diseminării sub-clinice RMN şi eventual a profilului oligoclonalal IgG în LCR, acestea în ABSENTA altor afecțiuni ce ar putea fi responsabile de tabloul clinic) conform criteriilor Multiple Sclerosis Consortium Group (2004, 2008) de inițiere a terapiei imunomodulatoare în stadiul de CIS: simptome clinice cu impact funcțional care nu regresează suficient după două luni de la tratamentul cu corticoizi; încărcatură lezională (IRM cerebral) cu mai mult de 6 leziuni; noi leziuni inflamatorii RMN (priza de Gd sau creştere număr leziuni T2) demonstrată cu ajutorul unei noi examinări RMN peste şase luni de la CIS [22,23].

În prezent există mai multe studii de faza III care au demonstrat eficacitatea tratamentului imunomodulator în a scădea rata de conversie a CIS la SM CD: CHAMPS (Avonex), BENEFIT (Betaferon, Betaseron), PRECISE (Copaxone), ETOMS (Rebif). Medicamentele imunomodulatoare ce se pot prescrie la pacienții cu CIS sunt listate mai jos (in functie de stadiul înregistrării).

În ceea ce priveşte reevaluarea periodică a pacienților cu CIS, conform Ghidului Platformei Europene pentru SM (EMSP), există recomandarea facultativă că CIS să beneficieze de supraveghere clinică şi imagistică mai frecventă că SM CD, aceasta având că scop determinarea cât mai precoce a elementelor ce ar semnala conversia CIS la SM [24].

Neuromielita Optică (boala Devic)

Dintre afecțiunile considerate până de curând variante de scleroza multiplă neuromielită optică (NMO, boala Devic) constituie o entitate aparte [12]. Odată cu progresele în domeniul imunologic şi histo-patologic s-au definit noi criterii de diagnostic. Este o afecțiune rară, inflamatorie demielinizanta, idiopatică, cu mecanism autoimun, caracterizată prin nevrita optică bilaterală şi dezvoltarea subsecventa a mielitei transverse într-un interval de câteva zile sau săptămâni. Raportul femei: bărbați (9:1)

este mai crescut comparativ cu cel din scleroza multipla (2:1). Boala Devic poate fi monofazică, adică având un singur episod urmat de remisiune permanentă. Cercetările au dovedit însă că mai mult de 85% dintre cazurile de neuromielita optică (NMO) au o evoluție cu recăderi, exprimată prin atacuri recurente de nevrită optică sau de mielita transversă. Acestea survin în aproximativ 55% dintre cazuri în primul an şi în 90% în primii 5 ani. Evoluția secundar progresivă este neobişnuită. Aspectul RM al măduvei spinării reprezintă cea mai importantă metodă de a stabili diagnosticul de NMO: la debutul mielitei acute examenul RM releva o leziune hiperintensă T2 ce se extinde de-a lungul a mai mult de trei segmente vertebrale, atunci este foarte probabil că pacientul are o boală ce aparține spectrului de boli al NMO. Leziunea ocupa aproape toată aria transversă a măduvei, se poate extinde de-a lungul mai multor segmente vertebrale (până la 15 segmente), cu edem al măduvei şi poate capta Gd, variabil. Antigenul țintă în NMO este canalul de apa aquaporina-4, iar markerul specific al bolii este prezentă anticorpilor IgG împotriva canalului de apă AQ4, marker ce este 73% sensibil şi 90% specific pentru diagnosticul definit de NMO. Prezența anticorpilor IgG antiAQ4 are rol atât în confirmarea diagnosticului de NMO cât şi în aprecierea prognosticului, prezența lor fiind un indiciu pentru posibile recăderi. Criteriile revizuite de diagnostic (Clinica Mayo, 2006) impun prezența a 2 criterii absolute şi a cel puțin 2 din cele 3 criterii suportive [12]:

Criterii absolute: 1. nevrita optică; 2. mielita transversă.

Criterii suportive: 1. leziune spinală contigua cu lungime de mai mult de 3 segmente vertebrale, vizibilă la examenul IRM spinal; 2. IRM cerebral la debut ce nu îndeplineşte criteriile pentru scleroza multiplă; 3. test pozitiv al anticorpilor împotriva AQP-4.

Aceste criterii sunt 99% sensibile şi 90% specifice în a diferența NMO de SM ce debutează cu nevrită optică sau sindrom mielitic. În 2008, la WCTRIMS (Montreal) a fost propus că nou criteriu absolut excluderea unei afecțiuni imunologice (ex. LES, Sd Sjogren, sindromul de anticorpi antifosfolipidici) care ar putea explica clinică şi imagistică. Acest criteriu NU exclude asocierea, rară, a celor două entități (NMO şi boala autoimună). Susținerea acestei asocieri necesită însă documentare susținută.

Odată cu dezvoltarea testului de identificare a anticorpilor specifici NMO-IgG, spectrul tulburărilor reunite sub denumirea de boală Devic s-a extins. În prezent, se descriu următoarele forme clinice:

1. Boala Devic standard (completă) care respectă toate criteriile de diagnostic: prezența simultană sau afectarea consecutivă a nervilor optici a măduvei spinării cu status pozitiv al anticorpilor împotriva canalului de apă AQP-4, iar în absența anticorpilor vor fi utilizate aspectele clinice şi radiologice pentru a stabili diagnosticul;
2. Forme limitate (incomplete) de boala Devic: evenimente repetate de nevrită optică sau mielită acută transversă cu status pozitiv al anticorpilor împotriva canalului de apă AQP-4;
3. Nevrita optică sau mielita acută asociată cu boli sistemice autoimune (lupus eritematos sistemic, sindrom Sjogreen, sindrom de anticorpi antifosfolipidici, s.a);
4. Nevrita optică sau mielita asociată cu leziuni specifice în anumite zone ale substanței cerebrale – cum ar fi hipotalamusul, nucleii periventriculari sau trunchiul cerebral.

TRATAMENT

Deoarece, în pofida volumului enorm de cercetări făcut în ultimii 10-15 ani cu scopul de a elucida etiologia SM, cunoştințele noastre actuale sunt încă destul de departe de a preciza o cauză a acestei maladii, nu există încă un tratament etiologic care să determine vindecarea afecțiunii. Cunoaşterea lanțului complex de evenimente patogenice, în continuă dezvoltare, a putut însă să stea la baza dezvoltării unor posibilități terapeutice care, în anumite condiții (formă evolutivă, momentul introducerii terapiei), cresc şansele unei bune părți dintre pacienți de a li se modifica evoluția naturală a bolii, în sensul alungirii distanței dintre recăderi, a scurtării duratei şi diminuării severității puseului, a reducerii acumulării de leziuni cerebrale (obiectivată imagistic prin IRM), întârzierii virajului spre formă secundar progresivă a SMRR şi uneori a încetinirii invalidării neurologice (v. mai jos). În prezent, posibilitățile terapeutice pe care le avem la dispoziție se pot grupa în următoarele categorii [14-18, 22-24]:

A. Tratamente care modifică evoluția bolii

A.1. Imunomodulator

A.2. Imunosupresor

Tabelul 2. Nivele de Recomandare în funcție de tipul de studiu clinic, modificat după (14)

Nivel de Recomandare:
A – **stabilit** că efectiv/inefectiv/nociv – în funcție de parametru şi populație
(necesită cel puțin 1 studiu Clasa I sau 2 studii concludente Clasa II)
B – **probabil** că efectiv/inefectiv/nociv – în funcşie de parametru şi populație
(necesită cel puțin 1 studiu de Clasa II sau 3 studii Clasa III concludente)
C – **posibil** că efectiv/inefectiv/nociv – în funcție de parametru şi populație
(necesită cel puțin 2 studii concludente Clasa III)
U – **nedovedit** (dovezi insuficiente sau neconcludente)

Încadrarea tipurilor de studii în Clase:
Clasa I – studiu clinic prospectiv, randomizat, controlat, cu evaluare „mascată" a parametrilor de evoluție, în o populație reprezentativă. Necesită: a. Definirea clară a parametrilor urmăriți de evaluare a evoluției ("primary outcome"); b. definirea clară a criteriilor de includere/excludere; c. numărul de pacienți „dropouts" sau „crossover" să fie suficient de mic pentru a avea un impact de influență (bias) potențial minim asupra rezultatelor; d. caracteristicile la baseline sunt echivalente între diferitele grupuri de tratament, sau prin ajustarea statistică a diferențelor.
Clasa II: Studiu prospectiv de cohortă în o populație reprezentativă, cu evaluare „mascată" a parametrilor de evoluție, care îndeplinește criteriile a-d de mai sus, SAU studiu clinic randomizat în o populație reprezentativă căruia îi lipseşte unul dintre criteriile a-d.
Clasa III: oricare alt studiu controlat (incluzând studii de istorie naturală bine definită ale populației martor, sau pacienții că fiind propriul grup control) în o populație reprezentativă, în care evaluarea evoluției este independența de tratamentul pacientului.
Clasa IV: studii necontrolate, serii de cazuri, prezentări de cazuri, sau opinia experților.

B. Tratamentul puseului

C. Tratamentul simptomatic şi recuperator

Recomandările de tratament se bazează pe datele curente de eficacitate provenind din studii clinice, acestea stând la baza înregistrării de către diferitele autorități medicale a diferitelor produse. Aceste date se clasifică în „Nivele de evidență" în funcție de tipologia şi complexitatea metodologică a studiului clinic (Tabel 2).

A. Tratamente care modifică evoluția bolii

În prezent, pe plan internațional sunt acceptate că fiind medicamente care modifică evoluția bolii următoarele:

a. imunomodulatoare:
– interferonul beta 1a (REBIF), cu administrare s.c. 3 doze pe săptămână
– interferonul beta 1a (AVONEX), cu administrare i.m. 1 doză pe săptămână
– interferonul beta 1b (BETAFERON), cu administrare s.c. 1 doză la 2 zile
– glatiramerul acetat (COPAXONE) cu administrare s.c. câte 1 doză în fiecare zi

b. anticorpi monoclonali:
– natalizumab (TYSABRI) cu administrare în piv, 1 cura la 4 saptamani

c. imunosupresoare: – mitoxantrona (Novantrone)

Alte forme de tratament imunomodulator sau imunosupresor care pot fi folosite în tratamentul sclerozei multiple în situații particulare (v. mai jos) nu sunt încadrate şi înregistrate de către autoritățile naționale şi internaționale, în concordanță cu rezultatele studiilor clinice desfăşurate până în prezent, că agenți care modifică evoluția bolii.

Datorită proprietăților complexe, care privesc atât beneficiile terapeutice cât şi reacțiile secundare şi limitele de utilizare ale medicamentelor de mai sus, experții în domeniu au stabilit o serie de principii care să ghideze folosirea lor, adoptate în forme specifice de unele societăți naționale de scleroză multiplă precum cele din SUA (NMSS), Canada, Austria, Germania, Elveția, care sunt formulate după cum urmează (adaptate de Societatea de Neurologie din România la particularitățile țării noastre):

- evaluarea diagnostică şi stabilirea indicațiilor terapeutice trebuie făcută numai de către medici neurologi cu experiență în îngrijirea pacienților cu scleroză multiplă (de preferat în centre medicale specializate, acolo unde acestea există!);
- inițierea terapiei cu un imunomodulator este recomandată cât mai curând după stabilirea diagnosticului de certitudine conform criteriilor McDonald de scleroză multiplă având evoluție

cu recurențe, şi poate fi luată în discuție la pacienți selectionați după criterii suplimentare (v. mai jos) – pacienții care au suferit un prim puseu care au risc crescut pentru a dezvolta scleroză multiplă;
- accesul pacienților nu trebuie limitat de frecvența recăderilor, vârstă şi nivel de disabilitatate (însă în limitele pentru care sunt înregistrate de către autoritățile naționale indicațiile şi contraindicațiile fiecărui tip de medicament);
- pacientul trebuie să fie de acord cu supravegherea medicală pe termen lung;
- pacientului trebuie să i se explice în detaliu avantajele, dar şi limitele şi riscurile unui astfel de tratament;
- medicul curant trebuie să monitorizeze posibilele reacții adverse;
- toate preparatele medicamentoase demonstrate că fiind modificatoare ale evoluției bolii trebuie să fie accesibile, astfel încât decizia de a folosi unul sau altul dintre medicamente să se facă strict individualizat pe criterii medicale; există unele studii clinice care au demonstrat că pentru unele dintre aceste medicamente există un efect doză/beneficiu statistic semnificativ, ceea ce însă nu exclude individualizarea tratamentului;
- tratamentul nu trebuie oprit atâta timp cât asiguratorul evaluează că poate acoperi cheltuielile legate de tratament;
- terapia trebuie continuată timp îndelungat, nedefinit, cu excepția următoarelor circumstanțe (oprirea tratamentului poate conduce la o revenire a activității bolii că înainte de tratament):
  - apare o lipsă clară a beneficiului terapeutic,
  - apar efecte secundare intolerabile,
  - date noi pun în evidență alte rațiuni de încetare a tratamentului,
  - devin accesibile forme terapeutice mai bune;
- se recomandă că toate aceste forme terapeutice să fie incluse în programe terapeutice acoperite financiar de un terț (sistem de asigurări de sănătate), astfel încât medicul şi pacientul să determine împreună, pe o bază individuală, medicația cea mai adecvată;
- trecerea de la un medicament la altul este permisă şi trebuie să fie posibilă dacă există o rațiune medicală pentru a o face (v. mai sus);
- terapia imunosupresoare cu mitoxantronă poate fi luată în discuție doar la pacienți selectați riguros, care fac o formă de boală agresivă cu recăderi cu evoluție netă spre agravare sau la cei care nu răspund la imunomodulatoare;
- cele mai multe condiții medicale concurente nu contraindică folosirea medicamentelor imunomodulatoare;
- nici una dintre formele de terapie de mai sus nu este aprobată pentru a fi folosită de către femei care doresc o sarcină, sunt însărcinate sau alăptează.

A.1. Tratamentul imunomodulator

1. Criterii de indicare a tratamentului imunomodulator: diagnostic de certitudine de SM, formă recurent-remisivă sau formă secundar progresivă (această din urmă formă având indicația înregistrată doar pentru unele dintre medicamentele menționate mai sus); sindrom clinic izolat (CIS) (acesta are indicația înregistrată doar pentru unele dintre medicamentele menționate). Studii recente au demonstrat faptul că initierea cât mai rapida a terapiei imunomodulatoare (in stadiul de CIS) poate reduce dizabilitatea pe termen scurt şi lung [9-11,23].
2. Contraindicații ale tratamentului imunomodulator:

- lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM
- SM formă primar-progresivă
- tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă (pentru interferon)
- sarcină în evoluție
- alte afecțiuni: afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii
- intoleranță la unul dintre medicamentele imunomodulatoare

Esecul terapeutic din punct de vedere clinic la o forma de tratament imunomodulator a fost initial definit că 2 sau 3 recăderi în 6 luni sau cel puțin 4 recăderi într-un an. Puseele singure sunt insa un criteriu mai puțin specific, pierderea unui punct EDSS la 6 luni avind o specificitate mai mare pentru lipsa de răspuns la tratament.

Interferonul-Beta

Indicații:

1. formă recurent-remisivă a SM (la pacienți cu recidive clinice): (Nivel de Recomandare A) [14]

2. formă secundar progresivă a SM (la pacienți cu recidive clinice) doar pentru interferonul beta 1b, iar în cazul interferonului beta 1a cu administrare s.c. de 3 ori pe săptămâna, doar în cazul formei de SMSP cu recăderi (Nivel de Recomandare A); în formă fără recidive, eficacitatea interferonului-beta este incertă (Nivel de Recomandare U) [14]
3. sindroame clinice izolate cu mare risc de a se converti în SM certa (indicație înregistrată în prezent pentru Avonex, Betaferon şi Copaxone – Nivel de Recomandare A; pentru Rebif există în derulare studii clinice avansate pentru această indicație) [23,25].

Efecte:

1. scade frecvența puseelor (măsurate clinic sau prin IRM) (Nivel de Recomandare A) [14];
2. scade severitatea bolii (apreciată că „încărcare" de leziuni în secvența T2 a examenului IRM) (Nivel de Recomandare A) [14];
3. încetineşte rata de progresie a invalidității (Nivel de Recomandare B) [14].

Eficacitatea ar putea fi mai mare la pacienți cu boală la debut sau la cei cu pusee frecvente.

Preparate, doze şi cale de administrare: Interferon beta-1b (Betaferon, Betaseron):

- studiile clinice au demonstrat eficiența să clinică pentru SMRR cu scor EDSS = 0-5,5 şi pentru SMSP cu scor EDSS ≤ 6,5
- 25 mcg (8 milioane UI) subcutan o dată la 2 zile
- este înregistrat la pacienții cu SM după vârsta de 12 ani

Interferon beta-1a (Avonex)

- studiile clinice au demonstrat eficiența să clinică pentru SMRR cu scor EDSS = 0-5,0
- 30 mcg (6 milioane UI) intramuscular o dată pe săptămână
- este înregistrat la pacienții cu SM după vârsta de 12 ani

Interferon beta-1a (Rebif)

- studiile clinice au demonstrat eficiența să clinică pentru SMRR cu scor EDSS = 0-5,0
- 44 mcg subcutan de 3 ori pe săptămână (se recomandă că începerea tratamentului să se facă în prima lună cu 22 mcg subcutan de 3 ori pe săptămână, pentru a minimiza efectele secundare inerente inițial)
- este înregistrat la pacienții cu SM după vârsta de 12 ani

Calea de administrare nu influențează fundamental eficacitatea tratamentului, dar poate influența profilul reacțiilor adverse (Nivel de Recomandare B) [14]; în schimb, există rezultate din mai multe studii clinice care demonstrează existența unei relații doză/efect şi mai ales o creştere a eficacității în relație cu frecvența dozelor, ceea ce pare să favorizeze administrarea unor doze mai mari şi mai frecvente (Nivel de Recomandare B) [14,19]. Aceste considerații sunt însă orientative şi nu exclud nici unul dintre preparatele medicamentoase a căror eficacitate clinică față de placebo a fost dovedită prin studii clinice (toate cele 3 medicamente au evidențe de tip I A în acest sens), în cele din urmă criteriul fundamental în conduita terapeutică fiind individualizarea tratamentului în cadrul indicațiilor admise şi înregistrate la Agenția Națională a Medicamentului, în funcție în primul rând de eficacitatea sa; trebuie avute în vedere şi intensitatea reacțiilor secundare şi complianța pacientului.

Apariția anticorpilor la interferon beta este mai frecventă cu folosirea interferonului tip 1b decât cu tipul 1a, şi la doze mai mari (ceea ce de fapt din punct de vedere biologic este de aşteptat), dar semnificația lor clinică este incertă deoarece studiile au demonstrat că, în timp, nivelul titrului seric de anticorpi are tendinț a să scadă, chiar semnificativ pe măsură ce tratamentul continuă să se desfăşoare neschimbat şi că medicamentele care sunt mai eficiente clinic au şi imunogenitate mai mare, neexistând o relație statistică absoluta între prezența anticorpilor şi eficacitatea clinică (criteriul major care de fapt primează în modul de realizare a tratamentului). Evaluarea nivelului de anticorpi este justificată a fi luată în discuție doar în cazuri individuale particulare în care la un moment dat se constată o scădere obiectivă a eficacității clinice a unei anumite forme de interferon beta.

În alte condiții, recomandarea actuală a experților în domeniu este că nu se justifică titrarea de rutină, sistematică, a anticorpilor la interferonul beta, indiferent de tipul său, ceea ce constituie şi recomandarea Societatii de Neurologie din România (la fel că şi în recomandarile actuale ale American Academy of Neurology).

Privind anticorpii neutralizanti ai interferonului beta, Ghidul EFNS (al carui punct de vedere nu este

şi al actualului Ghid al Societății de Neurologie din România, deoarece presupune costuri mari nejustificate de certitudinea semnificației clinice şi nici de modul în care aceste rezultate pot influența decizia terapeutică) are următoarele recomandări: 1. trebuie realizat screening pentru anticorpi ce se leagă de IFN beta (biding antibodies BABs) anterior dozării anticorpilor neutralizanți (neutralizing antibodies NABs) (recomandare de nivel A); 2. Măsurarea BABs şi a NABs trebuiesc făcute în laboratoare speciale (recomandare de nivel A); 3. Testarea pentru NABs trebuie efectuată în primele 24 luni de terapie cu IFN beta (recomandare de nivel A); 4. dacă sunt detectați NABs atunci dozarea lor trebuie repetată după 3-6 luni (recomandare de nivel A); 5. Terapia cu IFN-beta trebuie întreruptă la cei cu titruri crescute de NABs, mai ales dacă se menține la o nouă dozare (recomandare de nivel A), dacă eficiența medicamentului a scăzut semnificativ față de răspunsul terapeutic inițial [26]

Glatiramer acetat

Studiile clinice au demonstrat eficiența să clinică pentru SMRR cu scor EDSS de 0-5,0. Are ca efecte:

1. scăderea frecvenței puseelor (măsurate clinic sau prin IRM) (Nivel de Recomandare A) [14]
2. scăderea severității bolii (apreciată că „încărcare“ de leziuni în secvența T2 a examenului IRM) (Nivel de Recomandare A) [14]
3. încetinirea ratei de progresie a invalidității (Nivel de Recomandare C) [14]

Spre deosebire de interferonul beta, glatiramerul acetat poate fi folosit la pacienții cu depresie deoarece nu induce, de regulă, o astfel de reacție secundară.

Dacă însă, la un moment dat în cursul tratamentului (precoce sau tardiv), apar reacții urticariene extinse se recomandă oprirea glatiramerului acetat şi înlocuirea cu un alt imunomodulator (inclusiv o formă de interferon beta). Nu există dovezi certe asupra eficacității sale în formele progresive de SM. Preparatul Copaxone se administrează în doze de 20 mg zilnic, subcutan.

Imunoglobulinele g administrate intravenos reprezintă o altă formă de tratament imunomodulator, neînregistrată oficial de nici o autoritate națională sau internațională în domeniul terapeuticii că modificatoare a evoluției bolii; de aceea pot fi indicate la pacienți doar în situații particulare, cu asumarea de către medicul curant a responsabilității indicației, posibil justificată când nici una dintre formele de tratament imunomodulator aprobate şi înregistrate că atare de către autoritatea națională (ANM şi MS) nu poate fi folosită din motive medicale obiective. În particular, această terapie poate scădea riscul recidivelor în primele 3-6 luni postpartum (perioada de risc crescut) în forma SMRR (scad frecvența puseelor şi numărul leziunilor ce captează gadolinium la IRM) (Nivel de Recomandare C) (14); există de asemenea rezultate ale unor studii care, în situații particulare, ar putea justifica utilizarea lor în forma secundar progresivă (beneficii mici în ameliorarea tabloului clinic şi scăderea progresiei bolii comparativ cu placebo) (Nivel de Recomandare C) [14].

Urmărirea evoluției sub tratament a pacienților cu SM aflați sub o formă de tratament imunomodulator este recomandabil a se face prin:

- examen clinic o dată la 3 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi doar atunci când există argumente medicale care să justifice indicația).

Eşecul tratamentului imunomodulator [27] (v. definiția de mai sus a eşecului terapeutic), progresia continuă a bolii sau reacții adverse severe – în aceste condiții se iau în considerare:

- întreruperea tratamentului imunomodulator
- schimbarea medicamentului imunomodulator
- asocierea altor medicamente simptomatice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- administrarea unui medicament imunosupresor.

Natalizumab (Tysabri) este un anticorp monoclonal umanizat dirijat împortiva α4-integrinei, un component al antigenului leucocitar VLA-4. Natalizumab-ul acționează blocând pătrunderea celulelor imune în parenchimul SNC [20-23].

Aprobat în tratamentul SM în Comunitatea Europeana din iulie 2006, natalizumab-ul reduce activitatea bolii măsurată atât clinic (frecvența puseelor) cât şi radiologic (leziunile care fixează Gd sau leziunile T2 noi) (Nivel de Recomandare A) [20-24]. Natalizumab-ul amelioreaza parametrii de măsura a dizabilității (progresia EDSS şi incarcatura lezionala IRM (hiperintensitati T2 şi hipointensități T1) (Nivel de Recomandare A) [20].

Natalizumabul este inregistrat că monoterapie în SM recurent remitentă – forma foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienți având vârsta de cel puțin 18 ani:

– pacienți cu SM recurent remitentă cu 2 sau mai multe pusee producind dizabilitate pe parcursul unui an, şi una sau mai multe leziuni captante de gadolinium sau o creştere semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu o examinare IRM anterioară.
– pacienți cu activitate a bolii importantă deşi se află sub tratament imunomodulator: cel puțin un puseu în ultimile 12 luni sub tratament şi cel puțin 9 leziuni hiperintense T2 la IRM cerebrală sau cel puțin o leziune gadolinofilă (răspuns suboptim la terapie cu interferon beta sau glatiramer acetat).

Nu este clarificat efectul natalizumab în SM-SP (nivel U), şi de aceea nu este recomandat a fi utilizat în această formă [20]. Natalizumab-ul se administrează prin perfuzie i.v. o dată pe lună, într-un centru medical specializat în tratamentul SM.

În cazuri rare (risc 1/1000 persoane tratate un timp mediu de 17.9 luni) există riscul că la pacienții tratați cu natalizumab să apara leucoencefalita multifocală progresivă (LEMP) [20,21,24]. Această afecțiune datorată infecției cu virusul JC apare de obicei pe parcursul tratamentului, după ce mai multe perfuzii lunare au fost realizate. De aceea, pacienții tratați cu natalizumab necesita evaluare în centru specializat, periodic sau pentru orice agravare sub tratament.

Având în vedere riscul de infecții cu oportunisti, inclusiv cu virusul JC, experții recomandă un număr de măsuri care să scadă acest risc [34, 35]. Acestea cuprind trei directii, care vor fi detaliate mai jos: 1. selectarea corecta a pacientului; 2. teste pre-tratament; 3. perioada de „washout" după terapiile imunomodulatoare sau imunosupresoare anterioare [34, 35].

1. Astfel, în afara criteriilor de selectie pentru tratament care țin de activitatea bolii enumerate mai sus, pacientul selectat pentru tratament trebuie să fie imunocompetent, cu o hemo-leucogramă normală, iar prezența infecțiilor trebuie exclusă. Prezenta datelor anamnestice de malignități hematologice sau infecție HIV contraindică tratamentul cu natalizumab. Pacientul trebuie informat cu privire la riscurile şi beneficiile tratamentului cu natalizumab, inclusiv asupra riscului de infecții cu oportunişti.
2. Înainte de începerea tratamentului, trebuie revazute criteriile diagnostice pentru SM şi trebuie realizat un examen IRM. Acesta are că şi scop obținerea unei examinări de referință înainte începerii tratamentului, cât mai ales excluderea altor entități ce ar putea fi responsabile de „leziuni atipice" cerebrale şi ar putea mima SM. În general, examenul hematologic sanguin standard este suficient înaintea inițierii tratamentului, însă în cazuri selectate pot fi realizate şi dozari ale limfocitelor CD4 şi CD8.
3. dacă pacientul a fost anterior tratat cu IFN-β sau glatiramer acetat, natalizumab-ul poate fi administrat numai după un interval liber de 14 zile de la aceste tratamente. Dacă pacientul a fost anterior tratat cu imunosupresoare, intervalul de timp liber de tratament până la prima administrare de natalizumab trebuie să fie 3 luni (pentru imunosupresoarele echivalente cu azatioprina) şi de 6 luni după tratamentul cu mitoxantronă sau ciclofosfamidă.

Odată ce tratamentul cu natalizumab a fost inițiat, pacienții trebuie reevaluați periodic, în principiu o dată la 3 luni interval, în cadrul centrului specializat în diagnosticul şi tratamentul SM. În cadrul evaluării clinice, o atenție specială trebuie acordată funcțiilor cognitive şi neuropsihologice: prezența unor simptome că afazia, apraxia, cecitatea corticală trebuie să reprezinte elemente clinice de alarmă privind posibila existență a LEMP. În cazul în care aceasta este suspectată pe baze clinice sau radiologice, tratamentul cu natalizumab necesită a fi întrerupt şi o evaluare imagistică (IRM) şi biologică (puncție lombară pentru investigarea prin realizarea PCR de ADN viral a eventualei infecții cu virusul JC în LCR). Dacă, în pofida suspiciunii ferme de LEMP, examenul PCR este negativ, biopsia cerebrală trebuie luată în discuție.

Dacă, pe parcursul tratamentului cu natalizumab, pacientul prezintă o agravare clinică, trebuie clarificat de către specialistul neurolog dacă aceasta este compatibilă cu un puseu. În cazul în care este vorba de puseu în cadrul SM, acesta va fi tratat cu corticoizi iv că un puseu obişnuit în cadrul bolii cunoscute (SM).

Deoarece există dată recente care sugerează, în cazuri rare, o posibilitate a apariției puseului inflamator

la începerea tratamentului cu natalizumab, se recomandă că pacientul ce va fi tratat cu natalizumab să se afle în afara unei recăderi la debutul acestui tratament [28]. Astfel, dacă pacientul candidat la tratamentul cu natalizumab a prezentat recent recadere în cadrul SM, este recomandat că aceasta să fie tratată conform protocolului de tratament al puseului (corticoizi iv) înainte de începerea tratamentului cu natalizumab [29].

La 6% dintre pacienții tratați cu natalizumab pot apărea anticorpi neutralizanți, iar titrul acestora poate persista [21]. Prezența acestor anticorpi s-ar asocia cu o eficacitate mai mică a tratamentului şi cu apariția reacțiilor adverse legate de perfuzie. În contextul actual logistic al țării noastre, recomandarea prezentului ghid este aceea de a realiza teste pentru anticorpii neutralizanți pentru natalizumab numai în cazul în care exista o eficacitate scăzută a tratamentului (recăderi ale bolii la pacientul tratat).

De la înregistrarea sa, noi date privind eficacitatea şi profilul de siguranță completează în mod constant aspectele privind raportul risc-beneficiu pentru natalizumab [20]. Există, în prezent, în curs mai multe programe de farmacovigilenta şi de management al profilului de risc în Comunitatea Europeană şi SUA, care contribuie la completarea datelor privind acest medicament. Medicii implicați în prescrierea tratamentului cu natalizumab trebuie să revadă periodic noile date de farmacovigilență şi monitorizare clinico-farmacologică pentru această terapie [24].

Aceste studii de urmărire de mare anvergură vor clarifica în viitor:

- incidență, factorii de risc şi metodele de diagnostic precoce ale LEMP la pacienții tratați cu natalizumab în monoterapie;
- stabilirea unor predictori ai răspunsului terapeutic la natalizumab;
- stabilirea perioadei optime şi necesare de tratament;
- evaluarea terapiilor adaptate după oprirea tratamentului cu natalizumab (din motive de intoleranță sau lipsă de răspuns);
- evaluarea metodelor optime de definire a statutului de imunocompetent înainte şi în timpul terapiei cu natalizumab;
- relația răspunsului la tratament cu prezența anticorpilor neutralizanți, frecvența şi efectele lor clinice, validarea unor metode de testare pentru aceştia.

Nu există în prezent modalitatea de a prezice care dintre pacienții trataţi cu natalizumab se află la risc pentru a dezvolta LEMP, în afara celor cu un grad de imunodepresie. De asemenea, în lipsa unor teste care ar determina apariția LEMP în stadii incipiente, vigilența clinică este elementul recomandat pentru a diferenția simptomatologia aparținând LEMP de cea în cadrul SM [30-35].

Testarea de rutină pentru ADN viral JC în lichidul cefalorahidian al pacienților cu SM nu se justifică [30-32].

Testarea PCR pentru ADN viral JC este considerată a avea o specificitate apropiată de 100%, însă o sensibilitate de doar 60-80%; de aceea, în cazul în care LEMP este suspectată pe baze clinice şi radiologice şi primul PCR de ADN viral este negativ, se recomandă repetarea acestuia în evoluție. Uneori, PCR pentru virusul JC poate fi pozitiv în LCR-ul pacienților cu SM în absența LEMP, de aceea diagnosticul de LEMP nu poate fi precizat decât prin coroborarea criteriilor clinice, radiologice şi biologice [32]. Tratamentul LEMP implică folosirea plasmaferezei pentru eliminarea natalizumabului (metodă care ar putea duce şi la eliminarea anticorpilor antivirali scăzând astfel reacția imună la prezența virusului; totuşi, în cazurile raportate prezența anticorpilor anti-virus JC în titru mare nu este protectivă împotriva infecției); recunoaşterea şi tratamentul cu corticoizi al sindromului de reconstituție imună, dacă el există (complicație care poate apărea la oprirea tratamentului imunosupresor la pacientul imunodeprimat); tratamentul cu corticoizi iv şi imunoglobuline iv. [33]. Acestea trebuie realizate numai sub supraveghere în centru specializat.

A.2. Tratamentul imunosupresor

Indicații: în forma secundar progresivă a SM sau în cazul eşecului tratamentului imunomodulator.

Mitoxantrona este în prezent singurul imunosupresor demonstrat şi înregistrat oficial de către FDA în SUA (şi de către alte autorități naționale) că modificator al evoluției SM; acest imunosupresor scade frecvența puseelor şi/sau invaliditatea clinică şi ameliorează aspectul RMN al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă şi SM progresiv-recurentă (Nivel de Recomandare B), dar cu riscul reacțiilor adverse importante

hematologice şi al cardiotoxicității severe. În general însă, dacă indicația terapeutică şi evaluarea clinică şi biologică sunt riguros realizate, mitoxantrona este un medicament bine tolerat. Doza este de 12 mg/m2 suprafață corporală, intravenos o dată la 3 luni, cu o doză maximă cumulativă de 140 mg/m2, sub monitorizarea atentă (începând din perioada pre-tratament pentru stabilirea indicației!) a funcției cardiace, hemogramei şi funcției hepatice (în total 8-12 doze în 2-3 ani) [24].

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat până în prezent prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluției SM. De aceea, ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant îşi asumă responsabilitatea indicației şi a supravegherii siguranței şi eficacității tratamentului.

Azatioprina în doze de 100-200 mg/zi scade modest rata recurențelor SM, fără a influența semnificativ progresiă bolii (Nivel de Recomandare C) [14]. Nu se recomandă utilizarea ei de rutină în această boală, fiind un medicament de linia a doua. Este utilizat şi că medicație de asociere la un regim de bază de interferon beta sau glatiramer acetat, fără însă că această utilizare să se bazeze pe evidențe de clasa I sau II.

Metotrexatul în administrare orală în doze cuprinse între 7,5 şi 20 mg o dată pe săptămână ar putea influența favorabil evoluția bolii în formele progresive de SM (ameliorează modest afectarea la nivelul membrelor superioare la pacienții care folosesc cărucior, fără a influența totuşi scorul EDSS sau leziunile vizibile în secvența T2 a examinării IRM) (Nivel de Recomandare C) [14]. Este utilizat adesea că medicație de asociere la un regim de bază de interferon beta sau glatiramer acetat, fără însă că această utilizare să se bazeze pe evidențe de clasa I sau II.

Ciclofosfamida în administrare i.v. ar putea fi utilă la pacienți tineri cu forme active progresive de SM, în puls-terapie repetată lunar (perfuzie unică cu 800 mg/m2 sau mai mult, până la o scădere controlabilă a numărului total de leucocite). Problema majoră a unei astfel de terapii este profilul de siguranță, la fiecare administrare apărând greață, anorexie, căderea părului; pe termen lung, riscul major este metaplazia şi eventual apariția neoplaziilor de mucoasă vezicală. Administrarea orală a ciclofosfamidei nu este recomandată deoarece pe termen lung este grevată de un risc crescut de apariție a altor neoplasme, ceea ce nu s-a observat până în prezent la pacienții tratați pe cale i.v. De asemenea, există frecvent o afectare a funcției testiculare şi ovariene (inducția la femeile tinere a menopauzei precoce). Administrată în puls-terapie, ciclofosfamida nu modifică evoluția SM progresive.

Cladribina scade captarea de gadoliniu a leziunilor IRM, atât în forma recurentă cât şi în cea progresivă a SM (Nivel de Recomandare A) (14). Date recente dintr-un studiu de faza III (CLARITY) sugereaza o reducere cu aproximativ 50% a ratei puseelor comparative cu placebo. Avantajul faptului că este vorba de o terapie orală trebuie modulat de necesitatea urmăririi pe termen lung pentru efecte adverse potențiale.

Fingolimodul (FTY720) reprezinta o alta medicație orală de viitor, cu rezultate promițătoare în studiile preliminare. Studii de faza II sunt în desfăşurare, existând, că şi în cazul cladribinei, necesitatea monitorizării pe termen lung în privința aprecierii profilului de siguranță.

Teriflunomidul şi Laquinimodul sunt alte preparate orale aflate în curs de studiu clinic.

Ciclosporina are un efect benefic modest asupra evoluției formei progresive de SM, ce este net depăşit de reacțiile sale adverse severe (în special nefrotoxicitate).

Alte terapii:

- mycophenolat-ul mofetil: datele actuale sunt încă insuficiente pentru a justifica folosirea sa în afara unor protocoale de studii sau în cazuri individuale.
- linomid – imunomodulator ce prezintă un grad de eficacitate în SM progresivă; dar induce un risc crescut de infarct miocardic; nu are încă înregistrată oficial indicația pentru tratamentul sclerozei multiple.
- schimbul plasmatic – eficacitate minimă în SM progresivă; ar putea fi utilă în tratamentul episoadelor acute severe de demielinizare la pacienți fără invalidare anterioară; uneori poate fi folosită cu succes, în cazuri individuale la pacienții aflați sub o terapie cu un imunomodulator care fac un nou puseu neresponsiv la corticoterapie.
- iradierea limfoidă totală sau iradierea corporală totală cu doze mici urmată de transplant de măduvă hematogenă deşi scade progresia clinică şi

activitatea RM a leziunilor, nu este indicată în mod curent deoarece realizarea ei este grevată de riscul complicațiilor infecțioase, percum şi de necesitatea efectuării sale în faze de activitate a bolii (forma RR) pentru care există şi alte terapii (v. mai sus).

B. Tratamentul puseului

Glucocorticoizii reprezintă indicația majoră de tratament al recăderilor în orice formă clinico-evolutivă de scleroză multiplă, în doze mari administrate i.v. (Nivel de Recomandare A) În acest mod este demonstrat că tratamentul cortizonic ameliorează viteza de recuperare funcțională a pacienților, scăzând durata şi severitatea puseului şi numărul de leziuni captante de gadolinium la examenul IRM cerebral. Folosirea lor însă nu diminuează invaliditatea acumulată prin pusee repetate (Nivel de Recomandare B) [14].

Preparate şi doze:

1. Metilprednisolon în doze mari: 1 gr în p. i.v. în 1-2 h zilnic timp de 3-5 zile. Cele mai multe protocoale întrerup apoi brusc corticoterapia. Există însă şi autori care recomandă scăderea progresivă ulterioară a dozelor cu prednison per os 60-80 mg/zi, 7 zile, cu scăderea a 10 mg la fiecare 4 zile, timp de 1 lună.
2. Prednisolon oral – studii recente au arătat că şi dozele mari administrate per os ar avea eficacitate similară.
3. Dexametazona – 8-12 mg p. i.v. la 8-12 ore timp de 3-7 zile, urmată de administrare orală.
4. Prednison – 60-80 mg/zi 7 zile, cu scăderea a 10 mg la fiecare 4 zile, timp de 1 lună.

Eficacitatea lor se manifestă doar pe termen scurt şi nu este influențată semnificativ de tipul preparatului, doza sau calea de administrare (Nivel de Recomandare C) [14].

Din punct de vedere al atitudinii terapeutice în funcție de evoluția clinică a unui pacient cu SM RR tratat, scopul pastrării sau schimbării terapiei este acela de a controla cât mai bine activitatea bolii [22, 23].

Tratmentul neuromielitei optice (NMO)

Tratamentul NMO implică folosirea corticoizilor IV în perioada de activitate a bolii, urmat de profilaxia recăderilor cu corticoizi po [12]. Dacă corticoizii IV sunt ineficienți, schimbul plasmatic (7 şedinte, ~55 ml/kg fiecare), sau, în cazuri individualizate, imunoglobulinele G iv. Nu există date care să susțină eficacitatea tratamentului imunomodulator din SM în prevenirea recurențelor NMO. Pentru prevenția recăderilor, se poate folosi azatioprina (2.5–3 mg/kg/zi), singură sau în combinație cu prednisonul administrat oral (1 mg/kg/zi). Rituximabul, anticorp monoclonal împotriva limfocitelor CD20, ar putea fi eficace în scăderea frecvenței recăderilor în NMO. În funcție de abordarea individuală, mai pot fi folosite imunosupresoarele (mitoxantrona, ciclofosfamida) [12].

C. Tratamentul simptomatic şi recuperatoriu

Tratamentul de recuperare şi cel simptomatic reprezintă elemente capitale în cadrul managementului

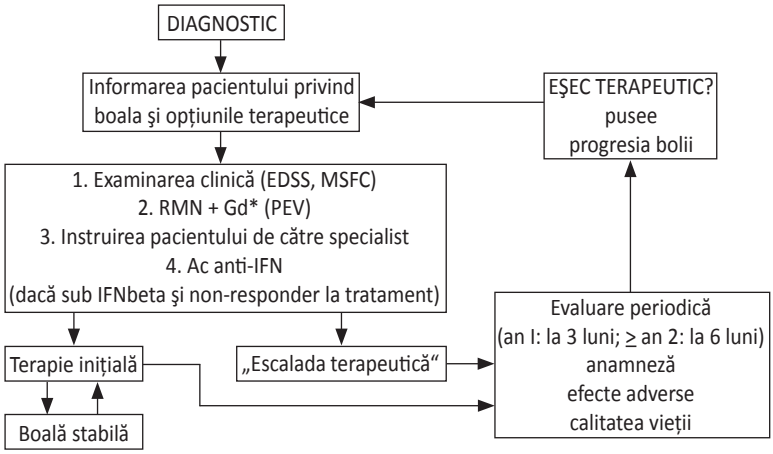


Figura 1. Algoritm de atitudine terapeutică în funcție de evaluare (modificat după Wiendl, 2008)

terapeutic al pacientului cu SM, şi necesită a fi luate în considerare încă de la momentul diagnosticului. Societatea Română de Neurologie aderă la în totalitate la recomandările privind tratamentul recuperatoriu al Platformei Europene pentru SM [36]. Mai jos sunt listate câteva principii privind aspecte ale terapiei simptomatice şi de recuperare privind pacientul cu SM.

Tratamentul simptomatic şi recuperatoriu are că scop general ameliorarea calităţii vieţii pacienţilor cu SM, cu menţinerea integrării lor sociale cât mai mult timp posibil. El este adaptat în funcţie de stadiul clinic al bolii şi de gradul de invalidare caracteristic fiecărui pacient şi se adresează diferenţiat fiecărui aspect clinic al bolii: invalidarea motorie, disfuncţia sfincteriană, dificultăţile de comunicare, afectarea cognitivă, disfuncţiile emoţionale etc.

Obiectivele acestor măsuri sunt: prevenirea complicaţ iilor bolii, diminuarea handicapului şi limitarea dependenţei pacientului prin optimizarea utilizării resurselor fizice şi psihologice restante.

Fizioterapia are că scop: menţinerea stabilităţii posturale, conservarea şi ameliorarea motilităţii prin exerciţii regulate de cultură fizică medicală, prevenirea contracturilor, menţinerea unor posturi corecte, utilizarea corectă a ortezelor, bastoanelor etc., şi gimnastică respiratorie.

Terapia ocupaţională se adresează tuturor activităţilor vieţii cotidiene a pacientului, având că scop menţinerea acestuia angrenat în activităţi sociale şi independent, în îngrijirea propriei persoane, cât mai mult timp posibil. Necesită o echipă multidisciplinară, care să combine abordarea aspectelor motorii cu cele cognitive şi cu integrarea în viaţa pacientului a diferitelor dispozitive şi echipamente care îi asigură un grad crescut de independenţă la domiciliu şi în comunitate.

Cele mai frecvente simptome asociate sclerozei multiple înregistrate la aceşti pacienţi sunt: tulburările sfincteriene şi de tranzit intestinal, oboseală cronică, spasticitatea şi contracţiile spastice, durerea, disfuncţiile cognitive, depresia, tremorul şi tulburările de echilibru, disfuncţiile sexuale, simptomele paroxistice şi tulburările motorii.

Tulburările sfincteriene necesită un barem miim de investigaţii constând în anamneza obţinută de la pacient şi de la partenerul de viaţă, urofluxmetrie şi determinarea cantităţii de urină reziduală. Disfuncţiile vezicale la pacienţii cu scleroză multiplă pot avea mai multe forme, important de recunoscut, pentru a găsi soluţia terapeutică cea mai adecvată: vezică mică spastică (se ameliorează la oxibutinină, tolterodină), vezică mare flască (necesită drenaj mecanic fie prin autosondare intermitentă, fie prin sondă vezicală fixă) şi vezică neurogenă prin dissinergie între sfincter şi detrusor (dificil de tratat, prin combinaţie între autosondare intermitentă şi anticolinergice, sau injectare de toxină botulinică).

Tulburările de tranzit intestinal se pot manifesta prin constipaţie, incontinenţă fecală sau diaree. Se tratează prin modificarea tipului de alimentaţie (creşterea cantităţii de fibre vegetale în cazul constipaţiei sau, dimpotrivă, eliminarea alimentelor şi băuturilor care produc diaree etc.), folosirea medicamentelor şi manevrelor medicale adecvate (supozitoare, clisme, antidiareice – de la caz la caz) la care se asociază manevrele de îngijire şi igienă corespunzătoare.

Oboseala cronică întâlnită la bolnavii cu SM poate fi primară (de mare intensitate, nu este declanşată de un factor precipitant, este adesea influenţată de căldură şi umiditate, nu dispare la repaus, apare adesea în cursul zilei şi se accentuează în prima parte a după-amiezei), secundară (determinată de o proastă igienă a somnului, de eforturile fizice mai mari decât normal implicite deficitului motor, de efectele secundare ale unor medicamente sau de prezenţa comorbidităţii), asociată unei depresii, determinată de o stare de decondiţionare fizică sau poate fi o oboseală normală. De aceea, pentru o atitudine terapeutică corectă, este esenţial să se stabilească tipul de oboseală (în care identificarea unei comorbidităţi este extrem de importantă: sindrom anemic, disfuncţie tiroidiană, boli infecţioase intercurente, dar care în aceste cazuri pot avea o evoluţie severă etc.) şi să se facă un tratament adecvat în consecinţă. De asemenea se impun adesea modificări în stilul de viaţă, utilizarea tehnicilor celor mai potrivite aparţinând medicinei de recuperare, consiliere psihologică.

Dintre medicamentele care pot fi utilizate în ameliorarea simptomatică a oboselii la pacienţii cu SM sunt recomandate: modafinilul (încă neînregistrat oficial în România; dozele recomandate sunt 100 mg/zi iniţial apoi se creşte până la 200-400 mg/zi în priză unică dimineaţa), amantadină (100 mg de 2 ori pe zi), fluoxetină (20 mg o dată pe zi), 4 – aminopiridină (neînregistrată oficial în România),

suplimentarea aportului de cafeină (dacă nu sunt contraindicații); uneori s-au observat ameliorări la antiinflamatoare nesteroidiene (neconfirmate prin studii controlate), în particular la aspirină.

Spasticitatea cauzată la aceşti pacienți de însăşi afectarea frecventă a căilor cortico-spinale poate fi uneori agravată de o recădere în evoluția bolii, de o infecție urinară, de tulburările de tranzit intestinal, de prezența escarelor, de tratament ortopedic inadecvat (orteze nepotrivite etc.), de îmbrăcăminte sau încălțăminte prea strâmte; o mențiune particulară trebuie făcută cu privire la faptul că, uneori, s-a observat că interferonul beta poate produce o accentuare tranzitorie a spasticității mai ales la pacienții sensibili la căldură, dar care nu implică oprirea medicaț iei, ci, la nevoie, asocierea de medicamente care scad spasticitatea şi/sau antiinflamatoare nesteroidiene. Tratamentul spasticității implică măsuri generale care au că punct de plecare identificarea aspectelor mai sus menționate, fizioterapie şi instituirea medicației adecvate. Medicamentele care diminuă spasticitatea pot fi grupate în:

- medicamente de primă alegere: baclofen 20-100 mg/zi, tizanidină inițial 2 mg/zi apoi se creşte lent până la maximum 16-20 mg/zi (cu prudență se pot folosi aceste două medicamente şi în asociere);
- medicamente de a doua alegere: benzodiazepine, gabapentină;
- medicamente de a treia alegere: toxină botulinică, clonidină, dantrolenum (cu prudență în tratamentul cronic datorită hepatotoxicității sale);
- alte medicamente cu utilizare limitată şi/sau strict controlată (tetrahidrocanabinol, opioizi, fenotiazine, glucocorticoizi, ciproheptadnia), unele dintre acestea deocamdată doar în cadrul unor studii strict controlate conform regulilor de bună practică clinică.

În caz de eşec, în cazuri individuale a căror indicație poate fi riguros justificată medical, se poate recurge şi la proceduri simptomatice chirurgicale (unele doar în cadrul unor studii clinice strict controlate conform regulilor de bună practică clinică):

- instalarea unei pompe cu baclofen;
- proceduri ablative periferice:
  - rizotomie posterioară
  - neurectomie periferică (blocuri nervoase cu fenol/alcool)
  - modificări ale inserțiilor tendinoase;
- proceduri ablative centrale:
  - cordotomie
  - mielotomie
  - proceduri stereotaxice
- instalarea de stimulatoare cerebeloase sau spinale.

Disfuncțiile sexuale la pacienții cu SM pot rezulta din localizarea leziunilor caracteristice bolii înseşi la nivel spinal şi/sau cerebral, se pot datora unor factori psihologici (în cadrul depresiei, anxietății), spasticității, oboselii, durerilor sau efectelor secundare ale unor medicamente. De aceea, identificarea atentă a cauzei acestor tulburări constituie calea principală pentru o abordare terapeutică specifică, adecvată. Dintre medicamentele care pot fi utile la bărbații cu SM aflați în astfel de situații se pot folosi: sildenafilul citrat, prostaglandina E1, papaverina injectabilă.

Durerea este un simptom relativ comun la pacienții cu SM. Poate fi acută sau cronică, profundă sau sub formă de arsură, cu localizare greu de delimitat sau segmentară; uneori, poate fi lancinantă şi când este localizată în teritoriul feței poate fi chiar confundată cu o nevralgie esențială de trigemen. Alteori, durerea nu este neurogenă, ea datorându-se unei infecții de căi urinare inferioare, sau să fie o durere musculoscheletală indusă de spasticitate, imobilizare, de decubit, de un viciu de postură etc. ca şi în cazul celorlalte simptome, şi în cazul durerii trebuie identificată exact cauza ei pentru a corecta condițiile generatoare. Fiziokinetoterapia joacă un rol deosebit în tratamentul acestor simptome, procedeele specifice fiind adaptate de la caz la caz. Medicamentele folosite depind, de asemenea, de tipul de durere. În cazul durerii neurogene pot fi utilizate: gabapentina (până la maximum 3600 mg/zi), carbamazepina (400-1000 mg/zi), amitriptilina (50-75 mg/zi), nortriptilina (100- 150 mg/zi), valproatul (500-1500 mg/zi) sau alte medicamente antiepileptice care adesea au în spectrul lor terapeutic şi această indicație.

Tremorul în SM se datorează în general afectării căilor cerebeloase şi a trunchiului cerebral, poate fi postural sau intențional, uneori foarte invalidant şi poate avea orice localizare (membre, trunchi, extremitate cefalică). În general, tratamentul său este dificil şi cu eficacitate limitată. Se pot folosi dispozitive medicale (greutăți, dispozitive speciale de

asistență a mişcării, suporturi pentru membre etc.) specifice terapiei ocupaționale şi de recuperare. Dintre medicamentele care pot fi indicate în această situație pot fi utilizate, de la caz la caz: propranololul, clonazepamul, primidona, ondansetrona, gabapentina, lamotrigina, carbamazepina, valproatul.

Recuperarea vorbirii necesită o evaluare inițială a funcției respiratorii şi a nervilor cranieni şi se adresează atât dizartriei cât şi performanțelor lingvistice. Dizartria se ameliorează prin gimnastică respiratorie însoțită de stimulare velofaringiană, rezonatorie şi articulatorie. Tulburările cognitiv-lingvistice necesită exerciții lexicale şi semantice, atât orale cât şi scrise.

Tulburările de deglutiție sunt minore, dar frecvente în stadiile inițiale ale bolii şi trebuie evaluate precoce pentru a preveni complicații ulterioare severe. Se utilizează tehnici de activare a reflexelor de masticație şi de deglutiție, tehnici compensatorii şi posturi speciale.

Simptomele paroxistice sunt reprezentate de un grup de manifestări (senzitive sau motorii) care apar brusc, se extind în câteva secunde, durează secunde minute, apar de mai multe ori în cursul unei zile şi nu lasă deficite reziduale. Se consideră că aceste manifestări sunt consecința unei transmiteri efaptice a impulsurilor nervoase la nivelul axonilor în zonele de demielinizare. Aceste simptome pot fi uneori declanşate de căldură, de stimuli senzitivi sau de anumite mişcări. Clinic, ele pot îmbrăca aspecte foarte diferite, precum: distonii paroxistice, spasme tonice, deficit motor tranzitoriu, miokimii faciale, singultus, parestezii paroxistice, semnul Lhermitte, nevralgii paroxistice, prurit paroxistic. Tratamentul simptomatic se poate face uneori în funcție de tipul de simptom.

Nu în ultimul rând, tulburările cognitive şi depresia reprezintă unele dintre cele mai dificile probleme de abordat la pacienții cu scleroză multiplă.

Tulburările cognitive, care pot evolua până la stadiul de demență multisclerotică, sunt în cea mai mare măsură consecința leziunilor primare de degenerescență axonală şi pierderii neuronale caracteristice însăşi progresiei bolii urmate de atrofia cerebrală. De aceea în momentul de față, cea mai importantă cale de prevenție a acestor manifestări este utilizarea cât mai precoce şi mai susținută a tera piei modificatoare a evoluției bolii (v. mai sus). Evaluarea lor implică examen clinic şi neuropsihologic periodic, precum şi examen RMN cerebral cu măsurarea riguroasă a unor indici de atrofie cerebrală precum şi o cooperare permanentă cu familia pacientului. Asociat tratamentului mai sus menționat se recomandă o serie de măsuri de tratament psihologic. Abordarea neuropsihologică trebuie făcută de specialistul antrenat în problematica bolii, ținând cont de nevoile emoționale, cognitive şi sociale ale pacienților, care diferă în fiecare stadiu de boală, începând cu momentul diagnosticului.

Depresia s-a observat la cel puțin jumătate dintre pacienții cu scleroză multiplă, de obicei în stadiile precoce de boală, când invaliditatea fizică este mică sau aproape absentă. Asociat depresiei se pot observa o iritabilitate crescută, tulburări de somn, scăderea stimei față de sine. Tratamentul ideal constă în combinația între psihoterapie şi medicația antidepresivă.

Din această din urmă categorie de medicamente se pot folosi cu bune rezultate antidepresivele triciclice (amitriptilina 25-75 mg/zi, nortriptilina 50-150 mg/zi), având însă riscul cardiotoxicității în utilizarea pe timp îndelungat; inhibitorii de recaptare a serotoninei (fluoxetina 10-80 mg/zi, paroxetina 10-50 mg/zi, sertralina 25-200 mg/zi, citalopramul 10-60 mg/zi), inhibitorii de recaptare a noradrenalinei şi serotoninei (venlafaxina 75-300 mg/zi administrată în două doze zilnice).

În concluzie, sintetizând toate aspectele discutate mai sus, prin prisma datelor ştiințifice actuale privind scleroza multiplă (afecțiune pentru care în mod particular toate normele privind diagnosticul şi tratamentul au un caracter istoric, limitat în timp, datorită multelor aspecte necunoscute încă, dar care vor fi descifrate o dată cu progresul rapid al cunoaşterii ştiințifice) putem afirma în acest moment următoarele principii de diagnostic şi tratament:

1. Diagnosticul pozitiv de scleroză multiplă se face în principal pe baza datelor clinice şi a aspectului IRM conform criteriilor stabilite de McDonald şi colab. şi revizuite. Celelalte investigații paraclinice devin necesare doar dacă pe baza acestor date nu se poate stabili certitudinea de diagnostic şi pentru realizarea diagnosticului diferențial.
2. Stabilirea diagnosticului de SM certă implică stabilirea formei clinice şi a gradului de invalidare prin folosirea unor scale de evaluare specifice (EDSS).

3. Tratamentul puseului de SM (recădere, recidivă) se face de elecție cu doze mari de glucocorticoizi administrate i.v. pe termen scurt.
4. Este demonstrat faptul că inițierea cât mai rapidă a terapiei imunomodulatoare (în stadiul de CIS) poate reduce dizabilitatea pe termen scurt şi lung.
5. Toate cazurile de SMRR au indicație de tratament imunomodulator de lungă durată pe termen nelimitat.
6. SM este o boală cronică, pe toată durata vieții şi nu este cunoscută în prezent nici o rațiune de întrerupere a unui astfel de tratament, o dată început; dacă un anumit tip de tratament modificator al evoluției nu este tolerat sau eşuează, trebuie să se recurgă la o altă terapie cunoscută din aceeaşi categorie.
7. Evoluția pacienților trebuie să fie supravegheată clinic şi prin IRM. Modificările sau adăugirile la tratament trebuie începute înainte de pierderea ireversibilă a unei funcții neurologice.
8. Cazurile de SMSP necesită tratament agresiv precoce. Tratamentul instituit tardiv la aceşti pacienți (mai mulți ani de la virajul formei RR spre SP) aduce beneficii clinice mult mai mici.
9. Nu este de aşteptat că formele primar progresive de boală (SMPP) să răspundă semnificativ la un tratament modificator al evoluției bolii cunoscut în prezent.
10. Tratamentul simptomatic şi recuperator este tot atât de important că şi tratamentul modificator al evoluției bolii din perspectiva ameliorării calității vieții zilnice a pacientului şi familiei sale.

BIBLIOGRAFIE

1. Coyle PK, Hammad MA – Atlas of multiple sclerosis. Science Press, London 2003.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008 372: 1502-1517.
3. Stamatoiu IC (sub red.) – Scleroză multiplă, Editura Medicală, Bucureşti, 1989.
4. Victor M, Ropper AH – Adams and Victor's Principles of Neurology, 9-th edition, McGraw-Hill, New York, 2009.
5. McDonald WI et al – Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol, 2001; 50: 121-127.
6. Polman et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the „McDonald" Criteria. Ann Neurol. (2005) 58:840-846.
7. Barkhof et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite MS. Brain (1997) 120:2059-2069.
8. Tintoré et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different imaging criteria to predictconversion to clinically definite MS. Am J Radiology (2000) 21:702-706.a
9. Miller D et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol. 2005;4(5):281-8.
10. Miller D et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI,recovery processes, and management. Lancet Neurol. 2005;4(6):341-8.
11. Korteweg T et al. MRI criteria for dissemination în space în patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. Lancet Neurol. 2006;5(3):221-7.
12. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. Curr Treat Options Neurol. 2008;10(1):55-66.
13. Freedman MS et al – International consensus statement on the use of disease-modifying agents în multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2002; 8; 19-23.
14. Goodin DS et al – Disease modifying therapies în multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommitee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Neurology, 2002; 58: 169-178.
15. National Multiple Sclerosis Society (NMSS) – Disease management consensus statement, Treatments > Medications Used în MS, site accesibil pe Internet la www.nmss.org
16. Panitch H et al – Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens în MS. The EVIDENCE Trial, Neurology, 2002; 59: 1496-1506.
17. PRISMS Study Group – Randomized double-blind placebo-controled study of interferon b-1a în relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet, 1998; 352: 1498-1504.

18. Samuels MA (edit.) – Manual of neurologic therapeutics, 7-th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.
19. Sharief MK – Dose and frequency of administration of interferon-b affect its efficacy în multiple sclerosis. Clin Drug Invest 2003; 23: 551-559.
20. Goodin DS et al. Assessment: The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiples-clerosis (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008;71;766-773
21. NICE technology appraisal guidance 127: Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. 2007
22. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group: Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. New aspects and practical application. J Neurol (2004) 251: 1329–1339
23. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): Basic and escalating immunomodulatory treatments în multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. J Neurol (2008) 255:1449–1463
24. EMSP – European MS Platform 2003, 2005, 2008 – Basic and escalating immunomodulatory treatments în Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations.
25. Comi G et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis în patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;31;374(9700):1503-11.
26. Burks JS et al. Guidelines on use of anti-IFN-B antibody measurements în multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-B antibodies în multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2007;14(6):e8-9
27. Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease în patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2009;8(6):545-59
28. Centonze D et al. Early relapses after the first dose of natalizumab în active multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2008.14(8):1137-8
29. Rinaldi F et al. Severe relapses after the first infusion of natalizumab în active relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2009 Oct 15. Epub ahead of print]
30. Iacobaeus E et al.Analysis of cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid cells from patients with multiple sclerosis for detection of JC virus DNA. Mult Scler. 2009;15(1):28-35
31. Chen Y et al.Asymptomatic reactivation of JC virus în patients treated with natalizumab. N Engl J Med. 2009;10;361(11):1067-74
32. Lindå H et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. N Engl J Med. 2009;10;361(11):1081-7
33. Wenning W et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. N Engl J Med. 2009;10;361(11):1075-80
34. Boster A et al. Intense immunosuppression în patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. Lancet Neurol. 2008;7(2):173-83
35. L Kappos et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring, Lancet Neurol 2007;6,431–441
36. EMSP – European-wide Recommendations on Rehabilitation for People affected by Multiple Sclerosis. 2004. R.I.M.S. – Rehabilitation în Multiple Sclerosis

Directivele EFNS pentru managementul sclerozei laterale amiotrofice: ghidul de diagnostic şi atitudine terapeutică

O analiză bazată pe dovezi, cu indicaţii de bună practică medicală.

P.M. Andersen[a], G.D. Borasio[b], R. Dengler[c], O. Hardiman[d], K. Kollewe[c], P.N. Leigh[e], P.-F. Pradat[f], V. Silani[g] and B. Tomik[h]

[a]Department of Neurology, Umea˚ University Hospital, Umea˚, Sweden;
[b]Interdisciplinary Center for Palliative Medicine and Department of Neurology, Munich University Hospital, Grosshadern, Munich, Germany;
[c]Department of Neurology, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany;
dDepartment of Neurology, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland;
[e]Department of Clinical Neuroscience, King's College London, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, London, UK;
[f]Federation des Maladies du Systeme Nerveux, Hopital de la Salpetriere, Paris, France;
[g]Department of Neurology and Laboratory of Neuroscience, _Dino Ferrari_ Center – IRCCS Istituto Auxologico Italiano – University of Milan Medical School, Milan, Italy;
[h]Department of Neurology, Institute of Neurology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Krakow, Poland

Deşi este una dintre cele mai devastatoare boli, există puține modalități de diagnosticare şi tratament al pacienților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA). În ciuda faptului că nu există o terapie specifică, diagnosticul corect şi timpuriu precum şi inițierea tratamentului specific, simptomatic poate avea o influență majoră asupra calității vieții pacientului şi poate creşte supraviețuirea.

Acest document propune o abordare clinică optimă a SLA, ultimele cercetări în acest domeniu fiind făcute în primavara anului 2005. Recomandările unanime sunt făcute în acord cu îndrumările regulamentare ale EFNS. Acolo unde nu există evidențe concrete dar există un consens clar, am hotărât că acestea să reprezinte indicații de practică clinică corectă. Pacienții suspectați de SLA trebuie examinați cât de curând posibil de un neurolog cu experiență. Boala trebuie diagnosticată precoce şi anumite investigații trebuie efectuate cu prioritate. Pacientul trebuie informat despre diagnostic de către un consultant care cunoaşte bine atât pacientul cât şi boala. După diagnosticare pacientul şi persoanele înrudite acestuia trebuie să primească sprijin din partea unei echipe multidisciplinare de îngrijire. Medicația cu riluzol trebuie inițiată precoce. Gastrostoma endoscopică percutană trebuie efectuată timpuriu şi este asociată cu îmbunătățirea nutriției. Acesta operațiune este însă primejdioasă la pacienții cu capacitate vitală sub 50%. Ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă îmbunătăteşte supraviețuirea şi calitatea vieții dar este puțin folosită. Pe tot parcursul bolii, toate eforturile trebuie făcute pentru a menține autonomia pacientului. Anticiparea indicațiilor pentru îngrijirea paliativă în ultimul stadiu al bolii este importantă şi trebuie discutată

amplu, din timp, cu pacientul şi persoanele înrudite respectând fondul social şi cultural al pacientului.

INTRODUCERE

Screloza laterală amiotrofică (SLA), deasemenea cunoscută că boala neuronului motor este un sindrom fatal caracterizat de instalarea simptomelor şi semnelor de degenerare a neuronilor motori centrali (NMC) şi periferici (NMP), ce conduce la scăderea progresivă a forței musculare la nivelul musculaturii bulbare, a membrelor, toracale şi abdominale.

Alte funcții cerebrale incuzând oculomotricitatea şi funcțiile sfincteriene sunt cruțate deşi acestea pot fi alterate în unele cazuri. Deteriorarea cognitivă apare în 20-50% dintre cazuri şi 3-5% dintre pacienți dezvoltă demență de obicei de tip fronto-temporal (Abrahams et al., 1996). Decesul datorat insuficienței respiratorii survine în medie la 2-4 ani de la debut, doar o mică parte din pacienți pot supraviețui pentru o decadă sau mai mult (Forcegren et al., 1983). Vârsta medie de debut este de 47-52 de ani în cazurile familiale (SLAF) şi 58-63 ani în cazurile sporadice (SLAS) (Haverkamp et al., 1995). Riscul de a dezvolta SLA este de aproximativ 1:1000 (aproape jumătate din riscul de dezvolta scleroză multiplă), sexul masculin, vârsta înaintată şi predispoziția ereditară fiind principalii factori de risc (Bobowik and Brody, 1973). În dignosticarea şi supravegherea pacienților cu SLA este important de luat în considerare că SLA este un sindrom heterogen care se suprapune cu o serie de alte boli (figura 1; Ince et al., 1998; Brugman et al., 2005). Această analiză sistematică analizează dovezile privind diagnosticul şi supravegherea clinică a pacienților cu SLA. Scopul a fost să stabilească ghiduri bazate pe dovezi, centrate pe pacient şi persoana care îl îngrijeşte, având că țintă secundară identificarea domeniilor unde este necesară cercetare sulimentară.

METODE

Doi cercetători au selectat datele bibliografice potențial relevante, independent. Au fost analizate: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library până în prezent); MEDLINE-OVID (Ianuarie 1966 până în prezent); MEDLINE-ProQuest; MEDLINE-EIFL; EMBASE-OVID (Ianuarie 1990 până în prezent); Science Citation Index (ISI); The National Research Register; Oxford Centre for Evidenced-based Medicine; American Speech Language Hearing Association (ASHA); the World Federation of Neurology ALS Page of reviews of published research; the Oxford Textbook of Palliative Medicine, and the UK Department of Health National Research Register (http://www.update-software.com/National/). Deasemenea au fost studiate bazele de date neurologice naționale

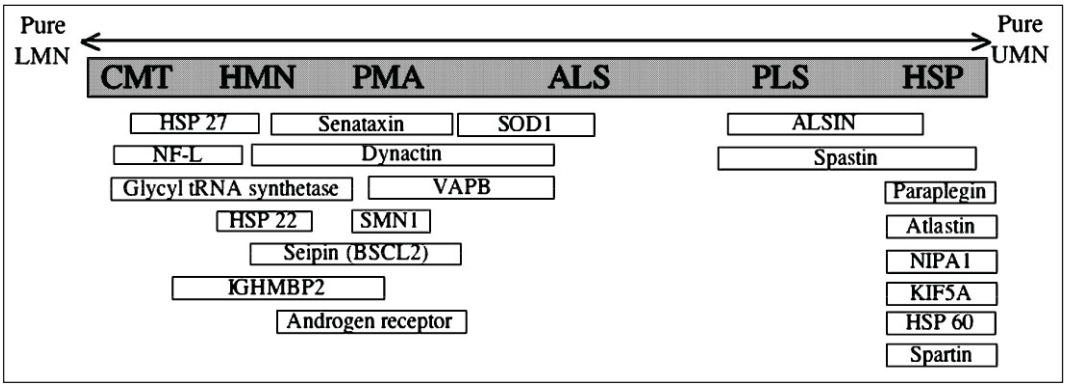


Figura 1. Ilustrarea schematică a relației între SLA şi alte sindroame de neuron motor şi neuropatii motorii. *În partea stângă sunt reprezentate sindroamele ce presupun afectarea neuronului motor periferic (NMP) şi/sau axonii motori periferici. În partea dreaptă sunt reprezentate sindroamele de neuron motor central, ce implică afectarea tractului corticospinal/corticobulbar. Sunt reprezentate mutațiile genelor implicate în aceste sindroame. În prezent există 44 de gene implicate în apariția sindroamelor de neuron motor şi a neuropatiilor. CMT= Charcot-Marie-Tooth, HMN = neuropatii motorii ereditare distale, PMA= atrofie spinală progresivă, ALS=SLA, PLS= sindrom de scleroză laterală primitivă, HSP= paraplegie spastică ereditară*

(http://www.alsa.org şi http://www.alsod.org) şi colecţiile personale de recomandări precum şi registrul articolelor de referinta. Nu au existat constrângeri în ceea ce priveste limba sau statusul publicaţiilor. Orice neînţelegere, la orice nivel al analizelor, a fost rezolvată prin discuţii.

REZULTATE

Au existat zece obiective în ceea ce priveşte managementul SLA. În continuare va fi prezentată o versiune prescurtată a raportului. Întregul raport cu toate tabelele şi recomandările este disponibil numai la http://www.efns.org că tabele S1-S7. Ghidurile au fost redactate în conformitate cu criteriile EFNS (Brainin et al., 2004) iar nivelul de evidenţă şi de recomandare este în concordanţă cu acestea. Acolo unde nu au existat dovezi suficiente dar s-a ajuns la un consens, recomandările au fost considerate indicaţii de practică clinică corectă.

1. Diagnosticul SLA/BNM

Diagnosticarea SLA în cazul în care pacientul prezintă o simptomatologie clară şi pe o perioadă îndelungată de timp nu este o problemă, însă diagnosticul precoce al bolii în cazul în care pacientul prezintă doar semne neurologice focale la nivelul a una sau două regiuni (la nivel bulbar, membre superioare, trunchi, membre inferioare) poate fi dificil şi depinde de prezenţa altor tulburări precum şi de o serie de investigaţii (Wilbourn, 1998; Meininger, 1999). Intervalul de timp mediu de la debutul simptomatologiei şi până la diagnosticul SLA este de 13-18 luni (Chio, 1999). Întârzierea diagnosticării poate fi o consecinţă a faptului că simptomele timpurii sunt de obicei intermitente, nespecifice şi pot fi negate sau uneori neobservate de către pacient. Trei studii au aratat că cele mai multe întârzieri în diagnosticarea SLA apar defapt, după ce pacientul a fost consultat de un neurolog (Chio, 1999). Există patru motive convingătoare pentru a diagnostica boala cât mai curând posibil:

Din motive psihologice, deoarece pe măsură ce progresează simptomatologia motorize, aceasta determină anxietate şi discomfort alterând viaţa socială şi profesională a pacientului; din motive etnice, pacientul îşi poate plănui mai bine restul vieţii; din motive economice, deoarece pacienţii pornesc într-un tur prin sistemul sanitar fiind supuşi unei serii de investigaţii inutile (costisitoare); din motive neurologice având în vedere că este necesară iniţierea tratamentului de neuroprotecţie înainte de apariţia disfuncţiei şi pierderii neuronale. Deşi nu există evidenţe solide în ceea ce priveşte cinetica pierderii neuronale în SLA, este rezonabil să admitem faptul că iniţierea precoce a tratamentului determină un efect mai bun de neuroprotecţie (Bromberg, 1999). Studiile experimentale pe modele animale şi umane cu mutaţia genei SOD1 indică faptul că pierderea neuronilor motori este precedată de o perioadă de disfuncţie celulară (Aggarwal şi Nicholson, 2002). Atât pe modelele experimentale animale cât şi umane, efectul riluzolului pe creşterea supravieţuirii este cu atât mai mare, cu cât tratamentul este iniţiat mai precoce. Deasemenea, administrarea precoce a medicaţiei poate avea şi un profund efect psihologic asupra pacientului şi aparţinătorilor.

Obiectivul acestui ghid este că diagnosticul să fie corect şi să fie făcut cât mai curând posibil. Deoarece nici o investigaţie nu este specifică, diagnosticul trebuie să fie făcut pe baza simptomatologiei, a unui examen clinic amănunţit, studiilor electrodiagnostice, neuroimagisticii şi analizelor de laborator (tabelele 1 şi 2, Lima et al., 2003). Trebuie făcut cu grijă un diagnostic diferenţial cu boli care pot mima SLA (Tabel S1; Evangelista et al., 1996; Traynor et al., 2000). În practica clinic, 2-8% dintre cazurile aparente de SLA au un alt diagnostic, boală care poate fi tratată în jumătate din cazuri (Belsh şi Schiffman, 1990; Davenport et al., 1996; Taynor et al., 2000). Evoluţia simptomelor atipice sau o evoluţie nefavorabilă a pacientului sunt cele mai importante „steguleţe roşii", acestea sugerând că diagnosticul poate fi eronat (Traynor et al., 2000). Criteriile revizuite El Escorial sunt criterii de diagnostic folosite în cercetare, în studiile clinice (Tabelul 3, adaptat după Brooks et al., 2000).

Aceste criterii sunt prea restrictive pentru a fi utilizate în practica clinică şi sunt necorespunzătoare în cazul în care obiectivul este un diagnostic precoce (Ross et al., 1998). În practica clinică nu este recomandat că diagnosticul de SLA să fie comunicat pacientului că fiind precis, probabil sau posibil. Clinicianul trebuie să decidă dacă un pacient are sau nu SLA chiar şi în absenţa unor semne clare de NMC şi NMP (Leigh et al., 2003).

INDICAȚII DE PRACTICĂ CLINICĂ CORECTĂ

1. Diagnosticarea trebuie făcută cât mai precoce. Pacienții la care se suspectează SLA trebuie consultați cu prioritate de un neurolog cu experiență.
2. Toate cazurile noi în care se suspectează diagnosticul de SLA trebuie fie investigați prin examene clinice şi paraclinice detaliate (Tabelele 1 şi 2)
3. În unele cazuri pot fi necesare investigații suplimentare (Tabelul 2)
4. Repetarea investigațiilor poate fi necesară în cazul în care seria de teste inițiale nu pune diagnosticul.
5. Este recomandată revizuirea diagnosticului în cazul în care nu există dovada progresiei bolii sau pacientul dezvoltă simptome atipice.

Tabel 1. Criterii de diagnostic în SLA

Diagnosticul SLA necesită prezența (criterii pozitive)
– Semnelor de NMP (inclusiv caracteristicile EMG la nivelul musculaturii neafectate)
– Semnelor de NMC
– Progresia simptomelor şi semnelor
Diagnosticul SLA necesită absența: (diagnostic prin excludere)
– Semnelor senzitive
– Tulburărilor sfincteriene
– Tulburărilor vizuale
– Disfuncției autonome
– Disfuncției ganglionilor bazali
– Demenței de tip Alzheimer
– Sindroamelor ce 'mimează' SLA
Diagnosticul SLA este sprijinit de:
– Fasciculații într-una sau mai multe regiuni
– Modificări neurogene la EMG
– Viteze de conducere nervoasă senzitive şi motorii normale
– Absența blocului de conducere

Tabelul 2. Diagnosticul SLA/BNM: investigații recomandate

Teste paraclinice	Testul	Clasa de evidență	Teste obligatorii recomandate	Teste suplimentare recomandate în cazuri selectate
Sânge	Viteza de sedimentare a hematiilor	IV	X	
	Proteina C reactivă (PCR)	IV	X	
	ASAT, ALAT, LDH	IV	X	
	TSH, FT3, FT4	IV	X	
	Vitamina B12 şi folat	IV	X	
	Electroforeză proteinelor serice	IV	X	
	Imunelecroforeză serică	IV	X	
	Creatin-kinaza (CK)	IV	X	
	Creatinină	IV	X	
	Electroliți (Na, K, Cl,Ca,PO4)	IV	X	
	Glicemie	IV	X	X
	Angiotensin convertaza	IV		X
	Lactat	IV		X
	Hexoaminidaza A şi B	IV		X
	Anticorpi anti-gangliozid GM-1	IV		X
	Anticorpi anti-Hu, anti-MAG	IV		X
	FR, ANA, anti-ADN	IV		X
	Anti-AChR, anti-MUSK	IV		X
	Serologie (Borrelia, virusi inclusiv HIV	IV		X

Teste paraclinice	Testul	Clasa de evidență	Teste obligatorii recomandate	Teste suplimentare recomandate în cazuri selectate
LCR	Celularitate	IV		X
	Citologie	IV		X
	Proteinorahie	IV		X
	Glicorahie, lactat	IV		X
	Electroforeza proteinelor inclusiv Index IgG	IV		X
	Serologie (Borellia, virusi)			
	Anticorpi gangliozidici	IV		X
Urina	Cadmiu	IV		X
	Plumb (secretie pe 24 ore)	IV		X
	Mercur	IV		X
	Mangan	IV		X
Neurofiziologie	EMG	III	X	X
	Viteze de conducere nervoasă	III	X	
	Potențiale evocate motorii	IV		X
Radiologie	RMN,CT (cerebral, cervical, toracic, lombar)	IV	X	
	Radiografie cord-pulmon	IV	X	
	Mamografie	IV		X
Biopsie	Musculară	III		X
	De nerv	IV		X
	Maduva osoasă	IV		X
	Ganglioni limfatici	IV		X

Tabelul 3. Criteriile El Escorial revizuite, pentru diagnosticul SLA

SLA clinic definită
Semne şi simptome de NMP şi NMC în trei regiuni.

SLA clinic definită-sprijinită pe date paraclinice
Semne şi simptome de NMP şi NMC într-o regiune şi prezența unei mutații genetice

SLA probabilă clinic
Semne şi simptome de NMP şi NMC în două regiuni, cu unele semne de NMC rostral de cele de NMP

SLA probabilă clinic- sprijinită pe date paraclinice
Semne de NMC în una sau mai multe regiuni şi semnele de NMP definite prin EMG în cel puțin 2 regiuni

SLA posibilă clinic
Semne şi simptome de NMP şi NMC într-o regiune,sau
Semne de NMC în cel puțin două regiuni, sau
Semne şi simptome de NMP şi NMC în două regiuni, fără semne de NMC rostral de cele de NMP

2. Comunicarea diagnosticului

Comunicarea diagnosticului atât pacientului cât şi familiei este o sarcină destul de grea pentru clinician şi dacă nu este îndeplinită adecvat poate avea efecte devastatoare asupra pacientului cât şi a relației medic-pacient (Lind et al.,1996). Studiul altor boli fatale (Damian şi Tattersall, 1991; Doyle, 1996; Davies şi Hopkins, 1997) a demonstrat avantajele utilizării unor tehnici speciale (Tabelul 4). Sondajele efectuate în cazul pacienților cu SLA şi a

însoțitorilor acestora au demonstrat că modul în care este comunicat diagnosticul este mai puțin decât satisfăcător în jumătate din cazuri (Borasio et al., 1998., McCluskey et al,. 2004). O performanță mai bună în acest caz este atribuită unei comunicări eficiente precum şi unui timp mai îndelungat petrecut de către medic cu pacientul şi este corelată cu o satisfacție crescută a pacientului/insoțitorului (McCluskey et al,. 2004). Un sondaj efectuat în centrele medicale de SLA a aratat că medicii din 44% din centre petrec de obicei 30 de minute sau chiar mai puțin pentru a discuta diagnosticul (Borasio et al., 2001a). O expunere insensibilă a diagnosticului poate afecta adaptarea psihologică a pacientului. (Ackerman şi Oliver, 1997)

Indicații de practică clinică corectă

1. Diagnosticul trebuie comunicat de către un consilier care cunoaşte bine pacientul.
2. Medicul trebuie să înceapă consultația prin a întreba pacientul ceea ce ştie deja sau bănuieşte.
3. Trebuie respectată condiția socială şi culturală a pacientului, chestionând pacientul dacă acesta doreşte să primească informații sau doreşte că acestea să fie comunicate unui membru al familiei.
4. Medicul trebuie să comunice diagnosticul pacientului şi să discute treptat implicațiile acestuia, să verifice dacă pacientul înțelege ceea ce i se spune, să reacționeze adecvat la replicile pacientului.
5. Diagnosticul trebuie întotdeauna comunicat personal şi niciodată prin poşta sau prin telefon, cu acordarea unui timp suficient (cel puțin 45-60 minute).
6. Este necesara furnizarea materialelor imprimate despre boală, despre organizații care oferă sprijin şi despre site-uri informative pe internet. Opțional o scrisoare sau bandă înregistrată audio care sintetizează ceea ce medicul a discutat cu pacientul poate fi foarte folositoare pentru pacient şi familie.
7. Asigurarea pacientului că acesta precum şi familia acestuia, nu sunt pe cont propriu (abandonați) şi vor fi sprijiniți de o echipă specializată în îngrijirea pacienților cu SLA (acolo unde este disponibilă) cu vizite periodice la neurolog şi programarea la vizite ulterioare care se va face înainte de sfârşitul consultației, ideal în 2-4 săptămâni (sau mai devreme dacă este necesar).
8. Vor fi evitate următoarele: ascunderea diagnosticului; furnizarea unor informații insuficiente; expunerea insensibilă a informațiilor; neîncrederea în speranța de mai bine.

Discuția cu pacientul trebuie să aibă loc într-un spatiu liniştit, fără întreruperi (Tabelul 4).

3. Îngrijirea multidisciplinară în management-ul SLA

Clinicile multidisciplinare specializate asigură asistență medicală secundară şi terțiară pacienților cu SLA. Aceste servicii includ o gamă largă de profesionişti în domeniu cu experiență în SLA. În cazul ideal, aceste clinici asigură servicii atât de diagnostic cât şi de management şi facilitează continuitatea îngrijirilor prin asigurarea legăturilor între medicul ce asigură asistență medicală primară şi serviciile bazate pe comunitate (Chio et al., 2001; Howard and Orrell, 2002; Leigh et al., 2003; Traynor et al., 2003). Intensitatea îngrijirilor trebuie lasată la latitudinea pacientului. Pacienții care apelează la îngrijiri în clinici multidisciplinare specializate sunt mai tineri şi au avut simptomatologie pentru o perioadă mai lungă de timp decât aceia care nu o fac (Lee et al., 1995; Traynor et al., 2003). Comparația între cohortele de pacienți bazate pe clinică şi cele bazate pe populație a confirmat diferențele (Lee et al., 1995; Traynor et al., 2003). Însă un beneficiu independent asupra supraviețuirii a fost identificat în două studii, acesta fiind independent fața de alți factori de prognostic precum vârsta, durata bolii, debutul bulbar al bolii şi rata progresiei bolii (Taynor st al., 2003; Chio et al., 2004a).

Este important faptul că pacienții care apelează la o astfel de clinică multidisciplinară au mai puține internări în spital şi o perioada mai scurtă a internării decât cei care apelează la clinici nespecializate (Chio et al., 2004a). Folosirea ventilației non-invazive, o atenție crescută asupra nutriției şi îndrumarea pacienților către servicii de îngrijire paliativă contribuie probabil la o creştere a supraviețuirii în cazul pacienților care se adresează clinicilor multidisciplinare specializate (Leigh et al., 2003; Traynor et al.,).

Indicații de practică clinică corectă

1. Asistența medicală multidisciplinară trebuie să fie disponibilă pentru pacienții diagnosticați cu SLA deoarece îngrijirea într-o clinică multidisci-

Tabelul 4. Cum ar trebui medicul să aducă la cunostință pacientului diagnosticul de SLA- modificat de Miller et al., 1999

Tema	Recomandări
Locația	Liniștită, comfortabilă, intimă În persoană, față în față Acordarea perioadei de timp necesare (45-60 minute) Timp sufucient pentru a asigura pacientul că nu există grabă, fară întreruperi Medicul va avea contact vizual cu pacientul şi va sta aproape de pacient
Participanți	Cunoasteți pacientul înainte de întâlnire, inclusiv familia, situația socială şi emoțională, istoricul bolii şi toate rezultatele relevante ale investigațiilor. Trebuie să fie prezentă toată rețeaua de îngrijire a pacientului (rude), de asemenea trebuie să fie prezent un specialist în îngrijiri medicale.
Ce este spus	Aflați ceea ce pacientul ştie deja despre această boală Asigurați-vă cât de mult vrea să ştie pacientul despre SLA şi informați pacientul în concordanță cu acest lucru. Avertizați pacientul că urmează o veste proastă. Folosiți termenii corecți pentru a defini SLA, în nici un caz că reprezintă „uzură a neuronilor motori“ Explicați anatomia bolii (scheme simple) Dacă pacienții vor să afle cursul bolii, fiți sinceri asupra progresiei bolii şi asupra prognosticului, dar acordați o perioadă mai lungă de timp şi recunoasteți limita oricarei predicții Nu există tratament, simptomatologia tinde să se înrăutatească iar prognosticul este foarte variabil Unii pacienți supravietuiesc 5-10 ani sau mai mult Observați reacția pacientului şi permiteți-i exprimarea emoțiilor Sintetizați discuția verbal, în scris sau/şi pe o bandă înregistrată Acordați timp suficient întrebărilor
Încurajarea	Luați în seamă că aceasta este o veste devastatoare şi redați pacientului speranța că există cercetări în domeniu, studii clinice şi o variabilitate a bolii Explicați că există tratament pentru complicațiile bolii Asigurați pacientul că vor fi luate toate măsurile necesare pentru a-l menține într-o stare cât mai bună, iar în ceea ce priveşte tratamentul decizia îi va fi respectată Asigurați-vă că pacientul va fi îngrijit în continuare şi nu va fi abandonat Informați pacientul asupra grupurilor de sprijin pentru pacienți (oferiți detalii de contact şi pliante) Informați pacientul asupra tratamentului neuroprotector (riluzol) şi asupra cercetărilor în desfăşurare Discutați oportunitatea de a participa la tratamente care sunt în cerecetare (dacă sunt disponibile) Luați în seama dorința pacientului de a mai avea şi o a doua opinie
Cum se spune	Într-o manieră emoțională: caldă, grijulie, cu empatie, respect Fiți onești, compătimitori dar nu sentimentali Dați vestea treptat, permiteți-i pacientului să înțeleagă ceea ce i se spune
Limbajul	Veți alege cu grijă cuvinte simple, însă directe; fără eufemisme sau limbaj medical

plinară îmbunătățeşte asistența medicală şi poate creşte supraviețuirea.

2. Următorii specialişti trebuie să facă parte sau să fie disponibili imediat în echipa multidisciplinară: neurolog, pneumolog, gastroenterolog, medici de recuperare medicală, consilier social, terapeut ocupațional, logoped, asistent specializat, dietetician, psiholog, dentist.
3. Vizitele clinice trebuie programate la 2-3 luni sau mai frecvent dacă este necesar, mai ales în prima jumătate a anului în care boala a fost diagnosticată şi în stadiile avansate ale bolii. Pacienții cu boală lent progresivă pot fi consultați o dată sau de două ori pe an.
4. Este important că între vizite, echipa ce asigură sprijin medical pacientului să mențină legatura periodică cu pacientul sau rudele acestuia (ex prin telefon, poştă sau poşta electronică).
5. Ideal este, că încă de la început, pacientul să fie urmărit de un singur neurolog care să lucreze în strânsă legatură cu medicul de asistență primară (medic de familie).

6. Canalele eficiente de comunicare şi coordonare între echipa multidisciplinară, echipa de asistență medicală primară, cea de îngrijire paliativă şi serviciile comunitare sunt esențiale.

4. Tratamentul neuroprotector

În prezent doar riluzolul, un presupus antagonist al eliberării de glutamat a arătat întârzierea cursului bolii în două studii de clasa I (Bensimin et al., 1994; Lacomblez et al., 1996; Cohrane review by Miller et al., 2002).

Pacienții cu stadii incipiente de boală (cu suspiciune sau posibilitate de SLA conform cu criteriile El Escorial) nu au fost incluşi. Administrarea orală de 100 mg riluzol pe zi prelungeşte supraviețuirea cu aproximativ 3 luni după 18 luni de tratament. A existat clar un efect de doză. În practica clinic, studiile retrospective de faza IV din 3 baze de date clinice arată că beneficiul asupra supraviețuirii (pe tot parcursul bolii) se poate extinde de la aproximativ 6 luni până la 20 de luni, însă aceste estimări sunt aproape sigur supuse controverselor statistice (Brooks et al., 2001; Turner et al., 2002; Traynor et al., 1003b). Acest medicament este sigur, cu câteva efecte secundare serioase. Au fost publicate ghiduri pentru monitorizare (http://www.nice.org.uk/search.aspx?search-mode=simple&ss=ALS). Deşi pacienții cu atrofie musculară spinală progresivă (AMP) sau scleroză laterală primară (SLP) nu au fost incluşi în studiile clinice cu riluzol, studiile legate de patologie şi genetica arată că unele cazuri de AMP şi SLP se încadrează în sindromul SLA (fig. 1; Andersen et al., 2003; Brugman et al., 2005). Riluzolul are efect redus în stadiile avansate ale SLA şi încă nu este clar momentul în care tratamentul trebuie oprit. O serie de noi medicamente au fost testate în SLA însă cu rezultate negative (Tabelul 5).

Indicații de practică clinică corectă

1. Pacienților cu SLA trebuie să li se recomande tratamentul cu riluzol 50 mg de două ori pe zi (Clasa IA)
2. Pacienții aflați în tratament cu riluzol necesită monitorizare regulată pentru siguranța (Clasa IA).
3. Tratamentul cu riluzol trebuie inițiat cât mai precoce după ce pacientul a fost informat de diagnostic luând în considerare beneficiile terapeutice şi potențialele probleme de siguranța (Clasa IA). Efectele terapeutice precum şi potențialele efecte secundare trebuie discutate cu pacientul şi cu cei care îi asigură îngrijirea.
4. Tratamentul cu riluzol trebuie luat în considerare la pacienții cu AMP şi SLP care au o rudă de gradul I cu SLA.
5. 5. Ca regulă general, pacienții cu AMP sporadică, SLP sporadică sau PSH, nu trebuie tratați cu riluzol.
6. Indiferent de predispoziția familială, tuturor pacienților cu boală de neuron motor simptomatică, care prezintă mutația genei SOD1 trebuie să li se recomande tratamentul cu riluzol.
7. În prezent există dovezi insuficiente pentru a recomanda tratamentul cu vitamine, testosteron, antioxidanți, coenzima Q10, gingko biloba, terapie intravenoasă cu iumnoglobuline, ciclosporină, interferoni, copaxone, ceftriaxonă, minociclină, VEGF, celule stem. (Tabelul 5)

5. Tratamentul simptomatic

Ținta tratamentului simptomatic este să îmbunătățească calitatea vieții pacienților şi a celor care îi îngrijesc. Simptomele trebuie tratate pe măsură ce ele devin evidente şi invalidante.

Sialoreea

Sialoreea (secreția excesivă de salivă) este un simptom invalidant din punct de vedere social. Aceasta rezultă din faptul că există mai degrabă o tulburare de a manevra saliva, decât o producție în exces a acesteia. Sialoreea este tratabilă, însă cele mai multe dovezi provin din studii făcute în alte boli. De obicei este folosită amitriptilina cu o eficiență rezonabilă şi cost scăzut (Forshew and Bromberg, 2003). Doze administrate per os nu mai mult de 25-50 mg de 2-3 ori pe zi sunt de obicei suficiente.

Picături de atropină pot fi administrate sublingual. Un studiu de clasa IV făcut pe 7 pacienți cu boală Parkinson au demonstrat scăderea producției de salivă (Hyson et al., 2002). În cazul pacienților cu SLA se recomandă empiric 0,26-0,75 mg de trei ori pe zi (Leigh at al., 2003).

Glycopyrrolat-ul (în forma nebulizată sau iv) s-a arătat a fi eficace în cazul pacienților cu paralizie cerebrală sau anomalii de dezvoltare într-un studiu de clasa I (Mier et al., 2000), însă nu există sudii în ceea ce priveşte pacienții cu SLA.

Tabelul 5. Rezumatul celor mai importante studii terapeutice controlate în SLA

Studii complete	– N-acetylcysteina* – Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* – Branched-chain amino acids* – Celecoxib* – Ciliary neurotrophic factor (CNTF)* (doua studii) – Creatina* (trei studii) – Ciclosporin* – Dextromethorphan* – Gabapentin* – Glial-derived neurotrophic factor (GDNF)* – Indinavir* – Interferon beta-1a* – Insulin-like growth factor (IGF-1)* – Lamotrigina* (two trials) – Iradierea limfatică* – Nimodipina* – ONO-2506* – Pentoxifillin* – Riluzol – Selegilina* – TCH-346* – Topiramat* – Verapamil* – Vitamina E* (două studii) – Xaliproden*
Studii de faza II/III în desfăşurare (vara 2005)	– Arimoclomol – Ceftriaxona – Polipeptidul IGF-1 – Minociclina
Studii de faza III ce sunt planificate sau luate în considerare	– AEOL 10150 – Celastrol – Coenzima Q10 – Copaxone – IGF-1 – viral delivery – Memantin – Inhibitori de NAALADaza – Nimesulida – Scriptaid – Sodium phenylbutyrate – Talampanel – Tamoxifen – Thalidomida – Trehalose

*Nu au fost observate beneficii terapeutice.

Hioscina (scopolamina) poate fi administrată oral sau sub formă de plasturi transdermici. Două studii de clasa IV (Talmi et al., 1989,1990) au arătat reducerea fluxului salivar cu scopolamină transdermic (1,5 mg la 3 zile), iar pacienții cu scurgere de salivă excesivă pot necesita doi plasturi transdermici.

Benztropina a demonstrat într-un studiu de clasa I la pacienții cu tulburări de dezvoltare o scădere a scurgerii salivei de până la 70% (Camp-Bruno et al., 1989).

O alternativă la medicația anticolinergică o reprezintă toxina botulinică: într-un studiu de clasa IV

la pacienții cu SLA, Giess şi colab., 2000 au arătat reducerea sialoreei prin injectarea toxinei botulinice de tip A la nivelul glandelor salivare. Efectul acesteia a scăzut în câteva luni şi a fost necesară administrarea repetată. Studii cu rezultate similare au fost făcute şi în cazul pacienților cu alte boli neurologice (Porta et al., 2001; Dogu et al., 2004) însă au fost raportate efecte secundare serioase (Tan et al., 2001, Winterholler et al., 2001). Nu există studii în ceea ce priveşte utilizarea toxinei botulinice de tip B.

O altă alternativă o reprezintă intervențiile radiologice. Trei studii de clasa IV la pacienții cu SLA au arătat rezultate satisfacătoare în tratamentul scurgerii de salivă prin iradierea externă a glandei parotide precum şi submandibulare (Andersen et al., 2001; Harriman et al., 2001; Stalpers and Moser, 2002). Doze mici de radiații paliative într-o singură şedință de 7-8 Gy pe glanda parotidă este o procedură rapidă, simplă, sigură şi necostisitoare pentru a reduce scurgerea de saliva la pacienții cu SLA.

Intervențiile chirurgicale cum ar fi nervectomia transtimpanică, ligaturarea ductelor parotide şi relocarea şi excizia glandei submandibulare au avut rezultate satisfacatoare la copii cu exces de salivă (Burton, 1991; Hockstein et al., 2004). Studii de caz sugerează o eficacitate mai mică la pacienții cu SLA cu secreție crescută de mucus gros şi efecte secundare cum ar fi dislocarea mandibulei şi inflamația articulatiei (Janzen et al., 1988; Winterholler et al., 2001).

Indicații de practică clinică corectă

1. Tratamentul sialoreei în SLA se va face cu hioscina oral sau transdermic, picături de atropină, gycopyrrolat sau amitriptilină.
2. Pacienților li se va asigura un dispozitiv mecanic portabil de sucțiune.
3. Injectarea toxinei botulinice la nivelul glandei parotide poate fi încercată, însă nu există date suficiente pentru siguranța şi eficacitatea acesteia pe termen lung şi este încă considerată o manevra experimentală.
4. Iradierea glandelor salivare poate fi încercată atunci când eşuează tratamentul farmacologic.
5. Intervențiile chirurgicale nu sunt recomandate.

Secrețiile bronşice

Curățarea secrețiilor trenante poate fi dificilă pentru pacientul cu insuficiență respiratorie determinând o mare suferință pentru pacient. Mucoasa cavității nazale, laringelui, traheei, căile aeriene bronhice şi plămânul contribuie la existența unui flux constant de fluide seroase şi în special mucoase. Stimularea receptorilor colinergici produce secrții fine seroase în timp ce stimularea receptorilor beta-adrenergici produce secrții groase, bogate în mucus şi proteine. Un dispozitiv portabil de sucțiune al secrețiilor este foarte folositor pentru a îndeparta secrețiile din căile aeriene superioare (si excesul de saliva de la nivelul cavității bucale). Însă îndepărtarea secrețiilor din căile aeriene inferioare este greu de îndeplinit. Tratamentul cu mucolitice cum ar fi guaifenesina sau N-acetilcisteina, un antagonist al receptorilor beta (cum ar fi metoprololul sau propranololul) şi/sau un bronhodilatator precum ipatropiumul şi/sau teofilina sau chiar furosemidul poate fi de valoare însă nu există studii controlate în SLA (Newall et al., 1996). Dispozitivele mecanice de asistare a tusei (insuflator/exuflator) comparativ cu măştile faciale, au fost foarte eficiente la pacienții cu SLA, în studii necontrolate (Hanayama et al., 1997; Sancho et al., 2004).

Indicații de practică clinică corectă

1. Învățați pacientul şi pe cei care îl îngrijesc tehnica asistării mişcărilor expiratorii folosind un manual de asistență a actului de tuse (poate fi făcut şi de un terapeut).
2. Asigurați-i pacientului un dispozitiv portabil de sucțiune a secrețiilor precum şi un umidificator de cameră.
3. Luați în considerare folosirea unui agent mucolitic precum N-acetilcisteina 200-400 mg de două ori pe zi.
4. Dacă aceste măsuri nu sunt suficiente, încercați cu un nebulizator cu soluție salină şi antagonist de beta receptor şi/sau cu bronhodilatator anticolinergic şi/sau mucolitic şi/sau furosemid în combinatie.
5. Folosirea unui insulator/exuflator mecanic poate fi folositor mai ales în cazul în care există o infecție acută de căi aeriene.
6. Miotomia cricofaringiană poate fi de ajutor în cazuri rare în care există episoade frecvente de spasme cricofaringiene şi secrții bronşice severe.

Labilitatea emoțională pseudobulbară

Semnele pseudobulbare cum ar fi plânsul patologic, râsul sau căscatul pot invalida pacientul din

punct de vedere social. Labilitatea emoțională apare în cel puțin 50% dintre pacienții cu SLA şi poate apărea la acei pacienți care nu prezintă simptome motorii bulbare (Gallagher,1989). Ocazional izbucnirile emoționale sunt mult mai supărătoare pentru rude şi personalul de îngrijire decât pentru pacient şi tratamentul poate să nu fie necesar. Un studiu randomizat, controlat pentru o combinație de dextrometorphan şi quinidina a arătat că aceasta este eficientă în îmbunătățirea labilității emoționale şi a calității vieții (Brooks et al., 2004). Efectele secundare au apărut la 89% dintre pacienți şi 24% dintre pacienți au urmat tratamentul intermitent pe parcursul studiului cu durată de 4 saptămâni.

Fluvoxamina (Iannaccone and Ferini-Strambi, 1996), amitriptilina, citalopramul şi chiar dopamina şi litiul au fost testate, cu efecte satisfăcătoare în alte boli neurologice (Schiffer et al., 1985; Andersen et al., 1993). Se pare că nu există un avantaj pentru un anume tratament aşa că trebuie luată în considerare tolerabilitatea, siguranța şi costul.

Indicații de practică clinică corectă

1. Informați pacientul şi rudele acestuia despre faptul că labilitatea emoțională nu este un semn al tulburării dispoziției ci este datorată unei leziuni organice la nivelul creierului (Poeck, 1996).
2. Va fi tratată numai labilitatea emoțională supărătoare. Dacă tratamentul este considerat necesar este suficientă administrarea unui antidepresiv precum amitriptilina, fluvoxamina sau citalopram.
3. O combinație de dextrometorphan şi chinidina s-a aratat a fi eficientă într-un studiu de clasa IA, dar trebuie acumulată experiență asupra efectelor pe termen lung şi tolerabilitate.

Crampele

Crampele pot fi un simptom precoce şi supărător în SLA, în special înainte că pacientul să adoarmă. Studiile de clasa I cu chinină sulfat şi vitamina E (Connolly et al., 1992; Dener et al., 2002) la pacienții cu crampe la nivelul membrelor inferioare, dar fără SLA, au arătat un efect pozitiv al chininei. În mod empiric masajul, exercițiul fizic (efectuat seara), hidroterapia, Mg 2+, carbamazepina, diazepamul, fenitoinul, verapamilul, gabapentinul pot diminua crampele musculare.

Indicații de practică clinică corectă

1. Crampele din SLA vor fi tratate cu fizioterapie, exercițiu fizic şi/sau hidroterapie
2. Dacă este necesar crampele din SLA vor fi tratate cu chinina sulfat.
3. Mg2+, carbamazepina, fenitoinul, verapamilul, gabapentinul reprezintă o alternativă.

Spasticitatea

Spasticitatea poate fi un simptom incomfortabil la pacienții cu SLA. Terapia fizică este vitală şi ajută la reducerea spasticității conform studiilor de clasa II B (Drory et al., 2001). Alte modalități precum hidroterapia, căldura, frigul, ultrasunetele, stimularea electrică şi în cazuri rare chirurgia, pot fi folosite deşi nu exista studii controlate în ceea ce priveşte folosirea acestor metode în SLA. Într-un studiu de clasa III în care au fost înrolați 20 de pacienți cu leziuni la nivelul măduvei spinale cervicale, folosirea hidroterapiei în bazine încălzite, de trei ori pe săptămână a determinat o scădere semnificativă a severității spasticității şi o reducere a dozei zilnice de baclofen (Kesiktas et al., 2004). Crioterapia mușchilor faciali a redus spasticitatea şi a facilitat îngrijirea dentară în cazul a 24 de pacienți cu paralizie cerebrală (dos Santos and Oliveira, 2004). Într-un studiu mic, baclofenul administrat oral (până la 80 mg zilnic) a arătat un efect nesemnificativ în cazul spasticității din SLA (Norris et al., 1979).

Baclofenul administrat intratecal în cazul a doi pacienți cu SLA ce prezentau spasticitate refractară la tratament a fost mult mai eficient decât administrat oral şi a îmbunatățit cu mult calitatea vieții pacientului (Marquardt and Seifer, 2002). Alte tratamente nu au fost testate oficial în SLA, dar în practica clinică gabapentinul (900-2400 mg/zi), tizanidina (6-24 mg/zi), memantina (10-60 mg/zi), dantrolenul (25-100 mg/zi) şi diazepamul (10-30 mg/zi) au fost folosite având şi rezultate.

În studii de caz toxina botulinică de tip A a fost folosită cu succes în tratamentul trismusului şi al stridorului (Winterholler et al., 2002).

Indicații de practică clinică corectă

1. Terapia fizică trebuie să fie disponibilă în mod regulat în cazurile în care există spasticitate semnificativă.

2. Hidroterapia cu exerciţii în bazine încălzite cu apă caldă până la 32-34 grade şi crioterapia trebuie luate în considerare.
3. Se poate încerca medicaţie antispastică precum baclofenul şi tiazinidina.

Depresia, anxietatea şi insomnia

Depresia precum şi insomnia apar frecvent în toate stadiile bolii la pacienţii cu SLA (Dengler,1999). Anxietatea poate deveni marcată când apare insuficienţa respiratorie. Cele 4 antidepresive cel mai frecvent folosite în SLA sunt amitriptilina, sertralina, fluoxetina şi paroxetina. Amitriptilina are cel mai bun efect terapeutic şi cele mai mici costuri. Pentru insomnie în cazul pacienţilor cu SLA cele mai folosite sunt amitriptilina şi zolpidemul (Foreshew and Bromberg, 2003). Nu există studii sistematice în ceea ce priveşte anxioliticele în SLA, dar diazepamul oral şi lorazepamul sublingual sunt folositoare.

Indicaţii de practică clinică corectă

1. Tratamentul depresiei în SLA se va face cu un antidepresiv adecvat, ex. Amitriptilină sau un SSRI.
2. Tratamentul insomniei se va face cu amitriptilină sau un hipnotic adecvat (ex. zolpidem, difenhidramina).
3. Tratamentul anxietaţii se va face cu bupropion sau benzodiazepine cum ar fi diazepamul tablete sau supozitoare, temesta tablete de 0,5 mg de 2-3 ori pe zi sau lorazepam sublingual.

Durerea

Durerea apare frecvent în SLA. Unele forme familiale SLA includ durere de tip neuropatic. Nu există tratament specific şi trebuie urmate principiile acceptate. Pot fi folosite opioidele în conformitate cu ghidurile WHO-1990, atunci când medicaţia non-narcotică eşuează (Miller,2001). Tratamentul se începe cu analgezice simple cum ar fi paracetamolul, urmat de opioide simple precum tramadolul, apoi opioide puternice precum morfina sau ketobemidon. Folosirea opioidelor poate fi adecvată când non-narcoticele eşuează şi are avantajul că diminuă dispneea şi anxietatea, însă constipaţia poate deveni o problemă.

Indicaţii de practică clinică corectă

Tratati durerea din SLA conform ghidurilor acceptate.

Tromboza venoasă

Pacienţii cu paralizii ale membrelor inferioare au un risc crescut de a face tromboza venoasă.

Indicaţii de practică clinică corectă

Pot fi folosite fizioterapia, ridicarea membrelor, şosetele compresive. Nu este recomandat tratamentul profilactic cu anticoagulante.

6. Testarea genetică şi consilierea

În populaţii diferite frecvenţa formei familiale de SLA este raportată că fiind de 5-10% din toate cazurile de SLA (Tabelul 6) dar poate fi subestimată dintr-o serie de motive (Tabel S2). În prezent au fost decoperite că fiind implicate în apariţia SLA (Fig. 1 şi 2), mutaţiile genei SOD1, VAPB, SETX şi ALSIN. În prezent mutaţiile la nivelul ultimelor trei gene menţionate sunt foarte rare şi analizarea acestora se face în scopuri pur ştiinţifice.

Începând cu anul 1993 s-au descoperit 119 mutaţii ale genei SOD1 cu 5 modalităţi de transmitere (Fig. 2; http://www.ALSOD.org; Andersen et al., 2003). Cea mai frecventă mutaţie este D90A care în cele mai multe ţări este cu transmisie recesivă, cu un fenotip cu caracter lent progresiv (Andersen et al., 1996). 12 până la 23% dintre formele familiale de SLA şi 2-7% dintre formele sporadice de SLA prezintă o mutaţie SOD1 (Tabel 7). Trebuie subliniat faptul că penetranţa diminuată a bolii nu este rară şi că mutaţia SOD1 poate fi găsită şi în cazurile aparent sporadice de SLA (Tabelul S3 şi S4; Jones et al., 1995). Un test diagnostic la ADN-SOD1 grăbeşte procesul de diagnostic şi poate fi de ajutor pacienţilor cu caracteristici atipice (Andersen et al., 2003) precum şi pentru furnizarea unor informaţii despre prognosticul bolii (Tabelul S5 şi S6; Andersen et al., 1996). Testarea genetică pre-simptomatica (predictivă) trebuie făcută numai rudelor de sânge de gradul I ale pacienţilor ce prezintă mutaţia genei SOD1, testarea fiind făcută strict voluntarilor. Sunt necesar precauţii suplimentare în cazul formei familiale de SLA unde mutaţia este asociată cu o penetranţă scăzută a bolii (Tabel S3) sau cu un prognostic variabil (Tabel S5), înainte de a efectua testarea presimptomatică.

Tabelul 6. Frecvența formei familiale de SLA în câteva studii epidemiologice

Zona de studiu	% formă familială de SLA	n	Anul	Bibliografie
Germania	13,5	251	1959	Haberlandt (1959)
Finlanda centrală	11.6	36	1983	Murros and Fogelholm (1983)
SUA	9.5	1200	1995	Haverkamp et al. (1995)
Belgia	8.6	140	2000	Thijs et al. (2000)
Nova Scoția, Canada	5.8	52	1974	Murray et al. (1974)
Wärmland, Suedia	5.6	89	1984	Gunnarsson and Palm (1984)
Anglia	5.0	580	1988	Li et al. (1988)
SUA	4.9	668	1978	Rosen (1978)
Suedia de nord	4.7	128	1983	Forsgren et al. (1983)
Sardinia, Italia	4.4	182	1983	Giagheddu et al. (1983)
Jutland, Danemarca	2.7	186	1989	Højer-Pedersen et al. (1989)
Hong Kong	1.2	84	1996	Fong et al. (1996)
Finlanda	0.8	255	1977	Jokelainen (1977)

Tabelul 7. Frecvența mutațiilor genei CuZn-SOD (SOD1) în SLA

În formele sporadice de SLA
- 7.3% (3/41) în Italia (Corrado L. et al., personal communication June 2005)
- 7% (4/56) în Scotia (Jones et al., 1995)
- 6% (3/48) în Italia (Gellera, 2001)
- 4% (14/355) în Scandinavia (Andersen et al., 1997)
- 3% (5/175) în UK (Shaw et al., 1998)
- 3% (5/155) în Anglia (Jackson et al., 1997)
- 1.2% (1/87) în Spania (Garcia-Redondo et al., 2002)
- 0% (0/225) în Italia (Battistini et al., 2005)

În formele familiale de SLA
- 23.5% (12/51) în Scandinavia (Andersen et al., 1997)
- 23.5% (68/290) în SUA (Cudkowicz et al., 1997)
- 21% (8/38) în UK (Shaw et al., 1998)
- 19.7% (14/71) în UK (Orrell et al., 1997)
- 18% (2/11) în Spania (Garcia-Redondo et al., 2002)
- 18% (7/39) în Italia (Battistini et al., 2005)
- 14.3% (10/70) în Francta (Boukaftane et al., 1998)
- 12% (9/75) în Germania (Niemann et al., 2004)

Fară clasificarea dispoziției ereditare:7,2% (148/2045) în America de Nord (Andersen et al., 2003)

Indicații de practică clinică corectă

1. Analiza clinică a ADN pentru mutația genei SOD 1 trebuie efectuată în cazurile în care există istoric clar de SLA sau în cazurile sporadice de SLA cu fenotipul caracteristic al mutației D90A
2. Analiza clinică a ADN pentru mutația genei SOD1 nu trebuie efectuată în cazurile de SLA sporadică cu un fenotip clasic tipic.
3. Înainte de recoltarea sângelui pentru analiza ADN, pacientul trebuie să primească consiliere genetică. Acordați pacientului timp pentru a lua în considerare toate oportunitățile. Analiza ADN nu trebuie facută fără consimțământul pacientului.
4. Testarea genetică pre-simtomatică trebuie efectuată la rudele adulte de sânge de gradul I ale pacienților cu o mutație a genei SOD1 cunoscută. Testarea trebuie făcută numai pe baza voluntariatului (Tabelul S7).
5. Rezultatul analizei ADN efectuate asupra pacienților şi a rudelor acestora că parte a unui proiect de cercetare nu trebuie folosite în practică clinică sau relatate unei rude neafectate. De asemenea rezultatele trebuie ținute într-un dosar separat, nu în fişa medicală a pacientului.

7. Ventilația non-invazivă şi invazivă la pacienții cu SLA.

Insuficiența respiratorie la pacienții cu SLA este determinată în principal de paralizia musculaturii respiratorii sau bulbare şi poate fi agravată de aspirație şi bronho-pneumonie (Howard and Orrell, 2002). Unii pacienți se prezintă cu paralizie toracică şi insuficiență respiratorie (Tabel 8). Capacitatea vitală (CV) este unul dintre testele cele mai larg disponibile pentru evaluarea funcției muşchilor respiratori şi trebuie măsurată regulat în paralel cu evaluarea simptomelor sugestive pentru insuficiența respiratorie (Leigh et al., 2003). Presiunea de aspirație nazală (PAN) poate fi un predictor mult

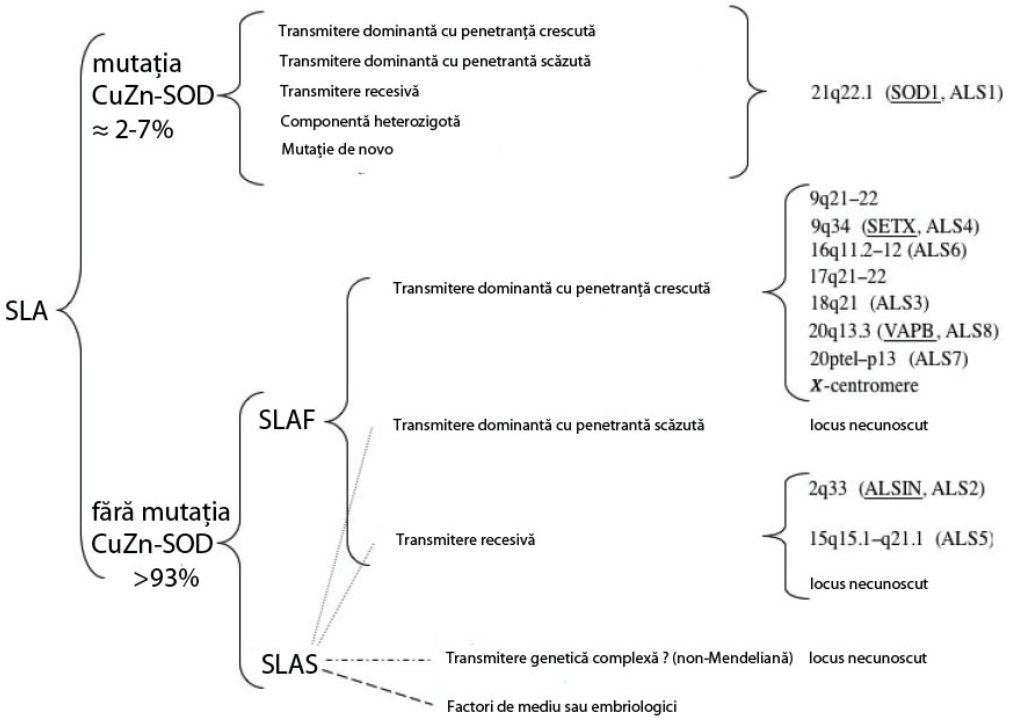


Fig. 2 Diferite tipuri de transmitere genetică în SLA. *Este important de ştiut că în multe familii cu SLA există o transmitere cu penetranță scăzută a bolii. Unele cazuri diagnosticate că SLAS sunt de fapt forme de SLAF cu penetranță foarte scăzută, transmitere recesivă sau transmitere oligogenică prin modalități complexe care nu sunt pe deplin înțelese. CuZn-SOD=cupru-zinc-superoxiddismutază.*

mai precis al insuficienței respiratorii decât CV, dar nici CV nici PAN nu sunt factori de predicție sensibili pentru insuficiența respiratorie cu implicare bulbară severă (Lyall et al., 2001). Oximetria nocturnă poate identifica hipoventilația pe parcursul nopții şi se poate monitoriza şi la domiciliu. Anomaliile la nivelul schimburilor gazoase sanguine (creşterea PCO2) sunt în general depistate în stadiu avansat. Ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă (VNIPP) şi ventilația mecanică invazivă prin traheostoma (VT) sunt folosite pentru a uşura simptomele resiratorii, a îmbunătăți calitatea vieții şi a prelungi supraviețuirea. Nu există dovezi clare în ceea ce priveşte momentul sau criteriile de folosire a VNIPP sau VT la pacienții cu SLA (Tabelul 9). Folosirea ventilației mecanice variază de la o țară la alta în funcție de diferențele culturale şi etnice (Miller et al 1999., Bourke and Gibson., 2004). Posibilitatea de a alege ventilația depinde de simptomele legate de hipoventilație şi simptomele date de obstrucția căilor aeriene superioare, secrețiile bronşice şi de factori precum disponibilitatea, costul sau preferința pacientului.

VNIPP a devenit terapia inițială preferată pentru a uşura simptomatologia respiratorie la pacienții cu SLA înaintea VT (Miller et al., 1999; Annane et al., 2000; Leigh et al.,2003; Bourke and Gibson 2004). Este de obicei folosită inițial pentru suport nocturn intermitent pentru a diminua simptomele hipoventilatiei nocturne (Tabelul 8).

Studii observaționale sugerează că VNIPP îmbunătățeşte supraviețuirea şi calitatea vieții (Bourke et al., 2003). Management-ul secrețiilor este un factor major în succesul VNIPP (Leigh et al., 2003, vezi secțiunea secrețiile bronşice). Pe măsură ce scade forța musculaturii respiratorii VNIPP devine de obicei necesară şi pe parcursul zilei şi pacienții pot deveni dependenți de ventilația continuă. Pacienții ce nu pot folosi VNIPP ar trebui informați de faza terminală a bolii în care pot folosi VT, de

azile şi de îngrijirea paliativă. Pacienţii cu pareză flască a musculaturii faciale pot avea dificultăţi în folosirea VNIPP, însă această metodă trebuie propusă pacienţilor cu pareză bulbară de tip central şi cu atrofii uşoare.

VT poate fi propusă atunci când tratamentul cu VNIPP nu mai este eficient datorită progresiei bolii sau când pacientul nu poate coopera pentru VNIPP din cauza pierderii tonusului bulbar şi a dificultăţii de a evacua secreţiile (Fig. 3; Miller et al.,1999). VT poate prelungi supravieţuirea cu mulţi ani şi poate fi convenabilă pentru unii pacienţi şi pentru cei care oferă asistenţă medicală şi în aceste cazuri, poate îmbunătăţi calitatea vieţii pacienţilor, deşi unii pacienţi devin incapabili de a comunica, într-un status de 'locked-in' (Leigh et al., 2003). Totuşi, VT la domiciliu este costisitoare şi are un impact semnificativ emoţional şi social asupra pacienţilor şi a însoţitorilor (Cazzolli and Oppenheimer, 1996., Miller et al., 1999). Avantajele şi inconvenientele sunt sintetizate în tabelul 10. O problemă dificilă este oprirea suportului ventilator. Dimorfina administrată parenteral, o benzodiazepină şi un antiemetic trebuie folosite când pacientul decide îndepărtarea suportului ventilator (Miller et al., 1999). Pentru tratamentul simptomatic al dispneei, cu opioide şi/sau oxigen, există evidenţe de clasa IA în cazul cancerului sau bolii pulmonare obstructive cronice (Jennings et al., 2002; Bruera et al., 2003) însă nu există studii controlate în cazul SLA.

Indicaţii de practică clinică corectă

1. Simptomele şi semnele de insuficienţă respiratorie (inclusiv simptomele de hipoventilaţie nocturnă) trebuie verificate la fiecare vizită la medic.
2. CV este cel mai disponibil şi practic test pentru monitorizarea funcţiei respiratorii. Dacă este posibil CV trebuie măsurată în decubit, în şezut şi în ortostatism.
3. PAN poate fi folosită pentru monitorizarea forţei musculaturii respiratorii, mai ales în cazul pacienţilor cu afectare bulbară care nu pot efectua cu acurateţe CV.
4. Oximetria nocturnă, disponibilă la domiciliu este recomandată pacienţilor cu simptome de hipoventilaţie nocturnă.
5. Semnele şi simptomele de insuficienţă respiratorie trebuie să determine iniţierea discuţiilor despre toate posibilităţile de tratament cum ar fi VNIPP, VT şi despre faza terminală a bolii. Discuţiile începute într-un stadiu precoce al bolii permit o mai bună planificare a intervenţiilor terapeutice. Pacientul trebuie informat asupra caracterului temporar al VNIPP (care

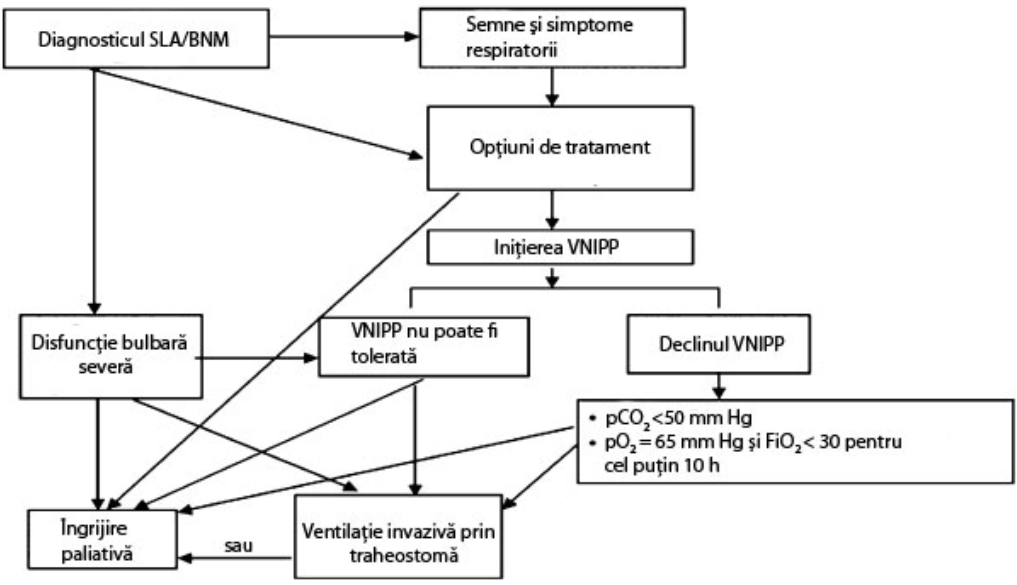


Figura 3. Managementul tulburărilor respiratorii în SLA.

este în principal direcționat spre îmbunătățirea calității vieții decât spre prelungirea supraviețuirii (contrar cu VT). Asigurarea asistenței medicale trebuie adaptată la necesitățile pacientului, în continuă schimbare pe parcursul bolii.

6. VNIPP trebuie luată în considerare înaintea VT la pacienții cu insuficiență respiratorie.
7. VT poate să prelungească supraviețuirea cu mai multe luni şi poate să îmbunătățească calitatea vieții pacientului, dar are un impact major asupra însoțitorilor, şi va fi luată în considerare numai după discutarea cu pacientul şi însoțitorii acestuia a argumentelor pro şi contra.
8. VT neplanificată (de urgență) trebuie evitată până la discutarea în prealabil a problemelor ce țin de ultima fază a bolii şi de îngrijirea paliativă.
9. Oxigenoterapia trebuie evitată deoarece poate exacerba retenția de CO2 şi uscăciunea gurii.
10. Tratamentul medicamentos al dispneei intermitente:
    – în cazul episoadelor scurte: calmarea anxietății, tratament cu lorazepam 0,5-2,5 mg sublingual
    – în cazul episoadelor lungi de dispnee (>30 minute): se va administra morfină.
11. Tratamentul medical al dispneei cronice: se începe cu morfina 2,5 mg administrată oral de 4-6 ori pe zi. În cazul dispneei severe se va administra morfina subcutan sau intravenos. Se începe cu 0,5 mg/h şi se titrează.

Tabelul 8. Semne şi simptome de insuficiență respiratorie la pacienții cu SLA

Simptome	Semne
Dispnee la încercarea de a vorbi	Tahipnee
Ortopneea	Folosirea musculaturii respiratorii auxiliare
Trezirile nocturne frecvente	Mişcări paroxistice ale abdomenului
Somnolența diurnă excesivă	Scăderea mişcărilor toracice
Fatigabilitate diurnă	Tuse uşoară
Dificultatea de a elimina secrețiile	Transpirație
Cefalee la trezire	Tahicardie
Nicturie	Scădere în greutate
Depresie	Confuzie, halucinații, amețeală
Apetit scăzut	Edem papilar (rar)
Scăderea capacității de concentrare şi/sau a memoriei	Sincopa
	Uscăciunea gurii

Tabelul 9. Criteriile propuse pentru VNIPP (modificate după Leigh et al., 2003)

1. Simptome legate de epuizarea musculaturii respiratorii, cel puțin unul dintre următoarele:
A Dispnee
B Ortopnee
C Tulburări de somn ce nu apar din cauza durerii
D Cefalee în cursul dimineții
E Scăderea capacității de concentrare
F Pierderea apetitului
G Somnolența diurnă excesivă (ESS>9)
2. Semne şi simptome de epuizare a musculaturii respiratorii (CV forțată<80% sau SNP<40 cm H_2O)
3. Existența a uneia dintre următoarele:
A Desaturare nocturnă semnificativă evidențiată prin oximetrie nocturnă, sau
B Gazele sanguine în cursul dimineții pCO2>6,5 Kpa

Tabelul 10. Avantajele şi dezavantajele ventilației invazive prin traheostoma

1. Avantaje
Previne aspirația
Interfață ventilator-pacient mai sigură
Capacitatea de a asigura presiuni mai mari de ventilație
2. Dezavantaje
Generează mai multe secrații
Tulburări de deglutiție
Creşte posibilitatea de aspirație
Risc crescut de infecții
Fistula traheoesofagiană
Stenoza traheală şi traheomalacie
Costurile
Asistenta medicală pe 24 ore

8. Nutriția enterală la pacienții cu SLA

Management-ul inițial al disfagiei la pacienții cu SLA presupune consiliere asupra dietei, modificarea consistenței alimentelor şi lichidelor (amestecarea alimentelor, adăugarea de agenți care diminuă consistența lichidelor), prescrierea suplimentelor alimentare bogate în proteine şi calorii precum şi educarea pacientului şi a celor care îi oferă îngrijire în ceea ce priveşte tehnicile de înghițire şi hrănire, cum ar fi înghițitul supraglotic şi modificările posturale (Miller et al., 1999; Desport et al., 2000; Heffernan et al., 2004). Flectarea gâtului înainte şi înghițitul în acest timp pentru a proteja căile aeriene (manevra de ascundere a bărbiei) poate fi folositoare. Unii pacienți care au dificultăți la înghițirea apei plate pot folosi apa carbogazoasă sau lichide reci sau calde. În mod empiric, acesta este în mod particular cazul pacienților cu disfagie spastică.

Aportul suficient de lichide este de asemenea important pentru a îmbunătăți exprimarea, pentru a menține o igiena orală corespunzătoare şi pentru a reduce riscul de constipație. Pe masură ce disfagia progresează aceste măsuri devin ineficiente şi este necesară introducerea unui tub pentru hrănire.

Trei proceduri preîntâmpină necesitatea pentru intervenții chirurgicale majore şi anestezie generală: gastrostoma endoscopică percutană (GEP), gastrostoma radiologică percutană (GRP sau GIR, gastrostoma introdusă radiologic) şi sonda nazo-gastrică. GEP este procedura standard pentru nutriție enterală în SLA şi este disponibilă la scara largă (Despot et al., 2000; Heffernan et al., 2004). Procedura necesită sedare uşoară şi este, din această cauză, primejdioasă la pacienții cu disfuncție respiratorie şi/sau într-un stadiu avansat al bolii (Miller et al., 1999; Despot et al., 2000; Heffernan., 2004). Ventilația non-invazivă pe parcursul procedurii PEG poate fi convenabilă în cazul pacienților cu SLA, care prezintă şi tulburare respiratorie (Heffernan et al., 2004). Momentul în care se practică GEP, este în principal bazat pe simptomatologie, statusul nutrițional şi funcția respiratorie (Miller et al 1999; Heffernan et al., 2004). Pentru a minimaliza riscurile, datele existente sugerează că GEP trebuie să fie efectuată înainte că CV să scadă sub 50% din valoarea prezisă (Mathus-Vliegen et al., 1994).

GRP este o alternativă nouă la GEP la pacienți cu SLA (Chio et al., 2004b; Heffernan et al., 2004; Shaw et al., 2004). Un avantaj major al GRP este acela că nu necesită sedare astfel fiind mult mai potrivită la pacienți cu tulburare respiratorie sau aflați într-o stare alterată. Rata de suces al procedurii este mai mare decât în cazul GEP (Thoron et al., 2002; Chio et al., 2004B). Însă aceasta procedură, nu este disponibilă la scară largă şi este mai puțin documentată decât GEP.

Introducerea SNG este o procedură minoră şi non-invazivă care poate fi efectuată în cazul tuturor pacienților cu SLA însă prezintă numeroase dezavantaje care îi limitează uzul (Scott and Austin,1994; Heffernan et al.,2004). Prezenta SNG duce la creşterea secrețiilor orofaringiene şi este asociată cu disconfort nazofaringian, durere şi chiar ulcerație.

Indicții de practică clinică corectă

1. Disfuncția bulbară şi statusul nutrițional, sau cel puțin greutatea corporală trebuie verificate la fiecare vizită.
2. Pacientul şi soțul/soția acestuia trebuie îndrumați către un dietetician îndată ce a apărut disfagia. Un terapeut specializat poate sfătui pacientul în ceea ce priveşte tehnicile de înghițire.
3. Momentul potrivit pentru GEP/GRP depinde de o abordare individuală luându-se în considerare simptomatologia bulbară, malnutriția (scadere în greutate mai mult de 10%), funcția respiratorie şi starea generală a pacientului. Totuşi intervenția precoce este recomandată.
4. Când GEP este recomandată, pacientul şi însoțitorii acestuia trebuie informați despre: (i) beneficiile şi riscurile procedurii; (ii) faptul că se va hrăni pe cale bucală atâta timp cât este posibil; (iii) faptul că GEP efectuată în stadii avansate ale bolii poate creşte riscul procedurii.
5. Gastrostoma radiologică percutană (GRP;GIR) este o alternativă corespunzatoare la GEP. Aceasta procedură poate fi folosită că alternativă la GEP în cazul în care aceasta este primejdioasă.
6. Tuburile cu diametrul relativ mare (Ex.18-22 Charriere) sunt recomandate atât în cazul GEP cât şi în cazul GRP pentru a preveni obstrucția tubului.
7. Tratamentul profilactic cu antibiotice în ziua intervenției poate reduce riscul de infecție.
8. SNG poate fi folosită pentru alimentația pe termen scurt când GRP sau GEP nu sunt adecvate.

9. Comunicarea în cazul pacienților cu SLA.

Cele mai mari dificultăți în comunicare la pacienții cu SLA sunt rezultatul dizartriei progresive, limbajul ramânând intact însă uneori pot apare şi tulburări de limbaj mai ales la pacienții cu tulburare cognitivă de tip frontal. Aceasta debutează cu scăderea fluenței verbale, în cazuri rare ducând la mutism, scăderea abilității de a silabisi, dificultate în găsirea cuvintelor şi înțelegerea unor construcții lexicale complexe (Bak and Hoges, 2004). În cazul altor pacienți aceste deficiențe sunt subtile şi apar numai în cazul testărilor formale (Cobble,1998). Tulburarea de limbaj poate avea efecte dăunătoare asupra calității vieții pacientului şi asupra celor din jur şi poate face managementul clinic al pacientului, dificil (Cobble 1998; Murphy, 2004).

Limbajul trebuie evaluat periodic de un logoped. Scopul managementu-lui tulburărilor de comunicare la pacienți cu SLA este să optimizeze eficacitatea comunicării pentru cât mai mult timp şi să se concentreze nu numai asupra pacientului ci şi asupra comunicării personale de la partener la partener.

Când dizartria progresează utilizarea unui sistem de comunicare alternativă este necesară.

Tratamentele de protezare (ridcarea palatului şi/sau augmentarea palatină cu proteza) pot fi folositoare în reducerea vocii nazonate şi îmbunătățirea articulării. Pentru pacienții ventilați, dispozitivele de comunicare de înaltă tehnologie sunt folositoare.

Interfețele computer-creier, metodele EEG & EP (SCP) prin dispozitive de traducere pot fi folosite că noi modalități de comunicare.

Indicații de practică clinică corectă

1. Este recomandată evaluarea periodică (la fiecare 3-6 luni) a comunicării de către un logoped.
2. Folosirea unor sisteme de comunicare potrivite (începând de la tabele cu cifre şi cuvinte, până la sintetizatorii computerizați) trebuie să fie asigurată.

10. Îngrijirea paliativă şi în stadiul terminal

Abordarea îngrijirii paliative trebuie înglobată într-un plan de asistență medicală pentru pacient şi cei din jur, încă de la momentul diagnosticului (Borasio etal., 2001b; recomandare de clasa III). Îndrumarea precoce a pacientului spre o echipă specializată în asistență medicală paliativă este de obicei adecvată. Îngrijirea paliativă în comunitate sau prin intermediul unităților specializate poate continua într-un parteneriat cu asistența medicală multidisciplinară neurologică. Scopul asistenței paliative este să crească calitatea vieții pacientului şi a familiei acestuia prin ameliorarea simptomatologiei, precum şi de a asigura suportul emoțional, psihologic şi spiritual dacă este necesar, îndepărtând obstacolele către un sfârşit liniştit şi sprijinind familia îndurerată (Oliver et al., 2000). Alte aspecte ale asistenței medicale în stadiul terminal al bolii au fost dezbătute în sectiunile 5,7,8 şi 9.

Indicații de practică clinică corectă

1. Oricând este posibil, oferiți pacientului informații despre îngrijirea paliativă şi îndrumați-l pe parcursul bolii către o echipă specializată în domeniu.
2. Deschideți discuția despre deciziile din stadiul terminal al bolii de fiecare dată când pacientul doreşte acest lucru
3. Discutați opțiunile în ceea ce priveşte suportul respirator şi problemele ce apar în stadiul terminal al bolii, în cazul în care pacientul a prezentat dispnee, alte simptome de hipoventilație (Tabelul 8) sau CV forțată <50%.
4. Informați pacientul asupra situației legale şi a deciziilor ce trebuie luate precum şi despre numirea unui împuternicit.
5. Rediscutați cu pacientul despre modalitățile de menținere în viață la fiecare 6 luni.
6. Indrumarea precoce a pacientului către unități specializate în îngrijirea pacientului sau către echipe specializate în îngrijiri la domiciliu, înainte de stadiul terminal al SLA.
7. Luați în considerare importanța problemelor spirituale în ceea ce priveşte calitatea vieții şi opțiunile de tratament.
8. Pentru tratamentul simptomatic al dispneei şi/sau durerii rezistente folosiți opioizi sau combinații ale acestora cu benzodiazepine dacă pacientul prezintă şi anxietate. Titrarea dozelor în pofida simptomatologiei clinice, nu va avea aproape niciodată că rezultat depresie respiratorie amenințătoare de viață (Sykes and Thorns, 2003, recomandare de clasa IA).
9. Pentru tratarea oboselii şi confuziei datorate hipercapniei din stadiile terminale, pot fi

folosite neuroleptice (clorpromazina 12,5 mg la 4-12 ore po, iv, ir).

10. Se va folosi oxigenoterapie doar dacă este prezenta hipoxia.

Evoluția ulterioară

Fiind un sindrom cu incidență scăzută și supraviețuire scurtă, cele mai multe recomandări sunt inicații de practică clinică corectă bazate pe consensul experților în domeniu. Sunt de preferat studiile clinice randomizate dublu-orb și acestea sunt necesare urgent pentru a îmbunătăți managementul SLA.

Recomandări de cercetare

1. Sunt necesare studii suplimentare pentru a depista mijloace de diagnostic specifice, mai ales în ceea ce priveşte legătura cu mielopatia cervicală, miozita cu incluziuni şi neuropatiile motorii.
2. Nu există date în ceea ce priveşte efectul clinicilor multidisciplinare asupra calității vieții sau a povarei asupra asistenței medicale.
3. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma beneficiile clinicilor multidisciplinare şi care să identifice factorii care influențează rezultatul.
4. Studii suplimentare sunt necesare pentru a optimiza tratamentul simptomatic, în special tratamentul crampelor musculare, sialoreei şi al secrețiilor bronşice.
5. Sunt necesare urgent criterii mai riguroase pentru folosirea GEP şi GRP, VNIPP şi VT.
6. Studii suplimentare care să evalueze efectele GEP/GRP, dispozitivelor de asistare a tusei şi suportului ventilator asupra calității vieții şi supraviețuirii.
7. Sunt necesare studii suplimentare care să evalueze tulburarea de limbaj şi tratamentul acesteia la pacienții cu SLA.
8. Sunt necesare studii asupra impactului medico-economic al multor proceduri costisitoare (VNIPP, VP, dispozitive de asistare a tusei, echipamente avansate de comunicare)

Aceste ghiduri vor fi actualizate când va fi necesar, dar în nici un caz în mai puțin de 3 ani de la publicare.

Conflicte de interes

Ghidurile prezente au fost redactate fără sprijin financiar extern. Nici unul dintre autori nu a raportat existența conflictelor de interes.

Material suplimentar

Următorul material este diponibil online la http:// www. Blackwell-synergy.com

Tabelul S1 Bolile care pot mima SLA/BNM

Tabelul S2 Factori care influenteaza reprezentarea cazurilor de SLA familială.

Tabelul S3 Penetranta bolii în cazul SLA asociată cu mutația genei SOD1

Tabelul S4 Mutația genei SOD1 raportată în cazurile de SLA aparent sporadică.

Tabelul S5 Timpul de supraviețuire în cazul mutației genei SOD1 (fără ventilație artificială; het, heterozigoti; hom, homozigoti)

Tabelul S6 Mutația genei SOD1 asociată cu trăsături atipice pentru SLA (sindromul de durere neuropatică, tulburări ale vezicii urinare)

Tabelul S7 Ghidurile pentru testarea genetică presimptomatică în SLA.

BIBLIOGRAFIE

1. Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJ et al. (1996). Frontal lobe dysfunction în amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. Brain 119:2105–2120.
2. Ackerman GM, Oliver D (1997). Psychosocial support în an outpatient clinic. Palliat Med 11:167–168.
3. Aggarwal A, Nicholson G (2002). Detection of preclinical motor neurone loss în SOD1 mutation carriers using motor unit number estimation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73:199–201.
4. Andersen G, Vestergaard K, Riis JO (1993). Citalopram for post-stroke pathological crying. Lancet 342:837–839.
5. Andersen PM, Forsgren L, Binzer M et al. (1996). Autosomal recessive adult-onset ALS associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36

patients. Brain 119:1153–1172.
6. Andersen PM, Nilsson P, Kera¨nen M-L et al. (1997). Phenotypic heterogeneity în MND-patients with CuZn superoxide dismutase mutations în Scandinavia. Brain 10:1723–1737.
7. Andersen PM, Gronberg H, Franzen L, Funegard U (2001). External radiation of the parotid glands significantly reduces drooling în patients with motor neurone disease with bulbar paresis. J Neurol Sci 191:111–114.
8. Andersen PM, Sims KB, Xin WW et al. (2003). Sixteen novel mutations în the gene encoding CuZn-superoxide dismutase în ALS. Amyotrop Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2:62–73.
9. Annane D, Chevrolet JC, Chevret S, Raphael JC (2000). Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation în patients with neuromuscular and chest wall disorders. Cochrane Database Syst Rev (2): CD001941.
10. Bak TH, Hodges JR (2004). The effects of motor neurone disease on language: further evidence. Brain Lang 89:354–361.
11. Battistini S, Giannini F, Greco G et al. (2005). SOD1 mutations în amyotrophic lateral sclerosis: results from a multicenter Italian study. J Neurol 252:782–788.
12. Belsh JM, Schiffman PL (1990). Misdiagnosis în patients with amyotrophic lateral sclerosis. Arch Intern Med 150:2301–2305.
13. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V et al. (1994). A controlled trial of riluzole în amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med 330:585–591.
14. Bobowick AR, Brody JA (1973). Epidemiology of motorneuron diseases. N Engl J Med 288:1047–1055.
15. Borasio GD, Sloan R, Pongratz DE (1998). Breaking the news în amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 160(Suppl.1): S127–S133.
16. Borasio GD, Shaw PJ, Hardiman O, Ludolph AC, Sales Luis ML, Silani V, for the European ALS Study Group (2001a). Standards of palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a European survey. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2:159–164.
17. Borasio GD, Voltz R, Miller RG (2001b). Palliative care în amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Clin 19:829–847.
18. Boukaftane Y, Khoris J, Moulard B et al. (1998). Identification of six novel SOD1 gene mutations în familial amyotrophic lateral sclerosis. Can J Neurol Sci 25:192–196.
19. Bourke SC, Gibson GJ (2004). Non-invasive ventilation în ALS: current practice and future role. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 5:67–71.
20. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ (2003). Noninvasive ventilation în ALS: indications and effect on the quality of life. Neurology 61:171–177.
21. Brainin M, Barnes M, Baron J-C et al. (2004). Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 11:577–581.
22. Bromberg M (1999). Accelerating the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Neurologist 5:63–74.
23. Brooks BR, Belden DS, Roelke K et al. (2001). Survival în Non-Riluzole treated ALS patients is identical before and since 1996: a clinic-based epidemiological study. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders 2(Suppl. 2):60–61 (abstract P15).
24. Brooks BR, Miller RG, Swash M et al. (2000). El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 1:293–299.
25. Brooks BR, Thisted RA, Appel SH et al. (2004). Treatment of pseudobulbar affect în ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. The AVP-923 ALS Study Group. Neurology 63:1364–1370.
26. Bruera E, Sweeney C, Willey J et al. (2003). A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air în cancer patients with dyspnea. Palliat Med 17:659–663.
27. Brugman F, Wokke JH, Vianney de Jong JM, Franssen H, Faber CG, Van den Berg LH (2005). Primary lateral sclerosis as a phenotypic manifestation of familial ALS. Neurology 64:1778–1779.
28. Burton MJ (1991). The surgical management of drooling. Dev Med Child Neurol 33:1110–1116.
29. Camp-Bruno JA, Winsberg BF, Green-Parsons AR, Abrams JP (1989). Efficacy of benztropine therapy for drooling. Dev Med Child Neurol 31:309–319.
30. Cazzolli PA, Oppenheimer EA (1996). Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. J Neurol Sci 139(Suppl.):123–128.
31. Chio A (1999). Survey: an international study on the diagnostic process and its implications în amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 246(Suppl. 3):III1–5.

32. Chio A, Silani V, Italian ALS Stud Group (2001). ALS care în Italy: a nationwide study în neurological centres. J Neurol Sci 191:145–150.
33. Chio A, Moral G, Balzarino C, Mutani R (2004a). Interdisciplinary ALS Centres: effect of survival and use of health services în a population-based survey. Neurology 62(5): S23.003 (Abstract).
34. Chio A, Galletti R, Finocchiaro C et al. (2004b). Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement în advanced ALS. J Neurol
35. Neurosurg Psychiatry 75:645–647.
36. Cobble M (1998). Language impairment în motor neurone disease. J Neurol Sci 160(Suppl. 1):S47–52.
37. Connolly PS, Shirley EA, Wasson JH, Nierenberg DW. (1992). Treatment of nocturnal leg cramps. A crossover trial of quinine vs vitamin E. Arch Intern Med 152:1877–1880.
38. Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE et al. (1997). Epidemiology of mutations în superoxide dismutase în amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 41:210–221.
39. Damian D, Tattersall MHN (1991). Letters to patients: improving communication în cancer care. Lancet 338:923–925.
40. Davenport RJ, Swingler RJ, Chancellor AM, Warlow CP (1996). Avoiding false positive diagnoses of motor neuron disease: lessons from the Scottish Motor Neuron Disease Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 60:147–151.
41. Davies E, Hopkins A (1997). Good practice în the management of adults with malignant cerebral glioma: clinical guidelines. Working Group. Br J Neurosurg 11:318–330.
42. Dengler R (1999). Current treatment pathways în ALS: a European perspective. Neurology 53:S4–10.
43. Desport JC, Preux PM, Truong CT, Courat L, Vallat JM, Couratier P (2000). Nutritional assessment and survival în ALS patients. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 1:91–96.
44. Diener HC, Dethlefsen U, Dethlefsen-Gruber S, Verbeek P (2002). Effectiveness of quinine în treating muscle cramps: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Int J Clin Pract 56:243–246.
45. Dogu O, Apaydin D, Sevim S et al. (2004). Ultrasound-guided versus _blind_ intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea în patients with Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 106:93–96.
46. Doyle D (1996). Breaking bad news. J R Soc Med 89:590–591. Drory VW, Goltsman E, Renik JG et al. (2001). The value of muscle exercise în patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 191:133–137.
47. Evangelista T, Carvalho M, Conceicao I, Pinto A, de Lurdes M, Luis ML (1996). Motor neuropathies mimicking amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. J Neurol Sci 139(Suppl.):95–98.
48. Fong KY, Yu YL, Chan YW et al. (1996). Motor neuron disease în Hong Kong Chinese: Epidemiology and clinical picture. Neuroepidemiology 15:239–245.
49. Forsgren L, Almay BG, Holmgren G, Wall S (1983). Epidemiology of motor neuron disease în northern Sweden. Acta Neurol Scand 68:20–29.
50. Forshew DA, Bromberg MB (2003). A survey of clinicans_ practice în the symptomatic treatment of ALS. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 4:258–263.
51. Gallagher JP (1989). Pathologic laughter and crying în ALS: a search for their origin. Acta Neurol Scand 80:114–117.
52. Garcia-Redondo A, Bustos F, Juan Y, Seva B et al. (2002). Molecular analysis of the superoxide dismutase 1 gene în Spanish patients with sporadic or familial amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 26:274–278.
53. *Gasser T, Dichgans M, Finsterer J et al. (2001). EFNS task force on molecular diagnosis of neurologic disorders. Part 1. Eur J Neurol 8:299–314.
54. Gellera C (2001). Genetics of ALS în Italian families. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2(Suppl. 1):S43–46.
55. Giagheddu M, Puggioni G, Masala C et al. (1983). Epidemiologic study of amyotrophic lateral sclerosis în Sardinia, Italy. Acta Neurol Scand 68:394–404.
56. Giess R, Naumann M, Werner E et al. (2000). Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea în amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69:121–123.
57. Gunnarsson L-G, Palm R (1984). Motor neuron disease and heavy labour: an epidemiological survey of Varmland county, Sweden. Neuroepidemiology 3:195–206.
58. Højer-Pedersen E, Christensen PB, Jensen NB (1989). Incidence and prevalence of motor neuron disease în two Danish counties. Neuroepidemiology 8:151–159.
59. Haberlandt WF (1959). Genetic aspects of amyotrphic lateral sclerosis and progressive bulbar

paralysis. Acta Genet Med Gemellol (Roma) 8:369–373.
60. Hanayama K, Ishikawa Y, Bach JR (1997). Amyotrophic lateral sclerosis: successful treatment of mucous plugging bymechanical insufflation-exsufflation. Am J Phys Med Rehabil 76:338–339.
61. Harriman M, Morrison M, Hay J et al. (2001). Use of radiotherapy for control of sialorrhea în patients
62. with amyotrophic lateral sclerosis. J Otolaryngol 30:242–245.
63. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH (1995). Natural history of amyotrophic lateral sclerosis în a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. Brain 118:707–719.
64. Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T et al. (2004). Nutritional management în MND/ALS patients: an evidence based review. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 5:72–83.
65. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD (2004). Sialorrhea: a management challenge. Am Fam Physician 69:2628–2634.
66. *Howard RS, Orrell RW (2002). Management of motor neurone disease. Postgrad Med J 78:736–741.
67. Hyson HC, Johnson AM, Jog MS (2002). Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study. Mov Disord 17:1318–1320.
68. Iannaccone S, Ferini-Strambi L (1996). Pharmacologic treatment of emotional lability. Clin Neuropharmacol 19:532– 535.
69. Ince PG, Lowe J, Shaw PJ (1998). Amyotrophic lateral sclerosis: current issues în classification, pathogenesis andmolecular pathology. Neuropathol Appl Neurobiol 24:104–117.
70. Jackson M, Al-Chalabi A, Enayat ZE, Chioza B, Leigh PN, Morrison KE (1997). Copper/zinc superoxide dismutase 1 and sporadic amyotrophic lateral sclerosis: analysis of 155 cases and identification of a novel insertion mutation. Ann Neurol 42:803–807.
71. Janzen VD, Rae RE, Hudson AJ (1988). Otolaryngologic manifestations of ALS. J Otolaryngology 17:41–42.
72. *Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE (2002). A systematic review of the use of opioids în themanagement of dyspnoea. Thorax 57:939–944.
73. Jokelainen M (1977). Amyotrophic lateral sclerosis în Finland.II: Clinical characteristics. Acta Neurol Scand 56:194–204.
74. Jones CT, Swingler RJ, Simpson SA, Brock DJ (1995). Superoxide dismutase mutations în an unselected cohort of Scottish amyotrophic lateral sclerosis patients. J Med Genet 32:290–292.
75. Kesiktas N, Paker N, Erdogan N, Gulsen G, Bicki D, Yilmaz H (2004). The use of hydrotherapy for the management of spasticity. Neurorehabil Neural Repair 18:268–273.
76. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN et al. (1996). Doseranging study of riluzole în amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet. 347:1425–1431.
77. Lee JRJ, Annegers JF, Appel S (1995). Prognosis of ALS and the effects of referral selection. J Neurol Sci 132:207–215.
78. *Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A et al. (2003). The management of motor neurone disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70(Suppl. IV): iv32–iv47.
79. Li TM, Day SJ, Alberman E, Swash M (1986). Differential diagnosis of motoneurone disease from other neurological conditions. Lancet 2:731–733.
80. Li T-M, Alberman E, Swash M (1988). Comparison of sporadic and familial disease amongst 580 cases of motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51:778–784.
81. Lima A, Evangelista T, de Carvalho M (2003). Increased creatine kinase and spontaneous activity on electromyography, în amyotrophic lateral sclerosis. Electromyogr Clin
82. Neurophysiol 43:189–192.
83. Lind SE, Good MD, Seidel S, Csordas T, Good BJ (1989). Telling the diagnosis în cancer. J Clin Oncol 7:583–589.
84. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J (2001). Respiratory muscle strength and ventilatory failure în amyotrophic lateral sclerosis. Brain 124:2000–2013.
85. Marquardt G, Seifert V (2002). Use of intrathecal baclofen for treatment of spasticity în amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72:275–276.
86. Mathus-Vliegen LM, Louwerse LS, Merkus MP, Tytgat GN, Vianney de Jong JM (1994). Percutaneous endoscopic gastrostomy în patients with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function. Gastrointest Endosc 40:463–469.
87. McCluskey L, Casarett D, Siderowf A (2004). Breaking the news: a survey of ALS patients and their caregivers. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 5:131–135.
88. Meininger V (1999). Getting the diagnosis right: beyond El Escorial. J Neurol 246(Suppl. 3): III10–III15.
89. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M (2000). Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: a double-

blind, dose-ranging study. Arch Pediatr Adolesc Med 154:1214–1218.
90. Miller RG (2001). Examining the evidence about treatment în ALS/MND. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2:3–7.
91. *Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF et al. (1999). Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. Neurology 52:1311–1323.
92. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH (2002). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev (2):CD001447.
93. Murphy J (2004). Communication strategies of people with ALS and their partners. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 5:121–126.
94. Murray TJ, Pride S, Haley G (1974). Motor neuron disease în Nova Scotia. CMAJ 110:814–817.
95. Murros K, Fogelholm R (1983). Amyotrophic lateral sclerosis în middle-Finland: an epidemiological study. Acta Neurol Scand 67:41–47.
96. Newall AR, Orser R, Hunt M (1996). The control of oral secretions în bulbar ALS/MND. J Neurol Sci 139(Suppl.): 43–44.
97. Niemann S, Joos H, Meyer T et al. (2004). Familial ALS în Germany: origin of the R115G SOD1 mutation by a founder effect. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75:1186– 1188.
98. Norris FH Jr, U KS, Sachais B, Carey M. (1979). Trial of baclofen în amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 36:715–716.
99. Oliver D, Borasio GD, Walsh D, eds. (2000). Palliative Care în Amyotrophic Lateral Sclerosis. Oxford University Press, Oxford.
100. Orrell RW, Habgood JJ, Gardiner I et al. (1997). Clinical and functional investigation of 10 missense mutations and a novel frameshift insertion mutation of the gene for copperzinc superoxide dismutase în UK families with amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 48:746–751.
101. Poeck K (1996). Pathologisches lachen und weinen bei bulber amyotrophischer lateralsklerose. Dtsch Med Wochenschr 94:310–314.
102. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P (2001). Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin A injection în patients with neurological disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70:538–540.
103. Rosen AD (1978). Amyotrophic lateral sclerosis. Clinical features and prognosis. Arch Neurol 35:638–642.
104. Ross MA, Miller RG, Berchert L et al. (1998). Towards earlier diagnosis of ALS. Revised criteria. Neurology 50:768–772.
105. Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J (2004). Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation în medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. Chest 125:1400–1405.
106. dos Santos MT, de Oliveira LM (2004). Use of cryotherapy to enhance mouth opening în patients with cerebral palsy. Spec Care Dentist 24:232–234.
107. Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA (1985). Treatment of pathological laughing and weeping with amitriptyline. N Engl J Med 312:1480–1482.
108. Scott AG, Austin HE (1994). Nasogastric feeding în the management of severe dysphagia în motor neurone disease. Palliat Med 8:45–49.
109. Shaw CE, Enayat ZE, Chioza BA et al. (1998). Mutations în all five exons of SOD-1 may cause ALS. Ann Neurol 43:390– 394.
110. Shaw AS, Ampong MA, Rio A, McClure J, Leigh PN, Sidhu PS (2004). Entristar skin-level gastrostomy tube: primary placement with radiologic guidance în patients with amyotrophic lateral sclerosis. Radiology 233:392–399.
111. Stalpers LJ, Moser EC (2002). Results of radiotherapy for drooling în amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 58:1308.
112. Sykes N, Thorns A (2003). The use of opioids and sedatives at the end of life. Lancet Oncol 4:312–318.
113. Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y (1989). Reduction of salivary flow în amyotrophic lateral sclerosis with Scopoderm TTS. Head Neck 11:565.
114. Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y. (1990). Reduction of salivary flow with transdermal scopolamine: a four-year experience. Otolaryngol Head Neck Surg 103:615–618.
115. Tan EK, Lo YL, Seah A, Auchus AP (2001). Recurrent jaw dislocation after botulinum toxin treatment for sialorrhoea în amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 190:95–97.
116. Thijs V, Peeters E, Theys P, Matthijs G, Robberecht W (2000). Demographic characteristics and prognosis în a Flemish amyotrophic lateral sclerosis population. Acta Neurol Belg 100:84–90.
117. Thornton FJ, Fotheringham T, Alexander M, Hardiman O, McGrath FP, Lee MJ (2002). Amyotrophic lateral sclerosis: enteral nutrition provision–endoscopic or radiologic gastrostomy?
118. Radiology 224:713–717.
119. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O (2000). Amyotrophic Lateral

sclerosis mimic syndromes. Arch Neurol 57:109–113.
120. Traynor BJ, Alexander M, Corr B et al. (2003a). Effects of a multidisciplinary ALS clinic on survival. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:1258–1261.
121. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O (2003b). An outcome study of riluzole în amyotrophic lateral sclerosis – a population-based study în Ireland, 1996–2000. J Neurol 250:473–479.
122. Turner MR, Bakker M, Sham P, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A (2002). Prognostic modelling of therapeutic interventions în amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 3:15–21.
123. Wilbourn AJ (1998). Clinical neurophysiology în the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Escorial criteria. J Neurol Sci 160(Suppl. 1):S25–29.
124. Winterholler MG, Erbguth FJ, Wolf S, Kat S (2001). Botulinum toxin for the treatment of sialorrhoea în ALS: serious side effects of a transductal approach. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70:417–418.
125. Winterholler MG, Heckmann JG, Hecht M, Erbguth FJ (2002). Recurrent trismus and stridor în an ALS patient: successful treatment with botulinum toxin. Neurology 58:502–503.

Epilepsia adultului – Ghid de diagnostic şi tratament

Prezentul ghid a fost elaborat de Grupul de Lucru pentru Epilepsie al Societății de Neurologie din România, sub conducerea Conf. Dr. Cristina Panea, şi a fost adoptat de Societatea de Neurologie din România în cadrul Adunării Generale din luna mai a anului 2009.

MOTIVAȚIE, METODOLOGIE

Pentru elaborarea recomandărilor au fost studiate, analizate şi consultate informațiile din literatura de specialitate, bazele de date MEDLINE, Cochrane Trials Register, documentele de specialitate ale International League Against Epilepsy, National Institute for Clinical Excellence, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society, European Federation of Neurological Societes.

Prezentul ghid se doreste a fi o recomandare în abordarea diagnostică şi terapeutică a cazurilor de epilepsie a adultului, dar nu limitează şi nu absolvă specialistul de responsabilitatea individualizării cazului.

Nivele de recomandare

A = afirmație certa privind eficientă sau utilitatea unui test diagnostic sau tratament într-o afecțiune specificată. Afirmația se bazează pe concluziile a minimum 1 metaanaliză sau 2 studii de clasa I

B = afirmație de probabilitate privind eficiența sau utilitatea unui test diagnostic sau tratament într-o afecțiune specificată. Afirmația se bazează pe concluziile a minimum 1 studiu de clasa I sau 2 studii de clasa II

C = afirmație de posibilitate privind eficientă sau utilitatea unui test diagnostic sau tratament într-o afecțiune specificată. Afirmația se bazează pe concluziile a minimum 1 studiu de clasa II sau 2 studii de clasa III

D = afirmație nedovedită despre diagnostic, tratament, test datorită existenței unor date insuficiente sau contradictorii. Afirmația se bazează pe studii ce nu întrunesc criteriile de clasa I–III

OE = recomandare ce se bazează pe opinia experților în domeniu

Recomandările sunt valabile în cazul afirmațiilor cu conținut pozitiv (benefic) sau negativ (daunător).

Nivele de evidență

Clasa I: lot de pacienți reprezentativi pentru populația studiată, semnificativ statistic, evaluați la acelaşi moment din evoluția bolii (de obicei precoce). Toți pacienții experimentează problema studiată. Rezultatul, dacă nu este obiectiv, este determinat printr-o evaluare mascată în timpul examinării pacientului – pentru evaluare diagnostică. Studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, într-o populație reprezentativă care îndeplineşte toate criteriile de studiu controlat, cu dovada de eficacitate versus comparător adecvat – pentru tratament

Clasa II: lot de pacienți semnificativ statistic, evaluați la acelaşi moment din evoluția bolii (de obicei precoce). Majoritatea pacienților experimentează problema studiată. Rezultatul, dacă nu este obiectiv, este determinat printr-o evaluare mascată în timpul examinării pacientului – pentru evaluare diagnostică. Studiu prospectiv, dublu-orb, într-o populație reprezentativă, randomizat sau cu o omisiune în criteriile de studiu controlat – pentru tratament

Clasa III: lot de pacienți evaluați evoluția bolii (de obicei precoce). O parte a pacienților experimentează problema studiată. Rezultatul, dacă nu este obiectiv, este determinat printr-o evaluare efectuată de altă persoană decât medicul curant – pentru evaluare diagnostică. Orice alt studiu controlat, într-o populație reprezentativă, al carui rezultat este evaluat independent de tratamentul pacientului – pentru tratament.

Clasa IV: Opinia experților, raportari de cazuri, serii de cazuri sau alte studii care nu întrunesc criteriile de clasa I-III – pentru evaluare diagnostica.

Studii necontrolate, serii de cazuri, raportări de cazuri, opinia experţilor – pentru tratament

DEFINIŢII, TERMINOLOGIE, ABREVIERI

Epilepsia – suferinţă cronică cerebrală manifestată prin crize epileptice recurente, spontane.

Criza epileptică – episod brusc, stereotip de manifestare motorie, senzitivă, senzorială, comportamentală şi/sau modificare a stării de conştienţă ce se datorează activării bruşte, neprovocate, a unei populaţii neuronale.

Crize epileptice repetate = apar la intervale scurte de timp (minute, ore) separate de intervale de timp în care pacientul revine la starea normala anterioara (interval liber)

Stare de rău epileptic (status epileptic) = crize repetate neântrerupte de revenire la starea normală anterioară (fără interval liber).

Crize epileptice morfeice (hipnice) = crizele care apar în timpul somnului.

Sindromul epileptic = manifestare epileptică definită de elemente clinice (tipul semiologic de criză epileptică) şi electroencefalografice, la care statusul neurologicsi etiologia contribuie în estimarea unui prognostic şi unui răspuns terapeutic.

Abrevieri
CBZ – carbamazepin
CT – examen tomografic computerizat
EEG – electroencefalogramă
ESM – etosuximida
GBP – gabapentin
HLG – hemoleucograma
IRM – imagistică prin rezonanţă magnetică
LCR – lichid cefalorahidian
LEV – levetiracetam
LSM – lacosamida
LTG – lamotrigina
MAE – medicament anti-epileptic
OXC – oxcarbazepina
PB – fenobarbital
PHT – fenitoin
PIV – perfuzie intra-venoasă
TPM – topiramat
VPA – acid valproic/valproat

DIAGNOSTICUL PRIMEI CRIZE EPILEPTICE NEPROVOCATE

Se realizează prin analiza aspectului clinic al manifestării paroxistice obţinut prin:

- observaţie directă – dacă se petrece în prezenţa examinatorului
- relatarea pacientului
- relatarea unor martori oculari

Esenţial pentru diagnostic este, deci, aspectul clinic, deşi nu se poate încă preciza ponderea unui element sau altul: istoric, examen clinic, neurologic (OE).

Elementele de diagnostic oferite de observaţia directă sau anamneză sunt:

- Circumstanţele de apariţie (unde, când, starea de activitate?)
- Modul de debut şi posibile manifestări premergătoare
- Semnele clinice şi/sau simptomele ce caracterizează atacul
- Durata totală a manifestării
- Modul de încetare a manifestării
- Starea clinică reziduală

Manifestarea crizei

Simptome preictale (descrise de pacient sau martori)

- Aura: senzaţii subiective
- Tulburare de dispoziţie sau comportamentală înainte de criză

Semne ictale:

- Vocale: tipat sau inspir zgomotos, vorbire neinteligibilă
- Motorii: versia ochilor sau capului, posturi anormale, rigiditate, mişcări ritmice, automatisme; mişcări focale sau generalizate
- Respiratorii: modificări ale ritmului respirator, apnee, cianoză
- Autonome: dilataţie pupilară, hipersalivaţie, tulburări de ritm respirator sau cardiac, incontinenţă sfincteriană, paloare, vărsături
- Pierderea conştienţei, incapacitatea de comunicare verbală

Semne şi simptome postictale

- Amnezia evenimentelor
- Confuzie
- Letargie
- Somnolenţă
- Cefalee
- Dureri musculare
- Greaţă, vărsături
- Semne de traumatism al limbii prin muşcare
- Deficit motor focal (paralizie Todd)

În sprijinul diagnosticului primei crize epileptice sunt necesare informații aditionale furnizate de anamneza şi examenul clinic general şi neurologic al pacientului:

- Vârsta
- Istoricul medical: episoade similare sau alt tip de crize epileptice, accidente vasculare cerebrale, tumori cerebrale, boli sistemice, boli psihiatrice, consum de alcool sau droguri
- Istoric familial sugestiv
- Dezvoltarea psiho-motorie
- Comportament
- Status clinic în momentul debutului clinic: febra, alte afecțiuni neurologice sau sistemice, traumatisme, stare generală modificată, privare de somn
- Factori precipitanți, alții decât cei medicali: consum de alcool, medicamente, droguri
- Pe de o parte, aceste informații aditionale sustin diagnosticul diferențial al crizei epileptice cu alte manifestări paroxistice ce denotă o suferință cerebrală primară (ex. vasculara) sau afecțiuni sistemice ce se pot manifesta prin accese paroxistice de afectare a stării de conştiență (sincopă, hipoglicemia) sau tulburări vegetative, motorii, etc. (anexa 1).

Pe de altă parte, odată stabilit caracterul epileptic din punct de vedere semiologic, informațiile adiționale furnizate de istoricul medical, examenul clinic şi testele paraclinice pot contribui la diferențierea dintre criza epileptică – prima manifestare a unei epilepsii şi:

- Criza unică – eveniment unic, încă sau niciodată repetat
  - 5-7% dintre indivizi prezintă o criză epileptică în viață manifestarea epileptică unică are caracter benign
- recurența apare la 50% în următorii 4 ani şi este facilitată de următorii factori de risc:
- status neurologic patologic (leziune cerebrală)
- aspect eeg patologic (mai ales de tip epileptic)
- caracterul focal al crizei

  Se recomandă:
- în absența factorilor de risc – nici o măsură
- în prezența factorilor de risc – monitorizare clinică şi eeg timp de 3-5 ani (controale anuale) şi tratament numai în caz de recurență
- Crize acute – sunt crizele epileptice care însoțesc o suferință organică cerebrală sau sistemică în limita a 2 săptămâni de la debutul acesteia:
  - Boli sistemice: intoxicații exogene, insuficiențe grave de organ (respiratorii, hepatice, renale, cardiace), eclampsia
  - Boli cerebrale acute: vasculare (malformație vasculară ruptă, tromboflebita cerebrală, accidentul ischemic/hemoragic acut), infecțioase (encefalita, meningoencefalita), traumatice (în primele săptămâni de la producerea traumatismului cranio-cerebral)

Investigații paraclinice recomandate în evaluarea primei crize epileptice

- EEG este recomandat în evaluarea primei crize epileptice neprovocate având în vedere procentul de anomalii detectate (27%) ce poate fi asociat cu riscul de recurență, precum şi aportul investigației clasificarea crizelor epileptice (B)
- Investigația imagistică – CT sau IRM cerebral – este recomandată în evaluarea primei crize epileptice dat fiind faptul că identificarea anomaliilor structurale (în 10% dintre cazuri) se asociază cu riscul de recurență (B)
- Testele biochimice (glicemie, HLG, ionograma sanguină), examenul LCR şi testele toxicologice nu sunt recomandate a fi efectuate de rutina ci numai în situații clinice speciale (D)

Riscul de recurență semnificativ şi necesitatea inițierii unor măsuri terapeutice adecvate impun un diagnostic de acuratețe bazat pe:

- **aspectul clinic (B)**
- **EEG (B)**
- **CT sau IRM cerebral (B)**
- **motiv pentru care este recomandată evaluarea primei crize epileptice neprovocate într-un serviciu de neurologie într-un interval de maximum 2 săptămâni de la producerea acesteia (OE)**

DIAGNOSTICUL EPILEPSIEI

Se realizează în etape standardizate, pe baza elementelor clinice, electroencefalografice, a investigațiilor de laborator şi neuroimagistice (anexa 2)

Confirmarea diagnosticului de epilepsie se realizează de către medicul specialist neurolog (C) pe baza confirmării existenței a:

- Minimum 2 crize cert epileptice neprovocate separate de un interval de minimum 2 săptămâni (înafara unei afecțiuni acute)
- 1 criza + istoric alt tip manifestare epileptică

Diagnosticul epilepsiei continuă cu determinarea formei semiologice de criză – pe criterii clinice şi electroencefalografice.

Tipul de criză epileptică este definit, potrivit noilor propuneri ale Ligii Internaționale de Luptă Împotriva Epilepsiei (ILAE) că având un mecanism fiziopatologic şi un substrat anatomic bine precizate şi unice, constituind punctul de plecare pentru un diagnostic etiologic, definirea unui sindrom şi stabilirea conduitei terapeutice.

În majoritatea cazurilor, medicul specialist neurolog este în măsură să identifice tipul de criză (pe baza descripției personalului medical, martorilor sau pacientului) şi sa-l încadreze, conform clasificării de specialitate (anexa 3) în:

Crize cu debut focal/parțiale (termen dezavuat datorită implicării sensului de incomplet sau minor):

- simptome sau semne clinice sugestive pentru localizarea focarului (motor, senzitiv, senzorial, discognitiv, autonom), dar fără pierderea stării de conştiență sau cu afectarea ei parțială
- anomalie focală EEG la debut
- evoluție posibilă catre extensie ipsi/contro-laterală sau generalizare
- evoluție posibilă către stare de rău epileptic focal

Crize cu debut generalizat:

- pierdere de conştiență cu/fără manifestări motorii bilaterale (tonice, clonice, mioclonice, astatice, absente), având drept consecința amnezia crizei
- anomalii electroencefalografice generalizate, cu posibil debut unilateral şi extensie bilaterală sincronă – în criză; intercritic se pot descrie aspecte specifice
- evoluție posibilă către stare de rău epileptic generalizat motor/non-motor

Demersul de diagnostic continuă, sub supravegherea directă a specialistului neurolog, prin identificarea etiologiei epilepsiei.

Trebuie menționat că, deşi la vârsta adultă majoritatea epilepsiilor au cauze dobândite, există multe situații în care pacienții derulează boala cu debut în copilărie (anexa 5).

Metodele de stabilirea etiologiei, asociate istoricului şi examenului clinic, sunt:

- tehnici de monitorizare video şi EEG, EEG cu teste de provocare (C) (înregistrare de somn, înregistrare după privare de somn, chimică, etc) – efectuate în laboratoare specializate
  - în situațiile în care natura sau aspectul semiologic al crizelor, frecvența acestora sunt dubitabile/neclare
- imagistica cerebrală prin IRM (C)
  - în epilepsiile focale sau debutate la vârsta adultă
  - examenul CT cerebral va fi utilizat numai când IRM nu este disponibil sau este contraindicat
  - în situații speciale se poate utiliza, când este disponibilă, examinarea imagistica funcțională în completarea ex IRM

Analiza etiologică permite încadrarea epilepsiilor în:

- Idiopatice: subintelege o anomalie genetică (din această grupă fac parte majoritatea epilepsiilor primar generalizate şi epilepsiilor focale benigne ale copilului)
- Criptogenice/probabil simptomatice: datorate unei suferințe cerebrale dobândite (inclusiv o anomalie de dezvoltare din perioada prenatală) care nu a fost încă identificată sau este de cauză necunoscută.
- Simptomatice: datorate unei leziuni cerebrale cunoscute sau identificabile

Diagnosticul epilepsiei este realizat de catre medicul specialist neurolog (C) pe baza confirmării a cel puțin 2 crize epileptice şi susținute de evaluare standard sau specializată EEG (C), imagistică IRM cerebrală (C). Aceste evaluări permit formularea diagnosticului complet:

- **certificarea bolii: epilepsie**
- **etiologia: simptomatică/criptogenică/idiopatică**
- **forma semiologică a crizelor: focală/generalizată**
- **descripția crizelor (ex. Crize tonice)**
- **eventual gradul de dizabilitate şi identificarea sindromului epileptic electro-clinic**

Monitorizarea evoluției epilepsiei se realizează printr-o strânsă comunicare între pacient şi eventual familia acestuia, medicul specialist neurolog şi medicul de familie. Pacientul trebuie să primească informații corecte şi complete privitoare la toate aspectele evolutive ale bolii, modul de viață, tratamentul efectuat (anexa 7) (A).

Cu excepția unor cazuri individualizate (sarcina, comorbidități), pacienții cu evoluție favorabilă nu

necesită evaluare clinică şi EEG la intervalle mai mici de 1 an. (OE)

În cazurile cu evoluție nesatisfăcătoare frecvența şi complexitatea evaluărilor este individualizată.

TRATAMENTUL EPILEPSIEI

Tratamentul epilepsiei se referă la:

- tratamentul crizei epileptice şi al stării de rău epileptic
- tratamentul cronic medicamentos al epilepsiei
- tratamentul chirurgical al epilepsiei
- alte tehnici terapeutice

În prezentul ghid se fac recomandări numai cu privire la MAE aprobate în România în momentul elaborării acestuia.

Tratamentul crizei epileptice şi al stării de rău epileptic

Criza epileptică are durată foarte scurtă şi de obicei se încheie înainte de a institui un tratament, caz în care se instituie obligatoriu măsurile de profilaxia repetării crizei.

În cazul crizelor generalizate (tonice, clonice, tonico-clonice) ce sunt asistate de un cadru sanitar este obligatorie instituirea următoarelor măsuri:

- Asigurarea libertății căilor respiratorii
- Prevenirea producerii traumatismelor secundare crizei

Aceste măsuri pot fi asigurate şi de membrii familiei pacientului, după o instruire prealabilă

- Profilaxia repetării crizei se realizează prin:
  - administrarea unui antiepileptic cu acțiune rapidă: diazepam
  - pe cale iv. diluat în 10 ml ser fiziologic sau glucoză: 0,15-0,25mg/kgc
  - pe cale rectală: 0,2mg/kgc.

Administrarea pe cale venoasă se poate repetă după min. 20 minute, iar cea pe cale rectală după min. 4 ore.

  - Combaterea factorilor precipitanți: febră, hipoglicemie, etc

Starea de rău epileptic reprezintă o complicație severă în evoluția unei epilepsii cunoscute sau poate să reprezinte chiar modalitatea de debut a unei epilepsii sau a unor crize epileptice acute.

După aspectul clinic – convulsivant (tonico-clonic, clonic, tonic, mioclonic sau parțial motor) sau nonconvulsivant (absență, focală) – şi vârsta pacientului se poate aprecia orientativ cauza cea mai probabilă, în absența unui diagnostic rapid de certitudine:tratament insuficient sau întrerupt brusc, comorbiditati infectioase, vasculare, hipoxiee, metabolice, toxice (alcool)

Starea de rău epileptic convulsivant generalizat reprezintă o urgență neurologică datorită morbidității şi mortalității pe care o antrenează.

Principalele obiective ale tratamentului vizează:

- Oprirea crizelor
- Susținerea funcțiilor vitale
- Tratamentul cauzei sau al factorilor declanşatori
- Prevenirea, tratarea complicațiilor statusului:

– Cerebrale: – leziuni hipoxice/metabolice
  – leziuni secundare crizelor
  – edem cerebral, hipertensiune intracraniană
  – tromboză venoasă cerebrală
  – hemoragii şi infarcte cerebrale
– Cardiovasculare, respiratorii, vegetative
  – Hipo- şi hipertensiune
  – Insuficiență cardiacă
  – Tahi- şi bradiaritmii, stop cardiac
  – Insuficiență respiratorie
  – Edem, hipertensiune, embolie pulmonară
  – Pneumonie de aspirație
  – Hipertermie
  – Hipersecreție traheobronşică şi obstrucție
– Metabolice
  – Deshidratare
  – Tulburări electrolitice: hiponatremie, hiperpotasemie, hipoglicemie
  – Insuficiență renală şi hepatică acută
  – Pancreatită acută
– Altele:
  – Coagulare intravasculară diseminată
  – Rabdomioliză
  – Fracturi
  – Infecții (pulmonare, cutanate, urinare)
  – Tromboze venoase profunde

Tratamenul presupune internare de urgență, de preferință direct într-o unitate de terapie intensivă, şi instituirea imediată a unor măsuri de terapie standardizate, etapizate, de către medicul specialist neurolog în colaborare cu medicul specialist de

terapie intensive (anexa 7) şi monitorizare eeg, dacă este posibil, pentru urmărirea dispariției activității electrice iritative continue (OE)

Tratament medicamentos antiepileptic:

- diazepam – pe cale iv. diluat în 10 ml ser: 0,15 mg/kgc (1f a 5mg)
- pe cale rectală: 0,2 mg/kgc
- administrarea se poate repeta 1 data (A)

Daca statusul nu este stopat se continua cu

- fenitoin – în bolus 18 mg/kgc, până la 50mg. min, timp de 20 minute; se poate repeta după 20 min în doză de 10mg/min.
  - Necesită monitorizarea funcției respiratorii şi cardiace. (A)
- midazolam: 0,1-0,4 mg/kgc/oră în piv
- acid valproic: 20 mg/kgc în PIV cu o rata de 30-50 mg/min (C)

În cazul statusului refractar:

- anestezie generală iv (C), pentru stoparea crizelor, cu unul din preparatele:
- tiopental: piv 50-150mg/oră
- pentobarbital: piv 1-4mg/kgc/oră
- propofol: piv 6-12mg/kgc/oră, apoi 1-3mg/kgc/oră

Anestezia generală este menținută până la dispariția traseului EEG de criză sau maxim 24 de ore, după care se face reevaluare clinică şi electroencefalografică. Reapariția crizelor impune reluarea algoritmului, insistând asupra factorilor etiologici

Starea de rău epileptic focal motor sau non-convulsivant se tratează într-o manieră asemănătoare, ținând însă cont de faptul că şi complicațiile care pot apare sunt mai reduse.

Măsurile care se iau vizează în primul rând stoparea crizelor şi prevenirea reapariției lor:

- monitorizarea şi susținerea funcțiilor vitale
- combaterea factorilor declanşatori: febră (antitermice), hipoglicemia (glucoză 25% I.V. 2ml/kgc, chiar dacă nu se poate determina valoarea glicemiei),
- diagnosticul şi tratamentul bolilor asociate

Tratament specific:

- diazepam – pe cale iv. diluat în 10 ml ser: 0,15 mg/kgc (1f a 5mg)
- pe cale rectală: 0,2 mg/kgc
- administrarea se poate repeta 1 data (A)

Dacă statusul nu este stopat se continua cu

- Fenitoin – în bolus 18 mg/kgc, până la 50mg. min, timp de 20 minute; se poate repeta după 20 min în doză de 10mg/min.
- Necesită monitorizarea funcției respiratorii şi cardiace. (A)
- Tratamentul recurenței: administrarea antiepilepticului oral specific formei de epilepsie.

Tratamentul cronic medicamentos al epilepsiei

Tratamentul trebuie să aibă în vedere:

- Tratamentul cauzelor (atunci când este posibil) şi evitarea factorilor declanşatori
- Tratamentul medicamentos

Evitarea factorilor declanşatori presupune aplicarea unor măsuri generale în ce priveşte dieta şi regimul de activitate, care să prevină apariția crizelor şi a complicațiilor lor (anexa 8).

Aceste măsuri se pot institui de la început şi se pot aplica şi crizelor acute. Uneori, pe perioade limitate de timp, aceste masuri pot constitui singurul tratament al crizelor unice cu teren ereditar epileptic, în ideea profilaxiei până la o următoare posibilă criză.

Tratamentul medicamentos

Potrivit nivelului actual al cunostintelor şi mijloacelor terapeutice, scopul tratamentului medicamentos al epilepsiei este dispariția sau macar reducerea semnificativă a crizelor şi o calitate corespunzătoare a vieții, în condițiile unor efecte secundare minime ale medicamentelor antiepileptice.

Principiile tratamentului medicamentos sunt:

Tratamentul medicamentos se inițiază:

- După a 2-a criză
- După prima criză dacă:
- diagnostic epilepsie este sugerat de antecedente, IRM, EEG
- pacientul consideră că riscul recurenței este inacceptabil

Inițierea tratamentului poate fi:

- Rapidă – în epilepsia cu risc mare de recurentă
- Epilepsii simptomatice cu crize generalizate, focale
- Epilepsii idiopatice generalizate
- Amânată – atunci când:
- Diagnosticul este incert
- Crizele sunt provocate
- Dezacordul pacientului în pofida informării corecte

Inițierea tratamentului se face cu doză minimă terapeutică şi se creşte progresiv până la atingerea

eficacității terapeutice sau a dozei maxime tolerate/ recomandate. Aceasta creşte se realizează în platouri, evaluând pe rând eficacitatea terapeutică a fiecărei concentrății serice stabile (orientativ se apreciază că se atinge concentrația serică stabilă după ce drogul se administrează constant o perioadă de timp egală cu de 5 ori timpul de înjumătățire al drogului).

Terapie monodrog: vizează controlul crizelor prin utilizarea unui singur medicament antiepileptic (MAE) Avantajele sunt:

- Mai puține efecte secundare
- Lipsa interacțiunilor medicamentoase
- Reducerea costului medicației
- Reducerea efectelor teratogene
- Complianță şi calitate a vieții mai bune

Alegerea MAE se face potrivit sindromului epileptic sau formei semiologice de criză.

În alegerea MAE se ține cont şi de particularitățile pacientului şi calitățile produsului:

- vârsta pacientului
- terenul pacientului
- comorbidități
- complianța pacientului
- efectele secundare şi idiosincrazice ale MAE
- interacțiuni medicamentoase
- costul produsului şi accesibilitatea nu sunt criterii în alegerea MAE în raport cu eficacitatea terapeutică şi tolerabilitate

Terapia polidrog este recomandată cazurilor selectate de esecul la două terapii monodrog consecutive: epilepsie cu crize polimorfe (multiple), epilepsie rezistență la tratament alegerea MAE de asociere se face ținând cont de:

- eficacitatea terapeutică recomandată şi cea anterior testată
- mecanismul de acțiune al AE: se recomandă alegerea unor MAE cu mecanisme diferite de acțiune
- interacțiunile medicamentoase farmacocinetice şi farmacodinamice
- riscul cumulat de reacții adverse în condițiile individualizate ale cazului

Schimbarea unui MAE cu un altul se realizează prin suprapunere: creşterea progresivă a dozei MAE nou adaugat şi apoi retragerea progresivă a MAE înlocuit.

Întreruperea tratamentului antiepileptic se poate încerca numai după ce timp de 2-5 ani pacientul nu a mai prezentat nici o criză clinică.

- analiza individualizată ce ține cont de de particularitățile de evoluție şi prognostic a sindromului epileptic, caracteristicile pacientului (vârstă, teren patologic, complianță), tipul tratamentului urmat
- se realizează treptat, într-un interval de săptămani – luni, funcție de farmacocinetică MAE şi tolerabilitatea pacientului
- necesită monitorizare clinică şi eeg
- reapariția crizelor impune reluarea tratamentului

Întreruperea tratamentului polidrog se realizează pe aceleaşi principii dar etapizat: suprimare inițială treptată a medicamentelor cu efect sedativ, a celor de asociere şi apoi a celor cu doze sau niveluri plasmatice mici.

Tratamentul chirurgical al epilepsiei

Obiective

- control mai bun al crizelor
- reducerea efectelor adverse ale terapiei medicamentoase
- reducerea handicapului psihosocial
- reducerea morbidității medicale
- deficit neurologic rezidual minim

În conformitate cu clasificarea evidențelor terapeutice şi forma de epilepsie, recomandările de tratament cu MAE sunt următoarele:

Tipul epilepsiei	Terapie monodrog	Terapie de asociere
Focală	CBZ, PHT, LEV (A) VPA (B) GBP, LTG, OXC, TPM (C)	CBZ, PHT, LEV, VPA, GBP, LTG, OXC, TPM, PGB, LSM
Tonico-clonică	VPA, CBZ, LTG, OXC, PHT, PB, TPM (C)	VPA, CBZ, LTG, OXC, PHT, PB, TPM GBP, PGB
Absență	ESM, VPA, LTG (C)	VPA, LTG
Mioclonică	VPA, CZP, LEV, LTG (C)	VPA, CZP, LEV, LTG

Indicații

Epilepsia refractară la tratament medicamentos:

- > 1 criza/luna
- > 18 luni
- > 2 monoterapii esuate

Tratamentul chirurgical se efectuează în centre specializate, cu pregătire adecvată şi experienţă în domeniu.

Succesul tratamentului chirurgical al epilepsiei este corelat cu existența şi colaborarea unei echipe specializate formate din medicul neurolog specializat în diagnosticul şi tratamentul epilepsiei, electrofiziolog, neurochirurg cu experienţă în chirurgia epilepsiei, psiholog, specialist în recuperare neurologică.

Evaluare preoperatorie corectă este esențială pentru reuşita terapiei prin identificarea focarului epileptogen, a beneficiilor şi consecințelor actului operator. Ea este efectuată de către medicul neurolog specializat în diagnosticul şi tratamentul epilepsiei, electrofiziolog şi psiholog şi presupune:

- evaluarea formei de epilepsie şi a statusului neurologic
- Tehnici EEG – video monitorizare, electrocorticografie, EEG cu electrozi de profunzime, magnetoEEG
- Tehnici imagistice: IRM, IRM funcțional, spectroscopie,
- Evaluare neuropsihologică: limbaj, motilitate, cognitiv, comportament

Tehnica operatorie optimă se stabileşte pe baza evaluării preoperatorii, în urma unei analize complexe efectuate de către neurochirurg şi echipa de evaluare preoperatorie.

Categoriile de tehnici utilizate sunt de tip

- Rezecții
- Disconecții
- Radio-chirurgie laser

Iar abordarea chirurgicală necesită individualizare.

Alte tehnici terapeutice

Stimularea vagală

Indicații:

- Epilepsia refractară la tratament cronic medicamentos
- Tratament chirurgical inaplicabil

Mecanismul de acțiune ce fundamentează această tehnică este incomplet elucidat, dar eficacitatea terapeutică în reducerea frecvenței crizelor (D) recomandă aceasta alternativa terapeutică în cazuri bine selecționate.

Aplicarea procedurii se efectuează în centre specializate şi implică colaborarea între specialistul neurolog cu experiența în diagnosticul şi tratamentul epilepsiei (pentru stabilirea indicației) şi neurochirurg (pentru aplicarea dispozitivului de stimulare), electrofiziolog (pentru ajustarea şi controlul parametrilor de stimulare).

SITUAȚII CLINICO-TERAPEUTICE PARTICULARE

Epilepsia şi sarcina

Crizele epileptice cu debut tardiv ce apar în timpul sarcinii sunt:

- debut de epilepsie
  - epilepsia gestațională (idiopatică, cu debut în sarcină)
  - epilepsie simptomatică (malformații vasculare sau meningioame cu receptori pentru estrogeni, acutizate de sarcină)
- crize epileptice acute:
  - boli vasculare cerebrale (tromboflebite cerebrale, embolii amniotice sau paradoxale)
  - eclampsie
  - hiponatremie datorită oxitocinei ce favorizează retenția de apă
  - sincopă (mec.vasodepresor)
  - reacție la lidocaina utilizată pentru anestezie
  - pseudocrize, psihogene (mai ales peripartum)

Epilepsia creşte riscul materno-fetal datorită bolii şi tratamentului antiepileptic:

- matern: inconsistent sângerare (B); preeclampsie, HTA, avort spontan (C)
- făt: prematuritate (B) greutate mică la naştere, asfixie neonatală, malformații, făt mort, deficit cognitiv

Influența sarcinii asupra epilepsiei:

- posibilă creştere a frecvenței crizelor (D), mai ales în ultimul trimestru, datorită:
  - scăderii nivelelor terapeutice anticonvulsivante (creşte clearance-ul, creşte volumul de apă, etc.)
  - nivel crescut de estrogeni
  - retenția hidrică
  - privare de somn, stres, anxietate

Tratamentul antiepileptic în sarcină

- continuarea tratamentului în timpul sarcinii pentru a evita riscul asociat crizelor epileptice
- cunoaşterea riscului teratogen este limitată (mai ales pentru MAE de generație nouă) datorită lipsei studiilor din motive etice (cunoscut din registrele de sarcina şi raportări de caz)
- în condițiile unei eficacități terapeutice similare se optează pentru un MAE cu teratogenitate redusă (CBZ,) dacă înlocuirea se poate realize înainte de sarcină
- se vor evita, mai ales în primul trimestru, MAE care au risc mai mare de malformații şi deficit cognitive: VPA, LTG, PHT, PB (B) sau, dacă nu se pot înlocui, se va opta pentru un regim scăzut de doze (B)
- se va evita politerapia pentru a limită riscul malformațiilor şi deficitului cognitive (B)
- administrare de acid folic 0,4 mg/zi înaintea concepției şi pe durata sarcinii diminuă riscul de malformații (C)
- nu este clar efectul profilactic al hemoragiei prin administrare de vitamina K prepartum (D)
- se recomandă alăptare normală independent de penetranța AE, măsurile necesare fiind luate individual

Tratamentul eclampsiei:

- sulfat de magneziu: inițial 4g iv în timp de 5 min
- apoi piv 1g/oră timp de 24 ore
- monitorizare: excreția de urină (peste 100ml/oră), respirație>12/min, reflexe osteotendinoase păstrate
- stare de rău epileptic: fenitoin iv 10 mg/kgc în 20 min, posibil încă 5 mg/kgc după 2-6 ore sau diazepam 10 mg iv

Epilepsia vârstnicului

Particularități

- Incidența mare: 1,5% din totalul persoanelor peste 65 ani
- Epilepsie majoritar simptomatică focală, legată de patologia vârstei (vasculară, tumorală, degenerativă)
- Comorbidități şi interacțiuni medicamentoase multiple
- Farmacocinetica MAE modificată, compliantă redusă
- Risc crescut de reacții adverse, mai ales psihocognitive

Tratament medicamentos recomandat:

- GBP, LTG (A)
- CBZ (C)

BIBLIOGRAFIE

1. A.Krumholz, S. Wiebe, G. Gronseth, S. Shinnar, P. Levisohn, T. Ting, J. Hopp, P. Shafer, H. Morris, L. Seiden, G. Barkley, and J. French. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society
2. Adams R.D., Victor M., Ropper A.H., Principles of Neurology, sixth ed., McGraw-Hill, 1997: 313-344
3. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. Neurology 1991;41:965–972.
4. Berkovic S.F., Familial Temporal Lobe Epilepsy, Epilepsia, vol. 40, suppl. 2, 1999: 301-302
5. Cockerell C.O., Shorvon S.D. Epilepsy – Current Concepts, Current Medical Literature Ltd., London, 1996
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989;30:389–399.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981;22:489–501.
8. Fisher RS, Boas WvE, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005;46:470–472.
9. Gates J.R., Hempel A., Nonepileptic Seizures, Epilepsia, vol. 40, suppl. 2, 1999: 289-290
10. Guberman A.H., Bruni J. Essentials of Clinical Epilepsy, Second Edition, Butterworth-Heinemann, 1999: 11-50, 167-181
11. Hauser WA, Hesdorffer DC. Epilepsy: frequency, causes, and consequences. New York: Demos Publications; 1990.
12. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure în children. Neurology 2000;55:616–623.

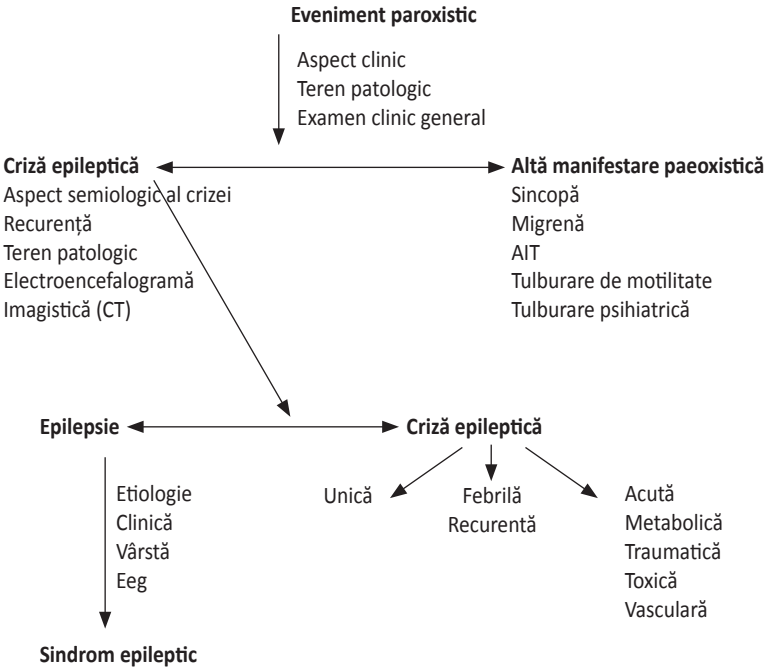
13. Kramer G. Epilepsy în the Elderly – Clinical Aspects and Pharmacotherapy, Thieme, 1999: 20-69, 112-142
14. Luders H.O., Soheyl N., Epileptic Seizures – Pathophisiology and Clinical Semiology, Churchill Livingstone, 2000: 261-507, 679-723, 747-774
15. Mattson R.H. New Antiepileptic Drugs: From Discovery to Practical Use, Clinical Directions for the Future, Epilepsia vol 37, suppl.6, 1996: s4-s45
16. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. Status epilepticus: în Europea Handbook of Neurological Management. Blackwell Piblishing 2006;443-451
17. Ried S., Beck-Mannagetta G. Epilepsy, Pregnancy and the Child, Blackwell Science Ltd, 1996: 5-13, 35-69
18. Skodda S., Kramer I., Spitler J.F., Gehlen W., Non-convulsive status epilepticus în two patients receiving tiagabine add on treatment, Journal of Neurology, vol 248, no. 2, 2001: 109-113
19. Spatt J., Chaix R., Mamoli B., Epileptic and non-epileptic seizures în multiple sclerosis, Journal of Neurology, vol 248, no 1, 2001: 2-10
20. Zunker P., Hohenstein C., Deuschl G., Pathophysiology of Pre-eclampsia/eclampsia Syndrome, Journal of Neurology, vol. 248, no. 5, 2001: 437-439

ANEXE

Anexa 1: Diagnosticul diferențial al crizei epileptice

Boli cerebrale primare	Atacul ischemic tranzitor	Vârstă înaintată Teren vascular cunoscut sau probabil Durată lungă (15 min – ore) Semne neurologice teritoriu vascular Tulburări cardiovasculare asociate
	Migrena neurologică	Istoric familial sau personal Cefalee, premergătoare, tipică Fenomene asociate: vărsături, fotofobie, fonofobie Durată mai lungă
	Distonii, diskinezii, mioclonii	Durată lungă Semne neurologice antecedente sau asociate sugestive
Boli psihiatrice		Durată variabilă Teren psihiatric cunoscut Manifestări polimorfe, nesistematizate
Tulburări hemodinamice sistemice: **sincopa**	1. Cardiacă: – insuficiență cardiacă – blocuri de conducere – tulburări paroxistice de ritm – obstructive (cardio-miopatie obstructivă, stenoză aortică, mixom atrial) 2. Ortostatică: – idiopatică – hipovolemică – neurologică (neuropatie autonomă) – medicamentoasă (beta-blocante) 3. Vaso-vagală: – reflex vaso-vagal (micțiune, durere) – boală de sinus carotidian 5. Hiperventilație	Debut relativ brusc, legat de schimbarea poziției Fenomene premergătoare prezente: slăbiciune musculară generalizată, scăderea globală a acuității vizuale Manifestări asociate: paloare, tulburări vegetative, hipotensiune arterială
Dezechilibre metabolice	– Criza hipoglicemică – Dezechilibre electrolitice	

Anexa 2: Algoritmul de diagnostic al epilepsiei



Anexa 3: Clasificarea semiologicĂ a crizelor epileptice (ILAE, 2006)

I. Crize cu debut parțial sau focal

A. Local

1. Neocortical
   - *a. fără extensie locală*
     1. crize focale clonice
     2. crize focale mioclonice
     3. crize motorii inhibitorii
     4. crize focale senzoriale cu simptome elementare
     5. crize afazice
   - *b. cu extensie locală*
     1. crize cu extensie jacksoniană
     2. crize focale senzoriale cu simptome experiențial
2. Hipocampic sau parahipocampic

B. Cu propagare ipsilaterala spre:

1. arii neocorticale (inclusiv crize hemicorticale)
2. arii limbice (inclusiv crize gelastice)

C. Cu propagare controlaterala spre:

1. arii neocorticale (crize hiperkinetice)
2. arii limbice (crize discognitive cu sau fără automatisme – psihomotorii)

D. Secundar generalizate

1. crize tonico-clonice
2. absente
3. spasme epileptice

II. Crize cu debut generalizat

A. Crize cu manifestari tonice si/sau clonice

1. tonico-clonice
2. clonice
3. tonice

B. Absente

1. tipice
2. absente mioclonice
3. absente atipice

C. Mioclonice

1. crize mioclonice
2. crize mioclonic-astatice
3. mioclonia palpebrală

D. Spasme epileptice

E. Crize atone

III. Crize epileptice neclasificabile

Crizele neonatale

Anexa 4. diagnosticul diferențial al crizelor cu debut focal

	Debut	Durata	Manif. Clinică	Semne asociate	Etiologie	Aspect eeg
Ticuri	Brusc, la orice vârstă, accentuat emoțional	Lungă (săptămâni – ani)	Mişcări sau vocalizări stereotipe repetate	Absente sau comportamentale (boala ticurilor)	Psihogenă sau genetică (boala ticurilor)	Normal
Distonii, diskinezii	Brusc (acute) sau insidios	Minute – ani, continue	Blefaro-spasm, hemi-spasm facial, torticolis, alte posturi distonice	Absente sau ale bolii generatoare	Idiopatice sau se-cundare: toxic medicamentoase (psihotrope, metoclopramid) sau cerebrale (vasculare, tumorale, traumatice)	Normal sau specific suferinței cerebrale cauzatoare
Mioclonii	Brusc (la trezirea din somn) sau insidios (secundare	Minute – ore, ani	Mioclonii localizate sau generalizate la nivelul membrelor, feței	Absente sau ale cauzei generatoare	Benigne (ereditare), secundare (ex. tulburări electrolitice, anoxie cerebrală,boli degenerative)	Normal sau modificări difuze (secundare)
Migrenă	Lent (minute)	Minute	Parestezii deficit motor, tulburări vizuale	Cefalee sub formă de hemicranie, vărsături	Ereditară	Normal, rareori patologic
Accident vascular ischemic tranzitor	Brusc	Minute – ore	Parestezii deficit motor, vertij, deficite senzoriale	Tulburări circulatorii, cardiace	Boala vasculară cerebrală (atero-trombotică), boala cardiacă emboligenă	Normal sau modificare diferită de cea epileptică
Tulburări somn	Brusc	Minute	Bruxism, verbalizare, distonii, mioclonii	Insomnie, somnolență diurnă, tulb afective	Idiopatică, secundară	Confirmare polisomnografică

Anexa 5: Diagnosticul diferențial al crizelor generalizate

- **Sincopa (vezi diagnosticul de criză)**
- **Boli cerebrovasculare:**
  - pierdere de conştienţă prin suferință cel mai adesea în teritoriul vertebro-bazilar;
  - manifestări clinice care asociază şi alte defiite specifice teritoriului vascular;
  - durată mai lungă (zeci de minute – ore)
- **Migrena bazilară**
  - afectare a stării de conştienţă precedată de cefalee
  - asociază greață, vărsături, vertij, tulburări de vedere
  - antecedente pesonale şi/sau heredocolaterale de migrenă
  - traseu eeg normal
- **Alte tipuri de crize asociate bolilor cerebrale**
  - Crize de rigiditate prin decorticare sau decerebrare din leziuni vasculare, traumatice, tumorale – apar pe fondul stării de comă antrenată de astfel de suferințe extinse, supra sau subtentoriale
  - Crizele tonice de fosă posterioară – criză tonică dar cu păstrarea stării de conştienţă
- **Cataplexia** – apare izolată sau mai ales în cadrul narcolepsiei, alături de somnolență excesivă, halucinații hipnagogice şi paralizii de somn
  - Atacul este adesea declanşat de emoții pozitive, râs
  - Debut brusc, cu pierderea parțială sau totală a tonusului muscular şi cădere, dar păstrarea stării de conştienţă
- **Dezechilibrele metabolice** (glicemice, electrolitice) se însoțesc de semne asociate specifice; uneori pot asocia manifestări epileptice în evoluție
- **Crizele psihogene neepileptice**
  - Apar la orice vârstă, dar mai ales la adolescenți de sex feminin
  - Precipitate de emoții, mai ales cu conținut negativ
  - Debut în stare de veghe, cu parestezii ale extremităților şi gurii, respirație neregulată şi rapidă, senzație de lipsă de aer, amețeli, cefalee, tulburări de vedere

- Pierdere aparentă a stării de conştienţă
- Manifestări motorii nesistematizate sub formă de: cădere fără risc de lovire, rigiditate a trunchiului, mişcări neregulate, aritmice ale extremităţilor, pendulări ale capului şi ale bazinului în plan orizontal, strângere forţată a ochilor, vovalizări sub formă de strigăt
- Traseu eeg de aspect normal sau patologic (în crizele psihogene intricate cu cele epileptice ce apar în epilepsia cu evoluţie îndelungată)

Un aspect asemănător au şi crizele voluntare ce vizează obţinerea unor avantaje (simulările); în funcţie de gradul de pregătire, experienţa anterioară personală sau colaterală, ele imită mai mult sau mai puţin criza reală.

Anexa 6: Principalele cauze ale epilepsiilor

I. Ereditare:

- Anomalii cromozomiale (trisomii, deleţii parţiale cromozomiale, cromozom inelar, sindrom de cromozom X fragil)
- Anomalii ale ADN mitocondrial (MERF. MELAS)
- Anomalii metabolice (leucodistrofii, mucopolizaharidoze, galactozemia, lipidoze, aminoacidopatii, porfiria acută intermitentă, deficit de piridoxină, boala Wilson, pseudohipoparatiroidismul)
- Boli neurocutanate (scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, sindromul Sturge-Weber)

II. Dobândite

1. *Prenatale*
   - displaziile corticale sau tulburările de migrare neuronală (schizencefalia, lisencefalia, pahigiria, polimicrogiria, displazii corticale focale, heterotopii neuronale), malformaţii cerebrale complexe
   - leziuni ischemice cerebrale intrauterine
   - infecţii intrauterine ale sistemului nervos central (rubeolă, toxoplasmoza, infecţii cu citomegalovirus)
   - intoxicaţii medicamentoase materno-fetale
2. *Neonatale*
   - encefalopatii hipoxice sau ischemice după naşteri distocice
   - hemoragii cerebrale spontane (prematuri) sau în contextul unor contuzii traumatice obstetricale
   - infecţii meningoencefalitice bacteriene (hemofilus, listeria) sau virale (herpes)
   - dereglări metabolice (hipoglicemie, hipocalcemie, etc)
   - encefalopatii toxice datorate consumului de medicamente de către mamă
3. *Postnatale*

a. Infecţii cerebrale:

- parenchimatoase:
  - encefalite virale (herpetice)
  - abcese cerebrale (bacteriene, tuberculoase) – risc că 70% să dezvolte epilepsie
  - parazitare (cisticercoza)
  - boli prionice (Jakob-Kreutzfeldt)
- meningeale:
  - bacteriene (risc că 10% să dezvolte epilepsie)
  - asociate SIDA prin: infecţii oportuniste, limfom cerebral, infarct cerebral, encefalopatie, droguri, sevraj la alcool, tulburări electrolitice; risc crescut de recurenţă

b. Traumatisme

- risc de apariţie a crizelor epileptice posttraumatice tardive (după minim 1 săptămână de la traumatism): 9-40% în populaţia civilă şi 40-50% în cea militară, cu debut în primii 5 ani de la traumatism
- factori de risc crescut pentru:
  - traumatismul sever: contuzie cerebrală, hematom subdural
  - în mai mică măsură: pierderea de conştienţă, amnezia după 24 de ore, vârsta peste 65 de ani, prezenţa crizelor epileptice precoce
- apariţia crizelor posttraumatice tardive nu este influenţată de tratamentul anticonvulsivant cronic instituit cu ocazia crizelor precoce

c. Tumorile cerebrale

- la originea a 40% dintre crizele epileptice cu debut focal, tardiv
- crizele epileptice variază că risc de apariţie, frecvenţă şi aspect clinic funcţie de:
  - tipul histologic al tumorii – mai frecvente în tumori cu evoluţie lentă: disembrioplazice, meningioame, oligodendroglioame
  - localizarea tumorii – mai frecvent în tumori supratentoriale din vecinătatea cortexului, mai ales frontal şi temporal
- manifestare clinică ce asociază timp îndelungat crize epileptice focale le sau secundar generalizate

cu un examen neurologic posibil normal
– diagnostic imagistic urmat de tratament chirurgical, cu excizia tumorii

d. Intoxicații:

– alcool
  – la 5-15% dintre alcoolici
  – circumstanțe:
  – intoxicația alcoolică acută, gravă
  – sevraj la marii băutori (crize repetate în primele 48 de ore de la încetarea aportului, chiar stare de rău epileptic)
  – crize recurente legate de intoxicația alcoolică cronică
  – poate fi asociată cu traumatisme craniene şi poate agrava evoluția altor forme de epilepsie
– medicamente:
  – aport crescut (sau eliminare redusă) de neuroleptice, antidepresive, fenotiazine, aminofilină, antidiabetice orale sau insulină, penicilină, antihistaminice (ocazional ciclosporină, anestezice locale, substanțe de contrast radiologic, etc)
  – sevraj la anticonvulsivante (benzodiazepine, barbiturice), amfetamine, opiacee, baclofen
  – droguri: consum de cocaină, amfetamină, canabis, acid dietilamidlisergic
  – alte toxice: insecticide (organo-fosforice sau clorurate), oxid de carbon, sovenți organici, antigel (etilglicol), metale, venin de insecte

e. Boli vasculare cerebrale

  – crizele epileptice recurente tardive (spre deosebire de cele acute), adevărata epilepsie de cauză vasculară apar mai frecvent la copii dar constituie principala cauză de epilepsie simptomatică la vârstnic
  – apar, în majoritatea cazurilor, în primii doi ani ce urmează suferinței cerebrale vasculare
  – secundare infarctelor cerebrale (în 5-10% din cazuri, mai ales în cele din teritoriul arterei cerebrale medii) sau hemoragiilor cerebrale (în 2-25% dintre ele)
  – posibili factori de risc crescut: existența crizelor acute, gradul deficitului neurologic sechelar, repetarea accidentelor vasculare
  – clinic: crize parțiale cu posibilă generalizare

f. Boli ale sistemului imunitar: lupus eritematos diseminat, miastenia gravis, deficit primar de Ig A, scleroza multiplă (prin mecanisme diferite); alte vasculite cerebrale (eclampsie)

g. Boli degenerative

  – până la 14% dintre crizele cu debut tardiv apar asociate bolii Alzheimer (corespunzător 15% dintre pacienții cu această boală)
  – pot debuta cu mioclonii
  – apar tardiv în evoluția bolii şi sunt un factor de prognostic rezervat
  – corea cu acantocitoză, etc

Anexa 7: tratamentul starii de rau epileptic generalizat convulsivant

I. Primele 10 minute

– Asigurarea permeabilității căilor aeriene superioare (preferabil intubație orotraheală), administrare de oxigen, monitorizarea şi stabilizarea funcțiilor vitale
– Montarea unei linii venoase pentru analize hematologice şi biochimice de urgență şi pentru administrarea tratamentului
– Anamneză, examen clinic general şi neurologic (rapide, concomitent cu măsurile terapeutice), electrocardiogramă – pentru stabilirea etiologiei
– Combaterea posibililor factori precipitanți:
  – glucoză iv (chiar şi în absența determinării glicemiei): adult 50%, 25-50 ml, copil 25% 2ml/kgc
  – combaterea febrei (ex.: algocalmin iv, paracetamol intrarectal, mijloace fizice)
  – tiamină 100 mg iv
  – corecția tulburărilor hidroelectrolitice: ser fiziologic iv+/- bicarbonat
– Tratament medicamentos antiepileptic:
  – diazepam – pe cale iv. diluat în 10 ml ser: 0,15 mg/kgc (1f a 5mg)
  – pe cale rectală: 0,2 mg/kgc
  – administrarea se poate repeta 1 data (A)

  Dacă statusul nu este stopat se continuă cu
  – fenitoin – în bolus 18 mg/kgc, până la 50mg. min, timp de 20 minute; se poate repeta după 20 min în doză de 10mg/min.
  – Necesită monitorizarea funcției respiratorii şi cardiace. (A)

II. Următoarele 20 minute

- monitorizarea funcțiilor vitale
- continuarea investigațiilor în vederea precizării diagnosticului etiologic: CT cerebrală, puncție lombară
- continuarea tratamentului de corectare a tulburărilor metabolice (acidoză, diselectrolitemie), tratamentului adresat cauzelor statusului
- continuarea tratamentului medicamentos anticonvulsivant:
- repetarea administrării fenitoinului în piv IV: 10 mg/kgc
- sau, dacă nu a stopat crizele convulsive
- midazolam: 0,1-0,4 mg/kgc/oră în piv
- acid valproic: 20 mg/kgc în PIV cu o rata de 30-50 mg/min (C)

III. Următoarele 30 minute, dacă statusul nu s-a oprit (status refractar):

- transferare obligatorie în unitatea de terapie intensivă
- intubație orotraheală obligatorie şi respiratie asistata mecanic
- anestezie generală iv (C), pentru stoparea crizelor, cu unul din preparatele:
- tiopental: piv 50-150mg/oră
- pentobarbital: piv 1-4mg/kgc/oră
- propofol: piv 6-12mg/kgc/oră, apoi 1-3mg/kgc/oră
- monitorizare eeg, dacă este posibil, pentru urmărirea dispariției activității electrice iritative continue

Anestezia generală este menținută până la dispariția traseului eeg de criză sau maxim 24 de ore, după care se face reevaluare clinică şi electroencefalografică. Reapariția crizelor impune reluarea algoritmului, insistând asupra factorilor etiologici

Anexa 8: regimul igieno-dietetic al pacientului cu epilepsie

Evitarea hipoglicemiei prin respectarea unui regim regulat al meselor şi evitarea abuzului de dulciuri concentrate (pentru a evita hiperinsulinemia reactivă)

Evitarea consumului sau abuzului de produse alimentare cu efect excitant sau toxic nervos: cafea, ciocolată, alcool

Evitarea fumatului, consumului de droguri, abuzului de medicamente (automedicația)

Evitarea privării de somn prin respectarea obligatorie a orelor de somn în timpul nopții; în acest sens sunt de evitat profesiunile sau locurile de muncă ce presupun ture de noapte (legislația muncii trebuie să conțină o prevedere în acest sens)

Evitarea activităților profesionale sau recreative care presupun condiții ce ar genera accidente în cazul producerii unei crize: lucrul la înalțime, cu surse de foc sau electricitate, cu arme de foc, în condiții cu temperaturi sau zgomote excesive, conducera mijloacelor de transport, sporturi că alpinism sau ski, etc.

Evitarea factorilor declanşatori din epilepsia reflexă, în special iluminarea intermitentă. Chiar şi în afara acestei forme se recomandă evitarea expunerii pe timp îndelungat la astfel de surse: televizor, monitor de calculator, discotecă, etc

Evitarea activităților ce se însoțesc de hiperventilație, mai ales la copiii de vârstă şcolară la care activitățile sportive trebuie să evite astfel de forme.

Ghidurile EFNS de tratament ale trombozei sinusurilor şi venelor cerebrale (septembrie 2005)

EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis

K. Einhaupl[a], M.-G Bousser[b], S.F.T.M. de Brujin[c], J.M. Ferro[d], I. Martinelli[e], F. Masuhr[a] and J. Stam[f]
[a]Department of Neurology, Charite, Humboldt-University Berlin, Berlin, Germany; [b]Department of Neurology, Hopital Lariboisiere, Paris, France; [c]Department of Neurology, Haga Hospital The Hague and LUMC, Leiden, The Netherlands; [d]Department of Neurology, Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal; [e]Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, IRCCS Maggiore Hospital, University of Milan, Milan, Italu; and [f]Department of Neurology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Cuvinte cheie: tromboză venoasă cerebrală, diagnostic, heparină, tromboliză, prognostic.

Tromboza sinusurilor şi venelor cerebrale (Cerebral Venous and Sinus Thrombosys-CVST) este o boală rară responsabilă pentru mai puțin de 1% din totalul accidentelor vasculare cerebrale. Diagnosticul corect este frecvent trecut cu vederea din cauza spectrului larg de manifestări clinice şi adesea din cauza debutului subacut şi evoluției trenante. Măsurile terapeutice actuale folosite în practica medicală includ administrarea de heparină ajustată funcție de APTT şi heparine cu greutate moleculară mică (LMWH) ajustate funcție de greutatea corporală; tratament trombolitic; tratament simptomatic ce constă în controlul crizelor epileptice şi al hipertensiunii intracraniene. Grupul de lucru al acestui ghid a folosit baza de date MEDLINE (National Lybrary of Medicine), Registrul Cochrane al trial-urilor randomizate (CENTRAL-Cochrane Central Register of Controlled Trials) şi Libraria Cochrane, studii care să confere semnificație statistică intervențiilor terapeutice şi să elaboreze recomandări de tratament pe bază de dovezi. Deasemenea, s-a făcut revizuirea unor capitole din tratate importante şi articole publicate în reviste de mare impact. Recomandările au fost făcute pe baza consenului experților. În situațiile în care nu există dovezi semnificative dar a existat un consens al experțior s-au elaborat recomandări de bună practică medicală. Pacienții cu CVST, fără contraindicații pentru anticoagulante, trebuie să primească fie heparine cu greutate moleculara mică (LMWH) ajustate pe kg/corp, fie heparină ajustată pe baza APTT-ului (conform recomandărilor de bună practică medicală). Hemoragia cerebrală secundară trombozei venoase sau ale sinusurilor cerebrale nu reprezintă o contraindicație de anticoagulare cu heparină. Durata optimă a tratamentului anticoaculant oral după episodul acut rămâne o controversă în continuare. Tratamentul anticoagulant oral poate fi prescris timp de 3 luni la pacienții cu un factor de risc tranzitor, 6-12 luni la un pacient cu CVST idiopatică şi la cei cu trombofilie „uşoară". Tratamentul pe termen nedefinit poate fi prescris la un pacient cu două sau mai multe episoade de CVST sau la pacienții cu un episod de CVST şi trombofilie severă (recomandare de bună practică medicală). Nu există dovezi consistente care să justifice folosirea de trombolitice fie local fie sistemic în tromboza sinusurilor şi venelor cerebrale. Dacă starea clinică a unui pacient se deteriorează sub tratament anticoagulant corect condus şi eficient şi alte cauze de deterioare decât CVST au fost excluse se poate incerca tromboliza la pacienți atenț selecționați fără hemoragie intracraniană (recomandare de bună

practică medicală). Nu există date din studii controlate care să evalueze riscurile şi beneficiile unor masuri terapeutice asupra hipertensiunii intracraniene (cu herniere secundară) la un pacient cu CVST severă. Tratamentul edemului cerebral (hiperventilaţie, diuretice osmotice şi craniotomie de decompresiune) trebuie folosit că prima intentie la pacienţii ce prezintă hipertensiune intracraniană (recomandare de bună practica medicală).

INTRODUCERE ŞI OBIECTIVE

Tromboza sinusurilor şi venelor cerebrale reprezintă o boală rară responsabila pentru sub 1% din totalul cauzelor de accidente vasculare cerebrale. Incidenţa reală a bollii în populaţia generală nu este cunoscută pentru că nu există studii populaţionale dar într-un centru terţiar ne putem aştepta la aproximativ cinci-opt cazuri pe an [1,2]. Un studiu efectuat în Canada arată o incidenţă de 0,67 cazuri la 100.000 copii sub 18 ani, şi dintre aceştia 43% din cazuri au apărut în perioada neonatală [3]. Vârful de incidenţă la adulţi este în a treia decadă cu un raport bărbaţi/femei de 1,5/5 pe an [2,4]. Diagnosticul reprezintă în continuare o provocare din cauza manifestărilor clinice multiple şi din cauza debutului subacut şi evoluţiei trenante. Cefaleea este cea mai frecventă manifestare a unei tromboze a sistemului venos cerebral şi apare la aproximativ 90% din pacienţi [5]. Debutul cefaleei poate fi supraacut (''thunderclap headache'') în acest caz diferenţierea faţa de o hemoragie subarahnoidiană fiind practic imposibilă [6]. Crizele epileptice focale sau generalizate din tromboza sistemului venos cerebral (CVST) apar cu o frecvenţă mai mare decât într-un accident vascular cerebral de cauza arterială, în procent de 40% dintre cazuri, putând creşte până la 76% la pacientele aflate în perioada perinatală [5]. Deficitele neurologice focale (incluzând crize epileptice focale) sunt cele mai frecvente semne întâlnite în tromboza sistemului venos cerebral. Aceste semne neurologice includ deficite motorii sau senzoriale, afazie şi hemianopsie şi apar în 40-60% dintre cazuri. La un pacient cu deficite neurologice focale şi crize epileptice focale însoţite de cefalee şi modificări ale stării de conştienţă trebuie să ne gândim intotdeauna şi la o tromboză în sistemul venos cerebral. Un sindrom de hipertensiune intracraniană manifestat prin cefalee, vomă şi vedere înceţoşată reprezintă o simptomatologie uşor de recunoscut în cazul trombozei sistemului venos cerebral şi reprezintă aproximativ 20-40% din totalul manifestărilor acestei boli. Alterarea stării de conştienţă manifestată prin stupor cu evolutie până la coma poate apărea la 15-19% din pacienţi la momentul internării [5,7] şi apare de obicei în cazurile severe cu tromboză extensivă sau în tromboza sistemului venos profund cu afectarea bilaterală a talamusului [4,5]. Dintre toate manifestările trombozei sistemului venos cerebral, starea de comă la momentul internării reprezintă cel mai important factor de prognostic negativ [4,5].

Angiografia cerebrală ''4 vase'' s-a impus încă de la dezvoltarea metodei că ''gold-standard'' pentru diagnosticul bolli, dar astăzi imagistica prin rezonanţă magnetică (MRI) şi angiografia prin rezonanţă magnetică (MRA) sunt considerate că cele mai bune metode imagistice pentru diagnosticul şi evaluarea trombozei sistemului venos cerebral [8]. Tomografia computerizată cerebrală nu este suficientă pentru stabilirea diagnosticului însă în combinaţie cu angio-CT-ul poate defini un diagnostic pozitiv; folosirea substanţelor de contrast iodate şi expunerea la radiaţii limitează examinarea prin tomografie computerizată pentru urmarirea în timp.

Măsurile terapeutice actuale cuprind administrarea de heparină sau heparine cu greutate moleculară mică, trombolitice şi tratament simptomatic ce constă în controlul crizelor epileptice şi al hipertensiunii intracraniene. În mod particular folosirea heparinei a stârnit multe controverse. Cu toate că anticoagulantele sunt eficiente în tratamenul trombozelor venoase intracraniene, rata crescută de transformare hemoragică spontană întâlnită la aceşti pacienţi a făcut pe mulţi clinicieni să ezite în a administra heparina din motive de siguranţă. Recent introducerea tratamentului trombolitic local a complicat şi mai mult discuţiile privind managementul optim al trombozelor venoase intracraniene [9].

Scopul acestui grup de lucru a fost acela de a cauta dovezile care susţin acest tratament şi de a elabora recomandări bazate pe cele mai puternice evidente de eficienţă şi siguranţă ale tratamentului anticoagulant, trombolitic şi simptomatic.

MATERIALE ŞI METODE

Strategia de căutare

S-a efectuat o cercetare în baza de date MEDLINE şi EMBASE între 1996 şi 2004 cu următorii termeni:

1, tromboză venoasă cerebrală şi sinusuri; 2, tromboză venoasă cerebrală; 3, tromboză venoasă corticală; 4, tromboză intracraniană. Termenii de la 1-4 au fost combinaţi cu următorii termeni de căutare: 7, tratament; 8, medicamente; 9, terapie; 10 studiu clinic controlat; 11, studiu clinic randomizat; 12, studiu multicentric; 13, meta-analiză; 14, anticoagulare; 15, tromboliză; 16, tromboliză locală; 17, tratament antiepileptic; 18, presiune intracraniană; 19, steroizi; 20, hiperventilaţie; 21 diuretice osmotice; 22, craniectomie; 23, chirurgie decompresivă.

De asemenea s-a efectuat o căutare în Registrul Cochrane al trial-urilor randomizate (CENTRAL-Cochrane Central Register of Controlled Trials) şi în Libraria Cochrane pentru articole legate de subiectul acestui ghid. Au fost examinate articolele şi capitolele de cărti dedicate acestui subiect, dacă s-a considerat că acestea conţin informaţii importante şi exhaustive. Căutarea informaţiilor necesare s-a efectuat numai în literatura publicată în limba engleză şi au fost vizate numai studiile cu subiecţi umani. Revizuirea literaturii a fost efectuată de către K.E. şi F.M. care au elaborat un document, care mai departe a fost transmis tuturor membrilor grupului de lucru. Aceştia din urmă au reexaminat documentul şi au trimis completările şi sugestiile lor. Recomandările acestui ghid au fost elaborate prin consensul tuturor membrilor, fiecare membru al comisiei a contribut personal conform experienţei clinice acumulate. Dacă nu au existat dovezi clare, recomandarea a fost făcută prin consens şi clasificată că fiind de bună practică medicală. Documentul final poartă semnătura şi avizul tuturor membrilor grupului de lucru.

Clasarea evidenţelor privind tratamentul s-a făcut conform ghidului de elaborare a recomandărilor de tratament neurologic emis de către un grup de lucru desemnat de către EFNS10].

TRATAMENTUL TROMBOZELOR VENOASE INTRACRANIENE

Tratamentul cu heparină

Motivele administrării tratamentului anticoagulant în tromboza venoasă intracraniană sunt: prevenirea extinderii trombului, favorizarea resorbţiei spontane a trombului şi prevenirea unui eveniment embolic pulmonar în special la cei cu tromboze venoase profunde extracraniene. Pe de altă parte administrarea de anticoagulante în trombozele venoase intracraniene pot agrava sau induce o eventuală sângerare intracraniană, aceasta din urmă poate apărea la aproximativ 40-50% din pacienţi [5,11] şi este principalul motiv pentru care se opreşte tratamentul anticoagulant. În plus administrarea de anticoagulante se asociează cu creşterea riscului de sângerare extracraniană.

Pentru analiza eficienţei şi siguranţei administrării de anticoagulante în tromboza venoasă intracraniană s-au efectuat până în prezent doar două studii randomizate mici. Eficacitatea acestor două studii a fost evaluată folosind că şi criteriu principal evoluţia nefavorabilă a pacientului şi nu s-a folosit drept criteriu de evaluare evoluţia favorabilă (scorul Rankin 0-1, de exemplu), criteriu care s-ar fi putut dovedi mult mai bun mai ales că tromboza venoasă intracerebrală are un prognostic mai bun decât un eveniment cerebro-vascular arterial. Pe lângă această deficienţă, urmarirea pacienţilor s-a facut pe o perioadă de trei luni, o durată mult prea scurtă având în vedere faptul că ameliorarea şi recuperarea după un asemenea eveniment poate depasi un interval de trei luni.

Primul studiu evaluat [12] a comparat heparina ajustată funcţie de APTT versus placebo la douăzeci de pacienţi (câte 10 pacienţi în fiecare grup). Opt pacienţi din grupul celor care au primit heparină şi-au revenit complet la starea iniţială şi nu a fost raportat nici un deces, pe când în grupul celor care au primit placebo numai un pacient din zece şi-a revenit complet şi trei au decedat. Eficacitatea tratamentului a fost evaluată folosind o scală special dezvoltată pentru acest studiu, scală care evalua cefaleea, deficitele neurologice focale, crizele epileptice şi starea de conştienţă. Folosind această scală s-a observat un beneficiu semnificativ la pacienţii care au primit medicaţie activă la trei zile de la debut, iar acest beneficiu a rămas semnificativ după trei luni de evoluţie. În grupul pacienţilor ce au primit medicaţie activă au existat trei pacienţi care aveau hemoragie intracerebrală încă de la debutul bolii şi nici un alt eveniment hemoragic intracerebral nou nu a apărut, pe când în grupul placebo doi pacienţi cu hemoragie cerebrală la debut au murit şi încă alte două noi evenimente hemoragice intracerebrale au apărut. Nu a existat nici un episod de sângerare extracerebrală în grupul farmacologic activ, iar în cadrul grupului placebo a apărut un eveniment probabil de trombembolism pulmonar fatal.

Evaluarea obiectivelor studiului a fost criticată [13] pentru că această nouă scală de severitate nu şi-a dovedit utilitatea în evaluarea prognosticului la pacienții cu tromboză venoasă intracraniană. Folosind gradul de invaliditate şi mortalitatea că principale obiective ale studiului diferențele semnificative dintre cele două grupuri nu s-au menținut. Cu toate aceste inconveniente studiul a demonstrat un oarecare beneficiu al anticoagulantelor în tromboza venoasă intracerebrală, şi poate cel mai important lucru a demonstrat siguranța administrării heparinei nefracționate la aceşti pacienți.

Un al doilea studiu randomizat a comparat heparinele cu greutate moleculară mică (LMWH) cu placebo la 60 pacienți cu tromboză venoasă intracerebrală [11]. Evoluția nefavorabilă în studiu a fost definită că numărul de decese şi un index Barthel mai mic de 15 evaluat la trei săptămâni şi la trei luni de la inițierea studiului. La trei săptămâni la şase din 30 pacienți din grupul activ terapeutic s-a observat un prognostic prost (20%) comparativ cu un prognostic prost la şapte pacienți din totalul de 29 (21%) ai grupului de control. La trei luni de urmărire trei pacienți din bratul activ (10%) şi şase pacienți din grupul placebo (21%) au avut un prognostic prost ceea ce corespunde unei scăderi nesemnificative a riscului absolut de 11% în favoarea LMWH. Nu a apărut nici o hemoragie intracerebrală sau agravarea unei hemoragii preexistente la cei 15 pacienți cu hemoragie intracerebrală (apărută înaintea inițierii tratamentului) din brațul activ. În brațul activ a existat o hemoragie extracerebrală majoră iar în grupul de control a existat un posibil eveniment tromboembolic fatal.

O meta-analiză a acestor două studii a arătat că folosirea anticoagulantelor heparinice a dus la o scădere absolută a riscului de deces şi invaliditate de 13% (CI:-30-+3) cu o reducere relativă a riscului de moarte şi invaliditate de 54% [14]. Cu toate că diferența nu a atins semnificație statistică amândouă studiile au demonstrat eficiență şi un efect clinic important al anticoagulantelor, în plus au dovedit că anticoagulantele sunt sigure în tromboza venoasă intracerebrală. Astfel anticoagulantele pot fi folosite la pacienții cu tromboză venoasă intracerebrală deoarece ele ar putea să reducă riscul de deces şi de invaliditate şi nu cresc riscul de hemoragie intracerebrală, cel puțin aşa au demonstrat aceste studii. La pacienții cu sindrom de hipertensiune intracraniană şi tromboză venoasă intracerebrală care au risc de pierdere pemanentă a vederii trebuie adoptată o atitudine prudentă. Aceşti pacienți necesită puncții lombare repetate pentru extragerea de lichid cefalorahidian în vederea scaderii presiunii intracerebrale şi tratamentul anticoagulant cu heparină nu trebuie administrat decât după 24 ore de la ultima puncție.

Nu există dovezi clare care să precizeze dacă heparina nefracționată sau LMWH sunt egal eficiente în tratamentul trombozelor venoase intracraniene. O meta-analiză care a comparat eficiența dozelor fixe de LMWH versus heparină nefracționată ajustată după valoarea APTT-ului în tromboembolismul venos extracranian a demonstrat superioritatea heparinelor cu masă moleculară mică şi un risc mai mic de complicații hemoragice față de heparina nefracționată [15]. Avantajele LMWH constau într-o mobilitate mai mare a pacientului datorită căii de administrare subcutanate şi lipsa nevoii de monitorizare şi ajustare permanentă a dozelor. Avantajul heparinelor nefracționate apare în special la pacienții gravi la care normalizarea APTT-ului după 1-2 ore de la oprirea infuziei poate fi benefică mai ales în caz de sângerare sau nevoia unei intervenții chirurgicale.

INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Dovezile actuale sustin că la pacienții cu tromboză venoasă intracerebrală fără contraindicații de tratament anticoagulant se poate administra fie LMWH ajustate funcție de greutate, fie heparină nefracționată ajustată până la de cel puțin două ori valoarea APTT-ului. Hemoragia intracerebrală secundară trombozei venoase intracraniene nu este o contraindicație pentru tratamentul anticoagulant al trombozei. Din cauza motivelor menționate mai sus LMWH sunt preferate la pacienții cu tromboză venoasă cerebrală necomplicată.

TRATAMENTUL TROMBOLITIC

În prezent nu există dovezi provenite din studii randomizate care să evalueze eficacitatea şi siguranța tratamentului trombolitic administrat fie sistemic fie local la pacienții cu tromboză venoasă cerebrală. Tratamentul trombolitic are potențialul de a restabili rapid fluxul venos cerebral iar acest efect a fost evidențiat recent în diverse serii de cazuri [16-19]. Aceşti pacienți au primit heparină

nefracționată combinată fie cu urokinază fie cu activator recombinant al plasminogenului tisular (rtPA), acesta din urmă având mai puține complicații hemoragice datorită selectivității crescute şi a timpului de înjumătățire plasmatic redus.

Două studii nerandomizate ce au folosit heparină nefracționată şi rtPA au fost facute până în prezent pe un total de 21 pacienți [17,18]. Primul studiu făcut în Corea [17] a inclus şapte pacienți şi a folosit o doză medie de 135 mg rtPA (doza a variat între 50-300 mg) pe când cel de-al doilea studiu efectuat în Statele Unite [18] a folosit o doză medie de 46 mg (23-128 mg) şi a inclus 12 pacienți. În amândouă studiile s-a folosit un microcateter introdus în sistemul venos intracerebral în zona trombozei, prin abordul venei femurale, prin care s-a administrat rtPA inițial în bolus ulterior folosindu-se infuzie continuă. În urma analizei celor două studii s-a observat că reperfuzia completă a fost obținută la 15 pacienți din totalul de 22 într-un timp rapid (timpul mediu a fost de 20 ore în primul studiu şi 29 ore în al doilea studiu) urmată de imbunatățire clinică completă. Cu toate că rezultatul a fost foarte bun au apărut două complicații hemoragice extracraniene în studiul corean, iar în studiul american la doi pacienți cu hemoragie cerebrală prezentă anterior trombolizei a urmat o deterioare clinică importantă prin expansiunea hematomului intracerebral. Astfel deşi recanalizarea vasului a fost obținută rapid, tromboliza locală se asociază cu un risc crescut de complicatii hemoragice mai ales la pacienții care se prezintă cu hemoragie intracerebrală secundară trombozei venoase [9]. Nu există studii randomizate care să compare tromboliza locală intracerebrală cu administrarea de anticoagulante heparinice şi nu avem dovezi care să confirme că tratamentul trombolitic produce o îmbunătățire clinică mai importantă decât anticoagulantele. Actual tromboliza se poate folosi în cazurile la care administrarea de heparină nu a îmbunătățit starea clinică a pacientului.

Colaborarea Internațională pentru Studiul Trombozei Venoase intracerebrale (ISCVT) a identificat două noi criterii de prognostic negativ pe lângă cauza primară a trombozei venoase şi anume tromboze concomitente în sistemul venos profund extracerebral şi coma că manifestare la debutul trombozei intracerebrale. Se pare că aceste două criterii sunt cei mai importanți factori de prognostic negativ în tromboza venoasă intracerebrală [5]. În cadrul acestui studiu mai mult de 80% din totalul de 624 pacienți adulți au primit tratament anticoagulant şi pacienții comatosi au alcătuit un subgrup cu risc crescut de mortalitate [7]. În cazul acestui subgrup efectul anticoagulantelor nu a putut preveni leziunile cerebrale ireversibile şi aceşti pacienți ar putea beneficia de administrarea tratamentului trombolitic. O analiză sistematică a folosirii tromboliticelor în tromboza venoasă intracerebrală sugerează că acestea pot avea un efect benefic la pacienții gravi aflați în comă [20]. 38% dintre cazurile analizate au fost în stare de comă la debutul tratamentului trombolitic, din aceştia şase (13%) au murit chiar în conditiile administrării tratamentului trombolitic. Hemoragia intracerebrală a apărut la 17% dintre cazuri şi a avut o evoluție negativă la 5% dintre aceştia. Prin comparație o analiză retrospectivă efectuată la pacienți aflați în comă la debut şi care au primit tratament anticoagulant arată că opt pacienți (53%) din totalul de 15 au murit în conditiile administrării heparinei [7]. În studiul ISCVT 12 pacienți (38%) din totalul de 31 au decedat [5]. Cu toate că au fost rezultate favorabile, această analiză retrospectivă nu poate stabili cu certitudine beneficiul trombolizei pentru că au fost analizate studii de caz, serii de cazuri necontrolate placebo şi nu a fost stabilită o indicație precisă pentru folosirea trombolizei. Pentru a demonstra eficiența şi siguranța trombolizei în tromboza venoasă intracerebrală este necesară efectuarea de studii clinice randomizate controlate placebo. Cu toate că este necesar acest studiu, el nu poate fi realizat într-un singur centru din cauza numărului mic de cazuri grave în special în centrele unde se asigură un diagnostic rapid. Numai un studiu internațional multicentric poate să tranşeze rolul trombolizei în tromboza venoasă intracerebrală.

INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Există dovezi insuficiente care să specifice rolul trombolizei la pacientul cu tromboză venoasă intracerebrală. Dacă un pacient se agravează în ciuda folosirii eficiente şi corecte a heparinei şi alte cauze de deterioare nelegate de tromboză au fost excluse se poate incerca tromboliză în special la pacienții care nu au hipertensiune intracraniană. Nu se cunoaşte ce trombolitic se poate folosi (urokinază sau rtPA), dozele, calea de administrare (sistemică sau

locală) şi nici metoda de administrare (bolusuri repetate sau bolusuri urmate de infuzie continuă).

ANTICOAGULAREA ORALĂ

Nu există date din studii controlate placebo care să arate beneficiul şi durata optimă a anticoagulării orale după o tromboză venoasă intracraniană, însă majoritatea experţilor recomandă acest tratament după faza acută a bolii. În studiul ISCVT durata medie de anticoagulare orală a fost de 7,7 luni [5]. Un studiu publicat recent, în care 33 de pacienţi cu tromboze venoase intracraniene au fost evaluaţi folosind imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM), a arătat că recanalizarea trombului apare la o durată de aproximativ 4 luni indiferent dacă anticoagulantul a fost continuat şi după această perioadă. Aceste date pot fi folosite pentru a opta pentru durata tratamentului anticoagulant oral dar nu se ştie dacă absenţa recanalizării sau recanalizarea incompletă cresc riscul de retromboză. Nu a apărut nici o recidivă a trombozei la pacienţiii din cele două studii de urmarire, care aveau semne de recanalizare incompletă sau absentă în mai mult de 40% dintre cazuri [21,22].

În mod asemănator trombozelor venoase extracraniene, intervalul INR ţintă trebuie să fie situat între 2-3. Durata tratamentului anticoagulant oral poate fi de 3 luni dacă tromboza venoasă intracerebrală a fost secundară unui trigger tranzitor sau reversibil şi timp de 6-12 luni dacă a fost idiopatică [23]. Riscul de recidivă poate fi mai mic decăt la pacienţii cu tromboză venoasă extracerebrală. Studiul ISCVT arată că 2,2% dintre pacienţi au avut o recidivă a trombozei intracraniene în timpul unui interval mediu de urmarire de 16 luni [5]. Prelungirea tratamentului anticoagulant oral creşte riscul unor evenimente hemoragice însă conform ISCVT pacientul cu tromboză venoasă intracerebrală are un risc de 4,3% de a dezvolta alte evenimente trombotice extracraniene şi asociază un risc de 2,5% de a dezvolta tromboză venoasă profundă la nivelul membrelor inferioare şi venele pelvisului şi un risc de 0,5% de a dezvolta trombo-embolism pulmonar. Tratamentul anticoagulant oral este folosit timp de 6-12 luni la un pacient cu tromboză venoasă extracerebrală şi o tulburare de coagulare de tipul deficitului de proteină C şi S, heterozigot pentru factorul V Leiden şi mutaţie de tipul G20210A a trombinei. Anticoagularea pe termen nedefinit se foloseşte la un pacient care asociază un deficit sever de coagulare cum ar fi deficitul de antitrombină III şi fenotipul homozigot pentru factorul V Leiden precum şi la un pacient cu două sau mai multe episoade de tromboză venoasă extracerebrală idiopatică [23]. Decizia de anticoagulare orală şi durata acestui tratament trebuie să fie una individualizată şi trebuie să ţină cont de factorii precipitanţi, deficitele ereditare de coagulare şi de riscul hemoragic al pacientului. Un pacient cu tromboză venoasă intracerebrală trebuie urmarit frecvent după un asemenea episod şi trebuie să fie avertizat asupra semnelor incipiente ale unui nou episod (cefaleea).

INDICAŢII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Nu există date care să arate durata optimă de anticoagulare orală după un episod de tromboză venoasă intracerebrală. În mod similar trombozelor venoase extracraniene, anticoagulantul oral poate fi folosit timp de 3 luni la un pacient cu un factor favorizant tranzitor, 6-12 luni la un pacient ce asociază deficite uşoare de coagulare. Anticoagularea orală pe termen nedefinit trebuie iniţiată la un pacient ce asociază două sau mai multe episoade de tromboză venoasă sau care asociază un deficit ereditar sever de coagulare.

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Acesta presupune utilizarea antiepilepticelor, managementul hipertensiunii intracraniene şi tratamentul antialgic.

CONTROLUL CRIZELOR EPILEPTICE

Nu există date care să arate eficienţa utilizării profilactice a antiepilepticelor la un pacient cu tromboză venoasă intracerebrală. Unii autori recomandă utilizarea profilatică a antiepilepticelor 24] din cauza incidenţei crescute a crizelor epileptice (crize multiple sau chiar status epileptic), pe când alţii nu recomanda asocierea acestui tratament [25]. Un studiu recent publicat demonstrează că prezenţa de edem localizat sau infarcte ischemice sau hemoragice la examinarea prin tomografie computerizată sau RM reprezintă un important predictor pentru crizele epileptice aparute precoce [26]. Cu toate că acest studiu are dovezi insuficiente pentru a da recomandări de tratament, el sugerează un beneficiu al profilaxiei crizelor la un pacient cu leziunile descrise

mai sus. Dacă nu există astfel de leziuni şi nici deficite neurologice focale nu putem lua în considerare o concluzie privind inițierea profilaxiei crizelor. Dacă nu a fost inițiat un tratament antiepileptic profilactic, acesta trebuie inițiat şi trebuie atinse concentrații plasmatice efective în mod rapid după prima criză. Riscul de a dezvolta crize epileptice recurente după o tromboză venoasă intracerebrală este mic comparativ cu riscul crescut din timpul episodului de boală. Incidența epilepsiei simptomatice după un asemenea episod a fost raportat de la 5% până la 10% [5,26,27]. Un studiu de urmărire arată că aceste crize apar în primul an după episodul acut [26]. Cel mai important predictor al epilepsiei simptomatice a fost prezența revărsatelor hemoragice la internare. În toate cele trei serii de cazuri epilepsia simtomatică a apărut dacă crizele epileptice din cadrul episodului acut au fost precoce în evoluția bolii. Astfel tratamentul antiepileptic prelungit mai mult de un an după o tromboză venoasă se poate justifica doar dacă pacientul a prezentat crize precoce în evoluția bolii sau dacă a prezentat revărsate hemoragice la internare. La pacientul care nu are factorii de risc descrişi mai sus, tratamentul antiepileptic poate fi intrerupt gradat după episodul acut.

INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Profilaxia crizelor epileptice poate fi începută la un pacient cu deficite neurologice focale sau în cazul prezenței leziunilor focale la imagistica cerebrală în momentul internării. Durata optimă de tratament la aceşti pacienți nu este cunoscută.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII INTRACRANIENE

Edemul cerebral apare la aproximativ 50% dintre pacienții cu tromboză venoasă cerebrală, însă edemul cerebral minim nu necesită tratament întrucât prin îmbunătățirea fluxului sangvin venos după administrarea de anticoagulante, hipertensiunea intracraniană poate fi redusă la majoritatea pacienților [24,25]. La un pacient cu hipertensiune intracraniană şi tulburări de vedere secundare trebuie efectuată o puncție lombară şi trebuie extras suficient lichid cefalorahidian pentru a obține o presiune la inchidere normală. După efectuarea acestei manevre, anticoagulantele injectabile nu trebuie inițiate într-un interval de timp mai mic de 24 ore de la manevră. Deşi nu există date suficiente acetazolamida poate fi administrată dacă pacientul are edem papilar. La unii pacienți deteriorarea vederii continuă chiar dacă s-a administrat acetazolamidă şi s-au efectuat puncții lombare evacuatorii repetate. În aceste cazuri trebuie luată în considerare oportunitatea plasării unui şunt (lombo-peritoneal, ventriculo-peritoneal sau fenestrarea nervului optic).

Tratamentul antiedematos cerebral trebuie inițiat doar la aproximativ 20% dintre pacienții cu tromboze venoase intracerebrale şi el trebuie administrat conform principiilor generale de tratament ale acestei afecțiuni: ridicarea capului la 30 de grade, hiperventilație cu atingerea unei PaCO2 de 30-35 mmHg, diuretice osmotice administrate intravenos. Trebuie avut în vedere faptul că diureticele osmotice pot fi dăunatoare în cazul unei obstrucții a fluxului sangvin venos doarece eliminarea din circulația intracerebrală poate fi deficitară. Utilizarea tri-hidroxi-metil-aminometanul (THAM) cu administrarea intravenoasă la un pacient ventilat mecanic scade presiunea intracraniană prin vasoconstricție mediată de alcaloză. Restricția de lichide pentru tratamentul edemului cerebral trebuie evitată pentru că poate determina o creştere adițională a vâscozității sângelui. Tratamentul cu corticosteroizi nu se recomandă în general la aceşti pacienți deoarece eficacitatea lor nu este dovedită şi în plus pot avea efect protrombotic. Recent în cadrul ISCVT, într-o serie de cazuri nu a fost observat nici un beneficiu al adminstrării de steroizi [28]. În cazurile foarte grave cu hemoragii cerebrale masive şi semne de herniere transtentorială, craniectomia decompresivă poate salva viața pacientului. În acest caz tromboliza locală nu poate fi efectuată din cauza rscului mare de expansiune a hematomului. Stefini a raportat o serie de trei cazuri cu pupile cu midriază fixă datorată unei hernieri transtentoriale la care a efectuat craniotomie de decompresiune; doi din aceşti pacienți şi-au revenit cu deficite neurologice minime [29]. Hematomul intracranian secundar unei tromboze venoase cerebrale nu trebuie îndepărtat chirurgical deoarece distrucția neuronală este adesea mai mică decât într-o hemoragie cu sursă arterială ceea ce explică reversibilitatea deficitelor neurologice chiar şi în cazurile grave [30].

INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

La pacienții cu tromboză venoasă cerebrală şi hipertensiune intracraniană manifestată prin pierderea acuității vizuale se poate incerca extragerea de lichid cefalo-rahidian prin puncții lombare repetate, administrare de acetazolamidă şi proceduri chirurgicale de drenare a LCR-ului.Nu există date care să confirme eficiența şi siguranța administrării de corticosteroizi sau efectuarii craniotomiei de decompresiune la un pacient cu hipertensiune intracraniană. Tratamentul hipertensiunii intracraniene trebuie condus după principiile generale de management ale acestei afecțiuni. La pacienții cu hemoragii intracerebrale masive şi semne de herniere, craniotomia de decompresiune trebuie privită că una experimentală, şi este nevoie de cercetare suplimentară.

Conflicte de interese

Nici unul declarat.

Einhanupl KM a fost principalul investigator al studiului privind eficiența LMWH [12]. J. Stam şi S. T.F.M. de Bruijn au fost principalii investigatori ai CVST Study Grup Trial [11].

BIBLIOGRAFIE

1. Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis a review of 38 cases. Stroke 1985; 16: 199–213.
2. Einhanupl KM, Villringer A, Haberl RL et al.. Clinical spectrum of sinus venous thrombosis. In: EinhaÅN upl K, Kempski O, Baethmann A, eds. Cerebral Sinus Thrombosis. Experimental and Clinical Aspects. New York: Plenum Press, 1990: 149–155.
3. deVeber G, Andrew M, Adams C for the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis în children. New England Journal of Medicine 2001; 345: 417–423.
4. De Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous and sinus thrombosis în a prospective series of 59 patients. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2001; 70: 105–108.
5. Ferro JM, Canha˜o P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004; 35: 664–670.
6. De Bruijn SFTM, Stam J, Kapelle LJ for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. Lancet 1996; 348: 1623–1625.
7. Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM,Masuhr F. Heparin treatment în cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. Cerebrovascular Diseases 2003; 15: 17–21.
8. Masuhr F, Mehraein S, EinhaÅN upl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. Journal of Neurology 2004; 251: 11–23.
9. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. Nothing, heparin, or local thrombolysis? Stroke 1999; 30: 481–483.
10. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelinesby EFNS scientific task forces – revised recommendations2004. European Journal of Neurology 2004; 11:577–581.
11. De Bruijn SFTM, Stam J for the Cerebral Venous SinusThrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlledtrial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke1999; 30: 484–488.
12. EinhaÅN upl KM, Villringer A, Meister W, et al.. Heparintreatment în sinus venous thrombosis. Lancet 1991; 338:597–600.
13. Stam J, Lensing AWA, Vermeulen M, Tijssen JGP.Heparin treatment for cerebral venous and sinus thrombosis.Lancet 1991; 338: 1154.
14. Stam J, de Bruijn SFTM, deVeber G. Anticoagulation forcerebral sinus thrombosis. The Cochrane Database ofSystematic Reviews 2001; issue 4. art. no.: CD002005.
15. Van Dongen CJJ, van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weightheparins versus adjusted dose unfractionated heparin forvenous thromboembolism. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; issue 4. art. no.: CD001100.
16. Horowitz M, Purdy P, Unwin H, et al.. Treatment ofdural sinus thrombosis using selective catheterisation andurokinase. Annals of Neurology 1995; 38: 58–67.

17. Kim SY, Suh JH. Direct endovascular thrombolytictherapy for dural sinus thrombosis: infusion of alteplase.American Journal of Neuroradiology 1997; 18: 639–645.
18. Frey IL, Muro GJ, McDougall CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis. Combined intrathrombusrtPA and intravenous heparin. Stroke 1999; 30:489–494.
19. Wasay M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N,Unwin DH. Nonrandomized comparison of local urokinasethrombolysis versus systemic heparin anticoagulationfor superior sagittal sinus thrombosis. Stroke 2001;32: 2310–2317.
20. Canha˜o P, Falca˜o F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebralsinus thrombosis. A systematic review. CerebrovascularDiseases 2003; 15: 159–166.
21. Strupp M, Covi M, Seelos K, Dichgans M, Brandt T.Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalizationand clinical outcome – a long-term follow-up of40 patients. Journal of Neurology 2002; 249: 1123–1124.
22. Baumgartner RW, Studer A, Arnold M, Georgiadis D.Recanalisation of cerebral venous thrombosis. Journal ofNeurology, Neurosurgery and Psychiatry 2003; 74: 459–461.
23. BuÅN ller HR, Agnelli G, Hull RH, Hyers TM, Prins MH,Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolicdisease. The seventh ACCP conference onantithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126: 401S-428S.
24. EinhaÅN upl KM, Masuhr F. Cerebral venous and sinusthrombosis – an update. European Journal of Neurology1994; 1: 109–126.
25. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis.Neurological Clinics 1992; 10: 87–111.
26. Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, Pinto AN, Neves Gfor the Cerebral Venous Thrombosis Portuguese CollaborativeStudy Group. Seizures în cerebral vein and dural sinus thrombosis. Cerebrovascular Diseases 2003;15: 78–83.
27. Preter M, Tzourio C, Ameri A, Bousser MG. Long-termprognosis în cerebral venous thrombosis – follow-up of 77patients. Stroke 1996; 27: 243–246.
28. Canha˜o P, Cortesa˜o A, Cabral M, et al.. Are steroidsuseful for the treatment of cerebral venous thrombosis?ISCVT results. Cerebrovascular Diseases 2004; 17(Suppl.5): 16.
29. Stefini R, Latronico N, Cornali C, Rasulo F, Bollati A.Emergent decompressive craniectomy în patients withfixed dilated pupils due to cerebral venous and dural sinusthrombosis: report of three cases. Neurosurgery 1999; 45:626–629.
30. Villringer A, Mehraein S, EinhaÅN upl KM. Pathophysiologicalaspects of cerebral sinus venous thrombosis.Journal of Neuroradiology 1994; 21: 72–80.
31. Cerebral sinus and venous thrombosis 559 2006

Recomandări privind testele neurofiziologice şi procedurile neuroimagistice în cefaleea non-acută

G. Sandrini[a], L. Friberg[b], W. Jänig[c], R. Jensen[d], D. Russell[e], M. Sanchez del Rio[f], T. Sand[g], J. Schoenen[h], M. van Buchem[i], and J.G. van Dijk[j]

[a]University Centre for Adaptive Disorders and Headache, IRCCS C. Mondino Foundation, Pavia, Italy; [b]Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark; [c]Physiologisches Institut, Christian-Albrechts-Universitat, Kiel, Germany; [d]Department of Neurology, Glostrup Hospital, University of Copenhagen, Glostrup, Denmark; [e]Department of Neurology, Rikshospitalet, Oslo, Norway; [f]Department of Neurology, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain; [g]Department of Neurology, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway; [h]University Department of Neurology, CHR Citadelle, Liege, Belgium; [i]Department of Radiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; and [j]Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

Cuvinte cheie: EEG, potenţiale evocate, recomandări(ghiduri),sensibilitatemusculară,neuroimagistică, investigaţii neurofiziologice, cefalee non-acută.

Utilizarea examinărilor instrumentale la pacienţii cu cefalee variază în limite largi. Pentru a stabili utilitatea lor, cele mai comune proceduri instrumentale au fost evaluate, pe baza dovezilor din literatură, de către Un Grup de Lucru EFNS (TF) referitor la testele neurofiziologice şi procedurile imagistice la pacienţii cu cefalee non-acută. Concluziile Grupului de Lucru referitoare la fiecare tehnică sunt exprimate în următoarele recomandări pentru uzul clinic.

1. Electroencefalograma interictală (EEG) nu este indicată de rutină pentru evaluarea diagnostică a pacienţilor cu cefalee. EEG interictală este însă recomandată dacă istoricul clinic sugerează un posibil diagnostic de epilepsie (diagnostic diferenţial). EEG ictală ar putea fi utilă la anumiţi pacienţi cu migrenă hemiplegică şi bazilară.
2. Înregistrarea potenţialelor evocate nu este recomandată pentru diagnosticul afecţiunilor cefalalgice.
3. Nu există dovezi care să justifice recomandarea testelor funcţiei autonome pentru evaluarea clinică de rutină a pacienţilor cu cefalee.
4. Palparea manuală a muşchilor pericranieni, cu o presiune standardizată de palpare, poate fi recomandată pentru a împărţi pacienţii în grupuri, dar nu pentru diagnostic. Algometria bazată pe presiune şi electromiografia (EMG) nu pot fi recomandate că teste clinice de diagnostic.
5. La pacienţii adulţi şi copii, cu migrenă, fără modificări recente ale aspectului atacurilor, fără istoric de crize epileptice şi fără alte semne sau simptome neurologice de focar, utilizarea de rutină a tehnicilor neuroimagistice nu este justificată. La pacienţii cu un aspect atipic al cefaleei, cu istoric de crize epileptice şi/sau cu semne sau simptome neurologice de focar imagistică prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN) poate fi indicată.
6. Dacă episoadele dureroase pot fi încadrate întruna din categoriile clasificării standard a cefaleei Societatea Internaţională a Cefaleei [IHS], efectuarea tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) sau a tomografiei computerizate cu emisie de fotoni (SPECT) nu are, în general, valoare diagnostică suplimentară.

7. Examinările circulației cerebrale şi metabolismului cerebral, prin tehnici de imagistică nucleară, pot fi efectuate la subgrupuri de pacienți cu cefalee pentru diagnostic şi evaluare a complicațiilor, atunci când pacienții au atacuri neobişnuit de severe sau atunci când aspectul sau severitatea atacurilor s-au schimbat.
8. Examinarea Doppler transcraniană nu este folositoare pentru diagnosticul cefaleei.

Deşi multe din examinările descrise au o valoare mică sau nu au valoare în practica clinică, cele mai multe au un vast potențial pentru explorările viitoare privind fiziopatologia cefaleei şi efectele tratamentului farmacologic.

INTRODUCERE

Cele mai importante instrumente în diagnosticul şi tratamentul afecțiunilor cefalalgice sunt, fără îndoială, examinarea clinică neurologică atentă şi investigarea detaliată a istoricului pacientului şi a simptomatologiei. Aplicând criteriile de diagnostic ale Societății Internaționale de Cefalee (Clasificarea IHS, 1988), poate fi formulat un diagnostic probabil care duce la un tratament adecvat. Totuşi, în multe cazuri, în special atunci când cefaleea este atipică cu caracteristici clinice schimbătoare sau când este un simptom al unei alte boli primare, neurologii consideră necesar să suplimenteze evaluarea clinică a pacientului cu teste paraclinice. Diagnosticul diferențial al cefaleei acute (ex: cefaleea primară thunderclap) versus cefalee simptomatică are mai multe dificultăți şi investigațiile neuroimagistice sunt obligatorii. Acest raport reprezintă o analiză critică a literaturii de specialitate referitoare la utilizarea testelor neurofiziologice şi a procedurilor neuroimagistice la pacienții cu cefalee non-acută. Alături de aprecierea utilității clinice a acestor teste şi proceduri în scop diagnostic, am încercat să conturăm ghiduri pentru utilizarea lor, aşa cum au încercat şi diferiți autori (Silberstein, 2000; Lewis et al., 2002). Dintre toate tehnicile disponibile, neuroimagistica, în special rezonanța magnetică nucleară (RMN), este metoda paraclinică de testare cea mai potrivită şi avantajoasă din punct de vedere cost-eficiență la pacienții cu cefalee, cu cea mai mare rată de diagnostic. În final, luăm în considerare potențiala utilizare a acestor metode în studiile de cercetare asupra cefaleei. O analiză extensivă a principalelor referințe din literatură, împreună cu o actualizare a celor mai importante contribuții privind patogeneza cefaleei primare aduse de studiile de neurofiziologie, este publicată în altă parte (Friberg et al., 2003)

SCOPURI ŞI METODE

Intenția evaluării informațiilor şi alcătuirii acestui document a fost de a formula recomandări care să ajute medicii să facă cele mai potrivite alegeri referitoare la utilizarea testelor instrumentale la pacienții cu cefalee non-acută. Au fost evaluate analizele dovezilor clinice publicate (din 1988 până în 2002). Datele din literatură publicate anterior Clasificării IHS (1988) au fost analizate cu deosebită atenție întrucât aceste studii au aplicat diferite criterii de diagnostic pentru cefalee. Aceste recomandări au fost formulate în conformitate cu criteriile EFNS (Hughes et al., 2001) iar nivelul de evidență şi gradul de recomandare au fost exprimate în conformitate cu această referință.

PRINCIPALELE DOVEZI PENTRU DIFERITE TEHNICI

Electroencefalografia

Utilitatea electroencefalografiei (EEG) în diagnosticul cefaleei este dezbătută. Deşi studii EEG timpurii referitoare la migrenă au evidențiat înregistrări frecvent anormale, autori contemporani le-au criticat pe cele mai multe dintre ele din cauza unor variate omisiuni metodologice şi defecte (Sand, 1991). Societatea Americană de Neurologie concluzionează „EEG nu este utilă pentru evaluarea de rutină a pacienților cu cefalee (recomandare)", admițând însă că EEG poate fi utilizată la pacienții cu cefalee şi simptome asociate ce sugerează o afecțiune epileptică (Rosenberg et al., 1995).

Electroencefalografia este cea mai bună tehnică de laborator în susținerea diagnosticului clinic de epilepsie, având o sensibilitate bună (80-90% în înregistrări seriate) şi o specificitate bună (rate fals pozitive la 0,2-3,5% dintre subiecții sănătoşi) (Walcyak and Jazakar, 1998). Are de asemenea un rol important în evaluarea altor afecțiuni focale sau difuze ale sistemului nervos central (CNS).

Analiza cantitativă a frecvenței EEG (QEEG), cu sau fără mapping topografic, este o metodă mai obiectivă decât interpretarea EEG convențională, deşi există un număr de posibile capcane metodologice care ar trebui evitate. Utilizarea QEEG

este în general recomandată numai împreună cu interpretarea vizuală a EEG de către un observator experimentat (Nuwer, 1997).

Potențialele evocate

Potențialele evocate (EPs) sunt potențiale EEG corticale asociate temporal unui stimul senzorial specific. Deşi toți stimulii senzoriali contribuie la activitatea EEG generală, EPs nu pot fi identificate pe EEG normală din cauză că nu sunt separabile de activitatea EEG în desfăşurare. Totuşi, atunci când este posibilă definirea temporală clară a stimulului (ex: în cazul unui debut brusc), scurte înregistrări ale EEG post-stimul pot fi mediate. Orice activitate care nu este corelată temporal cu stimulul dispare în urma medierii, în timp ce răspunsul EEG la stimulul rspectiv rămâne. În acest mod, răspunsul cortical la stimuli foarte specifici poate fi investigat în detaliu spațial şi temporal. În migrenă, multă atenție a fost acordată stimulilor vizuali, ceea ce nu este surprinzător, dată fiind prezența aurei vizuale şi a fotofobiei în această afecțiune. EPs au făcut posibilă documentarea excitabilității corticale, a fenomenelor de habituare şi „gating" (control de poarta) în migrenă (Ambrosini et al., 2003).

Răspunsurile reflexe

S-au utilizat diferite tehnici electrofiziologice pentru a urmări reflexele polisinaptice la pacienții cu cefalee. Reflexul de clipit (BR) şi reflexul cornean (CR) constau în închiderea bilaterală a pleoapelor că răspuns la un stimul, de obicei, în condiții de laborator, stimularea electrică a nervului supraorbital. Reflexul de clipit constă în trei componente: o componentă precoce ipsilaterală (R1), o componentă tardivă bilaterală (R2) şi o componentă foarte tardivă bilaterală (R3). Natura precisă a R1 şi R2 este încă dezbătută, R3 fiind considerată o componentă nociceptivă. Reflexul cornean este alcătuit din două componente bilaterale tardive simetrice, probabil echivalente componentei R2.

La pacienții cu cefalee au fost descrise mai mute anomalii ale reflexelor de clipit şi cornean, dar datele care să ateste specificitatea şi sensibilitatea acestor teste (Sandrini et al., 1991, 2002, 2003; Proietti Cecchini et al., 2003) sunt insuficiente. Supresia exteroceptivă (ES) a activității muşchilor masticatori este un reflex trigemino-trigeminal ce constă în inhibiția bifazică (ES1 şi ES2) a contracției voluntare (de durată variabilă) ce apare bilateral că răspuns la stimuli exteroceptivi variați. Efectul inhibitor este mediat de interneuroni localizați în formațiunea reticulată propriobulbară şi pontină, în apropierea nucleului motor al nervului trigemen de fiecare parte. Literatura de specialitate conține date contradictorii referitoare la anomaliile ES la pacienții cu cefalee tensională (Schoenen şi Bendtsen, 2000).

Reflexele de flexie la stimuli nociceptivi (NFRs), evocate la nivelul muşchiului biceps femural prin stimularea electrică a nervului sural, sunt considerate un instrument folositor pentru studierea sistemului de control al durerii la oameni, dar au fost făcute numai câteva studii referitoare la NFR la pacienții cu cefalee (Sandrini et al., 1993).

Teste ale funcției autonome

Sistemul nervos vegetativ ("autonomic nervous system" – ANS) constă din trei părți: sistemul nervos simpatic, sistemul nervos parasimpatic şi sistemul nervos enteric. Fiecare din acestea este divizat în subsisteme în funcție de organul efector inervat de neuronii terminali. Neuronii „simpatici" şi „parasimpatici" sunt de fapt definiți mai degrabă pe baza unor criterii anatomice decât a unora funcționale; de aceea, neuronii aferenți ce inervează organele viscerale nu sunt numiți simpatici sau parasimpatici, ci viscerali (Jänig şi McLachlan, 1999; Jänig, 2003a). Când luăm în considerare rolul ANS în diferitele tipuri de cefalee trebuie să avem în minte trei întrebări (Jänig, 2003b):

1. Este ANS implicat în generarea şi menținerea durerii? Ipoteze privind mecanismele unei posibile implicări a sistemului nervos simpatic în generarea şi menținerea durerii au fost formulate şi testate în modele experimentale umane şi animale. (Jänig, 1999; Jänig şi Baron, 2001, 2002).
2. Disfuncțiile funcționale autonome asociate diferitelor tipuri de cefalee sunt consecința, şi prin urmare secundare, cefaleei? Această întrebare s-a născut în urma observației că orice durere este însoțită de reacții autonome care se bazează pe căi reflexe centrale nevraxiale şi pe integrarea centrală a sistemelor nociceptive cu sistemele vegetative. În condiții biologice normale, astfel de reacții vegetative sunt în primul rând protective pentru organism, dar această situație s-ar putea să nu fie adevărată şi în cazul unor condiții biopatologice.

3. Cefaleea şi disfuncţiile autonome sunt evenimente paralele şi prin urmare consecinţa unei posibile disfuncţii centrale? Dacă sunt, atunci ar putea fi utilă evaluarea disfuncţiilor sistemului autonom în încercarea elucidării unor modificări fiziopatologice centrale care ar putea sta la baza atât a cefaleei cât şi a disfuncţiilor autonome.

Diagnosticul şi managementul tulburărilor autonome sunt strâns dependente de procedurile de testare utilizate (Mathias şi Bannister, 1999). Tehnicile neurofiziologice au relevat câteva tulburări autonomice în cefaleea primară şi în particular în cefaleea de tip cluster (Saunte et al., 1983; Salvesen et al., 1988), dar importanţa clinică a acestor descoperiri rămâne să fie stabilită (Schoenen şi Thomsen, 2000).

EVALUAREA SENSIBILITĂŢII MUSCULATURII PERICRANIENE

Cefaleea tensională (TTH) a fost divizată în două subgrupuri în clasificarea IHS, pentru a aprecia relevanţa fiziopatologică a musculaturii pericraniene în această afecţiune. Această subdivizare a fost impusă de anumite observaţii clinice că o mare parte din pacienţii cu TTH au tensiune crescută, sensibilitate dureroasă şi contractură la nivelul muşchilor gâtului şi umerilor, în timp ce un grup mai restrâns, dar mult mai dificil de tratat, nu prezintă această sensibilitate muculară. Clasificarea IHS nu a impus metode diagnostice specifice şi, la timpul respectiv, nu au fost stabilite bazele ştiinţifice ale acestei subdivizări. Deşi de atunci au fost efectuate câteva studii (Schoenen et al., 1991; Jensen et al., 1993, 1994; Jensen şi Rasmussen, 1996), rămâne în continuare neclar dacă mecanismele fiziopatologice ale cefaleei sunt diferite în aceste două subgrupuri. Demonstrarea sensibilităţii musculare a fost un subiect larg dezbătut având în vedere dificultatea comparaţiei rezultatelor unor observatori diferiţi. Un studiu metodologic relativ recent a arătat că palparea manuală este o metodă simplă şi de încredere în studierea sensibilităţii dureroase miofasciale în practica clinică, plecând de la premiza unei intensităţi controlate a presiunii aplicate. (Bendtsen et al., 1995).

Înregistrarea pragului presiunii dureroase (PPT) este deasemenea recomandată în clasificarea IHS (1988), deşi nu sunt specificate metodologia de utilizat şi nici locul de examinare. Algometria bazată pe presiune, care nu necesită abilităţi specifice şi nu are nici cerinţe tehnice particulare, este o metodă uşoară şi sigură pentru uzul clinic. Metoda PPT, că o evaluare cantitativă a durerii, poate fi efectuată fie într-un punct dureros localizat, fie într-un punct fix la toţi subiecţii indiferent de rezultalele palpării. Studii anterioare au demonstrat că această ultimă metodă oferă rezultate de încredere şi reproductibile în cazul aceluiaşi subiect, însă variind considerabil când este luată în discuţie comparaţia între mai mulţi subiecţi (Jensen et al., 1993).

NEUROIMAGISTICĂ

Examinările radiologice sunt adesea luate în calcul la pacienţii cu cefalee. Cei mai mulţi din cei care suferă de cefalee şi se adresează unui centru medical se tem de posibilitatea unei afecţiuni severe şi solicită adeseori investigaţii radiologice. Cum examinarea radiologică nu este în mod particular invazivă sau inconfortabilă şi este utilă în detecţia unei patologii intracraniene pragul solicitării acesteia este foarte scăzut. Totuşi, când se decide efectuarea sau nu a unei evaluări radiologice trebuie luată în considerare probabilitatea detecţiei unei patologii subiacente la pacienţii cu cefalee (Mitchell et al., 1993). În literatura medicală studiile care au utilizat tehnici radiologice la pacienţii cu cefalee pot fi împărţite în trei categorii. Prima, studiile care investighează etiologia şi mecanismele fiziopatologice ale cefaleei; a doua, studii concentrate asupra sechelelor patologice ale cefaleei; a treia, studii asupra rolului tehnicilor radiologice în evaluarea pacienţilor cu cefalee. Cum obiectivul lucrării de faţă este acela de a oferi un ghid referitor la utilitatea metodelor radiologice în evaluarea cefaleei la pacienţii cu examen neurologic normal am luat în considerare un subset de studii din cea de a treia categorie.

A fost analizată literatura de specialitate cu scopul stabilirii unor recomandări privind utilizarea pe viitor a metodelor radiologice la pacienţii cu cefalee (Frishberg, 1994) şi până la momentul actual sunt anumite limitări. Deşi este necesară efectuarea unor studii specific orientate asupra acestui subiect, din datele existente pot fi trase câteva concluzii (Frishberg, 1994).

Utilizarea tehnicilor roentgen convenţionale (radiografii de craniu) în evaluarea pacienţilor cu cefalee nu este utilă, având în vedere că patologia subiacentă cefaleei la aceşti subiecţi este localizată în

interiorul craniului şi prin urmare nu este detectabilă prin astfel de mijloace. Angiografia cu substracție digitală (DSA) este o procedură invazivă asociată cu o morbiditate şi mortalitate semnificativă. DSA pare a fi superioară altor tehnici radiologice în detectarea malformațiilor arterio-venoase intracraniene (AVMs) şi fistulelor. Totuşi, este relativ rar că una din aceste condiții să fie cauza cefaleei şi, mai mult, anumite leziuni de acest tip sunt deasemnea vizibile folosind tehnici non-invazive cum ar fi tomografia computerizată (CT) sau RMN]. De aceea nu este recomandată utilizarea DSA în screening-ul pentru afectare intracraniană la pacienții cu cefalee.

Atât CT cât şi RMN pot fi efectuate cu sau fără administrare intravenoasă de substanță de contrast. RMN este mai sensibilă în detectarea unei afectări intracraniene în comparație cu CT, iar sensibilitatea ambelor tehnici creşte atunci când se utilizează agenți de contrast administrați pe cale intravenoasă.

Depistarea unei hemoragii intracraniene recente este uşor de făcut cu ajutorul unui CT. Totuşi s-a demonstrat că RMN este cel puțin la fel de sensibil în detectarea hemoragiei în spațiul subarahnoidian, dacă se folosesc secvențe adecvate precum FLAIR („fluid attended inversion recovery") (Noguchi et al., 1997). Recent, RMN funcțională cerebrală (fRMN) a permis studii foarte interesante ale timpului de perfuzie cerebrală, difuziei moleculare a apei şi activării corticale cerebrale. Totuşi, aceste tehnici şi aplicația lor practică sunt încă în stadiu de evoluție. Măsura în care acestea pot fi folosite în examinarea pacienților cu cefalee nu este clară, deşi s-ar putea dovedi utile în diferențierea dintre leziunea ischemică şi aură prelungită a migrenei la anumiți pacienți în timpul atacurilor migrenoase. (Ay et al., 1999).

SPECT ŞI PET

Tomografia computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) şi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) sunt metode de imagistică nucleară (De Deyn et al., 1997), amândouă necesitând administrarea de trasor radioactiv. Metoda SPECT implică evaluarea radiației emise prin intermediul unei camere gamma ale cărei capete de captare sau colimatoare se deplasează în jurul capului subiectului în timpul achiziției semnalului. Deoarece camerele SPECT sunt versatile, mai puțin costisitoare şi procedura în întregul ei mai ieftină decât o metodă PET, tehnica SPECT este utilizată îm majoritatea spitalelor mari.

Tipul de SPECT cerebral efectuat cel mai frecvent relevă modificările fluxului sangvin cerebral regional (rCBF). Prin administrarea inhalatorie sau i.v. de Xe133 este posibilă cuantificarea rCBF, deşi în detrimentul rezoluției spațiale (Croft, 1990). Aprecierea rCBF cu ajutorul radionuclizilor marcați cu Tc99m sunt cea mai utilizată în practică deoarece trasorul Tc99m este larg răspândit în toate departamentele de medicină nucleară.

Evaluarea rCBF prin SPECT poate furniza informații despre modificările acute în perfuzia regională ce apar adeseori în relație cu simptomele neurologice asociate fazei de aură a migrenei (Friberg, 1999; Friberg et al., 2003). Mai mult, SPECT în combinație cu examinarea Doppler transcranian (TCD) poate furniza informații privind schimbările în diametrul arterelor intracraniene de calibru mai mare. (Friberg et al., 1991).

Tomografia cu emisie de pozitroni este o tehnică greoaie şi mai scumpă decât SPECT. Cu excepția radiotrasorului marcat cu F18 (t½=110 min) majoritatea izotopilor utilizați în PET au timp de degradare foarte scurt. De aceea PET necesită ciclotron local şi unitate activă de producție radiochimică (Saha et al., 1992). Izotopii cu emitere de pozitroni precum C11, O15 şi F18 sunt în mod natural încorporați în molecule biologic active. Aceasta a facilitat sinteza unui număr mare de trasori marcați radioactiv destiați pentru PET, cum ar fi liganzi receptor-specifici şi markeri de metabolism. Totuşi doar o mică parte din aceştia sunt utilizați în practica clinică. Datorită costului ridicat al creării şi menținerii unei unități PET disponibilitatea acestei tehnici este limitată. Majoritatea țărilor din Europa beneficiază de un număr redus de centre cu acces la PET, localizate în spitale universitare.

EXAMINAREA DOPPLER TRANSCRANIANĂ

Principiul Doppler este utilizat în medicină în modul următor: un semnal ultrasunet este transmis în organism iar ulterior se captează modificările în frecvența sunetului ce apar datorită reflexiei sau împrăştierii de către elementele sangvine aflate în mişcare. Acuratețea înregistrării velocităților TCD este influențată de unghiul expunerii la ultrasunete care, la rândul său, este determinat de tehnica adoptată şi de anatomia locală a vaselor. Presupunând că

unghiul expunerii este constant, velocitatea (V) este dependentă de volumul fluxului (F) prin vas şi de aria transversală a vasului (A), conform formulei F = V x A. că urmare va fi influențată de factori care modifică CBF, diametrul vaselor sau ambele. Efectuarea simultană de TCD şi de măsurători ale rCBF poate contribui la determinarea modificărilor vasculare la pacienții cu cefalee, ținând cont că fiecare vas cerebral irigă un volum tisular cerebral definit (Dahl et al., 1990). TCD este utilizată în principal în evaluarea reactivității vasculare în migrenă (Friberg et al., 2003).

RECOMANDĂRI ŞI GHIDURI

Electroencefalograma

EEG de rutină cu interpretare vizuală standard

EEG interictală nu este indicată de rutină în evaluarea diagnostică a pacienților cu cefalee. EEG interictală este indicată numai atunci când istoricul clinic sugerează un posibil diagnostic de epilepsie, de ex. în cazul: (i) episoade neobişnuit de scurte de cefalee; (ii) simptome neobişnuite ale aurei (ex. senzații gastrice/olfactive, imagini vizuale circulare); (iii) cefalee asociată cu aure sau fenomene aura-like neobişnuit de scurte; (iv) cefalee asociată cu deficite neurologice severe; şi (v) alți factori de risc pentru epilepsie. EEG ictală este indicată în timpul episoadelor ce sugerează aură complicată şi în timpul episoadelor de aură asociată cu alterarea conştienței sau confuzie.

Metode EEG cantitative (analiză de frecvență cu sau fără mapping topografic)

Metodele EEG cantitative nu sunt indicate de rutină în evaluarea diagnostică a pacienților cu cefalee. Analiza cantitativă a frecvenței EEG trebuie întodeauna înregistrată împreună cu datele EEG neprocesate şi interpretată de către un medic antrenat pentru a fi evitate erorile de interpretare ale artefactelor tehnice, fluctuațiilor normale ale statusului şi variatelor ritmuri fiziologice.

Analiza răspunsului la stimulare luminoasă

Răspunsul la stimularea fotică poate fi exagerat la pacienții cu migrenă şi cefalee tensională în comparație cu subiecții fără cefalee. Specificitatea acestei metode nu este încă suficient documentată. Nu sunt suficiente dovezi care să ateste că metodele de stimulare vizuală care se folosesc în mod curent pot distinge cu acuratețe fie între pacienții cu cefalee primară migrenoasă şi non-migrenoasă, fie între pacienții cu cefalee primară şi cei fără cefalee.

Aceste recomandări se bazează pe un nivel de dovezi de clasa II şi gradul de recomandare este B.

Potențiale evocate

Datele din literatură, adesea controversate, au eşuat în a demonstra utilitatea EPs că metodă de diagnostic în migrenă. Rezultatele raportate până în prezent vor trebui confirmate înainte că potențialele evocate vizuale (VEPs) să fie recomandate în diagnosticul migrenei (nu sunt suficiente date referitoare la alte tipuri de cefalee). În concluzie, nu recomandăm folosirea EP în diagnosticul cefaleei.

Aceste recomandări se bazează pe un nivel de dovezi de clasa II, dar literatura conține date controversate şi semnificația clinică a modificărilor este puțin înțeleasă. Gradul de recomandare este B.

Răspunsurile reflexe

Majoritatea tehnicilor de investigare neurofiziologică au doar utilitate limitată în diagnosticul cefaleei. Sunt necesare cercetări în populații largi pentru a stabili care markeri electrofiziologici pot fi relevanți în practica clinică.

Aceste recomandări se bazează pe dovezi de clasa IV în privința reflexului de flexie la stimuli nociceptivi (studii deschise) şi de clasa III în priința reflexului cornean şi de clipire. Gradul de recomandare este C şi, respectiv, B. Referitor la supresia exteroceptivă a activității muşchilor masticatori câteva studii oarbe (clasa III) nu au confirmat concluziile investigațiilor anterioare: gradul de recomandare este C.

Teste ale funcției autonome

Studiile funcțiilor autonome în migrenă şi cefaleea de tip cluster au fost concentrate în majoritatea cazurilor asupra sistemelor autonome ce inervează organe țintă specifice care, anatomic şi funcțional, nu sunt în mod necesar legate de presupusa origine vegetativa a durerii. Parametrii autonomici sunt influențați de caracteristicile răspunsului organului efector. Prin urmare nu există dovezi clare care să justifice recomandarea utilizării testelor funcțiilor autonome în examinarea de rutină a pacienților cu cefalee.

Aceste recomandări se bazează pe un nivel de dovezi de clasa IV şi gradul recomandării este C.

Teste clinice, PPT şi EMG (cu referire în special la TTH)

Sensibilitatea dureroasă la palparea manuală este cel mai sensibil şi specific test la pacienţii cu TTH şi de aceea este recomandată că test de rutină, spre deosebire de EMG şi PPTs. Totuşi, această palpare manuală este nespecifică şi nu poate fi utilizată pentru diferenţierea între diferitele tipuri de cefalee primară sau secundară coexistente.

Aceste recomandări se bazează pe un nivel de dovezi de clasa IV şi gradul recomandării este C (puține studii oarbe, majoritatea implicând subiecți voluntari sănătoşi).

Neuroimagistica

În situațiile în care se impune evaluarea neuroimagistică, trebuie utilizată metoda cea mai sensibilă, prin urmare în aceste cazuri recomandăm recurgerea la RMN şi nu la CT.

Gradul de recomandare este C, având în vedere că majoritatea studiilor sunt non-analitice şi, deşi există câteva studii clinice randomizate, parte din ele nu sunt direct relevante pentru aceste recomandări (clasa IV).

Recomandările noastre specifice sunt:

1. La pacienții adulți sau copii cu migrenă, fără modificări recente ale pattern-ului tabloului clinic, fără istoric de crize epileptice şi fără semne sau simptome neurologice de focar, utilizarea de rutină a neuroimagisticii nu se impune.
2. La pacienții cu aspectei clinice atipice ale cefaleei, istoric de crize epileptice şi/sau semne sau simptome neurologice sau afecțiuni simptomatice precum tumori, sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) şi neurofibromatoză, explorarea prin RMN poate fi indicată (indicația trebuie evaluată de la caz la caz).

SPECT şi PET

Dacă atacurile pot fi încadrate conform clasificării standard a cefaleei (IHS), evaluarea prin SPECT sau PET de obicei nu are în general valoare diagnostică suplimentară.

Metodele imagistice nucleare referitoare la circulația cerebrală şi metabolismul cerebral pot fi efectuate la subgrupuri de pacienți cu cefalee în vederea diagnosticului şi evaluării complicațiilor. rCBF poate avea o utilitate particulară la pacienții care nu se încadrează pe deplin într-o categorie a clasificării standard (IHS), care prezintă atacuri neobişnuit de severe, sau la care tipul sau severitatea atacurilor a suferit modificări. Înregistrarea rCBF ar trebui efectuată atât în timpul unui episod dureros (daca este posibil înregistrări repetate) cât şi interictal (la un interval >5 zile după un atac). Măsurătorile cantitative ale rCBF sunt preferabile imaginilor de distribuție.

Aceste recomandări se bazează pe un nivel de dovezi de clasa IV, i.e. majoritatea studiilor sunt rapoarte de cazuri sau serii de cazuri, şi de aceea gradul de recomandare este C. Sunt dovezi insuficiente pentru a face recomandări specifice.

Examinarea Doppler transcraniană

Examinarea Doppler transcraniană nu este utilă în diagnosticul cefaleei. Totuşi, este o modalitate de evaluare non-invazivă cu rezoluție temporală excelentă care se dovedeşte utilă în aprecierea aspectelor vasculare are fiziopatologiei cefaleei şi a efectelor vasculare ale medicației anti-cefalee Informațiile obținute prin această metodă sunt mai uşor de interpretat dacă se fac comparații prin alăturarea datelor în paralel („side-to-side") sau dacă se combină cu măsurători ale rCBF.

Aceste recomandări se bazează pe un nivel de dovezi de clasa IV şi gradul recomandării este C.

Mulțumiri

Aducem mulțumiri Dr. Alberto Proietti Cecchini, şi secretarelor Heidi Ulm şi Cristina Rivieccio pentru ajutorul deosebit acordat în pregătirea acestui raport, şi Dnei Catherine Wrenn pentru revizuirea lingvistică a manuscriptului. Suntem deasemenea recunoscători pentru comentariile şi sugestiile făcute de către Prof. Jes Olesen şi Prof. Peer Tfelt-Hansen. Mulțumim firmelor Pfizer, Inc. şi Glaxo SmithKline, Inc. pentru suportul financiar acordat în realizarea acestei lucrări.

BIBLIOGRAFIE

1. Ambrosini A, Maertens de Noordhout A, Sandor P, Schoenen J (2003). Electrophysiological studies în migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. Cephalalgia 23 (Suppl. 1):13–31.
2. Ay H, Buonanno FS, Rordorf G et al. (1999). Normal diffusion-weighted MRI during stroke-like deficits. Neurology 52:1784–1792.
3. Bendtsen L, Jensen R, Jensen NK, Olesen J (1995). Pressure-controlled palpation: a new technique which increases the reliability of manual palpation. Cephalalgia 15:205–210.
4. Croft BY (1990). Instrumentation and computers for brain single photon emission computed tomography. J Nucl Med 20:281–289.
5. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K (1990). Cluster headache: transcranial Doppler ultrasound and rCBF studies. Cephalalgia 10:87–94.
6. De Deyn PP, Nagels G, Pickut BA et al. (1997). SPECT în neurology and psychiatry. In: De Deyn PP, Dierckx RA, Alavi A, Pickut BA, eds. SPECT în Headache with Special Reference to Migraine, vol. 54, 1st edn. John Libbey & Co. Ltd, London, pp. 455–466.
7. Friberg L (1999). Migraine pathophysiology and its relation to cerebral hemodynamic changes. In: Edvinsson L, ed. Migraine and Headache Pathophysiology. Martin Dunitz Ltd, London, pp. 133–140.
8. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B (1991). Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatripan. Lancet 338:13–17.
9. Friberg L, Sandrini G, Janig W et al. (2003). Instrumental investigations în primary headache. An updated review and new perspectives. Funct Neurol 8:27–44.
10. Frishberg BM (1994). The utility of neuroimaging în the evaluation of headache în patients with normal neurological examinations. Neurology 44:1191–1197.
11. Hughes RAC, Barnes MP, Baron JC, Brainin M (2001). Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces. Eur J Neurol 8:549–550.
12. IHS Classification (1988). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia 8(Suppl. 7): 1–96.
13. Jänig W (1999). Pain and the sympathetic nervous system: pathophysiological mechanisms. In: Bannister R, Mathias CJ, eds. Autonomic Failure, 4th edn. Oxford University Press, Oxford, pp. 99–108.
14. Jänig W (2003a). The autonomic nervous system and its co-ordination by the brain. In: Davidson RJ, Scherer KR, Goldsmith HH, eds. Handbook of Affective Sciences. Part II Autonomic Psychophysiology. Oxford University Press, New York, pp. 135–186.
15. Jänig W (2003b). Relationship between pain and autonomic phenomena în headache and other pain syndromes. Cephalalgia 23(Suppl. 1):43–48
16. Jänig W, Baron R (2001). The role of the sympathetic nervous system în neuropathic pain: clinical observations and animal models. In: Hansson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini P, eds. "Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment". Progress în Pain Research and Management, Vol. 21. IASP Press, Seattle, WA, pp. 125–149.
17. Jänig W, Baron R (2002). Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. Clin Auton Res 12:150–164.
18. Jänig W, McLachlan EM (1999). Neurobiology of the autonomic nervous system. In: Bannister R, Mathias CJ, eds. Autonomic Failure, 4th edn. Oxford University Press, Oxford, pp. 3–15.
19. Jensen R, Rasmussen BK (1996). Muscular disorders în tension-type headache. Cephalalgia 16:97–103.
20. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J (1993). Muscle tenderness and pressure pain thresholds în headache. A population study. Pain 52:193–199.
21. Jensen R, Fuglsang-Frederiksen A, Olesen J (1994). Quantitative surface EMG of pericranial muscles în headache. A population study. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 93:335–344.
22. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G et al. (2002). Practice parameter. Evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 59:490–498.
23. Mathias CJ, Bannister R (1999). Investigation of autonomic disorders. In: Bannister R, Mathias CJ, eds. Autonomic Failure, 4th edn. Oxford University Press, Oxford.
24. Mitchell CS, Osborn RE, Grosskreutz SR (1993). Computed tomography în the headache patient: is routine evaluation really necessary? Headache 33:82–86.

25. Noguchi K, Ogawa T, Seto H et al. (1997). Subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: diagnosis with fluid attenuated inversion-recovery MR imaging. Radiology 203:257–262.
26. Nuwer M (1997). Assessment of digital EEG, quantitative EEG and EEG brain mapping. Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. Neurology 49:277–292.
27. Proietti Cecchini A, Sandrini G, Fokin IV, Moglia A, Nappi G. (2003). Trigemino-facial reflexes în primary headaches. Cephalalgia 23(Suppl. 1):33–42.
28. Rosenberg J, Alter M, Byrne TD et al. (1995). Practice parameter: the electroencephalogram în the evaluation of headache. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 45:1411–1413.
29. Saha GB, MacIntyre WJ, Go RT (1992). Cyclotrons and positron emission tomography radiopharmaceuticals for clinical imaging. Semin Nucl Med 22:150–161.
30. Salvesen R, Sand T, Sjaastad O (1988). Cluster headache: combined assessment with pupillometry and evaporimetry. Cephalalgia 8:211–218.
31. Sand T (1991). EEG în migraine: a review of the literature. Funct Neurol 6:7–22.
32. Sandrini G, Alfonsi E, Ruiz L et al. (1991). Impairment of corneal pain perception în cluster headache. Pain 3:299–304.
33. Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G (1993). The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems în headache and other pain syndromes. Cephalalgia 13:21–27.
34. Sandrini G, Proietti Cecchini A, Milanov I, Tassorelli C, Buzzi MG, Nappi G (2002). Electrophysiological evidence for trigeminal neuron sensitization în patients with migraine. Neurosci Lett 317:135–138.
35. Sandrini G, Friberg L, Schoenen J, Nappi G (2003). Exploring pathophysiology of headache. Cephalalgia 23(suppl 1):1–52.
36. Saunte C, Russell D, Sjaastad O (1983). Cluster headache: on the mechanisms behind attack-related sweating. Cephalalgia 3:175–185.
37. Schoenen J, Bendtsen L (2000). Neurophysiology of tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headaches, 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
38. Schoenen J, Thomsen LL (2000). Neurophysiology and autonomic dysfunction în migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headaches, 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
39. Schoenen J, Gerard P, de Pasqua V, Sianard-Gainko J (1991). Multiple clinical and paraclinical analyses of chronic tension-type headache associated or unassociated with disorder of pericranial muscles. Cephalalgia 11:135–139.
40. Silberstein SD (2000). Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. erratum appears în Neurology 2000 Jan 9;56(1):142]. Neurology 55:754–762.
41. Walczak T, Jayakar P (1998). Interictal EEG în epilepsy. In: Engel J, Pedley T, eds. A Comprehensive Textbook. Lippincott Raven, Philadelphia, New York, pp. 831–848.

NOTĂ

În timp ce lucrarea prezentă era dată spre tipărire, a fost publicată noua Clasificare a sindroamelor cefalalgice a International Headache Society (Cephalalgia 2004, vol. 24, Suppl. 1). Această referință de bază include criterii clinice şi instrumentale pentru diferențierea între cefaleea primară şi secundară iar consultarea ei este imperios recomandată.

Prezentul ghid şi recomandările incluse au intenția de a oferi cititorului informații bazate pe dovezile existente în literatură cu privire la utilitatea evaluării instrumentale în cefaleea non-acută; este clar totuşi că judecata clinică unui caz este responsabilitatea fiecărui medic în parte.

Această lucrare de sinteză are la bază un număr vast de publicații, chiar dacă numai referințele cheie au putut fi incluse. Următoarele articole furnizează liste de referințe exhaustive:

– Friberg L, Sandrini G, Jänig W et al. (2003). Instrumental investigations în primary headache. An updated review and new perspectives. Funct Neurol 8:27–44

– Sandrini G, Friberg L, Schoenen J, Nappi G (2003). Exploring pathophysiology of headache. Cephalalgia 23(suppl 1):1–52

Ghidul EFNS pentru tratamentul migrenei – raportul revizuit asupra directivelor EFNS

S. Evers[a], J. Afra[b], A. Frese[a,c], P.J. Goadsby[d,e], M. Linde[f], A. May[g] and P.S. Sandor[h]

[a]Department of Neurology, University of Munster, Munster, Germany; [b]National Institute of Neurosurgery, Budapest, Hungary; [c]Academy of Manual Medicine, Munster, Germany; [d]Headache Group, Department of Neurology, University of California, San Francisco CA, USA; [e]UCL, Institute of Neurology Queen Square, London, UK; [f]Cephalea Headache Centre, Lakarhuset Södravägen, Gothenburg, Sweden; [g]Department of Neurology, University of Hamburg, Germany; and [h]Department of Neurology, University of Zurich, Switzerland

Istoric: *Migrena este una dintre cele mai invalidante afecțiuni neurologice cu un impact major asupra calității vieții pacienților.*

Obiective: *elaborarea unor recomandări bazate pe dovezi sau pe opiniile experților în ceea ce privește tratamentul medicamentos şi non-farmacologic în anumite sindroamele migrenoase, bazate pe cercetări în literatura şi pe consensul experților.*

Metode: *Toate sistemele bibliografice medicale disponibile au fost cerecetate penru o gamă de studii în ceea ce privește migrena cu și fără aură precum și sindroamele migrena-like. Concluziile acestor studii au fost evaluate în concordanță cu recomandările EFNS (European Federation of Neurological Societies) astfel rezultând recomandări de nivel A, B sau C şi indicații de practică clinică corectă.*

Recomandări: *Pentru tratamentul acut al atacurilor migrenoase sunt recomandate anitiinflamatoarele non-steriodiene (AINS) şi triptanii. Administrarea trebuie să urmeze conceptul de tratament stratificat. Inainte de administrarea AINS şi a triptanilor este recomandată administrarea orală de metoclopramid şi domperidon. În atacurile severe acidul acetilsalicilic administrat intravenos sau sumatriptanul administrat subcutan sunt de electie. Statusul migrenos poate fi tratat cu corticosteroizi, deşi aceştia nu s-au dovedit universal folositori, sau cu dihidroergotamină. Pentru profilaxia migrenei betablocantele (propranolol şi metoprolol), flunarizina, acidul valproic şi topiramatul sunt de prima alegere, însă pot fi folosite că alternativă şi amitriptilina, naproxenul, extractul din radacină de brusture şi bisoprololul.*

OBIECTIVE

Scopul acestor ghiduri este de a elabora recomandări bazate pe dovezi în ceea ce privește tratamentul medicamentos al atacurilor migrenoase precum şi în ceea ce privește tratamentul profilactic.

Tratamentul non-farmacologic (terapie comportamentală) nu va fi inclus.

Definițiile urmăresc criteriile de diagnostic ale Internațional Headache Society (IHS).

ISTORIC

A doua ediție a clasificării IHS a furnizat o nouă subclasificare a diferitelor sindroame migrenoase [1]. Criteriile de bază pentru atacul migrenos au rămas neschimbate. Însă diferitele sindroame migrenoase cu anumite trasături ale aurei au fost clasificate într-un nou sistem. Criteriile de diagnsotic pentru sindroamele migrenoase sunt publicate pe pagina de internet a IHS (http://www.i-h-s.org).

Recomandările se bazează pe dovezi ştiinţifice rezultate în urma studiilor clinice şi pe consensul făcut de experţii în domeniu, conform directivelor EFNS. Aspectele legale în ceea ce priveşte prescrierea anumitor tratamente şi disponibilitatea acestora în diferite ţări europene nu vor fi luate în considerare. Definirea nivelului de recomandare este în acord cu criteriile EFNS [2].

STRATEGIA DE CERCETARE

Cerecetarea în literatura în domeniu a fost făcută folosindu-se bazele de date bibliografice MedLine, Science Citation Index, şi Cochrane Library; cuvintele cheie folosite fiind „migrena" şi „aura" (ultima căutare în Ianuarie 2009). Toate documentele publicate în engleză, franceză, germană au fost luate în considerare atunci când acestea au prezentat un studiu clinic controlat sau o serie de cazuri în ceea ce priveşte tratamentul a cel puţin cinci pacienţi. În plus, a fost luat în considerare un volum revizuit [3] şi recomandările germane de tratament pentru migrenă [4].

METODELE PRIN CARE S-A AJUNS LA UN CONSENS

Toţi autorii au făcut cercetării în literatură. Prima schiţă a manuscrisului a fost facută de preşeintele comietului de lucru. Toţi ceilalţi membrii ai comitetului au citit prima schiţă şi au discutat modificarea acesteia prin poşta electronică. O a două schiţă a fost redactată de către preşedinte şi rediscutată. Toate recomandările au fost aprobate de toţi membrii în unanimitate.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL ATACULUI MIGRENOS

Câteva studii randomizate, placebo-controlate au fost publicate în ceea ce priveşte managementul acut al migrenei. În cele mai multe dintre aceste studii succesul tratamentului atacului migrenos a fost definit prin urmatoarele criterii [5]:

- Absenţa durerii după un interval de două ore
- Îmbunătăţirea cefaleei de la o formă moderată sau severă până la uşoară sau absentă după un interval de două ore [6]
- Eficaciate bună în două din trei atacuri
- Absenţa recurentelor în lipsa tratamentului medicamentos la 24 ore după tratament (aşa numitul interval liber de durere).

Analgezicele

Analgezicele reprezintă medicaţie de elecţie în tratamentul atacurilor migrenoase uşoare- moderate. Dovada eficacitaţii acestora a fost obţinută în cel puţin un studiu pacebo-controlat, administrându-se acid acetilsalicilic (ASA) 1000mg [7-10], ibuprofen 200-800 mg [8,10-12], diclofenac 50-100 mg [13-15], fenazonă 1000mg16], metamizol 1000 mg 17], acid tolfenamic 200 mg [18], paracetamol 1000 mg [19]. În plus combinaţia fixă de ASA, paracetamol şi cafeina este eficientă în tratamentul migrenei acute şi este mult mai eficientă decât fiecare compus singur sau în combinaţie dar fără cafeina [20-22]. ASA administrată intravenos a fost mai eficientă decât ergotamina subcutan [23]; metamizolul intravenos a fost superior faţă de palcebo în migrena cu aură şi fără aură [24]. ASA-lizina în combinaţie cu metoclopramidul au eficienţă comparabilă cu sumatriptanul [9]. ASA efervescentă în doza de 1000 mg este probabil la fel de eficientă că şi ibuprofenul în doză de 400 mg şi că sumatriptanul în doza de 50 mg [10,25,26].

De asemenea inhibitorii COX-2 au fost investigaţi în câteva studii clinice. Valdecoxibul 20-40 mg şi rofecoxibul 25-50 mg, ultimul ne mai fiind disponibil pe piaţa, şi-au arătat eficacitatea în tratamentul acut al migrenei [27-30]. În tabelul 1 este facută o prezentare generală a anlgezicelor eficiente în tratamentul acut al migrenei. Pentru a prevenii apariţia cefaleei prin exces medicamentos, folosirea analgezicelor trebuie restricţionată la 15 zile pe luna iar cea a analgezicelor combinate la 10 zile pe lună. (Tabelul 1).

Antiemeticele

Folosirea antiemeticelor în atacurile migrenoase este recomandată pentru a trata greaţa şi vărsătura precum şi deaorece acestea îmbunătăţesc absorţia analgezicelor [31-33], însă nu există studii prospective placebo-controlate randomizate pentru a susţine această afirmaţie. Metoclopramidul are de asemenea un uşor efect analgezic când este administrat oral [34], însă o eficienţă mult mai mare atuni când este administrat intravenos [35].

Nu există dovezi că o combinaţie fixa între un antiemetic şi un analgezic este mult mai eficientă decât analgezicul singur. Metoclopramidul în doza de 20 mg este recomandat pentru adulţi şi adolescenţi, iar în cazul copiilor se foloseste domperidon

Tabelul 1. Analgezice folosite în tratamentul acut al migrenei, ce prezintă dovezi de eficiență în cel puțin un studiu, nivelul de recomandare ține seama atât de efectele secundare cât şi de consitența studiilor

Substanța	Doza, mg	Nivel de recomandare	Comentarii
Acid acetilsalicilic (ASA)	1000 (oral)	A	Efecte adverse gasto-intestinale
ASA iv	1000 (i.v)	A	Risc de sângerare
Ibuprofen	200-800	A	La fel ca la ASA
Naproxen	500-1000	A	La fel că la ASA
Diclofenac	50-100	A	Inclusiv diclofenac-K
Paracetamol	1000 (oral)	A	Atenție în insuficiența renală şi hepatică
	1000 (sup)	A	
ASA	250 (oral)	A	La fel ca la ASA şi paracetamol
plus paracetamol	200-250		
plus cafeina	50		
Metamizol	1000 (oral, i.v)	B	Risc de agranulocitoză
		B	Risc de hipotensiune
Fenazona	1000 (oral)	B	Vedeți paracetamol
Acid tolfenamic	200 (oral)	B	Efecte secundare că la ASA

Tabelul 2. Antiemeticele recomandate pentru tratamentul atacurilor migrenoase

Substanța	Doza, mg	Nivel de recomandare	Comentarii
Metoclopramid	10-20 (oral) 20 (supozitoare) 10 (intramuscular, intravenos, subcutan)	B	Efecte secundare: dischinezii, contraindicat la copii şi în sarcină; are şi efecte analgezice.
Domperidon	20-30 (oral)	B	Efecte secundare mai puțin severe decât metoclopramidul, poate fi administrat la copii

10 mg, datorită efectelor extrapiramidale ale metoclopramidului. Tabelul 2 prezintă antiemeticele recomandate în tratamentul atacului migrenos.

Alcaloizii de ergot

Există doar câteva studii clinice randomizate, placebo-controlate în ceea ce priveşte eficacitatea alcaloizilor de ergot în tratamentul acut al migrenei [36]. În studii comparative triptanii au arătat o eficiență superioară față de alcaloizii de ergot [37-40]. Avantajul alcaloizilor de ergot este reprezentat de rata de recurență scazută la unii pacienți. De aceea uzul acestor compuşi trebuie restricționat la pacienții cu atacuri cu durată foarte lungă sau cu recurențe frecvente. Singurul compus cu suficiente dovezi de eficiență este tartratul de ergotamina şi dihidroergotamina 2 mg (oral şi respectiv supozitoare). Alcaloizii de ergot pot induce foarte rapid şi în doze mici cefalee prin exces medicamentos [41] asfel încât uzul lor ar trebui restricționat la 10 zile pe luna. Efectele advese majore ale acestora sunt greață, vărsătură, parestezii şi ergotism. Sunt contraindicați în bolile cardio şi cerebrovasculare, sindrom Raynaud, hipertensiune arterială, insuficientă renală, sarcină şi lactația.

Triptanii (agonisti 5HT1B/1D)

Agoniştii de receptori 5HT 1B/1D şi anume sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan şi frovatriptan (enumerați în funcție de anul în care s-au lansat pe piață), aşa-zişii triptani, reprezintă medicație antimigrenoasă şi nu va fi folosită în tratamentul altor tipuri de cefalee cu excepția cefaleei în „ciorchine". Triptanii folosiți în tratamentul migrenei sunt prezentați în tabelul 3. Eficacitatea triptanilor a fost demonstrată în trei studii largi placebo-controlate ale căror metaanalize au fost publicate [42,43]. Există studii comparative

Tabelul 3. Diferite tipuri de triptani folosiți în tratamentul atacului migrenos (ordinea în funcție de momentul apariției pe piață), nu toate dozele şi formele de administrare sunt disponibile în țările europene.

Substanța	Doza, mg	Nivel	Comentarii
Sumatiptan	25,50,100 (oral inclusiv cu eliberare prelungită)	A	100 mg sumatriptan este de referință pentru toți triptanii
	25 (supozitoare)	A	
	10, 20 spray intranazal	A	
	6 (suncutan)	A	
Zolmitriptan	2,5; 5 (oral)	A	
	2,5; 5 (spray intranazal)	A	
Naratriptan	2,5 (oral)	A	Eficacitate mai mică, dar mai îndelungată decât sumatriptanul
Rizatriptan	10 (oral)	A	
Almotriptan	12,5 (oral)	A	Probabil mai puține efecte adverse ca sumatriptanul
Eletriptan	20; 40 (oral)	A	Se pot administa 80 mg, dacă 40 mg nu sunt eficiente
Frovatriptan	2,5 (oral)	A	Eficacitate mai mică, dar mai lungă ca a sumatriptanului

pentru sumatriptan [9,44] şi zolmitriptan [45] cu ASA şi metoclopramid. Triptanii au fost eficienți în aproximativ 60% din cazurile neresponsive la AINS [46]. Sumatriptanul 6 mg administrat subcutan este mai eficient decât 1000 mg ASA administrate intravenos, însă are mai multe efecte secundare [47]. Triptanii pot fi eficienți în orice moment pe parcursul atacului migrenos, însă există dovezi că administrarea lor în faza inițială a atacului le creşte eficiența [48-52]. Este încă în dezbatere dacă administrarea lor după debutul alodiniei este mai puțin eficientă, însă studiile controlate randomizate nu arată o diferență în acest sens [52,54]. Strategia de a se administra triptani precoce poate să ducă în cazul unor pacienți la o folosire frecventă a acestora. Conform criteriilor IHS folosirea triptanilor este restricționată la maximum 9 zile pe lună; în studii epidemiologice riscul de cronicizare devine semnificativ după administrarea triptanilor 12 zile pe lună [55]. Inducerea cefaleei prin exces medicamentos este posibilă în cazul tuturor triptanilor [41-56,57].

O problemă tipică în ceea ce priveşte tratamentul atacului migrenos este reprezentată de recurența cefaleei definită ca o cefalee agravată după un interval liber de durere sau durere uşoară obținute prin tratament medicamentos, ce apare în 24 ore [58]. Aproximativ 15-40% (în funcție de eficiența tratamentului) dintre pacienții care sunt tratați cu triptani oral prezintă o recurență. O a două doză de triptan este eficientă în cele mai multe cazuri [59]. Dacă prima doză de triptan nu este eficientă, o a două doză este inutilă. Combinarea unui triptan cu AINS (naproxen cu sumatriptan) reduce recurența cefaleei [60].

Au fost raportate efecte adverse severe cum ar fi infarctul de miocard, aritmii cardiace, atac cerebral după administrarea sumatriptanului. Incidența acestor evenimente a fost de 1 la 1.000.000 [61,62]. Există raportări ale unor efecte adverse severe şi în cazul altor triptani şi pentru tartratul de ergotamină, însă toți aceşti pacienți care au fost raportați aveau contraindicații pentru administrarea de triptani, fiind diagnosticați în mod eronat cu migrenă. În studii populaționale nu a putut fi evidențiat un risc crescut de evenimente vasculare la pacienții ce folosesc triptan comparativ cu populația sănătoasă [63,64]. Contraindicațiile pentru folosirea triptanilor sunt: hipertensiunea arterială netratată, boala coronariană, boala Raynauld, istoric de accident vascular cerebral ischemic, sarcina, lactația, insuficiență renală şi hepatică severă.

Având în vedere siguranța tratamentului, triptanii nu trebuie administrați în timpul aurei migrenoase deşi nu s-au raportat efecte adverse severe în acest caz. Momentul oportun pentru administrarea acestora este la debutul cefaleei, aceştia nefiind eficienți dacă sunt administrați în timpul aurei înainte de apariția cefaleei [65,66].

Comparație între triptani

Există diferențe minore între triptani însă acestea vor fi discutate pentru a vă putea ghida ce triptan trebuie ales în cazul fiecărui pacient. Un triptan poate fi eficient chiar dacă un altul a fost ineficient [67,68].

Sumatriptanul administrat subcutan are cel mai rapid efect eficient, în aproximativ 10 minute [69]. Rizatriptanul şi eletriptanul administrați oral necesită aproximativ 30 minute iar sumatriptanul oral, almotriptanul şi zolmitriptanul necesită aproximativ 45-60 minute până la instalarea efectului [42], iar naratriptanul şi frovatriptanul au nevoie de aproximativ 4 ore pentru a deveni eficienți [70,71]. Zolmitriptanul spray intra-nazal are o durată mai scurtă până ce devine eficient decât zolmitriptanul administrat oral [72]. Nu există dovezi că formulele administrate oral cum ar fi cele cu eliberare sau dizolvare rapidă [73] actionează mai rapid decât altele.

Cel mai important parametru de eficacitate este reprezentat de dispariția durerii la două ore, acest lucru fiind îndeplinit de către sumatriptan administrat subcutan în 80% dintre cazurile ce răspund la tratament [74]. Sumatriptanul spray intra-nazal are aceeaşi eficacitate că şi cel administrat oral în doze de 50-100 mg administrarea doar a 25 mg având efecte secundare mai puține dar fiind şi mai puțin eficient [42]. Sumatriptan supozitoare este aproape la fel de eficient că cel administrat oral în doză de 50-100 mg şi este de elecție în cazul pacienților care prezintă vărsături [75-77]. Naratriptanul şi frovatriptanul (2,5 mg) sunt mai puțin eficiente decât sumatriptanul 50-100 mg însă au efecte secundare mai puține, având şi cu un efect întârziat față de ceilalți triptani. Rizatriptanul în doze de 10 mg este mai puțin eficient decât 100 mg sumatriptan. Zolmitriptanul oral în doze de 2,5-5 mg, almotriptanul în doză de 12,5 mg şi eletriptanul în doze de 40 mg au eficiență şi efecte secundare similare [78-80].

Cea mai mare rată a recurenței este observată în cazul sumatriptanului administrat subcutanat. Naratriptanul şi frovatriptanul au cele mai scăzute rate de recurență dar şi o rată scăzută de răspuns la începutul tratamentului. Frovatriptanul a fost comparat cu sumatriptanul dar ratele de recurență nu au fost făcute publice şi pune sub întrebare dacă întradevăr există o recurență scăzută. Se poate că triptanii care au un timp de înjumătățire mai lung să aibă şi o rată de recuență mult mai scăzută [81], deşi dacă frovatriptanul nu are o rată de recurență scazută acestă ipoteză nu poate fi susținută. O altă problemă întâlnită în practica clinică este inconsistența eficacității. Aşadar eficacitatea în două din trei atacuri este privită că fiind bună, rizatriptanul în combinație cu dexametazona se pare că este mult mai eficientă decât rizatriptanul singur, deşi aceasta combinație este asociată cu un risc crescut de reacții adverse [82].

Alte tratamente

Există dovezi că tratamentul intravenos cu acid valproic în doza de 300-800 mg este eficient în tratamentul acut al atacurilor migrenoase [83,84], în mod similar există un studiu mai vechi pentru administrarea flunarizinei intravenos [85]. Însă nu există dovezi solide în acest sens. Tramadolul în combinație cu paracetamolul şi-au arătat de asemenea eficiența în atacurile migrenoase [86], însă opioizii au o eficiență scazută şi nu există studii controlate pentru acestea; opioizii şi tranchilizantele nu ar trebui folosiți în tratamentul acut al migrenei.

PROFILAXIA MIGRENEI

Agenții farmacologici folosiți în tratamentul profilactic al migrenei şi care au dovedit eficiență şi tolerabilitate sunt betablocantele, blocantele de canale de calciu, antiepilepticele, AINS, antidepresivele şi combinațiile medicamentoase. Folosirea acestora se bazează mai mult pe date empirice decât pe un concept fiziopatologic dovedit. Decizia de a introduce un tratament profilactic trebuie dicutată cu atenție cu pacientul. Trebuie luate în considerare eficiența tratamentului, efectele secundare ale acestuia, interacțiunile medicamentoase pentru fiecare pacient în parte. Nu există o indicație comun acceptată în ceea ce priveşte inițierea tratamentului profilactic.

În opinia Comitetului de lucru tratamentul profilactic al migrenei trebuie luat în considerare şi discutat cu pacientul atunci când:

- Caliatea vieții, prezentarea la locul de muncă sau la şcoala sunt sever afectate
- Frecvența atacurilor în decursul unei luni este de cel puțin două sau mai multe
- Atacurile migrenoase nu răpund la tratamentul acut

Profilaxia antimigrenoasă este considerată de succes atunci când frecvența atacurilor în decurs de o lună scade cu cel puțin 50% pe parcursul a trei luni. Pentru evaluarea răpunsului la tratament este extrem de folositor un jurnal al migrenei. În următoarele paragrafe sunt însumate câteva studii clinice

placebo-controlate în ceea ce priveşte profilaxia migrenei. Medicația de primă intenție este recomandată conform cu consensul Comitetului de lucru (tabelele 4, 5 şi 6). Medicația recomandată că fiind de alegere secundă sau terțiară, va fi folosită atunci când medicația de primă intenție nu este eficientă, sau este contraindicată, sau comorbiditățile pacientului indică tratamentul cu medicație de alegere secundară sau terțiară.

Tabelul 4. Substanțe recomandate pentru tratamentul profilactic la migrenei

Substanța Doza zilnică (mg) Nivel
Betablocante
Metoprolol 50-200 A
Propranolol 40-240 A
Bocante de canale de calciu
Flunarizine 5-10 A
Medicație antiepileptică
Acid valproic 500-1800 A
Topiramate 25-100 A

Tabelul 5. Tratamentul profilactic de alegere secundară (dovezi de eficacitate, dar mai puțin eficiente şi cu reacții adverse mai multe decât medicația din tabelul 6)

Substanța Doza zilnică (mg) Nivel
Amitriptilina 50-150 B
Venlafaxina 75-150 B
Naproxen 2 x 250-500 B
Petasites(extract de radacina de brusture) 2 x75 B
Bisoprolol 5–10 B

Tabelul 6. Tratamentul profilactic de alegere terțiară (eficiența probabilă)

Substanța Doza zilnică Nivel
Acid acetilsalicilic 300 mg C
Gabapentin 1200–1600 mg C
Magnesium 24 mmol C
Tanacetum parthenium 3 x6.25 mg C
Riboflavina 400 mg C
Coenzima Q10 300 mg C
Candesartan 16 mg C
Lisinopril 20 mg C
Methisergida 4–12 mg C

Betablocantele

Betablocantele sunt în mod clar eficiente în profilaxia migrenei şi au fost foarte bine studiate într-o multitudine de studii clinice randomizate placebo-controlate. Cele mai bune dovezi au fost obținute în ceea ce priveşte metoprololul [87-91] şi propranololul [87,88,92-97]. Deasemenea bisoprololul [91,99], timololul [93,100] şi atenololul [101] pot fi eficiente dar dovezile sunt mai puțin convingătoare decât în cazul metoprololului şi propranololului.

Blocantele de canale de calciu

Frunarizina, un blocant de canale de calciu nespecific s-a dovedit a fi eficientă în profilaxia migrenei în câteva studii [90,98,102-111]. Doza folosita este de 5-10 mg, pacienți de sex feminin având beneficiu de la doze mai mici decât pacienți de sex masculin [112]. Un alt blocant de canale de calciu nespecific, ciclandelatul, a fost deasemenea studiat însă are rezultate contradictorii [107, 113-116] pe masură ce studiile mai bine puse la punct vor fi negative, ciclandelatul nu va mai fi recomandat.

Medicația antiepileptică

Acidul valproic în doză de cel puțin 600 mg [117-120] şi topiramatul în doze cuprinse între 25-100mg [121-124], au dovezi de eficacitate în mai mult de un studiu clinic placebo-controlat. Rata de eficacitate este comparabilă cu a metoprolorului, propranololului şi flunarizinei. Topiramatul este de asemenea eficace în profilaxaia migrenei cronice şi poate avea unele efecte şi în migrena prin exces medicamentos [125, 126]. Alte tratamente anticonvulsivante studiate în profilaxia migrenei sunt lamotrigina şi gabapentinul. Lamotrigina nu a redus frecvența atacurilor migrenoase însă poate fi eficientă în reducerea frecvenței aurei migrenoase [127,128]. Gabapentinul şi-a arătat eficiența într-un studiu placebo-controlat în doze cuprinse între 1200-1600 mg folosind analiza de tip „fără-intenție-de-a-trata“ [129]. Folosirea oxcarbazepinei nu a demonstrat nici un beneficiu într-un studiu foarte recent.

AINS

În unele studii comparative folosirea ASA a fost echivalată sau chiar cu rezultate mai slabe decât un comparator (cu eficiență cunoscută în migrenă) şi niciodată nu au avut o eficiență mai bună decât

placebo într-o comparație directă. În două studii cohorta ASA 200-300 mg a redus frecvența atacurilor migrenoase [131-132]. Naproxenul 1000 mg a avut rezultate mai bune decât placebo în trei studii clinice controlate [133-135]. Deasemenea acidul tolfenamic şi-a arătat eficiența în două studii placebo-controlate [136-137].

Antidepresivele

Singurul antidepresiv cu eficiență consistentă în ceea ce priveşte profilaxia migrenei este amitriptilina cu doze cuprinse între 10 şi 150 mg. Aceasta a fost studiată în trei studii placebo-controlate, toate cu rezultate pozitive [138-141]. Având în vedere că studiile cu amitriptilină au fost studii mici şi au arătat existența efectelor secundare, acest tratament are o indicație de nivel B. În cazul femoxetinei s-au realizat două studii mici placebo-controlate cu rezultate pozitive [142,143]. Fluoxetina în doze cuprinse între 10 şi 40 mg a fost eficientă în trei studii placebo-controlate [144-146] şi ineficientă într-un altul [147].

Venflaxina cu eliberare prelungită (doze între 75-150 mg) şi-a arătat eficiența într-un studiu placebo-controlat şi două studii deschise [149,150] astfel aceasta poate fi recomandată că un antidepresiv de a doua alegere în profilaxia migrenei.

Alte medicamente

Lisinoprilul şi candesartanul, agenți antihipertensivi, şi-au arătat eficiența în profilaxia migrenei, în câte un studiu clinic placebo-controlat, însă aceste rezultate trebuie confirmate înainte că acestea să fie definitiv recomandate. Acelaşi lucru este valabil şi în cazul dozelor crescute de riboflavina şi coenzima Q10 [153,154]. Pentru magneziu administrat oral există studii controversate (unul pozitiv şi unul negativ) [155, 156]. Un medicament provenit din plante este extractul din rădăcina de brusture (petasites hybridus). Acesta administrat în doza de 75 mg în două studii placebo-controlate a arătat un remediu [157, 158]. Un alt remediu din plante, extractul de iarbă moale (tanaceum parthenium) a fost studiat în câteva studii placebo-controlate având rezultate controversate. Deasemenea două studii recente şi bine puse la punct au arătat un rezultat negativ [159] şi unul pozitiv [160]; iar din revizuirea Cochrane a rezultat o metaanaliza negativă a tuturor studiilor controlate în ceea ce priveşte tanacetum [161].

În studiile mai vechi clonidina, pizotifenul şi metilsergida au fost eficiente în profilaxia migrenei. Studiile mai recente şi mai bine concepute asupra clonidinei nu au confirmat eficiența acesteia. Metilsergida care este clar eficientă şi poate fi recomandată pentru tratamentul profilactic pe termen scurt (maxim 6 luni) datorita efectelor secundare [163]. Pizotifenul nu este recomandat în mod uzual deoarece eficiența acestuia nu este mai bună decât a substanțelor sus menționate iar efectele advese sun considerate severe (amețeală, scădere în greutate) şi de aceea uzul acestuia a fost limitat [164], însă unii experți îl găsesc util în tratamentul migrenei la copii. Derivații de ergot au fost deasemenea folosiți în profilaxia migrenei, însă dovezile pentru folosirea dihidroergotaminei sunt insuficiente, câteva studii având atât rezultate pozitive cât şi negative.

Toxina botulinică a fost studiată în patru studii placebo-controlate [165-168], însă numai unul dintre ele i-a arătat eficiența în doză mică (dar nu şi în doză mare) [165]. Într-un alt studiu o analiza „post hoc" a unui subgrup de pacienți cu migrenă cronică fără alt tratament profilactic s-a demonstrat prezența beneffiilor prin administrarea toxinei botulinice de tip A [168], aceasta indicație fiind în prezent evaluată într-un studiu.

Remediile homeopatice [169-171], montelukastul [172], acetazolamida 500 mg pe zi [173], lanepitant-ul [174] nu sunt eficiente în profilaxia migrenei.

SITUAȚII SPECIALE

Situații de urgență

Pacienții cu atacuri migrenoase severe, aflați într-o situație de urgență de cele mai multe ori încearcă medicația orală însă fără nici un succes. În această situație tratmentul de primă intenție este ASA 1000mg intravenos cu/fără metoclopramid [47]. Alternativ poate fi administrat sumatriptan 6 mg subcutan. Pentru tratamentul statusului migrenos experții în domeniu recomanda administrarea de prednison 50-100 mg sau dexametazonă 10 mg deşi în studiile placebo-controlate, nu există dovezi ale unei eficacități consistente [175] sau în prevenirea recurențelor [176-179].

Deasemenea avand în vedere consensul la care au ajuns experții şi rezultatele studiilor deschise dihidroergotamina în doza de 2 mg (spray intranazal sau supozitoare) este recomandată în atacurile

migrenoase severe [29]. Metamizolul administrat intravenos este superior față de palcebo însă poate determina hipotensiune severă şi reacţii alergice [24,180]. Administrarea intravenoasă de paracetamol în atacurile migrenoase nu a fost eficientă în studiile placebo-controlate [181].

Migrena menstruală

Au fost studiate o serie de tratamente pentru migrena menstruală. Pe de o parte, au fost studiaţi triptanii demonstrându-se aceeaşi eficacitate că şi în cazul atacurilor din cadrul migrenei non-menstruale, pe de altă parte a fost studiată profilaxia migrenei menstruale pe termen scurt. Naproxenul (550 mg de două ori pe zi) reduce cefaleea din sindromul pre-menstrual [182], evaluându-se şi efectele sale asupra migrenei menstruale [182]. În două studii placebo-controlate, naproxenul administrat în săptămâna premergatoare şi cea de după menstruaţie, a dus la diminuarea cefaleei premenstruale; într-unul nu a fost redusă severitatea cefaleei [185] iar în cel de-al doilea a fost redusă atât severitatea cât şi necesitatea de tratament antialgic [184]. Chiar şi triptanii au fost folosiţi pe temen scurt în profilaxia migrenei menstruale. Există superioritate față de placebo pentru naratriptan (2x 1 mg pe zi timp de 5 zile începând cu două zile înainte de debutul menstrei) şi frovatriptan (2 x 2,5mg pe zi pentru 6 zile perimenstrual [186-188], însă se poate întâmpla că atacul de migrena menstruală să fie întârziat şi să apară într-o altă perioadă a ciclului menstrual.

Un alt tratament profilactic este terapia de substituţie estrogenică. Cele mai bune dovezi există pentru estradiol transdermic (nu< 100 microg pentru 6 zile, perimenstrual) însă acesta nu este la fel de eficace că betablocantele sau medicaţia de primă intenţie în profilaxia migrenei [189-192]. Un studiu recent nu a evidenţiat nici un beneficiu al substituţiei hormonale în ceea ce priveşte frecvenţa atacurilor migrenose pe perioada întregului ciclu menstrual.

Migrena în sarcină

Nu există studii clinice speciale care să evalueze tratamentul migrenei în sarcina, având în vedere că marea majoritate a medicamentelor sunt contraindicate în sarcină. Dacă apare migrena, pe tot percursul sarcinii este permisă doar admistrarea de paracetamol. AINS pot fi administrate doar în trimestrul al doilea. Aceste recomandări sunt făcute de către autorităţile de reglementare în cele mai multe ţări europene, dar pot exista diferenţe în anumite privinţe, între ţări (AINS pot fi folosite şi în trimestrul I).

Triptanii şi alcaloizii de ergot sunt contraindicaţi în sarcină. În ceea ce priveste sumatriptanul s-a întocmit un mare registru pe baza căruia s-a stabilit că nu există efecte adverse sau complicaţii determinate de sumatriptan administrat pe parcursul sarcinii [194-198]. Rezultate similare au fost publicate şi pentru rizatriptan [199]. Bazându-se pe datele publicate, administrarea triptanilor în primul trimestru de sarcină este recomandată de experţi dacă copilul este supus unui risc mai mare prin atacuri migrenoase severe însoţite de vărsături decât de potenţialul efect al triptanilor. Pentru profilaxia migrenei se poate folosi doar magneziul şi metoprololul (nevel B de recomandare)

Migrena la copii şi adolescenţi

Singurele analgezice cu dovezi de eficienţă în tratamentul acut al migrenei la copii şi adolescenţi sunt ibuprofenul 10 mg pe Kg corp şi paracetamolul 15 mg pe Kg corp [201]. Singurul medicament antiemetic ce poate fi folosit la copii până la 12 ani este demperidonul. Sumatriptanul spray intra-nazal în doză de 5-20 mg este singurul triptan cu studii pacebo-controlate pozitive în tratamentul acut al migrenei la copii şi adolescenţi [202-204], doza recomandată pentru adolescenţii peste 12 ani fiind de 10 mg. Triptanii administraţi oral nu au arătat o eficienţă semnificativă în primele studii placebo-controlate pentru copii şi adulţi 205-[207]. Acest lucru s-a întâmplat datorită răspunsului crescut la placebo, de aproximativ 50% în cadrul acestei grupe de vârstă. Însă în analizele 'post hoc', zolmitriptanul în doze de 2,5-5 mg a fost eficient la adolescenţii cu vârsta cuprinsa între 12-17 ani [208, 209]. În studii recente, zolmitriptanul administrat oral în doza de 2,5 mg [210], 5 mg intra-nazal şi rizatriptanul administrat oral în doza de 5-10 mg [212] au fost superioare administrării placebo în tratamentul acut al migrenei. Ergotamina nu trebuie folosită în cazul copiilor şi adolescenţilor. Atât copii cât şi adolescenţii pot dezvolta cefalee indusă medicamentos în cazul excesului de analgezice, ergotamină sau triptani.

Pentru profilaxia migrenei la copii şi adolescenți cele mai eficiente s-au dovedit a fi flunarizina 10 mg şi propranololul 40-80 mg [206,213]. Recent s-a dovedit că şi topiramatul în doze cuprinse între 15-200 mg este eficient atal la copii cât şi la adolescenți [214, 215]. Alte medicamente nu au fost studiate sau nu şi-au arătat eficiența.

Necesitatea de reactualizare

Aceste recomandări trebuie să fie reactualizate în 3 ani şi trebuie completate cu recomandările pentru tratamentul non-farmacologic.

CONFLICTE DE INTERES

Ghidul prezent a fost redactat fără sprijin financiar extern. Autorii au raportat sprijinul financiar după cum urmează: Stefan Evers: Salariu de la University of Munster; onorarii şi burse pentru cercetare plătite de Addex Pharm, AGA Medical, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer, CoLucid, Deşitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Ipsen Pharma, Janssen Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, Pharm Allergan,Pierre Fabre, Reckitt-Benckiser, UCB. Judit Afra: Salariu plătit de Hungarian Ministry of Health. Achim Frese: Private Praxis; onorariu de la Berlin Chemie. Peter J. Goadsby: Salariu de la University of California, San Francisco; onorarii şi burse pentru cercetare în 2008 plătite de Almirall, Boston Scientific, Colucid, Eli-Lilly, GSK, J&J, MAP Pharmaceuticals MSD, Medtronic and Neuralieve. Mattias Linde: Salariu plătit de Swedish government; onorarii de la AstraZeneca, Glaxo-SmithKline, MSD, Nycomed, Pfizer. Arne May: Salariu de la University Hospital of Hamburg; onorarii de la Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, GlaxoSmith Kline, Janssen Cilag, MSD, Pfizer. Peter S. Sandor: Salariu de la University Hospital of Zurich; Onorarii de la AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Pfizer, Pharm Allergan.

BIBLIOGRAFIE

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1): 1–160.
2. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577–581.
3. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headaches, 3rd edn. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006: 553–566.
4. Evers S, May A, Fritsche G, et al. Akuttherapie und Prophylaxe der Migra¨ ne. Leitlinie der Deutschen Migra neund Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft fur Neurologie. Nervenheilkunde 2008; 27: 933–949.
5. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlof C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs în migraine: second edition. Cephalalgia 2000; 20: 765–786.
6. Pilgrim AJ. The methods used în clinical trials of sumatriptan în migraine. Headache 1993; 33: 280–293.
7. Chabriat H, Joire JE, Danchot J, Grippon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide în the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo- controlled study.
8. Cephalalgia 1994; 14: 297–300.
9. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen în self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. Cephalalgia 1995; 15: 531–535.
10. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. Lancet 1995; 346: 923–926.
11. Diener HC, Bussone G, de Liano H, et al. Placebocontrolled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen în the treatment of migraine attacks. Cephalalgia 2004; 24: 947–954.
12. Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. Headache 1989; 29: 507–509.
13. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo în the treatment of acute migraine attacks. Cephalalgia 1992; 12: 169–171.
14. Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, Karabetsos A, Kehagioglou K. Treatment of acute migraine attack
15. with diclofenac sodium: a double-blind study. Headache 1992; 32: 98–100.
16. Dahlof C, Bjorkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg)and placebo în the acute treatment of migraine. Cephalalgia 1993; 13: 117–123.

17. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal antiinflammatory drug, diclofenacpotassium, în comparison to oral sumatriptan and placebo. Cephalalgia 1999; 19: 232–240.
18. Gobel H, Heinze A, Niederberger U, Witt T, Zumbroich V. Efficacy of phenazone în the treatment of acutemigraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Cephalalgia 2004; 24: 888–893.
19. Tulunay FC, Ergun H, Gulmez SE, et al. The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets în the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, crossover,randomized, placebo-controlled, multi-center study. Funct Neurol 2004; 19: 197–202.
20. Myllyla VV, Havanka H, Herrala L, et al. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan în the acute treatment of migraine: comparable effect în a double-blind,randomized, controlled, parallel-group study. Headache 1998; 38: 201–207.
21. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen în the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind,placebo-controlled, population-based study. Arch Intern Med 2000; 160: 3486–3492.
22. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine în alleviating migraine headache pain – three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Neurol 1998; 55: 210–217.
23. Diener H, Pfaffenrath V, Pageler L. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multi-centre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. Cephalalgia 2005; 25: 776– 787.
24. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE Jr, Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallelgroup, single-dose, placebo-controlled study. Headache 2006; 46: 444–453.
25. Limmroth V, May A, Diener HC. Lysine-acetylsalicylic acid în acute migraine attacks. Eur Neurol 1999; 41: 88–93.
26. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone în the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. Headache 2002;42: 862–871.
27. Diener HC, Eikermann A, Gessner U, et al. Efficacy of 1000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan în treating associated migraine symptoms. Eur Neurol2004; 52: 50–56.
28. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials în migraine headache and migraine accompanying symptoms. J Neurol 2007; 254:705–712.
29. Kudrow D, Thomas HM, Ruoff G, et al. Valdecoxib for treatment of a single, acute, moderate to severe migraine headache. Headache 2005; 45: 1151–1162.
30. Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. Postgrad Med J 2004; 80: 720–723.
31. Saper J, Dahlo¨f C, So Y, et al. Rofecoxib în the acute treatment of migraine: a randomized controlled clinical trial. Headache 2006; 46: 264–275.
32. Silberstein S, Tepper S, Brandes J, et al. Randomised placebo-controlled trial of rofecoxib în the acute treatment of migraine. Neurology 2004; 62: 1552–1557.
33. Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, Bochner F, Tyrer JH. Aspirin pharmacokinetics în migraine. The effect of metoclopramide. Eur J Clin Pharmacol 1983; 24: 777–785.
34. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. Cephalalgia 1984; 4: 85–90.
35. Schulman E, Dermott K. Sumatriptan plus metoclopramide în triptan-nonresponsive migraineurs. Headache 2003; 43: 729–733.
36. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A. The efficacy of metoclopramide în the treatment of migraine headache. Ann Emerg Med 1993; 22: 191–195.
37. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. Neurology 2005; 64: 463–468.
38. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlo¨f C, et al. Ergotamine în the acute treatment of migraine. A review and European consensus. Brain 2000; 123: 9–18.
39. The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot în the acutetreatment of migraine. Eur Neurol 1991; 31: 314–322.

40. Christie S, Go¨ bel H, Mateos V, et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine în migraine. Eur Neurol 2003;49: 20–29.
41. Diener HC, Reches A, Pascual J, et al. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) în the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. Eur Neurol 2002; 47: 99–107.
42. Lainez MJ, Galvan J, Heras J, Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. Eur J Neurol 2007; 14: 269–275.
43. Evers S, Gralow I, Bauer B, et al. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidmiologic study. Clin Neuropharmacol 1999; 22: 201–206.
44. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT1B/1D agonists) în acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001; 358: 1668–1675.
45. Goadsby PB, Lipton RB, Ferrai MD. Migraine: current understanding and management. N Engl J Med 2002; 346: 257–270.
46. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide în the acute treatment of migraine. Eur Neurol 1992; 32:177–184.
47. Geraud G, Compagnon A, Rossi A. Zolmitriptan versus a combination of acetylsalicylic acid and metoclopramide în the acute oral treatment of migraine: a doubleblind,randomised, three-attack study. Eur Neurol 2002; 47: 88–98.
48. Diamond M, Hettiarachchi J, Hilliard B, Sands G, Nett R. Effectiveness of eletriptan în acute migraine: primary care for Excedrin nonresponders. Headache 2004; 44:209–216.
49. Diener HC, for the ASA-SUMAMIG Study Group. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo în the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter,parallel group study. Cephalalgia 1999; 19: 581–588.
50. Pascual J, Cabarrocas X. Within-patient early versus delayed treatment of migraine attacks with almotriptan: the sooner the better. Headache 2002; 42: 28–31.
51. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol 2004; 55: 19–26.
52. Dowson A, Massiou H, Lainez J, Cabarrocas X. Almotriptan improves response rates when treatment is
53. within 1 hour of migraine onset. Headache 2004; 44: 318–322.
54. Cady R, Martin V, Mauskop A, et al. Efficacy of rizatriptan 10 mg administered early în a migraine attack.Headache 2006; 46: 914–924.
55. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, et al. Early versus non-early intervention în acute migraine – _Act when Mild – AwM_. A double-blind placebo-controlled trial of almotriptan. Cephalalgia 2008; 28: 383–391.
56. Linde M, Mellberg A, Dahlo¨ f C. Subcutaneous sumatriptan provides symptomatic relief at any pain intensity or time during the migraine attack. Cephalalgia 2006; 26: 113–121.
57. Cady R, Martin V, Mauskop A, et al. Symptoms of cutaneous sensitivity pre-treatment and post-treatment: results from the rizatriptan TAME studies. Cephalalgia 2007; 27: 1055–1060.
58. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache 2008; 48: 1157–1168.
59. Limmroth V, Kazarawa S, Fritsche G, Diener HC. Headache after frequent use of new serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. Lancet 1999; 353: 378.
60. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. Neurology 2001; 57: 1694–1698.
61. Ferrari MD. How to assess and compare drugs în the management of migraine: success rates în terms of response and recurrence. Cephalalgia 1999; 19(Suppl 23): 2–8.
62. Ferrari MD, James MH, Bates D, et al. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. Cephalalgia 1994; 14: 330–338.
63. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptannaproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. JAMA 2007; 297: 1443–1454.
64. O¢Quinn S, Davis RL, Guttermann DL, et al. Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for the acute treatment of migraine. Cephalalgia 1999; 19: 223–231.
65. Welch KMA, Mathew NT, Stone P, Rosamond W, Saiers J, Gutterman D. Tolerability of

sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. Cephalalgia 2000; 20: 687–695.
66. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events în migraine patients. Headache 2004; 44: 642–651.
67. Hall G, Brown M, Mo J, MacRae KD. Triptans în migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death în practice. Neurology 2004; 62: 563–568.
68. Bates D, Ashford E, Dawson R, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology 1994; 44: 1587–1592.
69. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol 2004; 11: 671–677.
70. Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan în migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. Headache 2005; 45: 874–882.
71. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. Cephalalgia 1993; 13: 238–244.
72. Stark S, Spierings EL, McNeal S, Putnam GP, Bolden- Watson CP, O_Quinn S. Naratriptan efficacy inmigraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. Headache 2000; 40: 513–520.
73. Goadsby PJ. Role of naratriptan în clinical practice.Cephalalgia 1997; 17: 472–473.
74. Markus F, Mikko K. Frovatriptan review. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 3029–3033.
75. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Fa¨ rkkila¨ M. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray în the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. CNS Drugs 2003; 17: 653–667.
76. Dahlo¨ f C, Cady R, Poole AC. Speed of onset and efficacy of sumatriptan fast-disintegrating/ rapid release tablets: results of two replicate randomised, placebocontrolled studies. Headache Care 2004; 1: 277–280.
77. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. N Engl J Med 1991; 325: 316–321.
78. Becker WJ, on behalf of the Study Group. A placebocontrolled, dose-defining study of sumatriptan nasal spray în the acute treatment of migraine. Cephalalgia 1995; 15(Suppl 14): 271–276.
79. Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Neurology 1997; 49: 1225– 1230.
80. Tepper SJ, Cochran A, Hobbs S, Woessner M. Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. Int J Clin Pract 1998; 52: 31–35.
81. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 and 50 mg în migraine. Headache 1998; 38: 737– 747.
82. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study în the acute treatment of migraine. Headache 1998; 38: 748–755.
83. Tfelt-Hansen P, Ryan RE. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. Neurology 2000; 55(Suppl 2): S19–S24.
84. Geraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. Headache 2003; 43: 376–388.
85. Bigal M, Sheftell F, Tepper S, Tepper D, Ho TW, Rapoport A. A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both în the acute treatment of menstrually related migraine. Headache 2008; 48: 1286–1293.
86. Edwards KR, Norton J, Behnke M. Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache. Headache 2001; 41: 976–980.
87. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid în acute migraine attacks. Headache 2005; 45: 42–46.
88. Soyka D, Taneri Z, Oestreich W, Schmidt R. Flunarizine i.v. în the acute treatment of the migraine attack. A double-blind placebo-controlled study. Cephalalgia 1988; 8(Suppl 8): 35–40.
89. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, et al. Tramadol/ acetaminophen for the treatment of acute migraine pain:findings of a randomized, placebo-controlled trial. Headache 2005; 45: 1317–1327.
90. Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol în the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. Cephalalgia 1984; 4: 91–96.
91. Olsson JE, Behring HC, Forssman B, et al. Metoprolol and propranolol în migraine prophylaxis: a double-blind multicenter study. Acta Neurol Scand 1984; 70: 160–168.
92. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC. Metoprolol în the

prophylaxis of migraine: parallel group comparison with placebo and dose-ranging follow-up. Headache 1988; 28: 15–23.
93. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJK, et al. Flunarizine versus metoprolol în migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. Headache 1991; 31: 650–657.
94. Worz R, Reinhardt-Benmalek B, Grotemeyer KH. Bisoprolol and metoprolol în the prophylactic treatment of migraine with and without aura – a randomized double-blind cross-over multicenter study. Cephalalgia 1991; 11(Suppl 11): 152–153.
95. Diamond S, Medina JL. Double blind study of propranolol for migraine prophylaxis. Headache 1976; 16:24–27.
96. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasniemi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs. propranolol vs. placebo în common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. Acta Neurol Scand 1984; 69: 1–8.
97. Nadelmann JW, Stevens J, Saper JR. Propranolol în theprophylaxis of migraine
98. Havanka-Kanniainen H, Hokkanen E, Myllyla¨ VV. Long acting propranolol în the prophylaxis of migraine. Comparison of the daily doses of 80 mg and 160 mg. Headache 1988; 28: 607–611.
99. Ludin H-P. Flunarizine and propranolol în the treatment of migraine. Headache 1989; 29: 218–223.
100. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol în the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. Headache 1991; 31: 333–340.
101. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol în the prophylaxis of migraine. Can J Neurol Sci 1992; 19: 340–345.
102. van de Ven LLM, Franke CL, Koehler PJ. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. Cephalalgia 1997; 17: 596–599.
103. Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. JAMA 1984; 252: 2576–2580.
104. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, et al. Atenolol în migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. Headache 1987; 27: 372–374.
105. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine în migraine. Headache 1981; 21: 235–239.
106. Diamond S, Schenbaum H. Flunarizine, a calcium channel blocker, în the prophylactic treatment of migraine. Headache 1983; 23: 39–42.
107. Amery WK, Caers LI, Aerts TJL. Flunarizine, a calcium entry blocker în migraine prophylaxis. Headache 1985; 25: 249–254.
108. Bono G, Manzoni GC, Martucci N, et al. Flunarizine în common migraine: Italian cooperative trial. II.
109. Long-term follow-up. Cephalalgia 1985; 5(Suppl 2): 155–158.
110. Centonze V, Tesauro P, Magrone D, et al. Efficacy and tolerability of flunarizine în the prophylaxis of migraine. Cephalalgia 1985; 5(Suppl 2): 163–168.
111. Nappi G, Sandrini G, Savoini G, Cavallini A, de Rysky C, Micieli G. Comparative efficacy of cyclandelate versus flunarizine în the prophylactic treatment of migraine. Drugs 1987; 33(Suppl 2): 103–109.
112. Freitag FG, Diamond S, Diamond M. A placebo controlled trial of flunarizine în migraine prophylaxis. Cephalalgia 1991; 11(Suppl 11): 157–158.
113. Bassi P, Brunati L, Rapuzzi B, Alberti E, Mangoni A. Low dose flunarizine în the prophylaxis of migraine. Headache 1992; 32: 390–392.
114. Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine în migraine prophylaxis. Headache Q 1993; 4:169–172.
115. Balkan S, Aktekin B, O¨ nal Z. Efficacy of flunarizine în the prophylactic treatment of migraine. Gazi Med J 1994; 5: 81–84.
116. Diener H, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy and tolerability în migraine prophylaxis of flunarizine în reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. Cephalalgia 2002; 22: 209–221.
117. Gerber WD, Schellenberg R, Thom M, et al. Cyclandelate versus propranolol în the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo-controlled study. Funct Neurol 1995; 10: 27–35.
118. Diener HC, Fo¨ h M, Iaccarino C, et al. Cyclandelate în the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study în comparison with placebo and propranolol. Cephalalgia 1996; 16: 441–447.
119. Siniatchkin M, Gerber WD, Vein A. Clinical efficacy and central mechanisms of cyclandelate în migraine: a double- blind placebo-controlled study. Funct Neurol 1998;13: 47–56.
120. Diener H, Krupp P, Schmitt T, et al. Cyclandelate în the prophylaxis of migraine: a placebo-controlled study. Cephalalgia 2001; 21: 66–70.
121. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. Arch Neurol 1997; 54: 1141–1145.
122. Klapper J, on behalf of the Divalproex Sodium în Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex sodium în migraine prophylaxis:

a dose-controlled study. Cephalalgia 1997; 17: 103–108.
123. Silberstein SD, Collins SD, Carlson H. Safety and efficacy of once-daily, extended-release divalproex sodium monotherapy for the prophylaxis of migraine headaches. Cephalalgia 2000; 20: 269.
124. Freitag F, Collins S, Carlson H, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets în migraine prophylaxis. Neurology 2002; 58: 1652–1659.
125. Brandes J, Saper J, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 965–973.
126. Diener H, Tfelt-Hansen P, Dahlo¨f C, et al. Topiramate în migraine prophylaxis: results from a placebo-controlledtrial with propranolol as an active control.J Neurol 2004; 251: 943–950.
127. Mei D, Capuano A, Vollono C, et al. Topiramate inmigraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. Neurol Sci 2004; 25: 245–250.
128. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate în migraine prevention: results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004; 61: 490–495.
129. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days în chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2007; 27: 814–823.
130. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2007; 47: 170–180.
131. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo în the prophylaxis of migraine with and without aura. Cephalalgia 1997; 17: 109–112.
132. Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K. Lamotrigine în the prophylactic treatment of migraine aura – a pilot study. Cephalalgia 1999; 19: 58–63.
133. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin în migraine prophylaxis. Headache 2001; 41: 119–128.
134. Silberstein S, Saper J, Berenson F, Somogyi M, McCague K, D_Souza J. Oxcarbazepine în migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Neurology 2008; 70: 548–555.
135. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatly K, Hennekens C, Jamrozik K. Randomised trial of prophylactic daily aspirin în male British doctors. BMJ 1988; 296: 313–316.
136. Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. JAMA 1990; 264: 1711–1713.
137. Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen în prophylaxis of migraine. Arch Neurol 1985; 42: 582–584.
138. Welch KMA, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. Neurology 1985; 35:1304–1310.
139. Bellavance AJ, Meloche JP. A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo în migraineprophylaxis. Headache 1990; 30: 710–715.
140. Mikkelsen BM, Falk JV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid: a comparative double-blind crossover study between tolfenamic acid and placebo. Acta Neurol Scand 1982; 66: 105–111.
141. Mikkelsen B, Pedersen KK, Christiansen LV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid, propranolol and placebo. Acta Neurol Scand 1986; 73: 423– 427.
142. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline în migraine prophylaxis: changes în pattern of attacks during a controlled clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychchiatry 1973; 36: 684–690.
143. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline în migraine prophylaxis. Arch Neurol 1979; 36: 695–699.
144. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. Arch Neurol 1987; 44: 486–489.
145. Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S, Hassanein R, Seim J. Propranolol and amitriptyline în prophylaxis of migraine: pharmacokinetic and therapeutic effects. Arch Neurol 1993; 50: 825–830.
146. Orholm M, Honore´ PF, Zeeberg I. A randomized general practice group-comparative study of femoxetine and placebo în the prophylaxis of migraine. Acta Neurol Scand 1986; 74: 235–239.
147. Zeeberg I, Orholm M, Nielsen JD, Honore PLF, Larsen JJV. Femoxetine în the prophylaxis of migraine – a randomised comparison with placebo. Acta Neurol Scand 1981; 64: 452–459.
148. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. Headache 1992; 32: 101–104.
149. Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. S-fluoxetine în the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebocontrolled study. Cephalalgia 1998; 18: 283–286.
150. d_Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. Headache 1999; 39: 716–719.
151. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE, Winters ME. Double- blind

trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. Headache 1994; 34: 497–502.
152. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine în the prophylaxis of migraine. Headache 2005; 45: 144–152.
153. Adelman LC, Adelman JU, von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study în a clinical setting. Headache 2000; 40: 572–580.
154. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline în the prophylactic treatment of migraine: randomized, doubleblind, crossover study. Clin Neurol Neurosurg 2004; 107: 44–48.
155. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo-controlled, crossover trial. BMJ 2001; 322: 19–22.
156. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. JAMA 2002; 289: 65–69.
157. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of highdose riboflavin în migraine prophylaxis – a randomized controlled trial. Neurology 1998; 50: 466–470.
158. Sandor PS, di Clemente L, Coppola G, et al. Efficacy of coenzyme Q10 în migraine prophylaxis: a randomised controlled trial. Neurology 2005; 64: 713–715.
159. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium în the prophylaxis of migraine – a doubleblind, placebocontrolled study. Cephalalgia 1996; 16: 436–440.
160. Peikert A, Wilimzig C, Ko¨ hne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. Cephalalgia 1996; 16: 257–263.
161. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebocontrolled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. Eur Neurol 2004; 51: 89–97.
162. Lipton RB, Go¨ bel H, Einha¨ upl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. Neurology 2004; 63: 2240–2244.
163. Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH, Investigators. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) în migraine prophylaxis – a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose–response study. Cephalalgia 2002; 22: 523–532.
164. Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO2-extract (MIG-99) în migraine prevention – a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. Cephalalgia 2005; 25: 1031–1041.
165. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine.Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD002286.
166. Evers S, Mylecharane E. Nonsteroidal antiinflammatory and miscellaneous drugs în migraine prophylaxis. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P,Welch KMA, eds. The Headaches, 3rd edn. Philadelphia, PA: Lippincott, 2006: 553–566.
167. Silberstein SD. Methysergide. Cephalalgia 1998; 18: 421–435.
168. Mylecharane EJ. 5-HT2 receptor antagonists and migraine therapy. J Neurol 1991; 238(Suppl 1): S45–S52.
169. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. Headache 2000; 40: 445–450.
170. Brin MF, Swope DM, O_Brian C, Abbasi S, Pogoda JM.Botox_ for migraine: double-blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. Cephalalgia 2000; 20: 421–422.
171. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A,Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A în the prophylactic treatment of migraine – a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2004; 24:838–843.
172. Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, et al. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic daily head- ache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. Headache 2005; 45: 315–324.
173. Whitmarsh TE, Coleston-Shields DM, Steiner TJ. Double-blind randomized placebo-controlled study of homoeopathicprophylaxis of migraine. Cephalalgia 1997;17: 600–604.
174. Walach H, Haeusler W, Lowes T, et al. Classicalhomeopathic treatment of chronic headaches. Cephalalgia 1997; 17: 119–126.
175. Straumsheim P, Borchgrevink C, Mowinckel P, KierulfH, Hafslund O. Homeopathic treatment of migraine: a double blind, placebo controlled trial of 68 patients. Br Homeopath J 2000; 89: 4–7.
176. Brandes JL, Visser WH, Farmer MV, et al. Montelukast for migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, placebo-

controlled study. Headache 2004; 44: 581–586.
177. Vahedi K, Taupin P, Djomby R, et al. Efficacy and tolerability of acetazolamide în migraine prophylaxis: a randomised placebo-controlled trial. J Neurol 2002; 249: 206–211.
178. Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG, et al. Lanepitant, an NK-1 antagonist, în migraine prevention. Cephalalgia 2001; 21: 102–106.
179. Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, et al. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine în the emergency department. Neurology 2007; 69: 2038–2044.
180. Baden EY, Hunter CJ. Intravenous dexamethasone to prevent the recurrence of benign headache after discharge from the emergency department: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. CJEM 2006; 8: 393–400.
181. Donaldson D, Sundermann R, Jackson R, Bastani A. Intravenous dexamethasone vs placebo as adjunctive therapy to reduce the recurrence rate of acute migraine headaches: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial. Am J Emerg Med 2008; 26: 124–130.
182. Innes GD, Macphail I, Dillon EC, Metcalfe C, Gao M. Dexamethasone prevents relapse after emergency department treatment of acute migraine: a randomized clinical trial. CJEM 1999; 1: 26–33.
183. Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse în acute migraine headache. Headache 2008; 48: 333–340.
184. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyrone) în acute migraine treatment and în episodic tension-type headache – a placebo-controlled study. Cephalalgia 2001; 21: 90–95.
185. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, et al. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen în the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. Pain 2005; 117: 396–400.
186. Facchinetti F, Fioroni L, Sances G, Romano G, Nappi G, Genazzani AR. Naproxen sodium în the treatment of premenstrual symptoms: a placebo-controlled study. Gynecol Obstet Invest 1989; 28: 205–208.
187. Sargent J, Solbach P, Damasio H, et al. A comparison of naproxen sodium to propranolol hydrochloride and a placebo control for the prophylaxis of migraine headache. Headache 1985; 25: 320–324.
188. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium în menstrual
189. migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. Headache 1990; 30: 705–709.
190. Szekely B, Merryman S, Croft H, Post G. Prophylactic effects of naproxen sodium on perimenstrual headache: a double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 1989; 9(Suppl 10): 452–453.
191. Newman L, Mannix LK, Landy S, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis în menstrually associated migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2001; 41: 248–256.
192. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. Neurology 2004; 63: 261–269.
193. Mannix LK, Savani N, Landy S, et al. Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Headache 2007; 47: 1037–1049.
194. De Lignieres B, Mauvais-Javis P, Mas JML, Mas JL, Touboul PJ, Bousser MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. BMJ 1986; 293: 1540.
195. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, Oats J, Brown J, Smith M. Menstrual migraine: a double blind trial of percutaneous oestradiol. Gynecol Endocrinol 1988; 2:113–120.
196. Smits MG, van den Meer YG, Pfeil JPJM, Rijnierse JJMM, Vos AJM. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm_ TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. Headache 1994; 34: 103–106.
197. Pradalier A, Vincent D, Beaulieu PH, Baudesson G, Launay J-M. Correlation between estradiol plasma level and therapeutic effect on menstrual migraine. Proc 10th Migraine Trust Symp 1994; 129–132.
198. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. Neurology 2006; 67: 2159–2163.
199. O_Quinn S, Ephross SA, Williams V, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Pregnancy and perinatal outcomesin migraineurs using sumatriptan: a prospective study. Arch Gynecol Obstet 1999; 263: 7–12.
200. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. Headache 2000; 40: 20–24.
201. Kallen B, Lygner PE. Delivery outcome în women who used

drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. Headache 2001; 41: 351–356.
202. Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, Diamond ML, Spierings EL. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. Headache 2002; 42:8–15.
203. Loder E. Safety of sumatriptan în pregnancy: a review of the data so far. CNS Drugs 2003; 17: 1–7.
204. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists în pregnancy. Ann Pharmacother 2008; 42: 543–549.
205. Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. The pregnant migraineur: what can be done? Br Med J 2008; 336:1502–1504
206. Evers S, Kropp P, Pothmann R, Heinen F, Ebinger F. Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindesund Jugendalter. Nervenheilkunde 2008; 27: 1127– 1137.
207. Uberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine în children. Neurology 1999; 52: 1507–1510.
208. Winner P, Rothner AD, Saper J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray în the treatment of acute migraine în adolescents. Pediatrics 2000; 106: 989–997.
209. Ahonen K, Ha¨ma¨ la¨ inen M, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective în treatment of migraine attacks în children: a randomized trial. Neurology 2004; 62: 883– 887.
210. Ha¨ma¨ la¨ inen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks în children: a randomized placebocontrolled study. Do children with migraine attacks respond to oral sumatriptan differently from adults? Neurology 1997; 48: 1100–1103.
211. Evers S. Drug treatment of migraine în children. A comparative review. Paediatr Drugs 1999; 1: 7–18.
212. Winner P, Lewis D, Visser H, et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine în adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2002; 42: 49–55.
213. Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM. Clinical efficacy and tolerability of 2,5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. Neurology 1997; 49: 1219–1225.
214. Tepper SJ, Donnan GA, Dowson AJ, et al. A long-term study to maximise migraine relief with zolmitriptan. Curr Med Res Opin 1999; 15: 254–271.
215. Evers S, Rahmann A, Kraemer C, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology 2006; 67: 497–499.
216. Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski WW, Adolescent Migraine Steering Committee. Efficacy of zolmitriptan nasal spray în adolescent migraine. Pediatrics 2007; 120: 390–396.
217. Ahonen K, Ha¨ma¨ la¨ inen ML, Eerola M, Hoppu K. A randomized trial of rizatriptan în migraine attacks în children. Neurology 2006; 67: 1135–1140.
218. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache în children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2004; 63: 2215–2224.
219. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention în children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2005; 45: 1304–1312.
220. Winner P, Gendolla A, Stayer C, et al. Topiramate for migraine prevention în adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. Headache 2006; 46: 1503–1510.

Ghidurile EFNS pentru tratamentul cefaleei în „ciorchine“ („cluster headache“) şi a altor cefalalgii vegetative trigeminale

A May[a], M. Leone[b], J. Afra[c], M. Linde[d], P.S. Sandor[e], S. Evers[f] and P.J. Goadsby[g]

[a]Department of Systems Neuroscience, University of Hamburg, Hamburg, Germany; [b]Instituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy; [c]National Institute of Neurosurgery, Budapest, Hungary; [d]Cephalea Pain Centre and Institute of Neuroscience and Physiology, Sahlgren Academy, Göteborg University, Goteborg, Sweden; [e]Department of Neurology, University of Zurich, Zurich, Switzerland; [f]Department of Neurology, University of Munster, Munster, Germany; and gInstitute of Neurology, Queen Square, London, UK

Cefaleea în „ciorchine” şi alte cefalalgii vegetative trigeminale (hemicrania paroxistică, atacurile de cefalee unilaterală de tip nevralgic, de scurtă durată, cu hiperemie conjunctivală şi lăcrimare (sindromul SUNCT)] reprezintă boli rare dar încapacitante, având un impact major asupra calităţii vieţii pacientului. Obiectivul acestui studiu este să elaboreze recomandări bazate pe dovezi pentru tratamentul tuturor acestor tipuri de cefalee bazându-se pe cercetările în literatura de specialitate şi pe consensul la care au ajuns experţii în domeniu. Toate sistemele bibliografice medicale disponibile au fost cercetate pentru o gamă de studii în ceea ce priveşte cefaleea în „ciorchine“, hemicrania paroxistică şi sindromul SUNCT. Concluziile acestor studii au fost evaluate în concordanţă cu recomandările EFNS (European Federation of Neurological Societies) astfel rezultând recomandări de nivel A, B sau C şi indicaţii de bună practică clinică („good practice points”).

Pentru tratamentul acut al atacurilor de cefalee în „ciorchine”, oxigenul 100% cu un flux de cel puţin 7l/min timp de 15 minute sau sumatriptanul administrat subcutanat sunt de elecţie. În profilaxia cefaleei în „ciorchine” este indicat verapamilul în doză zilnică de cel puţin 240 mg (doza maxima depinde de eficacitate şi tolerabilitate). Deşi nu sunt disponibile studii clinice de clasa I sau II steroizii sunt în mod clar eficienţi în tratamentul cefaleei în „ciorchine”. Aşadar este recomandată folosirea metilprednisolonului în doză de cel puţin 100 mg (sau un corticosteroid echivalent) administrat oral sau până la 500 mg intravenos pe zi timp de 5 zile sau mai mult (apoi dozele se scad progresiv). că alternativă la tratament se recomandă folosirea metisergidei, litiului şi topiramatului. Intervenţiile chirurgicale, deşi promiţătoare, necesită evaluări ştiinţifice suplimentare. În cazul hemicraniei paroxistice, tratamentul cu indometacin în doză zilnică de până la 225 mg este de prima intenţie. În ceea ce priveşte sindromul SUNCT studii largi au arătat că lamotrigina este cel mai eficient tratament de prevenţie, însă este util şi tratamentul cu topirama şi gabapentin. În tratamentul acut se poate folosi şi lidocaina administrată intravenos în cazul pacienţilor pentru care atacurile frecvente sunt extrem de încapacitante şi supărătoare.

OBIECTIVE

Scopul acestor ghiduri este de a elabora recomandări bazate pe dovezi în ceea ce priveşte tratamentul medicamentos al cefaleei în „ciorchine”, hemicraniei paroxixtice şi sindromului SUNCT. Este inclusă, de asemenea, o descriere scurtă a tuturor acestor tulburări. Cefalalgiile sunt definite pe baza criteriilor de diagnostic ale International Headache Society (IHS) [1].

ISTORIC

A doua ediție a clasificării IHS a furnizat un nou grup al cefaleelor primare denumit cefalalgii vegetative trigeminale (TACs), care presupune activarea căilor trigeminovasculare nociceptive şi activare cerebrală autonomă reflexă [1]. Toate aceste sindroame cefalalgice au în comun două trăsături: atacuri de cefalee unilaterală de tip nevralgic, de scurtă durată şi simptome craniene vegetative tipice de însoțire. Aceste sindroame variază în durată, frecvență şi ritmicitatea atacurilor precum şi în intensitatea durerii şi a simptomatologiei vegetative. În prezent următoarele sindroame fac parte din grupul TACs:

- Cefaleea în „ciorchine" episodocă şi cronică
- Hemicrania paroxistică episodică şi cronică
- Sindromul SUNCT.

Aceste sindroame variază în durată, frecvență şi ritmicitatea atacurilor [2] precum şi în intensitatea durerii şi a simptomatologiei vegetative dar şi în ceea ce priveşte opțiunile de tratament (vezi tabelul 4). Într-o serie de studii de caz, bine documentate, ce au prezentat trei tipuri de cefalee în „ciorchine" atipică, autorul sugerează că pe masură ce specialiştii în cefalee văd mai multe cazuri de cefalee cluster vor fi identificate noi forme de astfel de sindroame cefalalgice primare bine definite [3]. Conceptul de sindroame vegetative trigeminale este în mod sigur folositor pentru clinicienii ce sunt în căutarea unor explicații fiziopatologice pentru grupul cefaleelor neurovasculare primare, şi permit abordarea unor strategii variate în tratamentul şi profilaxia acestor cefalee în funcție de context.

Scopul acestei lucrări a fost să eleboreze recomandări bazate pe dovezi în ceea ce priveşte tratamentul diferitelor tipuri de cefalee vegetativă trigeminală. Aceste recomandări sunt bazate pe dovezi ştiințifice rezultate în urma studiilor clinice precum şi pe expertiza comitetului European Federation of Neurological Societies (EFNS). Aspectele legale în ceea ce priveşte prescrierea anumitor tratamente şi disponibilitatea acestora în diferite țări europene nu vor fi luate în considerare. Definirea nivelelor de recomandare este în acord cu criteriile EFNS [4]

STRATEGIA DE CERCETARE

Cerecetarea în literatura în domeniu a fost făcută folosindu-se bazele de date bibliografice MedLine, Science Citation Index, şi Cochrane Library; cuvintele cheie folosite fiind „cefaleea cluster" şi „hemicrania paroxistica" şi „sindromul SUNCT" (ultima căutare în Ianuarie 2006). Toate documentele publicate în engleză, franceză, germană au fost luate în considerare atunci când acestea au prezentat un studiu clinic controlat sau o serie de cazuri în ceea ce priveşte tratamentul a cel puțin cinci pacienți (sau mai puțini în cazul hemicraniei paroxistice şi sindromului SUNCT). În plus, a fost consultate volume revizuite [5,6] şi recomandările germane de tratament pentru cefaleea cluster [7] precum şi articole cu informații noi de la cele mai recente congrese ale IHS (Kyoto, 25 octombrie 2005).

Metodele prin cares-a ajuns la un consens

Toți autorii au făcut cercetări în literatură. Toți membrii comitetului au citit prima schiță şi au discutat modificarea acesteia prin poşta electronică. O a doua schiță a fost redactată de către preşedinte şi rediscutată. Toate recomandările au fost aprobate de toți membrii în unanimitate. Istoricul strategiei de cercetare şi prin care s-a ajuns la un consens precum şi definirea dozelor recomandate folosite în acest raport este în concordanță cu ghidurile EFNS.

Sindroame clinice

Clasificarea internațională a tulburărilor cefalalgice (Internationa Classification of Headache Disorders) [1] foloseşte criterii de diagnostic explicite (vezi tabelele 1-3). O singură investigație (ex. imagistică) nu poate diagnostica şi diferența diferitele tipuri de sindroame cefalalgice idiopatice [8]. Folosirea neuromagisticii (computer tomograf cerebral, IRM, angiografia-RM) variază larg în cazul pacienților cu cefalee. Investigațiile electrofiziologice şi de laborator inclusiv examenul lichidului cefalorahidian sunt inutile. Pentru diagnosticul inițial şi în cazul unui examen neurologic anormal se va lua în considerare explorarea imagistica prin tomografie computerizată cerebrală şi IRM cerebral pentru a exclude alte anomalii cerebrale. În mod particular, la pacienții în vârstă procesele expansive sau malformațiile situate pe linie mediană se asociază cu cefaleea „cluster" simptomatică [9,10], iar sindromul SUNCT poate aparea în cazul leziunilor ce implică fosa posterioară sau o zona a glandei pituitare [11].

Tabelul 1. Criteriile de diagnostic pentru cefaleea în „ciorchine”

Clasificarea internațională a tulburărilor cefalalgice
A: cel puțin cinci atacuri ce îndeplinesc criteriile B şi D
B: atacuri severe şi foarte severe de cefalee cu localizare unilaterală orbitală, supraorbitală şi/sau temporală, care netratate au o durată de 15-180 minute. Pe parcursul timpului (dar mai puțin de jumătate din această) atacurile pot fi mai puțin severe, mai puțin frecvente sau de durată mai scurtă.
C: cefaleea este acompaniată de cel puțin unul dintre următoarele simptome ipsilaterale cu durerea
1. congestie conjunctivală sau lacrimare
2. congestie nazală şi/sau rinoree
3. edem al pleoapei
4. transpirație la nivelul frunții şi feței
5. mioză şi/sau ptoză
6. stare de neliniște şi agitație

D: atacurile pot avea o frecvență de unu până la opt atacuri pe zi
E: anamneza, examenul fizic şi neurologic nu sugerează o altă boală sau aceasta este exclusă de investigații adecvate
Cefaleea „cluster“ episodică: cel puțin două perioade de cefalee cluster cu durata de 7 zile până la un an separate de perioade fără cefalee cu durata >1 an
Cefaleea „cluster” cronică: atacuri cu durata de mai mult de un an fără remisiune sau cu remisiune< 1 lună
Cefaleea „cluster” probabilă: atacuri cu caracteristic ce îndeplinesc criteriile pentru cefaleea cluster cu excepția unuia dintre ele.

Tabelul 2 Criteriile de diagnostic pentru hemicrania paroxistică

A: cel puțin 20 atacuri ce îndeplinesc criteriile B şi D
B: atacuri severe şi foarte severe de cefalee cu localizare unilaterală orbitală, supraorbitală şi/sau temporală, care netratate au o durată de 2-30 minute
C: cefaleea este acompaniată de cel puțin unul dintre următoarele simptome
1. congestie conjunctivală sau lacrimare, ipsilateral
2. congestie nazală şi/sau rinoree, ipsilateral
3. edem al pleoapei, ipsilateral
4. transpirație la nivelul frunții şi feței, ipsilateral
5. mioză şi/sau ptoză, ipsilateral

D: atacurile pot avea o frecvență de cinci sau mai multe atacuri pe zi, în mai mult de jumătate din timp, deşi pot apărea perioade în care frecvența este mai scăzută
E: atacurile sunt prevenite complet prin administrarea de indometacin în doză terapeutică
F: simptomele nu pot fi atribuite altor boli

Tabelul 3. Criteriile de diagnostic pentru sindromul SUNCT

A: cel puțin cinci atacuri ce îndeplinesc criteriile B şi D
B: atacuri de cefalee cu caracter de junghi sau pulsatil, cu localizare unilaterală orbitală, supraorbitală şi/sau temporală, cu durată de 5-240 secunde
C: cefaleea este acompaniată de congestie conjunctivală sau lacrimare ipsilaterală
D: atacurile pot avea o frecvență de 3 până 200 atacuri pe zi
E: simptomele nu pot fi atribuite altor boli

Cefaleea „cluster” episodică şi cronică (IHS 3.1)

Criteriile de diagnostic pentru cefaleea în „ciorchine“ sunt prezentate în tabelul 1. Cefaleea „cluster“ este definită că cefalee paroxistică, strict unilaterală, foarte severă, durerea maximă fiind localizată la nivel retroorbital. Simptomele vegetative unilaterale cum ar fi ptoza, mioza, lacrimația, congestia conjunctivală, rinoreea, congestia nazală, sunt prezente doar pe parcursul atacului dureros şi sunt ipsilaterale cu durerea, indicând hiperactivitate parasimpatică şi tulburare simpatică. Aproximativ 3% dintre pacienți nu prezintă simptome vegetative [12], şi în cazuri rare, la pacienții la care cefaleea cluster îşi schimbă sediul tulburările simpatice persistă pe acea parte a feței anterior afectată [6]. O altă trăsătură clinică marcantă a sindromului este ritmicitatea circadiană a atacurilor dureroase de scurtă durată (15-180 minute). În forma episodică, atacurile apar zilnic pentru câteva săptămâni urmate de o perioadă de remisiune. În forma cronică atacurile apar fără perioade semnificative de remisiune, însă pot exista perioade de creştere a frecvenței că şi cum ar exista un motiv de ciclicitate sezonieră. În medie o perioadă de „cluster” durează 6-12 săptămâni în timp ce remisiunea poate avea o durată de până la 12 luni. Cefaleea „cluster” este considerată o tulburare a bioritmului deoarece atacurile apar uneori cu o periodicitate mare şi crizele apar de obicei pe parcursul primăverii şi toamnei. Mai mult, au fost detectate tulburări în eliberarea diurnă a hormonilor implicați în bioritmicitate. Comparativ cu migrena, cefaleea în „ciorchine” este mai rar întâlnită [13-15]. Prevalența cefaleei „cluster” este de mai puțin de 1% 16] şi afectează în principal barbații [17], cu raportul între sexul masculin şi cel feminin între 2,5 la 1 şi 7,1 la 1 [18]. Recent numărul pacienților de

sex feminin a crescut 19]. Nu este clar dacă aceasta schimbare este naturală sau de fapt a crescut capacitatea de a recunoaşte tulburarea 20]. Nu a fost descris un fond genetic pentru cefaleea „cluster", dar este posibil să existe [16]. Cefaleea „cluster" este rară dar cu siguranță întâlnită şi la copii, existând cazuri familiale într-un procent de 2-7%. Medie de vârstă la care apar atacurile este între 28 şi 30 de ani (însă acestea pot să apara la orice vârstă). După 15 ani, 80% din pacienții cu cefalee „cluster" încă vor mai prezenta atacuri [18].

Hemicrania paroxistică periodică şi cronică

Hemicrania paroxistica a fost descrisă pentru prima dată în 1974 în formă cronică [21,22]. Atacurile paroxistice de cefalee, caracterul şi localizarea durerii, şi simptomele vegetative sunt similare cu cele observate în cefaleea „cluster". În contrast cu cefaleea „cluster", atacurile sunt mai scurte (2-30 minute) şi mai frecvente (mai mult de 5 atacuri pe zi). Simptomatologia vegetativă este de obicei mai puțin severă decât în cefaleea cluster. Criteriile de diagnostic pentru hemicrania paroxistică sunt prezentate în tabelul 2. O parte a pacienților relatează că atacurile survin după o iritare a zonei gâtului, în principal în segmentele cervicale C2 şi C3. Există forme episodice şi forme cronice de hemicranie paroxistică. Criteriile de diferențiere între acestea sunt aceleaşi că şi pentru cefaleea „cluster" (vezi mai sus). Cel mai important criteriu pentru diagnosticul hemicraniei paroxistice este răspunsul complet la administrarea de indometacin. La o săptămână (uneori 3 zile) după inițierea tratamentului cu indometacin în doză adecvată, atacurile dispar şi acest efect se menține pe termen lung. Prevalența este foarte mică; însă nu se ştiu cifrele exacte. Se estimează că hemicrania paroxistică reprezintă aproximativ 3-6 % din toate cefalalgiile vegetative trigeminale. Cefaleea debutează de obicei între 20 şi 40 ani, deşi s-au descris cazuri cu debut în copilărie cu răpuns bun la indometacin [23,24].

În contrast cu cefaleea cluster raportul între sexul masculin şi cel feminin este de 1:3.

Sindromul SUNCT (IHS 3.3)

Numele acestui sindrom ("Atacuri de cefalee unilaterală de tip nevralgic, de scurtă durată, cu hiperemie conjunctivală şi lăcrimare") descrie trăsăturile sale caracteristice. A fost descris pentru prima dată în 1989 25, 26]. Criteriile de diagnostic sunt prezentate în tabelul 3. Sindromul SUNCT este caracterizat de atacuri foarte scurte (5-240 secunde) cu durere de tip nevralgic şi intensitate severă. Atacurile au o frecvență medie de 60 (3-200) pe zi, sunt strict unilaterale (periorbitale) şi sunt de obicei declanşate de atingere, mestecat sau de actul vorbirii, iar în momentul în care au fost declanşate nu exista perioadă refractară. Simptomele vegetative sunt limitate la congestie conjunctivală şi lacrimare. Formele distincte de SUNCT episodice şi cornice, nu sunt încă incluse în clasificarea internațională formală, dar acestea sunt recunoscute clinic. Cel mai important diagnostic diferențial îl reprezintă nevralgia trigeminală. În nevralgia trigeminală spre deosebire de SUNCT simptomele vegetative nu sunt atât de proeminente iar atacurile declanşate de un „trigger" au o perioadă refractară clară [27]. Sindromul SUNCT este rar şi adevărata lui frecvență nu este clară. Raportul sex masculin la sex feminin este de 1:4. diagnosticul sindromului SUNCT urmează acelaşi tipar că în cazul cefaleei „cluster".

TRATAMENTUL CEFALEEI CLUSTER

Tratamentul cefaleei „cluster" se bazează mai mult pe date empirice decât pe un mecanism fiziopatologic al bolii 20,28,29]. Deşi atacurile dureroase sunt de obicei cumplite tratamentul cu placebo prezintă rate similare de eficacitate cu cele observate în tratamentul migrenei [30], de aproximativ 30%.

În general tratamentul cefaleei „cluster" poate fi împărțit în terapia acută menită să înlăture atacurile şi terapia profilactică menită să prevină recurența atacurilor în perioada de 'cluster' [11, 31,32]. Tratamentul non-farmacologic este ineficient la aproape toți pacienții (tabelul 4).

Tratamentul atacului

Inhalarea de oxigen pur (100%) prin mască facială cu un flux de 7l/min (uneori mai mult de 10l/min) este eficientă în oprirea atacului [33,34] şi trebuie făcută în poziție şezândă. Nu există contraindicații cunoscute în ceea ce priveşte oxigenoterapia (tabelul 5), acesta fiind sigur şi fără efecte secundare. În cazul unora dintre pacienți oxigenoterapia este eficientă şi atunci când durerea a atins intensitatea maximă, în timp ce în cazul altora atacul este mai degrabă amânat cu minute, ore – decât stopat

Tabelul 4. Comparație clinică între cefaleea cluster cu sindroame cefalalgice înrudite

	Cefalee „cluster”	Hemicrania paroxistica	Sindrom SUNCT
Epidemiologie			
Sex	3:1	1:3	8:1
Prevalența	0,9%	0,02%	Foarte rară
Vârstă de debut	28-30 ani	20-40 ani	20-50 ani
Durerea			
Calitatea	Sfredelitoare, pulsatilă	Sfredelitoare	Junghi
Intensitatea	Foarte crescută	Crescută	Moderat-crecută
Localizare	Periorbital	Orbital, temporal	Orbital, temporal
Durata atacului	15-120 min	2-45 min	5-240 secunde
Frecvența atacului	1-8/zi	1-40/zi	1/zi până la 30/ora
Simptome vegetative	++	++	+
Ritmicitatea circadiană	+	(-)	-
Declanşarea de către alcool	++	(+)	(-)

- =fără, (-) =rar, (+) =mai puțin frecvent, + = modest, ++ =puternic

complet. În cel din urmă caz oxigenoterapia trebuie restricționată, deoarece poate să crească semnificativ frecvența atacului [20]. Aproximativ 60% dintre pacienții cu cefalee cluster răspund la acest tratament, cu o reducere semnificativă a intensității durerii în aproximativ 30 minute [35,36]. Un studiu placebo-controlat, dublu-orb a confirmat fără îndoială că oxigenul hiperbar este ineficient în prevenirea atacurilor de cefalee cluster [37]. În studiile placebo-controlate dublu-orb, sumatriptanul, un agonist 5HT 1B/1D, injectat subcutanat în doză de 6 mg este eficient în aproximativ 75% dintre cazuri (dispariția durerii după 20 minute) [38-40]. Doze mai mici de 6 mg au fost deasemenea descrise că fiind eficiente [41]. La majoritatea pacienților tratamentul este sigur, fără dovezi de tahifilaxie sau rebound, chiar şi după folosirea să frecventă [42-44], deşi dovezi recente sugerează că pacienții cu cefalee cluster şi migrenă pot prezenta recădere a cefaleei [45]. Contraindicațiile sunt reprezentate de bolile cardio şi cerebrovasculare şi hipertensiunea arterială netratată. Cele mai neplăcute efecte adverse sunt toracalgiile şi parestezиile [46]. În studii clinice dublu-orb placebo-controlate recente, sumatriptanul spray intra-nazal 20 mg [47,48] şi zolmitriptanul 10 mg 49] au fost eficiente în aproximativ 30 minute. Autorii au decoperit că zolmitriptanul spray intra-nazal 5 mg are eficența crescută, un studiu clinic bine conceput ce tocmai a fost finalizat [50].

Tratamentul preventiv cu agoniști 5HT1B/1D (triptani) pentru cefaleea „cluster” rămâne controversat. Într-un studiu pacebo-controlat sumatriptanul administrat oral în doza de 100 mg nu a fost eficient [51]. În studii clinice deschise, 40 mg/zi de eletriptan [52] sau 2,5-5 mg pe zi de naratriptan 53] au redus numărul atacurilor la pacienții cu cefalee „cluster”. Ergotamina administrată oral a fost folosită în tratamentul atacurilor de cefalee „cluster” pentru mai mult de 50 de ani [54-56] şi este eficientă atunci când este administrată faza inițială atacului, fiind recomandată sub formă de aerosoli [57,58], însă nu există studii recente. Într-un singur studiu dihidroergotamina administrată intranazal în atac nu a fost superioară fără de placebo [59]. Foarte recent, administrarea intravenoasă a 1 mg dihidrergotamină timp de 3 zile s-a dovedit eficientă în atenuarea atacurilor severe, într-un studiu retrospectiv deschis [60], aceasta fiind şi experiența noastră în cazul unor pacienți.

Ergotamina a fost luată în considerare şi pentru tratamentul profilactic pe termen scurt, administrându-se seara pentru a preveni atacurile pe parcursul nopții [28,61].

Administrarea intra-nazal a lidocainei (1 ml cu o concentrație de 4-10%, ipsilateral cu durerea, cu capul înclinat la 45 grade şi rotat spre partea afectată cu 30-40 grade) este eficientă în cel puțin o treime din cazuri [62-64]. Se pare că aceasta blochează regiunea fosetei ganglionului pterigopalatin (sfenopalatin). Folosirea lidocainei s-a bazat pe observația timpurie că, în stoparea atacurilor de cefalee „cluster” cocaina este eficientă, deşi este

Tabelul 5. Recomandările de tratament pentru cefaleea „cluster", hemicrania paroxistică şi sindromul SUNCT

Tratament de elecție			
Terapie	**Cefalee cluster**	**Hemicranie paroxistică**	**Sindrom SUNCT**
Acute	Oxygen100%, 15 l/min (A) fără	fără	fără
	Sumatriptan 6 mg s.c. (A)		
	Sumatriptan 20 mg intranazal (A)		
	Zolmitriptan 5 mg intranazal (A/B)		
	Zolmitriptan 10 mg intranazal (A/B)		
	Zolmitriptan 10 mg oral (B)		
	Zolmitriptan 5 mg oral (B)		
	Lidocaina intranazal (B)		
	Octreotid (B)		
Preventative	Verapamil (A)	Indomethacin (A)	Lamotrigina (C)
	Steroizi (A)	Verapamil (C)	
	Carbonat de litiu (B)	AINS (C)	
	Metilsergida (B)		
	Topiramate (B)		
	Ergotamin tartrat (B)		
	Acid valproic (C)		
	Melatonina (C)		
	Baclofen (C)		
Pentru dozele exacte vezi textul (A = eficient, B =probabil eficient, C = posibil eficient			

greu de determinat dacă efectul clinic al cocainei pentru a stopa atacurile [65] este determinat de proprietățile sale anestezice sau euforizante.

Foarte recent, octreotidul în doza de 100 µg administrat subcutan s-a dovedit eficient în tratamentul atacului din cefaleea „cluster", într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat 66], confirmând constatările anterioare asupra eficacității administrării parenterale a somatostatinei în cefaleea „cluster" [67].

Tratamentul medicamentos de prevenție

Importanța unui tratament profilactic eficient nu trebuie ignorată. Deoarece mare parte a pacienților au între 1-8 atacuri cu durată scurtă pe zi, încercările repetate de a folosi medicație pentru a le stopa poate să ducă la exces medicamentos şi toxicitate. Scopul primar al terapiei de prevenție este de a determina o supresie a atacurilor şi de a menține remisiunea peste durata presupusă pentru o perioada „cluster".

Verapamilul în doză zilnică de 240-960 mg este considerat de elecție în profilaxia cefaleei „cluster" periodice sau cronice 11, [68], deşi sunt disponibile puține studii dublu-orb placebo-controlate. Studiile controlate care au comparat verapamilul şi litiul cu placebo au demonstrat eficacitatea ambelor substanțe, cu un debut mai rapid al acțiunii în cazul verapamilului 69]. Comparația între verapamil 360 mg şi placebo, a aratat deasemenea superioritatea verapamilului [70]. În unele cazuri poate fi necesară o doză zilnică mai mare de 720 mg [11,71]. Sunt necesare evaluări electrocardiografice (ECG) pentru a evalua creşterea timpului de conducere cardiacă refelectată în alungirea intervalului PR [72]. Uneori ECG-ul poate fi necesar datorită efectelor inotrop negative ale verapamilului. Efectele secundare ale verapamilului sunt bradicardia, edeme gambiere, constipație, tulburări gastrointestinale, hiperplazie gingivală [73] şi cefalee surdă. Însă este bine tolerat în general şi poate fi folosit în combinație cu sumatriptan, ergotamina, corticosteroizi şi alte substanțe folosite în profilaxie. Nu există date clare despre doza optimă de verapamil. O creştere a dozei cu 80 mg la fiecare 14 zile este recomandată, eficiența maximă fiind la 2-3 săptămâni de la

inițierea tratamentului. Atât comprimatele standard cât şi cele cu eliberare prelungită sunt utile, însă nu au existat studii clinice care să le compare eficacitatea. În primele două saptămâni de tratament cu verapamil este admisă de către unii clinicieni şi administrarea de corticosteroizi.

Nu există studii adecvate randomizate, placebo-controlate pentru uzul corticosteroizilor în cefaleea cluster. Câteva studii deschise şi serii de cazuri au fost publicate şi revizuite de Ekborn şi Hardebo 19]. Toate studiile deschise au demonstrat bine-cunoscută eficiență a steroizilor administrați în diferite scheme terapeutice (30 mg prednison/zi sau chiar mai mult, 2x4 mg dexametazona/zi). Acestea sunt opțiuni terapeutice foarte eficiente, care suprimă rapid atacurile până ce intră în acțiune un medicament cu durată lungă de acțiune. Unii pacienți nu prezintă atacuri atunci când se află în tratament cu corticosteroizi, în acest caz fiind necesară administrarea continuă. că şi în cazul verapamilului nu există un regim special de administrare a steroizilor. La începutul tratamentului se poate administra prednison în doze de 60-100 mg o dată pe zi pentru cel puțin 5 zile, apoi se scade doza cu 10 mg în fiecare zi. Aproximativ 70-80% dintre toți pacienții cu cefalee cluster răspund la tratamentul cu steroizi. Se poate administra şi terapie combinată cu steroizi administrați oral şi intravenos.

Litiul (carbonatul de litiu) a fost studiat în doze cuprinse între 600-1500 mg în mai mult de 20 de studii deschise, revizuite de Ekborn [75]. O îmbunătățire în cefaleea cluster cronică a apărut în mai mult de 78% dintre cazuri (63% în cefaleea cluster episodică). Însă un studiu recent placebo-controlat nu a demonstrat acelaşi beneficiu al litiului administrat în cefaleea cluster periodică 76], dar un studiu comparativ, transversal, dublu-orb, litiul şi verapamilul au avut eficacitate similară (cu îmbunătățire mai rapidă a simptomatologiei după administrarea de verapamil)69]. Nivelul plasmatic trebuie măsurat şi ținut la 0,6-1,2 mmol/l [77]. Este necesar controlul periodic al funcției hepatice, renale şi tiroidiene precum şi al elecrolitilor. Efectele secundare majore sunt hipertiroidie, tremor şi insuficiență renală. Deoarece litiul are o fereastră terapeutică îngustă este recomandat în principal pentru profilaxia cefaleei cluster cronică când alte tratamente sunt ineficiente sau contraindicate. Metilsergida a fost recomandată pentru formele episodice de cefalee „cluster” [19,20,78,79], însă nu există studii clinice dublu-orb, placebo-controlate. Ratele de eficiență fost raportate în studii clinice deschise şi revizuite de Ekborn [5]. Numărul de pacienți care au răspuns pozitiv la administrarea de metilsergida variază între 20 şi 73%, fiind mai eficientă în formele episodice de cefalee cluster. Dozele folosite în studiile deschise au variat de la 4 la 16 mg. De obicei metilsergida se admninistrează în doză de 4-8 mg zilnic, doza poate fi crescută până la 12 mg (se începe cu 1 mg zi). Metilsergida trebuie utilizată cu precauție când pacienții primesc derivați de ergotamina sau triptani. Deoarece folosirea pe termen lung creşte riscul de fibroza pulmonară şi retroperitoneală, tratamentul este limitat la 6 luni [80,81]. Medicația antiserotoninergică, cum ar fi pizotifenul (3 mg/zi) şi-a demonstrat eficiența în profilaxia cefaleei „cluster“ într-un studiu simplu-orb, pacebo-controlat mai vechi [82]. Pe baza analizei a şapte studii clinice mici s-a concluzionat că pizotifenul are doar efecte modeste [83], folosirea acestuia fiind limitată de reacțiile sale adverse cum ar fi oboseala şi creşterea în greutate. Acidul valproic a fost studiat în două studii clinice deschise având rezultate acceptabile [84, 85] şi într-un studiu controlat în care nu s-au evidențiat diferențe fața de placebo [86]. Aceste studii sugerează că acidul valproic este în general ineficient în cefaleea „cluster”, dar poate fi încercat că medicație de alegere terțiară în doze zilnice între 5 şi 20 mg/kg corp. Studiile deschise arată că topiramatul este eficient în profilaxia cefaleei „cluster” [87-90]. Doza recomandată este de cel puțin 100 mg zilnic, cu doza de inițiere de 25 mg. Reacțiile adverse ale acestuia sunt tulburările cognitive, paresteziile şi scăderea în greutate, fiind contraindicat în litiaza renală. În ceea ce priveşte administrarea intranazală a capsaicinei de partea afectată au fost publicate două studii deschise [91,92] şi un studiu dublu-orb, placebo-controlat [93], acestea demonstrand eficacitatea acesteia în cazul a două treimi din pacienți, după administrări repetate. Administrarea intranazală de civamida a demonstrat eficacitate modestă într-un studiu recent dublu-orb, placebo-controlat [94]. De aceste studii susțin că sunt studii orb, acest lucru este greu de realizat având în vedere efectul iritant al administrării intranazale.

Melatonina în doză de 10 mg, administrată oral şi-a dovedit eficiența într-un studiu dublu-orb,

placebo-controlat [95], însă în cefaleea „cluster' refractară nu prezintă eficacitate suplimentară [96].

Nu există dovezi că baclofenul în doze de 15-30 mg [97], toxina botulinică [98] sau clonidina administrată transdermic [99] au vreun efect în tratamentul profilactic al cefaleei cluster. Deşi nu există dovezi concrete care să ateste superioritatea combinațiilor medicamentoase în tratamentul profilactic al cefaleei cluster, este important de reținut că unii pacienți pot avea un beneficiu mai mare prin administrarea unei combinații medicamentoase decât de pe urma administrării unor doze crescute dintr-un singur medicament [20]. În practica clinică, este foarte des necesară o combinație medicamentoasă, folosind în general, verapamilul (240-480 mg) că medicație standard la care se adaugă oricare din medicamentele folosite în profilaxia cefaleei „cluster", sus menționate. Pe baza consensului la care s-a ajuns la cel de al-X-lea seminar Internațional de Cercetare al Cefaleei, se pot recomanda combinații medicamentoase în cazul pacienților cu cefalee „cluster" refractară la administrarea unui singur medicament [100].

TRATAMENTUL INTERVENTIONAL ŞI CHIRURGICAL

S-a observat că blocul anestezic al nervului occipital mare a determinat o reducere semnificativă a atacurilor de cefalee „cluster" la aproximativ două treimi dintre pacienți [101,102], fiind confirmate observațiile anterioare, fiind însă necesare studii controlate.

De asemenea, injectarea suboccipitală de steroizi cu durată lungă de acțiune s-a demonstrat a fi eficientă în profilaxia cefaleei „cluster", într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat [103, 104]. Dacă toate variantele de tratament medicamentos sunt ineficiente şi a fost exclusă o cauză secundară pentru cefaleea „cluster', opțiunea de tratamentul chirurgical trebuie prezentată pacientului. Procedurile chirurgicale trebuie luate în considerare, însă cu precauție deoarece nu există date pe termen lung disponibile şi deoarece ele pot induce nevralgie trigeminală sau anaesthesia dolorosa. Au fost sugerate diferite modalități de prevenție pentru cefaleea „cluster": aplicațiile de glicerol sau anestezice locale la nivelul cisternei trigeminale a ganglionului Gasser [105]; rizotomia cu radiofrecvența a ganglionului Gasser [106] sau a nervului trigemen [107]; decompresia microvasculară [108]; rezecția sau blocarea nervului pietros superficial 109] sau a ganglionului pterigopalatin [110]. Există, de asemenea raportări de cazuri cu cefalee „cluster" şi sindroame înrudite în care tratamentul chirurgical a fost complet ineficient [111-114]. În unele circumstanțe, cefaleea „cluster" cronică trebuie judecată cu precauție, deoarece cursul natural al bolii presupune şi perioade de remisiune. Pe de altă parte, există dovezi clare că denervarea trigeminală completă nu este eficientă în prevenirea atacurilor de cefalee cluster sau a simptomelor vegetative [111]. Foarte recent, a fost demonstrată eficiența stimulării cerebrale profunde a hipotalamusului postero-inferior [115, 116] în cazul unor pacienți cu cefalee „cluster" rezistentă la tratament [117-119], fiind publicate recomandări pentru selectarea pacienților ce pot efectua această procedură.

Recomandări

Nivel A de recomandare

Prima opțiune de tratament în atacul de cefalee „cluster" trebuie să fie oxigenoterapia cu oxigen 100% cu flux de 7l/min timp de 15 minute (studii de clasa II) sau injectarea subcutană de sumatriptan 6 mg (studii clinice de clasa I). O alternativă poate fi reprezentată de sumatriptan în doză de 20 mg, administrat intra-nazal sau zolmitriptan în doză de 5 mg spray intranazal (fiecare având câte un studiu clinic de clasa I), cu dezavantajul unui timp de intrare în acțiune mai lung şi avantajul de a putea trata mai multe atacuri pe parcursul a 24 ore decât cu sumatriptan injectat subcutan.

Profilaxia cefaleei „cluster" trebuie făcută inițial cu verapamil în doză zilnică de cel puțin 240 mg (doza maximă depinde de eficacitate şi tolerabilitate, monitorizarea prin ECG fiind obligatorie în cazul în care se cresc dozele). Deşi nu sunt diponibile studii clinice de clasa I şi II, steroizii sunt în mod clar eficienți în tratamentul cefaleei cluster. Aşadar, este recomandată administrarea orală a cel puțin 100 mg metilprednisolon (sau un corticosteroid echivalent) sau 500 mg i.v pe zi timp de cinci zile (cu scăderea progresivă a dozelor).

Nivel B de recomandare

Lidocaina (4%) administrată intranazal şi octreotidul (100 microg) administrat subcutan pot fi

încercate în tratamentul acut al atacurilor de cefalee „cluster” dacă medicația de nivel A de recomandare este ineficientă sau contraindicată. Administrarea orală de zolmitriptan în doze de 5-10 mg este eficientă în cazul unor pacienți (studiu de clasa I) însă dozele mari pot determina mari reacții adverse şi îi pot limita uzul. Metilsergida şi litiul reprezintă medicație de alegere secundară în cazul în care verapamilul este ineficient sau contraindicat. Corticosteroizii pot fi utilizați pe perioade scurte când crizele sunt scurte sau pentru a ajuta la stabilirea unei alte medicații. Topiramantul este promițător, însă în acest moment există doar studii deschise. Melatonina este utilă în cazul unor pacienți. Cu excepția litiului, doza maximă depinde de eficiență şi tolerabilitate. Tartratul de ergotamina este recomandat pentru profilaxia pe termen scurt (studii de clasa III). În ciuda studiilor de clasa II cu rezultate pozitive, pizotifenul şi capsaicina trebuie utilizate doar în cazuri rare datorită efectelor adverse.

Nivel C de recomandare.

Baclofenul administrat în doze de 15-30 mg şi acidul valproic au probabil eficiență şi pot fi încercate că medicație de terță-alegere. La majoritatea pacienților cu cefalee „cluster” nu sunt indicate intervențiile chirurgicale. Pacienții cu cefalee „cluster” cronică refractară la tratament trebuie îndrumați către centre cu experiență atât în intervențiile neurodistructive cât şi neuromodulatorii pentru a li se prezenta toate alternativele înainte că intervenția să fie efectuată, această recomandare fiind privită că o indicație de bună practică clinică (“good practice point”).

TRATAMENTUL HEMICRANIEI PAROXISTICE

Prin definiție indometacinul în doză zilnică de 225 mg este eficient [121-124], fiind clar superior față de placebo la pacienții cu hemicranie paroxistică tipică [125]. Indometacinul trebuie administrat în trei sau mai multe doze pe zi datorită timpului de înjumătățire de doar 4 ore. Mulți pacienți necesită o doză mare de indometacin doar pe parcursul primelor saptămâni de tratament, apoi se pot încerca doze mai mici. Foarte rar sunt necesare doze mai mari de 200 mg/zi. Un inhibitor de pompă de protoni trebuie asociat atunci când apar reacții adverse precum tulburări gastrointestinale şi sângerare digestivă. Indometacinul administrat intramuscular în doză de 50 mg poate determină încetarea atacului în 30 de minute.

Nu există un alt medicament pentru tratamentul hemicraniei paroxistice cu efecte similare cu ale indometacinului, deşi studiile deschise (de clasa IV) evidențiază o eficacitate moderată altor tratamente în cazul în care indometacinul nu este tolerat. Cea mai bună alternativă o reprezintă conform acestor studii deschise, verapamilul [124,126]. Au fost publicate puține raportări cu rezultate pozitive pentru acetazolamida [127] şi antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)-piroxicam [128] precum şi pentru acid acetilsalicilic 21, [124]. Sumatriptanul administrat subcutan este ineficient [129]. Raportări limitate ale efectelor pozitive al coxibilor au fost considerate nefolositoare din motive de siguranță în ceea ce priveşte utilizarea acestora pe termen lung [130, 131]. Blocul anestezic al nervilor pericranieni [132] pare să fie ineficient deşi un membru al grupului de experți a observat răspuns excelent la blocarea anestezică a nervului occipital mare [133].

În concluzie, hemicrania paroxistică trebuie tratată cu indometacin în doze de până la 200 mg (nivel A de recomandare). că alternativă de tratament se poate folosi verapamilul şi alte AINS (nivel C de recomandare).

TRATAMENTUL SINDROMULUI SUNCT

Până nu demult, nu a existat un tratament cunoscut a fi eficient în sindromul SUNCT, incluzând şi indometacinul în doze mari sau blocul anestezic [134]. Nu au fost publicate studii controlate, iar raritatea cu care se întâlneşte acest sindrom face că acesta să fie dificilă efectuarea acestor studii. Însă, au fost publicate studii de caz pentru anumite medicamente şi recent serii largi de 52 de pacienți dintr-un centru medical, care au dus la definirea sindromului şi a posibilităților de tratament. Datorită dizabilității semnificative indusă de SUNCT ar trebui încercate toate opțiunile de tratament.

Dintre toate medicamentele folosite în sindromul SUNCT, lamotrigina este cea mai eficientă [136] acest lucru fiind în concordanță cu studiile de caz precedente [26, 134, 137, 138]. Alte opțiuni de tratament sunt gabapentinul [139,140], topiramatul 141, lidocaina intravenos [142] şi fenitoin intravenos [143]. În unele circumstanțe aceste medicamente au fost administrate în combinație.

În concluzie, rezultatele recente ale unor serii de cazuri largi sugerează că lamotrigina este

tratamentul de elecție în SUNCT, urmat de topiramat şi gabapentin.

NECESITATEA DE ACTUALIZARE

Aceste recomandări trebuie să fie reactualizate în 3 ani, în principal în ceea ce priveşte eficiența noilor tratamente antiepileptice în profilaxia cefaleei cluster precum şi în ceea ce priveşte eficacitatea, tolerabilitatea şi rezultatele pe termen lung pentru stimularea hipotalamică.

CONFLICTE DE INTERES

Ghidurile prezente au fost redactate fără sprijin financiar extern. Autorii au raportat sprijinul financiar după cum urmează: Arne May: Salariu plătit de University Hospital of Hamburg; onorarii şi burse de cercetare oferite de Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, Glaxo-SmithKline, Janssen Cilag, MSD, Pfizer.

Massimo Leone: Salariu plătit de Istituto Nazionale Neurologico C. Besta; onorarii oferite de GlaxoSmithKline, Almirall, Medtronic.

Judit Afra: Salariu plătit de Hungarian Ministry Health; onorariu plătit de GlaxoSmithKline.

Mattias Linde: Salariu plătit de Swedish government; onorarii plătite de AstraZeneca, GlaxoSmith Kline, MSD, Nycomed, Pfizer.

Peter S. Sandor: Salariu plătit de University Hospital of Zurich; onorarii de la AstraZeneca, Glaxo SmithKline, Janssen Cilag, Pfizer, Pharm Allergan.

Stefan Evers: Salariu de la The government of the State Northrhine-Westphalia; onorarii şi burse de cercetare de la Almirall, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer, GlaxoSmithKline, Ipsen Pharma, Janssen Cilag, MSD, Pfizer, Novartis, Pharm Allergan, Pierre Fabre.

Peter J. Goadsby: Salariu de la University College of London; onorarii de la Almirall, AstraZeneca, Glaxo SmithKline, MSD, Pfizer, Medtronic, Advanced Bionics.

BIBLIOGRAFIE

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24(Suppl. 1): 1–160.
2. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias,SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. Brain 1997; 120: 193–209.
3. Rozen TD. Atypical presentations of cluster headache. Cephalalgia 2002; 22: 725–729.
4. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
5. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K. The Headaches, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
6. Sjaastad O (ed.). Cluster Headache Syndrome. London: W B Saunders Company Ltd, 1992.
7. May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener H. Therapie und Prophylaxe von Cluster Kopfschmerzen und anderen Trigemino-Autonomen Kopfschmerzen. Uberarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migra¨ neund Kopfschmerzgesellschaft. Nervenheilkunde 2004; 23: 478–490.
8. Sandrini G, Friberg L, Janig W, et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures în non-acute headache: guidelines and recommendations. European Journal of Neurology 2004; 11: 217–224.
9. Hannerz J. A case of parasellar meningioma mimicking cluster headache. Cephalalgia 1989; 9: 265–269.
10. Purdy RA, Kirby S. Headaches and brain tumors. Neurologic Clinics 2004; 22: 39–53.
11. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua. Drugs 2003; 63: 1637–1677.
12. Ekbom K. Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. Cephalalgia 1990; 10: 195–197.
13. D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G, Morganti G, Cortelli P, Lugaresi E. Cluster headache în the Republic of San Marino. Cephalalgia 1986; 6: 159–162.
14. Ekbom K, Ahlborg B, Schele R. Prevalence of migraine and cluster headache în Swedish men of 18. Headache 1978; 18: 9–19.
15. Kudrow L. Cluster Headache, Mechanism and Management, 1st edn. New York: Oxford University Press, 1980.
16. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. Lancet Neurology 2004; 3: 279–283.
17. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence.

Vaga study of headache epidemiology. Cephalalgia 2003; 23: 528–533.
18. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. Neurology 2002; 58: 354–361.
19. Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. Drugs 2002; 62:61–69.
20. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet 2005; 366: 843–855.
21. Sjaastad O, Dale I. Evidence for a new (?), treatable headache entity. Headache 1974; 14: 105–108.
22. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. Current Pain and Headache Reports 2004; 8: 19-26.
23. Broeske D, Lenn N, Cantos E. Chronic paroxysmal hemicrania în a young child: possible relation to ipsilateral occipital infarction. Journal of Child Neurology 1993; 8: 235–236.
24. De Almeida D, Cunali P, Santos H, Brioschi M, Prandini M. Chronic paroxysmal hemicrania în early childhood: case report. Cephalalgia 2004; 24: 608–609.
25. Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R, et al. Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. Cephalalgia 1989; 9: 147–156.
26. Matharu MS, Cohen AS, Boes CJ, Goadsby PJ. Shortlasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing syndrome: a review. Current Pain and Headache Reports 2003; 7: 308–318.
27. Goadsby PJ, Matharu MS, Boes CJ. SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation. Cephalalgia 2001; 21: 82–83.
28. Dodick D, Rozen T, Goadsby P, Silberstein S. Cluster headache. Cephalalgia 2000; 20: 787–803.
29. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalalgia. Lancet Neurology 2002; 1: 251–257.
30. Nilsson Remahl AI, Laudon Meyer E, Cordonnier C, Goadsby PJ. Placebo response în cluster headache trials: a review. Cephalalgia 2003; 23: 504–510.
31. May A, Leone M. Update on cluster headache. Current Opinion în Neurology 2003; 16: 333–340.
32. Leone M. Chronic cluster headache: new and emerging treatment options. Current Pain and Headache Reports 2004; 8: 347–352.
33. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache 1981; 21: 1–4.
34. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. Archives of Neurology 1985; 42: 362–363.
35. Ekbom K. Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. Cephalalgia 1995; 15: 33–36.
36. Gallagher RM, Mueller L, Ciervo CA. Analgesic use în cluster headache. Headache 1996; 36: 105–107.
37. Nilsson Remahl AI, Ansjon R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled crossover study. Cephalalgia 2002; 22: 730–739.
38. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. New England Journal of Medicine 1991; 325: 322–326.
39. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan în the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Acta Neurologica Scandinavica 1993; 88: 63–69.
40. Stovner LJ, Sjaastad O. Treatment of cluster headache and its variants. Current Opinion în Neurology 1995; 8: 243–247.
41. Gregor N, Schlesiger C, Akova-Ozturk E, Kraemer C, Husstedt IW, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. Headache 2005; 45: 1069–1072.
42. Wilkinson M, Pfaffenrath V, Schoenen J, Diener HC, Steiner TJ. Migraine and cluster headache – their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience. Cephalalgia 1995; 15:337– 357.
43. Ekbom K, Krabbe A, Micelli G, et al. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. Cephalalgia 1995; 15: 230–236.
44. Go¨ bel H, Lindner V, Heinze A, Ribbat M, Deuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. Neurology 1998; 51: 908–911.
45. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu M, Goadsby P. Medication-overuse headache în cluster headache patients. Neurology 2006; 67: 109–113.
46. Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. Headache 2004; 44(Suppl. 1): S20–S30.
47. Schuh-Hofer S, Reuter U, Kinze S, Einhaupl KM, Arnold G. Treatment of acute cluster headache with 20 mg sumatriptan nasal spray – an open pilot study. Journal of Neurology 2002; 249: 94–99.
48. Van Vliet JA, Bahra A, Martin V, et al. Intranasal sumatriptan în

cluster headache: randomized placebocontrolled double-blind study. Neurology 2003; 60: 630– 633.
49. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective în the acute treatment of cluster headache. Neurology 2000; 54: 1832– 1839.
50. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby P. Zolmitriptan nasal spray is effective în the acute treatment of cluster headache: a double-blind placebo-controlled crossover study. Cephalalgia 2005; 25: 921.
51. Monstad I, Krabbe A, Micieli G, et al. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. Headache 1995; 35: 607–613.
52. Zebenholzer K, Wober C, Vigl M, Wessely P. Eletriptan for the short-term prophylaxis of cluster headache. Headache 2004; 44: 361–364.
53. Mulder LJ, Spierings EL. Naratriptan în the preventive treatment of cluster headache. Cephalalgia 2002; 22: 815–817.
54. Horton B, Ryan R, Reynolds J. Clinical observations of the use of E.C. 110, a new agent for the treatment of headache. Mayo Clinic Proceedings 1948; 23: 104–108.
55. Kunkle EC, Pfieffer J, Wilhoit WM, Hamrick J. Recurrent brief headache în cluster pattern. Transactions of the American Neurological Association 1952; 27: 240–243.
56. Friedman AP, Mikropoulos HE. Cluster headaches. Neurology 1958; 8: 653–663.
57. Graham JR, Malvea BP, Gramm HF. Aerosol ergotamine tartrate for migraine and Horton's syndrome. New England Journal of Medicine 1960; 263: 802–804.
58. Ekbom K, Krabbe AE, Paalzow G, Paalzow L, Tfelt- Hansen P, Waldenlind E. Optimal routes of administration of ergotamine tartrate în cluster headache patients. A pharmacokinetic study. Cephalalgia 1983; 3: 15–20.
59. Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray în the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial vs. placebo. Cephalalgia 1986; 6: 51–54.
60. Magnoux E, Zlotnik G. Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. Headache 2004; 44: 249–255.
61. Ekbom K. Ergotamine tartrate orally în Horton's histaminic cephalalgia (also called Harris's ciliary neuralgia). Acta Psychiatrica Scandinavica 1947; 46: 106.
62. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache see comments]. Headache 1995; 35: 83–84.
63. Mills TM, Scoggin JA. Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches. Annals of Pharmacotherapy 1997; 31: 914–915.
64. Markley HG. Topical agents în the treatment of cluster headache. Current Pain and Headache Reports 2003; 7: 139–143.
65. Costa A, Pucci E, Antonaci F, et al. The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks în cluster headache. Cephalalgia 2000; 20: 85–91.
66. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide în cluster headache: Randomized placebo-controlled double-blind crossover study. Annals of Neurology 2004; 56: 488–494.
67. Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin în attacks of cluster headache. Pain 1984; 18: 359–365.
68. May A. Headaches with (ipsilateral) autonomic symptoms. Journal of Neurology 2003; 250: 1273–1278.
69. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil în cluster headache prophylaxis. Headache 1990; 30: 411–417.
70. Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al. Verapamil în the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study vs. placebo. Neurology 2000; 54: 1382–1385.
71. Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. Headache 1989; 29: 167–168.
72. Cohen A, Matharu M, Goadsby P. ECG abnormalities on verapamil în cluster headache. Cephalalgia 2005; 25: 1200.
73. Matharu MS, van Vliet JA, Ferrari MD, Goadsby PJ. Verapamil induced gingival enlargement în cluster headache. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2005; 76: 124–127.
74. Mir P, Alberca R, Navarro A, et al. Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. Neurological Science 2003; 24: 318–321.
75. Ekbom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. Headache 1981; 21: 132–139.
76. Steiner TJ, Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium în episodic cluster headache. Cephalalgia 1997; 17: 673–675.
77. Manzoni GC, Bono G, Lanfranchi M, Micieli G, Terzano MG, Nappi G. Lithium carbonate în cluster headache: assessment of its short- and long-term therapeutic efficacy. Cephalalgia 1983; 3: 109–114.

78. Curran D, Hinterberger H, Lance J. Methysergide. Research and Clinical Studies în Headache 1967; 1: 74–122.
79. Dodick DW, Capobianco DJ. Treatment and management of cluster headache. Current Pain and Headache Reports 2001; 5: 83–91.
80. Graham J, Suby H, LeCompte P, Sadowsky N. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. New England Journal of Medicine 1966; 270:67–72.
81. Muller R, Weller P, Chemaissani A. Pleural fibrosis as a side effect of years-long methysergide therapy. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1991; 116: 1433–1436.
82. Ekbom K. Prophylactic treatment of cluster headache with a new serotonin antagonist, BC 105. Acta Neurologica Scandinavica 1969; 45: 601–610.
83. Speight TM, Avery GS. Pizotifen (BC-105): a review of its pharmacological properties and its therapeutic efficacy în vascular headaches. Drugs 1972; 3: 159–203.
84. Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproexsodium în the treatment of migraine and cluster headaches. Journal of the American Osteopathic Association 2002; 102: 92–94.
85. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate în the treatment of cluster headache: an open clinical trial. Cephalalgia 1989; 9: 195–198.
86. El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate în cluster headache: methodological issues. Cephalalgia 2002; 22: 205–208.
87. McGeeney BE. Topiramate în the treatment of cluster headache. Current Pain and Headache Reports 2003; 7: 135–138.
88. Forderreuther S, Mayer M, Straube A. Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects în five patients. Cephalalgia 2002; 22: 186–189.
89. Rozen TD. Antiepileptic drugs în the management of cluster headache and trigeminal neuralgia. Headache 2001; 41(Suppl. 1): 25–33.
90. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, et al. Topiramate în cluster headache prophylaxis: an open trial. Cephalalgia 2003; 23: 1001–1002.
91. Sicuteri F, Fusco BM, Marabini S, et al. Beneficial effect of capsaicin application to the nasal mucosa în cluster headache. Clinical Journal of Pain 1989; 5: 49–53.
92. Fusco BM, Marabini S, Maggi CA, Fiore G, Geppetti P. Preventative effect of repeated nasal applications of capsaicin în cluster headache. Pain 1994; 59: 321–325.
93. Marks DR, Rapoport A, Padla D, et al. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. Cephalalgia 1993; 13: 114–116.
94. Saper JR, Klapper J, Mathew NT, Rapoport A, Phillips SB, Bernstein JE. Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches. Archives of Neurology 2002; 59: 990–994.
95. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin vs. placebo în the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. Cephalalgia 1996; 16: 494–496.
96. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aube M. Melatonin as adjunctive therapy în the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. Headache 2002; 42: 787–792.
97. Hering-Hanit R, Gadoth N. The use of baclofen în cluster headache. Current Pain and Headache Reports 2001; 5: 79–82.
98. Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A – a review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia 2002; 22: 699–710.
99. Leone M, Attanasio A, Grazzi L, et al. Transdermal clonidine în the prophylaxis of episodic cluster headache: an open study. Headache 1997; 37: 559–560.
100. Tfelt Hansen P. Prophylactic pharmacotherapy of cluster headache. In: Olesen J, Goadsby P, eds. Cluster Headache and Related Conditions. Oxford, New York: Oxford University Press, 1999: 257–263.
101. Anthony M. Arrest of attacks of cluster headache by local steroid injection of the occipital nerve. In: Rose C, ed. Migraine. Basel: Karger, 1985: 169–173.
102. Peres MF, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. Cephalalgia 2002; 22: 520–522.
103. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and longacting steroids în cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. Pain 2005; 118: 92–96.
104. Magnoux E. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. Cephalalgia 2004; 24: 239.
105. Ekbom K, Lindgren L, Nilsson BY, Hardebo JE, Waldenlind E. Retro-Gasserian glycerol injection în the treatment of chronic cluster headache. Cephalalgia 1987; 7: 21–27.
106. Taha JM, Tew JM Jr. Long-term results of radiofrequency rhizotomy în the treatment of

cluster headache. Headache 1995; 35: 193–196.
107. Ford RG, Ford KT, Swaid S, Young P, Jennelle R. Gamma knife treatment of refractory cluster headache. Headache 1998; 38: 3–9.
108. Lovely TJ, Kotsiakis X, Jannetta PJ. The surgical management of chronic cluster headache. Headache 1998; 38: 590–594.
109. Onofrio BM, Campbell JK. Surgical treatment of chronic cluster headache. Mayo Clinic Proceedings 1986; 61: 537–544.
110. Sanders M, Zuurmond WW. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade în 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. Journal of Neurosurgery 1997; 87: 876–880.
111. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. Brain 2002; 125: 976–984.
112. Black D, Dodick DW. Two cases of medically and surgically intractable SUNCT: a reason for caution and an argument for a central mechanism. Cephalalgia 2002; 3: 201–204.
113. Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section în the treatment of chronic cluster headache. Neurology 2003; 60: 1360–1362.
114. Donnet A, Valade D, Regis J. Gamma knife treatment for refractory cluster headache: prospective open trial. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2005; 76: 218–221.
115. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter în a patient with intractable cluster headache. New England Journal of Medicine 2001; 345: 1428–1429.
116. Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. Neurosurgery 2003; 52: 1095–1101.
117. Leone M, Franzini A, Broggi G, May A, Bussone G. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. Brain 2004; 127: 2259–2264.
118. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, et al. Hypothalamic stimulation în chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. Brain 2005.
119. May A, Leone M, Boecker H, et al. Hypothalamic deep brain stimulation în PET. Journal of Neuroscience 2006; 26: 3589–3593.
120. Leone M, May A, Franzini A, et al. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. Cephalalgia 2004; 24: 934–937.
121. Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt Nielsen A, Antonaci F, Fredriksen TA. CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages – an ominous sign? Headache 1995; 35: 363–367.
122. Sjaastad O, Apfelbaum R, Caskey W, et al. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH). The clinical manifestations. A review. Uppsala Journal of Medical Sciences. Supplement 1980; 31: 27–33.
123. Boes CJ, Dodick DW. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients. Headache 2002; 42: 699–708.
124. Evers S, Husstedt IW. Alternatives în drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. Headache 1996; 36: 429– 432.
125. Matharu MS, Cohen AS, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic activation în paroxysmal hemicrania. Annals of Neurology 2006; 59: 535–545.
126. Shabbir N, McAbee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. Headache 1994; 34: 209–210.
127. Warner JS, Wamil AW, McLean MJ. Acetazolamide for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. Headache 1994; 34: 597–599.
128. Sjaastad O, Antonaci F. A piroxicam derivative partly effective în chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Headache 1995; 35: 549–550.
129. Dahlof C. Subcutaneous sumatriptan does not abort attacks of chronic paroxysmal hemicrania (CPH). Headache 1993; 33: 201–202.
130. Lisotto C, Maggioni F, Mainardi F, Zanchin G. Rofecoxib for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. Cephalalgia 2003; 23: 318–320.
131. Mathew N, Kailasam J, Fischer A. Responsiveness to celecoxib în chronic paroxysmal hemicrania. Neurology 2000; 55: 316.
132. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: anaesthetic blockades of pericranial nerves. Functional Neurology 1997; 12: 11–15.
133. Afridi S, Shields K, Bhola R, Goadsby P. Greater occipital nerve injection în primary headache syndromes – prolonged effects from a single injection. Pain 2006; 26:126–129.
134. Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. SUNCT syndrome: diagnosis and treatment. CNS Drugs 2002; 16: 373–383.
135. Cohen A, Matharu M, Goadsby P. Revisiting the International

Headache Society Criteria for SUNCT and SUNA: a case series of 52 patients. Cephalalgia 2005; 25: 1194.
136. Cohen A, Matharu M, Goadsby P. Suggested guidelines for treating SUNCT and SUNA. Cephalalgia 2005; 25: 1200.
137. D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M. Possible usefulness of lamotrigine în the treatment of SUNCT syndrome. Neurology 1999; 53: 1609.
138. D'Andrea G, Granella F, Ghiotto N, Nappi G. Lamotrigine în the treatment of SUNCT syndrome. Neurology 2001; 57: 1723–1725.
139. Hunt CH, Dodick DW, Bosch EP. SUNCT responsive to gabapentin. Headache 2002; 42: 525–526.
140. Porta-Etessam J, Benito-Leon J, Martinez-Salio A, Berbel A. Gabapentin în the treatment of SUNCT syndrome. Headache 2002; 42: 523–524.
141. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. SUNCT syndrome: prolonged attacks, refractoriness and response to topiramate. Neurology 2002; 58: 1307.
142. Matharu MS, Cohen AS, Goadsby PJ. SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine. Cephalalgia 2004; 24: 985–992.
143. Schwaag S, Frese A, Husstedt IW, Evers S. SUNCT syndrome: the first German case series. Cephalalgia 2003;23: 398–400.

Recomandările AAN-EFNS privind managementul nevralgiei de trigemen

G. Cruccu[a], G. Gronseth[b], J. Alksne[c], C. Argoff[d], M. Brainin[e], K. Burchiel[f], T. Nurmikko[g] and J.M. Zakrzewska[h]

[a]Department of Neurological Sciences, La Sapienza University, Rome, Italy; [b]Department of Neurology, University of Kansas, Kansas City,USA; [c]Division of Neurosurgery, School of Medicine, University of California, San Diego, USA; [d]New York University School of Medicineand Cohn Pain Management Center, North Shore University Hospital, Manhasset, USA; [e]Clinical Neurosciences, Department of ClinicalMedicine and Prevention, Donau-Universitat Krems, Krems, Austria; [f]Department of Neurological Surgery, Oregon Health & ScienceUniversity, Portland, USA; [g]Pain Research Institute, Division of Neurological Science, School of Clinical Sciences, University of Liverpool,Liverpool, UK; [h]University College London Hospitals Eastman Dental Hospital, London, UK

Cuvinte cheie: nevralgie de trigemen, diagnostic, contact neurovascular, IRM, reflex trigeminal, tratament, medicamente antiepileptice, decompresie microvasculara, gamma-knife.

Diferite probleme privind diagnosticul, tratamentul medicamentos şi tratamentul chirurgical al nevralgiei de trigemen (TN) sunt incă nerezolvate. Societatea Americană de Neurologie şi Federatia Europeană a Societatilor Neurologice a investit un grup de lucru pentru a pregăti recomandările generale referitoare la această afectiune. După o cercetare sistematică a literaturii de specialitate grupul de lucru a alcătuit o serie de recomandări bazate pe dovezi. La pacienții cu nevralgie de trigemen ar trebui să fie utilizată examinarea prin rezonanță magnetică pentru a identifica pacienții ce prezintă modificari structurale. Prezența tulburărilor de sensibilitate în sfera nervului trigemen, implicarea bilaterală şi reflexele trigeminale anormale ar trebui considerate utile pentru diagnosticul nevralgiilor trigeminale simptomatice, în timp ce vârsta tînără de instalare a simptomelor, implicarea primei diviziuni, lipsa răspunsului la tratament şi potențialele evocate trigeminale anormale nu sunt utile pentru diferențierea între nevralgiile trigeminale clasice şi cele simptomatice. Carbamazepina (clasă de evidență superioară) sau oxcarbazepina (tolerabilitate mai bună) ar trebui administrate că primă linie terapeutică pentru controlul durerii. Pentru pacienții cu NT refractară la tratament medicamentos ar putea fi luată în considerare terapia chirurgicală precoce. Ar putea fi încercate abordul percutan al Ganglionului Gasser, gamma knife şi decompresia microvasculară. Decompresia microvasculară ar putea fi considerată superioară celorlalte tehnici, ea oferind cea mai lungă durată de control al durerii. Superioritatea tratamentului chirurgical sau a celui medicamentos la pacienții cu scleroză multiplă rămâne incă incertă.

INTRODUCERE

Societatea Americană de Neurologie şi Federatia Europeană a Societatilor Neurologice au decis să formuleze recomandări cu o bază ştiințifică solidă, relevante clinic care să ajute atât medicii specialişti cât şi pe cei de alte specialități, să trateze nevralgia de trigemen (TN), recomandări ce privesc diagnosticul, tratamentul medicamentos şi tratamentul chirurgical.

Asociația Internațională pentru Studiul Durerii (IASP) defineşte TN că episoade dureroase recurente severe, cu debut brusc, de obicei unilaterale, de

scurtă durată, lancinante, în teritoriul de distribuție al uneia sau mai multor ramuri ale nervului trigemen [54]. Incidența anuală a TN este de 4-5 cazuri la 100.000 [34]. TN este cea mai frecventă nevralgie. În ultima clasificare a Societății Internaționale a Cefaleei [29] se face o diferențiere între TN clasică şi cea simptomatică: TN clasică (CTN) include toate cazurile la care nu s-a găsit o etiologie, adică idiopatice, fiind incluşi şi pacienții cu o potențială compresie vasculară a nervului cranian V, în timp ce diagnosticul de TN simptomatică (STN) este rezervat cazurilor secundare tumorilor, sclerozei multiple, anomaliilor structurale de bază de craniu şi altor afecțiuni. Subliniem că TN sunt considerate forme tipice sau atipice be baza constelației simptomelor şi nu a etiologiei, iar acest subiect nu este discutat în prezentul document.

Primul lucru cu care se confruntă clinicianul ce are în față un pacient cu TN este diferențierea între forma simptomatică şi cea clasică a TN, motiv pentru care se vor în considerare urmatoarele intrebari:

1. Cât de des identifică examinările neuroimagistice obişnuite (CT, IRM) o cauză (excluzând contactul neurovascular) a TN?
2. Ce trăsătură clinică sau imagistică identifică cu acuratețe pacienții cu TN?
3. La pacienții cu TN clasică, examinarea prin IMN de înaltă rezoluție îi identifică cu acuratețe pe cei cu contact neurovascular?

Prima linie de tratament în nevralgia de trigemen este farmacologică, chiar dacă nu din alt motiv decât acela că în cele mai multe cazuri este cea mai la îndemână şi este de obicei eficace. Descoperirea fenitoinei în anul 1940 şi a carbamazepinei în anul 1960 a schimbat în mod considerabil opțiunile de tratament în TN, opțiuni care anterior erau aproape exclusiv chirurgicale. Urmatoarele intrebari sunt de luat în evidenta:

4. Care medicamente s-au dovedit eficiente în tratamentul CTN?
5. Care medicamente s-au dovedit eficiente în tratamentul STN?
6. Există dovezi ale eficacității medicamentelor de uz parenteral în exacerbările acute ale TN?

Atunci când tratamentul medicamentos eşuează, fie din cauza ameliorării insuficiente a durerii, fie din cauza efectelor adverse intolerabile, următoarea opțiune de tratament ce trebuie avută în vedere este chirurgia. Ulterior trebuie determinate momentul optim al efectuării unei intervenții chirurgicale şi care tehnică chirurgicală este cea mai potrivită. Există diferite tipuri de intervenții chirurgicale care sunt cel mai bine clasificate în funcție de ținta principală: tehnici periferice ce țintesc segmente ale nervului trigemen distal de ganglionul Gasser; tehnici percutanate ce țintesc ganglionul Gasser; radiochirurgia gamma knife ce țintește trunchiul nervului trigemen şi tehnici de decompresie vasculară la nivelul fosei posterioare.

7. Când ar trebui efectuată una dintre aceste tehnici?
8. Care tehnică oferă cea mai lungă perioadă fără durere, cu cele mai puține complicații şi cu o calitate bună a vieții?
9. Care tehnică ar trebui utilizată la pacienții cu scleroză multiplă?

METODE DE CERCETARE

AAN şi EFNS au constituit un panel de experți compus din specialişti în domeniul NT şi neurologi generalişti cu expertiza metodologica. Au fost dezvăluite conflictele de interese. Membrii panelului nu au fost remunerați.

S-au cercetat bazele de date MEDLINE, EMBASE şi biblioteca COCHRANE. Căutarea a cuprins documente publicate între momentul înființării şi anul 2006. Pentru căutare s-au utilizat următoarele sinonime pentru TN: nevralgie de trigemen, tic douloureux, durere facială sau neuropatie trigeminală. Termenii de căutare au fost utilizați că text word sau că antet MESH. Prima căutare a fost suplimentată de o a doua care a folosit bibliografia ce includea articole actualizate şi datele suplimentare cunoscute de membrii panelului de experți. Nu au fost acceptate decât comunicările originale complete. Membrii panelului au verificat relevanța rezumatelor şi titlurilor. Ulterior, cel puțin doi membri ai panelului au verificat lucrările ce întruneau criteriile de includere. Un membru adițional al panelului a arbitrat neînțelegerile.

Metodele AAN şi EFNS de clasificare a dovezilor sunt foarte asemănătoare; acelea ce vizează recomandările – deşi în mare proporție compatibile – diferă în privința câtorva aspecte. Appendixu-ul 1 prezintă comparația detaliată a celor două metode de clasificare şi stadializare (material suplimentar). Atât autorii americani cât şi cei europeni au fost de

acord cu clasificarea studiilor identificate (deataliile pot fi văzute în tabelele de dovezi 1-9). Nu s-a întâmplat acelaşi lucru şi cu clasificarea recomandărilor. Prezentul articol, scris pentru European Journal of Neurology, se bazează pe clasificarea EFNS a recomandărilor.

REZULTATE

1. Diagnostic

Întrebarea numărul 1

La pacienții cu nevralgie de trigemen, fără alte semne sau simptome neurologice decât cele din sfera nervului trigemen, cât de des identifică explorările neuroimagistice (CT, IRM) o cauză (excluzând contactul neurovascular)?

Dovezi. Cinci articole (unul inclus în clasa IV) au raportat rezultatele explorărilor imagistice cerebrale la pacienți consecutivi diagnosticați cu TN (Tabelul 1). Patru studii au inclus cohorte de pacienți diagnosticați cu TN, din centre universitare şi terțiare oarecum specializate în TN. Din cauză că în aceste centre tind să fie tratați pacienți cu o patologie mai complexă şi în consecință mai puțin reprezentativi, aceste studii au fost considerate cu risc pentru stabilirea gradului de evidenta, şi de aceea au fost catalogate drept studii de clasă III [16,27,50,69]. Limitele studiilor de imagistica cerebrală s-au încadrat între 10% şi 18%. Combinarea studiilor de clasa III coduce la o estimare globala în limita a 15% (CI 95%, între 11-20).

Concluzii. La până la 15% dintre pacienții cu nevralgie de trigemen, fără simptome neurologice în alte sfere decât cea trigeminală, explorarea neuroimagistică de rutină poate identificata o cauză (patru studii de clasă III).

Întrebarea numărul 2

La pacienții cu nevralgie de trigemen, ce trăsătură clinică sau de laborator îi identifică cu acuratețe pe cei cu STN?

Dovezi. S-au găsit şapte lucrări (una inclusă în clasa IV) care au studiat acuratețea trăsăturilor clinice în diferențierea între STN şi CTN (Tabelul 2). Potențialele manifestări clinice incluse în studii au fost: prezența tulburărilor de sensibilitate, vârsta de debut, implicarea primei diviziuni a nervului trigemen, afectarea trigeminală bilaterală, lipsa răspunsului la tratament.

Un studiu a fost inclus în clasa III din cauza designului de tip caz-control şi a unui spectru îngust de pacienți (DeSimone et al. 2005) [19]. Din cauza unui design de tip cohortă pe un spectru larg de pacienți patru studii au fost considerate a avea un risc moderat scăzut de alterare statistica. Totuşi, dat fiind că aceste studii au colectat datele în mod retrospectiv, au fost incluse în clasa II [27,59,62,69]. Am găsit un studiu prospectiv de clasă I [16]. În aceste studii, implicarea primei diviziuni a nervului trigemen şi lipsa răspunsului la tratament nu s-au asociat cu un risc crescut de STN. Vârsta mai tânără s-a asociat semnificativ cu un risc crescut de STN. Totuşi, în aceste studii grupele de vârstă ale pacienților cu CTN şi STN s-au suprapus în mare măsură. Astfel, deşi vârsta mai tânără creşte riscul de STN, acuratețea diagnostică a vârstei că predictor a STN a fost prea scăzută pentru a fi semnificativă clinic. Tulburările de sensibilitate şi afectarea trigeminală bilaterală au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu STN. Totuşi, la mulți pacienți fără tulburări de sensibilitate, cu afectare unilaterală a nervului trigemen s-a găsit o cauză a TN (Figura 1).

Nouă studii au urmărit acuratețea diagnostică a explorărilor electrofiziologice în diferențierea STN de CTN. Cinci studii au vizat acuratețea testării reflexului trigeminal (Tabelul 3); un studiu a avut un design prospectiv şi a fost inclus în clasa I [16]; celelalte studii fie au avut un design caz-control cu un spectru îngust de pacienți, fie au fost retrospective, motiv pentru care au fost incluse în clasele II şi III [17,37,38,63]. Acuratețea diagnostică a reflexelor trigeminale pentru identificarea pacienților cu STN a fost, în cele mai multe studii, ridicată (sensibilitate între 59 şi 100%, specificitate între 93 şi 100%); sensibilitatea medie 94% (95% CI, 91-97); specificitatea medie 87% (95% CI, [77-93). Patru studii s-au adresat acurateții potențialelor evocate (Tabelul 4), două fiind incluse în clasa II şi două în clasa III [17,18,41,58]. Acuratețea diagnostică a potențialelor evocate în identificarea pacienților cu STN a fost moderată (sensibilitate între 60 şi 100%, specificitate între 49 şi 76%); sensibilitate medie 84% (95% CI, 73-92)ş specificitate medie 64% (95% CI; 56-71).

Concluzii. La pacienții cu TN, afectarea primei diviziuni a nervului trigemen şi lipsa răspunsului la tratament probabil nu sunt asociate cu un risc crescut de STN (un studiu de clasă I, doi studii de clasă II). Vârsta mai tânără de debut (un studiu clasă I, trei studii clasă II) şi potențialele evocate

trigeminale anormale (două studii de clasă II şi două studii de clasă III) sunt probabil asociate cu un risc crescut de STN. Totuşi, există o prea mare suprapunere a acestor caracteristici la pacienţii cu CTN şi STN pentru a fi considerate semnificative clinic. Prezenţa tulburărilor se sensibilitate şi implicarea bilaterală a nervilor trigeminali probabil creşte riscul de STN. Totuşi, absenţa acestor manifestări clinice nu exclude STN (un studiu de clasă I, două studii de clasă II). Având o specificitate mare (94%) şi o sensibilitate mare (87%), reflexele trigeminale anormale sunt probabil utile în diferenţierea STN de CTN (un studiu de clasă I şi două studii de clasă II).

Întrebarea numărul 3

La pacienţii cu nevralgie de trigemen clasică, examinarea prin IRM de înaltă rezoluţie identifică cu acurateţe pacienţii cu compresie neurovasculară?

Dovezi. Şaisprezece lucrări au studiat rezultatele explorării pacienţilor cu nevralgie de trigemen prin IRM de înaltă rezoluţie că explorare efectuată de obiecei anterior decompresiei microvasculare. Nouă studii au fost incluse în clasa IV din cauză că s-au bazat pe abilitatea chirurgului de a detecta prezenţa contactelor vasculare; în aceste studii, chirurgul a găsit intotdeauna un vas în contact cu nervul trigemen. În tabelul 5 sunt prezentate şapte studii de calitate înaltă şi caracteristicile lor metodologice. Un studiu a fost de tip caz-control pe un spectru îngust de pacienţi şi un altul a fost retrospectiv (clasa III) [23,50]. Cinci studii au fost de tip cohortă prospectivă (clasa I) [1,60,40,52,79]. Cea mai comună referire standard a acestor studii a fost comparaţia între aspectul RM al părţii ipsilaterale simptomelor cu cel contralateral. Analiza statistică a arătat o asociere foarte semnificativă între prezenţa imaginii RM sugestive pentru contactul vascular şi prezenţa TN ($p<0,0001$). Specificităţile şi sensibilităţile au variat însă mult în studiile de clasă I-III (sensibilitate între 52 şi 100%; specificitate între 29 şi 93%) iar în trei studii de clasă I asocierea a fost nesemnificativă. Heterogenitatea rezultatelor se poate datora diferenţei între variatele tehnici RM utilizate. Deocamdată nu putem stabili care tehnică RM este mai de încredere.

Concluzii. Din cauza inconsecvenţei rezultatelor, nu există dovezi suficiente pentru a accepta sau a respinge utilitatea examinării IRM în identificarea contactelor vasculare la pacienţii cu CTN sau pentru a indica cea mai de încredere tehnică. Totuşi, având în vedere rezultatele analizei statistice, sugerăm că orice pacient la care se intenţionează efectuarea decompresiei vasculare să se efectueze o examinare RM.

Recomandări privind diagnosticul

La pacienţii cu nevralgie de trigemen, fără alte simptome neurologice decât cele din sfera trigeminală, ar trebui efectuată de rutină o explorare imagistică pentru a identifica STN (nivel C). Vârsta tânără de debut, afectarea primei diviziuni a nervului trigemen, lipsa răspunsului la tratament şi potenţialele evocate trigeminale anormale nu ar trebui să fie luate în considerare pentru a detecta STN (nivel B). Prezenţa tulburărilor de sensibilitate în teritoriul trigeminal sau afectarea bilaterală a nervului trigemen ar trebui considerate folositoare în diferenţierea între STN şi CTN. Totuşi, absenţa acestor manifestări clinice nu ar trebui considerată utilă în diferenţierea celor două tipuri de nevralgie (nivel B). Măsurarea reflexelor trigeminale într-un laborator calificat de electrofiziologie ar trebui de asemenea considerată utilă în diferenţierea celor două tipuri de nevralgie de trigemen (nivel B). Nu există suficiente dovezi pentru a accepta sau a respinge utilitatea examinărilor RM în identificarea pacienţilor cu CTN care au şanse de a răspunde la decompresie vasculară.

2. Tratamentul medicamentos

Întrebarea numărul 4

Care medicamente s-au dovedit eficiente în tratamentul nevralgiei clasice de trigemen (CTN), în general?

Dovezi. Cercetarea noastră a identificat 15 studii randomizate controlate care au studiat eficacitatea diferitelor medicamente în TN. În trei dintre acestea numărul de pacienţi (de la 3 la 6) a fost prea mic. Din cele 12 rămase, opt au fost studii placebo controlate şi trei au folosit carbamazepina că termen de comparaţie (Tabelele 6 şi 7).

Fenitoina este primul medicament eficient folosit în CTN, dar nu au fost niciodată publicate studii controlate randomizate (patru studii deschise de clasă III, cf. Sindrup şi Jensen) [71].

Patru studii placebo-controlate (de clasă I sau II), pe un total de 147 de pacienţi, au demonstrat

eficacitatea carbamazepinei (CBZ) [14,36,58,68]. În aceste studii, răspunsul la tratament a fost robust, cu un număr de pacienți tratați (NNT) pentru a obține o ameliorare importantă a durerii de 1,7-1,8 [71,77,78]. CBZ a redus atât frecvența cât şi intensitatea paroxismelor dureroase şi a fost la fel de eficientă în atacurile spontane şi în cele declanşate de factori specifici [14]. Eficacitatea CBZ este diminuată de tolerabilitatea scăzuta, astfel că numărul pacientilor tratați la care au aparut efecte adverse a fost de 3,4 pentru cele minore şi de 24 pentru cele serioase [53,77,78]. Utilizarea antiepilepticelor mai vechi, cum este carbamazepina, este adesea complicată de factori farmacocinetici şi de frecvente efecte adverse [77,78]. Balanța între efectul terapeutic şi efectele adverse este în mod particular importantă la vârstnici.

Oxcarbazepina (OXC) este des utilizată în tratamentul inițial al TN [32]. Preferința ei, în detrimentul CBZ, se datorează în principal eficacității documentate în epilepsie, tolerabilității superioare şi potențialului scăzut de interacțiune cu alte medicamente (clasa I) [41]. Trei studii randomizate controlate (RCTs), toate dublu orb, pe un total de 130 de pacienți, au comparat oxcarbazepina 600-1800 mg/zi cu CBZ, la pacienți cu CTN (clasă II şi meta-analize) 7,8,45]. Reducerea numărului atacurilor şi ameliorarea durerii au fost bune atât pentru CBZ cât şi pentru OXC (la 88% dintre pacienți s-a redus numărul atacurilor cu peste > 50%). Aceste studii au folosit CBZ drept comparație şi nu placebo şi de aceea nu poate fi calculat NNT pentru OXC.

Au fost cercetate şi alte medicamente în studii singulare: baclofenul a fost superior placebo în reducerea numărului de paroxisme dureroase (clasa II) 26]; lamotrigina (400 mg/zi) a fost eficientă că terapie adjuvantă conform unui indice compozit de eficacitate (clasa II) 81]; pimozide a fost mai eficient decât CBZ (clasa II) [44]; tocainida a fost mai eficientă decât CBZ (clasa III) [46]. Într-un studiu pe un grup mic de pacienți (majoritatea suferiseră deja o procedură chirurgicală în sfera trigeminală sau primeau alta medicatie), tizanidina a fost superioară placebo dar efectul ei s-a atenuat după 1-3 luni (clasa III) [25].

Studii mici deschise (de clasă IV) au sugerat că şi alte clase de medicamente au efecte benefice (clonazepam, gabapentin, valproat); în general însă proporția pacienților a căror stare s-a îmbunătățit a fost mai mică decât cea obținută cu CBZ.

Într-un studiu randomizat placebo-controlat de clasă I anestezicele oftalmice topice s-au dovedit ineficiente [39].

Concluzii. S-a stabilit că CBZ este eficientă în ameliorarea durerii la pacienții cu TN (mai multe studii de clasă I şi II). Oxcarbazepina (o meta-analiză şi un studiu de clasă II) este probabil eficientă iar baclofenul, lamotrigina şi pimozidul sunt posibil eficiente în ameliorarea durerii la pacienții cu TN (clasă II). Anestezicele oftalmice topice sunt probabil ineficiente în controlul durerii la pacienții cu TN. Nu sunt suficiente dovezi pentru a afirma sau a nega eficiența clonazepamului, gabapentinului, fenitoinei, tizanidinei, capsaicinei topice şi valproatului în controlul durerii la pacienții cu TN.

Având în vedere mecanismul relativ îngust de acțiune al medicamentelor disponibile, tratamentele combinate ar putea fi utile. Totuşi, nu sunt studii publicate care să compare în mod direct politerapia cu monoterapia [61].

Întrebarea numărul cinci

Ce medicamente s-au dovedit eficiente în tratamentul STN?

Dovezi. Nu există studii placebo-controlate pentru pacienți cu STN. Toate studiile existente sunt de mici dimensiuni, deschise şi au în vedere TN asociată cu scleroza multiplă (clasa IV). S-a raportat că lamotrigina a fost mai eficientă decât CBZ la 18 pacienți [43]. Trei studii pe un total de 19 pacienți au raportat un efect al gabapentinului, administrat singur sau în asociere cu CBZ [35,72,73]. Un studiu a raportat eficiența topiramatului la şase pacienți 86]. Două studii de clasă IV au raportat eficiența misoprostolului (analog de prostaglandină E1) la un total de 25 de pacienți [21,26].

Concluzii. Nu sunt suficiente dovezi pentru a afirma sau a nega eficiența gabapentinului, lamotriginei, misoprostolului şi topiramatului în tratamentul durerii la pacienții cu STN (studii de clasă IV).

Întrebarea numărul 6

Există dovezi de eficiență ale medicamentelor de uz parenteral în exacerbările acute ale TN?

Dovezi. Nu am găsit studii randomizate controlate publicate despre utilizarea parenterală a opioidelor, TCAs, benzodiazepinelor, medicamentelor antiepileptice şi analgeticelor non-opioide. Tratatele fac remarci pasagere despre administrarea intravenoasă

a medicamentelor antiepileptice în tratamentul urgent al TN, iar Cheshire [15] a raportat că trei pacienți au răspuns rapid la administrarea intravenoasă a fosfenitoinului (clasa IV).

Concluzii. Nu există suficiente dovezi pentru a afirma sau a nega eficiența fosfenitoinului administrat intravenos sau a altor medicamente i.v. în tratamentul acut al durereii din TN (clasa IV).

Recomandări referitoare la tratamentul medicamentos

S-a stabilit că CBZ este eficientă (nivel A) iar oxcarbazepina probabil eficientă (nivel B) în controlul durerii la pacienții cu CTN. Pot fi luate în considerare în controlul durerii la pacienții cu CTN şi baclofenul, lamotrigina şi pimozidul (nivel C). Anestezicele oftalmice topice sunt probabil ineficiente în controlul durerii la pacienții cu CTN (nivel B). Nu există suficiente dovezi pentru a afirma sau a nega eficacitatea altor medicamente la pacienții cu CTN, a oricărui tip de medicament la pacienții cu STN şi a medicamentelor de uz parenteral în tratamentul acut al pacienților cu TN.

Dovezi transpuse în context clinic. În conformitate cu recentele ghiduri EFNS [3], cele două medicamente ce pot fi utilizate că primă linie de tratament sunt CBZ (200-1200 mg/zi) şi OXC (600-1800 mg/zi). Deşi CBZ beneficiază de dovezi mai puternice, OXC pune mai puține probleme legate de siguranță. Dacă niciunul dintre aceşti blocanți ai canalelor de Na nu este eficient, atunci următorul pas de urmat este consultarea unui chirurg. Dacă intervenția chirurgicală este improbabilă (de ex. din cauza fragilității pacientului), nu există suficiente dovezi pentru a sugera care ar trebui să fie următorul pas. Dovezi limitate susțin terapia suplimentară cu lamotrigină sau înlocuirea medicamentului inițial cu baclofen (pimozidul nu mai este în uzul curent). Efectul altor medicamente folosite frecvent pentru durerea neuropata că gabapentinul, pregabalinul, SSRIs sau antidepresivele triciclice este necunoscut.

Pacienții ar trebui încurajați să ajusteze dozele în funcție de frecvența atacurilor, dat fiind că ameliorarea spontană în CTN este rară şi că această afecțiune este ciclică, cu perioade de remisiune parțială sau completă şi recurențe.

3. Tratamentul chirurgical

Din analiza literaturii am găsit trei studii randomizate controlate prospective de clasă I, un studiu de tip cohortă prospectivă de clasă II şi numeroase studii de clasă III în care rezultatele au fost analizate independent (explicit menționate). Marea majoritate a dovezilor a fost de clasă IV.

Întrebarea numărul şapte

Când ar trebui să se recurgă la chirurgie?

Dovezi. Nu există studii care să se fi ocupat exclusiv de această problemă. S-au găsit unele îndrumări în două studii (clasă III) în care pacienții au fost întrebați în mod explicit după operație dacă ar fi ales intervenția chirurgicală [82,83]. Zakrzewska şi Patsalos [83] au urmărit pe o perioadă de 15 ani o cohortă de 15 pacienți care inițial au fost tratați cu medicamente şi ulterior, când acestea nu au mai fost eficiente în controlul durerii, li s-a propus intervenția chirurgicală. Doisprezece pacienți au suferit diferite tipuri de intervenții chirurgicale şi opt dintre aceştia au declarat că ar fi preferat să facă operația mai devreme. Într-un studiu larg pe pacienți supuşi inervențiilor chirurgicale la nivelul fosei posterioare, mai mult de 70% din cei 245 de pacienți tratați prin decompresie vasculară au declarat că ar fi preferat să facă operația mai devreme [82].

Concluzii. Este posibil că pacienții cu TN refractară la tratamentul medicamentos să prefere o intervenție chirurgicală precoce. (două studii de clasă III).

Întrebarea numărul opt

Care tehnică chirurgicală oferă cea mai lungă perioadă fără durere, cu cele mai puține complicații şi o calitate bună a vieții?

Dovezi. Dovezile provenite din comparația directe între diferite tehnici chirurgicale sunt insuficiente 2,13,30]. Datele demografice ale pacienților incluşi în analiza noastră pot fi găsite în Tabelul 8 iar complicațiile în Tabelul 9 şi Figura 2.

Tehnici periferice. Aceste tehnici implică blocul sau distrucția unor segmente ale nervului trigemen distal de ganglionul Gasser. Două studii mici randomizate controlate (clasă I) au arătat că utilizarea streptomicinei şi lidocainei comparativ cu utilizarea lidocainei singure nu are nici un efect asupra durerii [9,74]. Sunt raportate serii de cazuri în care s-au studiat alte tehnici periferice (ce includ: crioterapia, neurectomiile, injectarea de alcool, injectarea de fenol, acupunctura periferică, termocoagularea prin radiofrecvență), dar nu există o evaluare independenta

a rezultatelor. (clasă IV). Aceste studii au arătat că la 50% dintre pacienți durerea a reapărut după un an. Morbiditatea asociată tehnicilor periferice a fost mică. Nu există date despre calitatea vieții pacienților.

Tehnici percutanate ce vizează ganglionul Gaseer. Aceste tehnici [48] (denumite şi rizotomii percutane) implică traversarea foramen ovale cu o canulă şi ulterior lezarea controlată a ganglionului trigeminal sau a rădăcinii cu diverse mijloace: termice (termoacoagularea prin radiofrecvență, RFT) [75], chimice (injectarea de glicerol) [28] sau mecanice (compresia cu un balon umflat în cavitatea Meckel) [56]. În ciuda faptului că există mii de pacienți care au efectuat sau efectuează aceaste proceduri percutane, nu am găsit decât serii necontrolate de cazuri. Doar două rapoarte despre RFT, unul despre injectarea de glicerol şi unul despre compresia cu balon, au publicat rezultate independente (clasă III) [20,55,60,84]. La 90% dintre pacienți procedurile au dus la ameliorarea durerii. Eşecul se datorează de obieci dificultăților tehnice. La urmărirea pe o perioadă de un an, 68-85% dintre pacienți nu prezentau durere dar după trei ani acest procent a scăzut la 54-64%. După o perioadă de cinci ani, aproximativ 50% dintre pacienți nu prezentau încă durere. După efectuarea acestor proceduri, pierderea sensibilității apare la aproape jumătate din pacienți (Figura 2). Mai puțin de 6% dezvoltă disestezii supărătoare. Incindența anesteziei dureroase (anesthesia dolorosa) este de aproximativ 4%. Post operator, 12% dintre pacienți au afirmat un discomfort cu caracter de arsură, apăsare, durere uşoară sau oboseală. La 4% dintre pacienți apare pierderea sensibilității la nivelul corneei, cu risc de apariție a cheratitei. Afectările în sfera celorlalți nervi cranieni sunt rare. Complicația perioperatorie majoră este meningita, în principal aseptică (0,2%). Până la 50% dintre pacienții care suferă o tehnică prin compresie cu balon prezintă probleme de masticație temporare şi rareori cronice [20]. Mortalitatea este extrem de mică [80].

Chirurgia gamma-knife. Aceasta este singura tehnică neinvazivă, tehnică ce constă în focalizarea unui fascicul de radiații pe rădăcina nervului la nivelul fosei posterioare. Există un studiu controlat randomizat de clasă I ce compară două regimuri diferite [24]. Acest studiu a arătat că nu există diferențe majore între cele două tehnici gamma-knife folosite. S-au găsit şi trei serii de cazuri (clasă III) care au evaluat rezultate independente şi au urmărit pacienții pe termen lung [49,64,67]. La un an după terapia prin gamma-knife 69% din pacienți, care nu luau nici un medicament, nu aveau durere. Acest procent a scăzut la 52% la trei ani. Ameliorarea durerii poate apărea şi la o lună (în medie) după terapia prin gamma-knife [47]. Într-un studiu de clasă III, tulburările de sensibilitate apar în medie la 6% dintre pacienți. Totuşi, într-o serie largă de cazuri (clasa IV) sunt raportate parestezii la nivelul feței la 9-37% dintre pacienți (care tind să se amelioreze în timp) şi pierderea supărătoare a sensibilității sau/şi parestezii supărătoare la 6-13% din pacienți (totuşi anestezia dureroasă este practic absentă) [30,47, 70,76]. Nu au fost raportate complicații în alte teritorii decât cel al nervului trigemen. Calitatea vieții s-a îmbunătățit şi 88% dintre pacienți au fost mulțumiți de rezultat.

Decompresia microvasculară. Aceasta este o procedură neurochirurgicală majoră ce impune craniotomie pentru a aborba nervul trigemen în fosa posterioară. Sunt identificate şi mutate vasele ce comprimă nervul. Procedura presupune păstrarea funcției nervului trigemen. Au fost identificate cinci rapoarte care au evaluat rezultate independente (clasă III) [4,11,65,82,85]. La 99% dintre pacienți se obține ameliorarea durerii. La un an după operație peste 80% dintre pacienți nu au durere, la trei ani 75% şi la cinci ani 73%. Mortalitatea medie asociată acestei operații este de 0,2%, deşi în unele rapoarte creşte până la 0,5% 33,80]. Cea mai mică morbiditate postoperatorie se înregistrează în centrele medicale mari [33]. Până la 4% din pacienți prezintă probleme majore că fistule ale lichidului cefalo-rahidian, infarcte sau hematoame. Meningita aseptică este cea mai comună complicație (11%). Diplopia datorată lezării nervilor abducens sau trohlear este tranzitorie iar pareza facială este rară. Pierderea sensibilității apare la 7% dintre pacienți [5]. Hipoacuzia ipsilaterală este complicația majoră pe termen lung şi poate apărea la până la 10% dintre pacienți, în funcție de modul de evaluare (audiometrie sau acuze subiective) (Figura 2).

Recurența durerii după procedurile chirurgicale. Recurența durerii la cinci ani după diferitele operații, în special proceduri ablative, este o acuză comună la până la 50% dintre pacienți. S-au găsit câteva studii referitoare la aceste recurențe dar au fost de calitate slabă şi nici unul nu a folosit observatori independenți [80].

Concluzii. Tehnicile percutanate ce țintesc ganglionul Gasser, gamma knife şi decompresia microvasculară sunt posibil eficiente în tratamentul TN (multe studii de clasă III). Decompresia microvasculară oferă cea mai lungă perioadă fără durere, comparativ cu alte tehnici chirurgicale (multe studii de clasă III). Dovezile despre tehnicile periferice par să fie negative (două studii de clasă I referitoare la utilizarea streptomicinei/lidocainei), fie insuficiente (studii de clasă IV pentru toate celelalte tehnici chirurgicale periferice).

Întrebarea numărul nouă

Ce tehnici chirurgicale ar trebui utilizate la pacienții cu scleroză multiplă?

Dovezi. Există numai serii mici de cazuri care au raportat rezultatele tratamentului la pacienții cu scleroză multiplă, rezultate care arată o tendință generală de eficacitatete mai scăzută la aceşti pacienți. Dacă la examinarea RM nu este identificată o compresie vasculară permanentă a nervului trigemen, atunci majoritatea autorilor recomandă utilizarea procedurilor ce vizează ganglionul Gasser. Rapoartele de cazuri referitoare la beneficiul decompresiei microvasculare la pacienții cu scleroză multiplă sugerează o eficacitate mai scăzută decât în cazul pacienților fără scleroză multiplă [12,22].

Concluzii. Nu există dovezi suficiente pentru a afirma sau a nega eficacitatea tratamentului chirurgical la pacienții cu scleroză multiplă. Datorită incertitudinii rezultatului postoperator, considerăm că la aceşti pacienți terapia medicamentoasă trebuie evaluată cu atenție şi cei cu dovezi de rezistență la medicamente trebuie îndrumați către proceduri chirurgicale.

RECOMANDĂRI REFERITOARE LA TRATAMENTUL CHIRURGICAL

La pacienții cu nevralgie de trigemen refractară la tratamentul medicamentos poate fi luată în considerare terapia chirurgicală precoce (nivel C). Pot fi luate în considerare tehnicile percutane ce vizează ganglionul Gasser, gamma knife şi decompresia microvasculară (nivel C). Decompresia microvasculară poate fi considerată superioară celorlalte tehnici chirurgicale, oferind cea mai lungă perioadă fără durere (nivel C). Deşi există dovezi insuficiente referitoare la tratamentul chirurgical al TN la pacienții cu scleroză multiplă, recomandăm o explorare amănunțită a mijloacelor farmacologice înainte de tratamentul chirurgical (recomandare de bună practică medicală).

CONCLUZII ŞI RECOMANDĂRI PENTRU CERCETĂRILE VIITOARE

În ceea ce priveşte diagnosticul, concluzionăm că tulburările de sensibilitate, afectarea bilaterală sau reflexele trigeminale anormale sunt indicatori utili pentru STN, în timp ce vârsta tânără de debut, afectarea primei diviziuni, lipsa răspunsului la tratament şi potențialele evocate trigeminale anormale nu sunt. Recomandăm în nevralgia clasică de trigemen utilizarea carbamazepinei sau oxcarbazepinei că medicamente de primă linie şi a baclofenului şi lamotriginei că medicamente de linia a II-a. Deşi tehnicile chirurgicale beneficiază de dovezi de nivel scăzut, rezultatele obținute la mii de pacienți arată că aceste tehnici sunt eficace în nevralgia de trigemen şi că au un nivel de siguranță acceptabil. Este deocamdată imposibilă o comparație directă bazată pe dovezi între diferitele tehnici chirurgicale. Totuşi, pentru a le diferenția succint, putem spune că tehnicile percutane ce vizează ganglionul Gasser pot fi efectuate în siguranță la vârstnici dar duc frecvent la amorțirea feței, decompresia microvasculară oferă cea mai lungă perioadă de ameliorare a durerii dar are un risc de complicații neurologice majore, gamma knife este tehnica cea mai puțin invazivă şi cea mai sigură dar efectul asupra durerii poate întârzia să apară cu până la o lună.

Pentru a îmbunătăți managementul TN ar fi util un număr de studii: studii populaționale pe pacienți cu TN pentru a determina adevărata prevalență a STN la cei cu TN fără simptome în altă sferă decât cea trigeminală; mai multe studii de tip cohortă prospectivă pe pacienți cu TN pentru a determina care caracteristici clinice şi care studii electrofiziologice identifică pacienții cu STN; studii de cohortă pe pacienți cu STN la care se intenționează efectuarea unei decompresii microvasculare, cu descrierea contactului vascular (dacă există unul) evidențiat de examinarea RM anterioară operației; studii randomizate controlate referitoare la noi medicamente comparate cu CBZ, cu o sensibilitate adecvată a probelor, şi cu urmărire pe toate rezultatele relevante, ce includ: tolerabilitatea, siguranța, calitatea vieții; studii care să se adreseze direct definirii farmacorezistenței şi a selectarii pacientilor pentru indrumare catre chirurgie; studii randomizate controlate pe pacienți cu nevralgie de trigemen simptomatică; studii randomizate controlate care să com-

pare diferitele tehnici chirurgicale; studii de cohortă pe termen lung care să determine cît de repede devine ineficient tratamentul medicamentos.

În final, privim această primă încercare de formulare a unor recomandări comune AAN-EFNS drept un succes. Toate aspectele specifice legate de nevralgia de trigemen şi toate rezultatele căutării specificate în acest document au fost agreate atât de autorii americani cât şi de cei europeni. Au apărut divergenţe legate de nivelul recomandărilor, dar în final, acestea au dus la formularea a două documente ce diferă puţin. Credem că AAN şi EFNS ar trebui să facă eforturi suplimentare pentru a preîntâmpina problemele rămase nerezolvate.

DECLARAŢIA CONFLICTELOR DE INTERESE

Următorii autori (iniţiale) au conferenţiat sau au oferit consultanţă pentru următoarele companii farmaceutice: GC: Lundbeck, Novartis, Pfizer; GC: Bohringer, GlaxoSmithKline, Pfizer; TN: Allergan, Astra-Zeneca, GlaxoSmithKline, GWPharma, Napp, Novartis, Pfizer, Renovis, SchwaryPharma, Wyeth; JMZ: UCB Pharma.

Autorii nu au alte conflicte de interese de declarat.

MATERIAL SUPLIMENTAR

Următorul material suplimentar este disponibil pentru articolul online:

Appendix S1. Comparaţia între metodele AAN şi EFNS de clasificare a dovezilor şi de formulare a claselor de recomadări.

Appendix S2. Bibliografia completă.

Acest document este disponibil online că parte a articolului online la adresa: http://www.blackwell-synergy.com/doi/

abs/10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x

Notă: Blackwell Publishing nu sunt responsabili pentru conţinutul sau funcţionalitatea oricărui material suplimentar al autorilor. Orice nelămuriri (mai puţin lipsa materialului) trebuie adresate autorului corespunzător al articolului.

Tabelul 1. Diagnostic: Frecventa cu care tehnicile neuroimagistice au identificat pacienţii cu TN simptomatică

Primul autor Anul	Clasa	Esantion	Populaţia	Colectarea datelor	Criterii TN	Modalitate	Nr. total de pacienţi cu TN	Pacienţi cu STN (CI)
Cruccu 2006 [16]	III	Pacienţi consecutivi cu TN	Centre de adresare	prospectiv	IHS	RMN	120	16 cu SM 6 cu tumori
Sato 2004 69]	III	Pacienţi consecutivi cu TN şi RMN	Universitate	retrospectiv	IASP	RMN sau CT	61	7 cu tumori
Goh 2001 [27]	III	Pacienţi consecutivi cu TN şi RMN	Centrul naţional dentar	retrospectiv	Nu sunt mentionate	RMN	40 [a]	4
Majoie 1998 [50]	III	Pacienţi consecutivi cu TN	Universitate	retrospectiv	Nu sunt menţionate	RMN	22	3 cu tumori 1 cu anevrism
Nomura 1994 [59]	IV	Pacienţi consecutivi cu TN	Universitate	retrospectiv	Nu sunt mentionate (sgn. neurologice în alta sferă decât cea trigeminală)	RMN sau CT	164	22 leziuni cu efect de masă
Toate datele din studiile de clasa III						Limite 37/243		15% (11-20)

[a]pacienţi cu simptome sau semne în alta sfera decât cea trigeminală excluse; CI: 95% interval de incredere; SM scleroza multiplă

Tabelul 2. Acuratetea diagnostică a maniferstărilor clinice în diferențierea TN simptomatice de TN clasică

Primul autor Anul	Clasa	Design	Spectru	CTN/ STN	Număr	Vârsta medie ±SD	Tulburări de sensibilitate	Prima diviziune	Bilateral	Răs-puns slab la radioterapie
Cruccu 2006 [16]	I	CO P	larg	CTN STN	96 24 (mixt)	62±12 51±10	0/96 2/24	28/136 9/33	0/96 0/24	-
De Simone 2005 [19]	III	CC P	îngust	CTN STN	13 15 (MS)	60±12 43±11	4/13 10/15	8/25 3/23	0/13 0/15	-
Sato 2004 [69]	II	CO R	larg	CTN STN	43 7 (cu tumori)					3/43 2/7
Ogutcen-Toller 2004 [62]	II	CO R	larg	CTN STN	31 7 (leziuni cu efect de masa)				0/31 1/7	
Goh 2001 [27]	II	CO R	larg	CTN STN	36 6 (leziuni cu effect de masa)	60±13 54±11	0/36 2/6		0/36 0/6	10/35 3/6
Hooge 1995 [31]	IV	CS R	îngust	CTN STN	0 35 (MS)	- 51	- 3/35		- 5/35	- 2/20
Nomura 1994 [59]	II	CO R	larg	CTN STN	142 22 (leziuni cu effect de masa)	47±13 (n=58) 48±16	1/142 11/22	11/58 6/22	0/58 0/22	
Analiza Claselor I-III					P assoc Sen % (CI) Spe% (CI) Pos LR	<0,0001 - - -	<0,001 37 (27-49) 98(96-99) 18,5	NS 23 (15-34) 79(73-84) 1,1	<0,001 1,4 (0-7) 100 (98-100) larg	NS 39(18-65) 83(74-9) 2,3

CO: studiu de cohorta. CC:caz control. CS:serii de cazuri. P prospectiv. R retrospectiv sau nedescris. CI: 95% interval de incredere. P assoc: probabilitatea unei asocieri semnificative statistic între prezența caracteristicilor și prezența TN simptomatică. Sen: sensibilitate. Spe: specificitate. Sensibilități calculate pentru prezența caracteristicilor în TN simptomatică. Specificități calculate pentru absența caracteristicilor în TN clasică. Pos LR: positive likelihood ratio

Tabelul 3. Acuratețea diagnostică a testării reflexelor trigeminale pentru diferențierea între TN simptomatică și TN clasică

Primul autor Anul	Clasa	Design	Spectru	Ref. standard	STN A/T	CTN A/T	P assoc	Spe (CI)	Sen (CI)
Kimura 1970 [38]	III	CC P	îngust	Clinic	1/1	1/14	NS	93%	100%
Ongerboer de Visser 1974 [63]	III	CC R	îngust	Clinic	16/16	0/11	<0,0001	100%	100%
Kimura 1983 [37]	II	CC P	larg	Clinic	10/17	4/93	<0,0001	96%	59%
Cruccu 1990 [17]	II	CC P	larg	Clinic imagistic	4/4	2/30	<0,0003	93%	100%
Cruccu 2006 [16]	I	CC P	larg	Clinic RMN	23/24	7/96	<0,0001	93%	96%
Analiza claselor I-III					54/62	14/244	<0,0001	94% (91-97)	87% (77-23)

Testarea reflexelor trigeminale: R1 clipit precoce după stimulare supraorbitală (ptr ram oftalmic), SP1 reflex inhibitor masseterian precoce după stimulare infraorbitală (ptr ram maxilar), SP1 reflex inhibitor masseterian precoce după stimulare mentală sau reflexul tendonului mandibular (ptr ram mandibular). A/T:anormal/total. CO: studiu de cohortă. CC caz control. P: colectare prospectiva a datelor. R: colectare retrospectivă sau nedescrisă a datelor. CI: 95% interval de încredere. Sen: sensibilitate. Spe: specificitate. P assoc: probabilitatea unei asocieri semnificative statistic între prezența caracteristicilor și prezența TN simptomatică. Sensibilități calculate pentru prezenta reflexelor trigeminale anormale la pacienții cu TN simptomatică. Specificități calculate pentru absența reflexelor trigeminale anormale la pacienții cu TN clasică.

Tabelul 4. Acuratețea diagnostică a potențialelor evocate pentru diferențierea între TN simptomatică şi TN clasică

Autor Anul	Clasa	Metoda	Design	Spectru	Ref. Standard	STN A/T	CTN A/T	P assoc	Sen (CI)	Spe (CI)
Leandri 1988 [43]	III	Electric-TEPs	CC P	îngust	imagistic	18/23	9/38	<0,0001	78%	76%
Cruccu 1990 [17]	III	Electric-TEPs	CC P	larg	imagistic	4/4	9/30	<0,05	100%	70%
Cruccu 2001 [18]	II	Laser-TEPs	CC P	larg	RMN	20/20	24/47	<0,0001	100%	49%
Mursch 2002 [57]	II	Electric-TEPs	CO R	larg	nespecificat	6/10	13/37	NS	60%	65%
Analiza claselor I-III						48/57	55/152	<0,0001	84% (73-92)	64% (56-71)

TEPs, potențiale evocate trigeminale; A/T: anormal/total. CO: studiu de cohorta. CC caz control. P: colectare prospectivă a datelor. R: colectare retrospectivă sau nedescrisă a datelor. CI: 95% interval de încredere. Sen: sensibilitate. Spe: specificitate. P assoc: probabilitatea unei asocieri semnificative statistic între prezența caracteristicilor şi prezența TN simptomatică. Sensibilități calculate pentru prezența potențialelor evocate anormale la pacienți cu TN simptomatică. Sensibilități calculate pentru absența potențialelor evocate anormale la pacienți cu TN clasică.

Tabelul 5. Acuratețea diagnostică a explorării RMN pentru identificarea contactelor vasculare anormale la pacienții cu TN clasică

Autor Anul	Clasa	Metoda	Design	Spectru	Mascate	Ref. Standard	Simptomatic NVC/T	Asimptomatic NVC/T	P asoc.	Sen (CI)	Spe (CI)
Korogi 1995 40]	I	3D-TOF	CO P	larg	Da	Partea simptomatică	12/16	4/16	<0,012	75%	75%
Masur 1995 52]	I	3D-FLASH	CO P	larg	Da	Partea simptomatică	12/18	10/18	NS	67%	44%
Majoie 1997 51]	III	3D-FISP MP-RAGE	CC P	îngust	Da	clinic	10/13	8/113	<0,0001	77%	93%
Yamakami 2000 79]	I	CISS-3D-TOF	CO P	larg	Da	Partea simptomatică	14/14	7/30	<0,0001	100%	77%
Benes 2005 6]	I	3D –Fiesta 3D-FSPGR	CO P	larg	Da	Partea simptomatică	11/21	10/21	NS	52%	52%
Anderson 2006 1]	I	3D-TOF 3D-Gad	CO P	larg	Da	Partea simptomatică	42/48	34/48	NS	88%	29%
Erbay 2006 23]	III	CISS-MPR	CO P	larg	Da	Partea simptomatică	30/40	10/40	<0,0001	75%	75%
Analiza claselor I-III							131/170	83/286	<0,0001	77% (70-83)	71% (65-76)

NVC/T:neurovascular contact/total. CO: studiu de cohortă. CC caz control. P: colectare prospectivă a datelor. R: colectare retrospectivă sau nedescrisă a datelor. CI: 95% interval de încredere. P assoc: probabilitatea unei asocieri semnificative statistic între prezența caracteristicilor şi prezența TN. Sen: sensibilitate. Spe: specificitate. Sensibilități calculate pentru prezența contactului neurovascular pe partea simptomatică. Sensibilități calculate pentru absența contactului neurovascular pe partea asimptomatică.

Tabelul 6. Tratamentul medicamentos. Studii placebo controlate

Autor/an	Clasa	Nr. pacienți	Intervenție	Design	Tip de alocare	Nr. de renunțări	Rezultate	Ameliorări cu activ	Ameliorări cu placebo	Durata tratamentului și urmărirea pe termen lung
Campbell et al. 1966 [14]	I	70 (77 de pacienți recrutați); vârste între 20-84	CBZ 300-800 mg/zi	R,D-B, dublu C-O	Nespecificată	Nespecificăt, posibil nici una	Severitatea durerii Lipsa paroxismelor Trigger inactiv	58% 68% 68%	26% 26% 40%	4 săptămâni Fara F/U
Killian&Fromm 1968 36]	II	24 (30 de pacienți recrutați); vârste intre 36-83	CBZ 400-1000 mg/zi	R,D-B,inițial C-O, urmat de extensie „closed label”	Nespecificat	3 la activ, la placebo nemenționat	Raspunsul global la durere	24/24 (complet sau f bun)	0/24 (“la toti raspuns minim sau absent”)	C-O, 5 zile Extensie, 2 luni-36 de săptămâni
Nicol 1969 [58]	II	44 (din 54 incluşi)	CBZ 100-2400 mg/zi	R,D-B, modificat C-O, urmat de extensie „closed label”	Nespecificat	10 urmărire insuficientă	Raspunsul global la durere	15/20 (bun sau excelent)	6/7 (bun sau excelent)	C-O, 2 săptămâni F/U până la 46 de luni
Rockcliff et al. 1984 [26]	II	9; vârste între 37-81	CBZ 600 mg/zi	R,D-B, C-O, design secvențial	Farmacist independent	Nici o renunțare	Preferinta pacientului	8/9	0/9	3 zile F/U 7-10 luni, media 9 luni
Fromm et al. 1984 26]	II	10; vârste între 59-78	Baclofen 40-80 mg/zi	Randomizare neclară, D-B, C-O	Nespecificat	Nici o renunțare	Fara paroxisme	7/10 reducere	1/10 reducere	O săptămână Fara F/U
Zarkrzewska et al. 1997 [81]	II	14; vârste între 44-75	Lamotrigina 400 mg/zi	R,D-B, C-O, “add on”	Nespecificat	1 la placebo	Index compozit, raspuns global	7/13	1/14	2 săptămâni Fara F/U
Fromm 1993 [25]	III	11; vârste între 41-83; majoritatea pacienților fuseseră operați sau luau medicamente concomitente	Tizanidina 12 mg/zi	Randomizare neclară, D-B, C-O	Nespecificat	1 la placebo	Frecventa paroxismelor	8/10 reducere	4/10 reducere	0 săptămână F/U şase pacienți (dispariția efectului în 1/3 luni)
Kondziolka et al. 1994 [39]	I	47; vârste între 26-82	Proparacaina 0,5% picături oculare	R,D-B, C-O	Nespecificat	Nici o renunțare	Scorul durerii, frecventa	6/25	6/25	30 de zile, Fara F/U

R, randomizat; D-B, dublu orb; C-O cross-over; PG, grup paralel; CBZ, carbamazepina; NK, necunoscut

Tabelul 7. Tratamentul medicamentos. Studii ce folosesc comparația cu CBZ

Autor/an	Clasa	Nr. de pacienți	Intervenție	De-sign	Tip de alocare	Nr. de renunțări	Rezultate	Îmbunătățiri în cazul medicamentului de studiu	Îmbunătățiri în cazul comparatorului	Durata tratamentului și urmărirea pe termen lung
Lindstrom&Lindstrom 1987 [46]	III	12; vrâste între 41-78	Tocainida 20 mg/kg/zi	R, D-B, C-O	Nespecificat	TOC 0 CBZ 0	Durerea globală	9/12	10/12	2 săptămani fără F/U
Lechin et. Al. 1989 [44]	II	48; vârste între 48-68	Pimozid 4-12 mg/zi vs. CBZ 0,3-1,2 g/zi	R, D-B, C-O	Nespecificat	PMZ 0 CBZ nespecificat	"Scorul compozit TN"	48/48	27/48	8 săptămâni durata F/U nespecificată
Liebel 2001 [45]	II	48; vârste între 38-83	OXC 600 mg/zi crescută la doza „optimă" vs. CBZ 400 mg/zi până la „optimă"	R, D-B, PG	Nespecificat	OXC 0 CBZ 2	Reducerea atacurilor cu 50%	24/24	19/20	6-32 săptămâni
Beydoun et al. 2000, 2002 7, [8]	II	130 (meta ana-liza a 3 studii)	OXC 700-900 mg/zi vs. CBZ 500-1200 mg/zi	R, D-B, PG	Nespecificat		Nr. de atacuri săptămânăle (eficacitatea globală pe durerea evocata)	63/69	54/61	6-8 săptămâni

R, randomizat; D-B, dublu orb; C-O cross-over; PG, grup paralel; CBZ carbamazepina; OXC, oxcarbazepina; PMZ, pimozid; TOC, tocainida; NK, necunoscut.

Tabelul 8. Tratament chirurgical: date demografice ale pacientilor inclusi în studiile de clasa III

	Mittal et al. 1986 [55]	Zakrzewska et al.1999 [84]	North et al.1990 [60]	de Siqueira 2006 [20]	Barker et al.1996 [4]	Broggi et al. 2000 [11]	Piatt at al. 1984 [65]	Zakrzewska et al. 1993 [85]	Zakrzewska et al. 2005 [82]	Maesawa et al. 2001 [49]	Petit et al. 2003 [64]	Regis et al. 2006 [67]
Tehnica	RFT	RFT	GR	BC	MVD	MVD	MVD	MVD	MVD	GKS	GKS	GKS
Nr. pacienților	229	48	85	105	1185	250	104	65	245	220	112	110
Nr. intervențiilor	280	48	109	105	1204		105	66	245			
Bărbați %	42,9	40		42	40	48,6	42	37	34	42	37,5	57
Femei %	57,1	60		57	60	51,4	63	63	66	66	62,5	43
Partea dreaptă %	57	58	59	69	61	54,7	60	65		60,9	48	53
Partea stângă %	43	38	41	29	37	45,3	43	33		39,1	49	47
Bilateral %	2,8	4	0	1	2	1,4	1	2			3	0
Durata medie (ani)	7,5		9,2	9,5	8	8,5	4		6,7	8		6
Durata 1-5 ani%	50	65										
Durata > 6 ani%	50	35										
limitele duratei (ani)	0,4-32		1-50	.05-30	1-44		1-44			0,4–47	0,2–40	0,7–44
Media/mediana vârstei op	60,5		62	61	57	56	56,7	54	59	70	64	68
limitele de vârstă	18-91		30-89	35-85	5-87	20-74	25-78	21-75		26–92	24–95	29–90
Atipic %	0	35,4	12,9		0			0	ns	7,3	30	
SM %	5,6	0	4,7		0	4	0	0	0			7
Simptomatic %	5	0			0			6		0		
Interv. chirurgicală anterioară%	ns	0	39		28	45	32	ns	20	61,4	31	44
Tulburari de sensib pre op%	ns	ns			37			ns	ns	37,8		64
Media/mediană perioadei de urmărire (luni)	44	30	36	7	74		48,3	45	5,3	22	30	
limitele duratei de urmărire (luni)	4-96	7-55	0,5-4,5	0-7	26-246	12-94		37-53	6–240	6–78	8–66	12–?
pierduți în perioada de urmărire (%)	7	10	ns	10	10	4,8	8	5	10	0	14	8
Colectarea datelor	interogativ	interogativ	interviu	Interogativ interviu	interogativ	telefonic	interogativ	interogativ	interogativ	telefonic	telefonic	Interogativ examinare

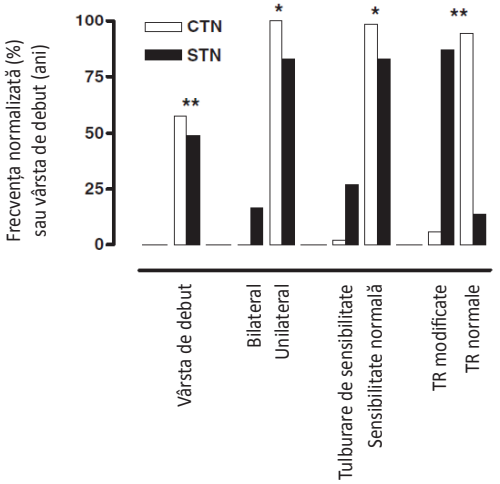


Figura 1. Diagnosticul diferențial între nevralgia de trigemen clasică (CTN) şi cea simptomatică (STN). *Răspunsul la tratament şi implicarea primei diviziuni a nervului trigemen sunt similare în cele două populații. Vârsta de debut este mai scăzută la cei cu CTN decât la cei cu STN (**p<0,0001). Nevralgia bilaterală şi tulburările de sensibilitate apar doar la cei cu STN (*p<0,001). Reflexele trigeminale (TR) sunt modificate la cei cu STN (87%) şi sunt normale la cei cu CTN (94%) (**p<0,0001). Date culese din 10 studii (Clasele I-III) pe 628 pacienți, detaliate în tabelele 2 si 3.*

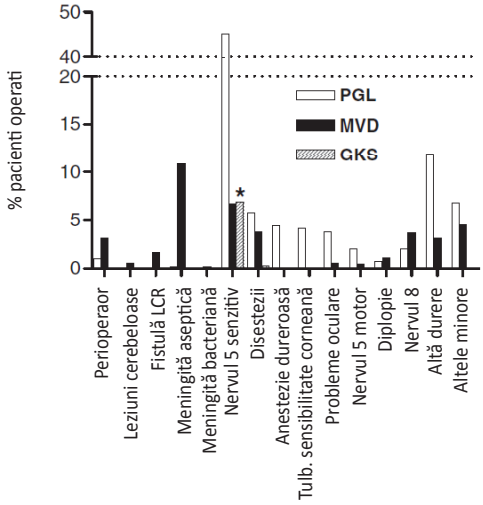


Figura 2. Complicațiile procedurilor chirurgicale. *Frecvența (%) complicațiilor tehnicilor chirurgicale utilizate în nevralgia de trigemen. PGL: tehnici percutanate ce vizează Ganglionul Gasser (include termocoagularea prin radiofrecvența, rizotomia cu glicerol, compresia cu balon). MVD: decompresie micrivasculară; GKS: chirurgie gamma Knife. Date obținute din 14 studii (clasa III) pe 2785 de pacienți operați, detaliate în tabelul 9. *:multe studii de clasa IV raportează tulburarări de sensibilitate în sfera trigeminală la 9-37% dintre pacienți.*

Tabelul 9. Tratament chirurgical: complicații

Referinte	Procedura	Nr.	Mortalitate	Perioperator	Edem/hematom cerebelos	Tromboza de sinus	Fistula LCR	Reinterventie pt. fistula LCR	Meningita aseptica	Meningita bacteriana	Nerv trohlear	Nerv abducens	Diplopie	Nerv facial	Altele	Deficit senzitiv n.acust.-vestib.	Sensibilitate	Disestezii	Ad	Nerv 5 motor	Tulb. sensib. corneana	Ochi	Alta durere faciala	Alte complicatii minore
Mittal Thomas 1985 [55]	RFT	265	1	1								2		1		1	135	15	22	2	16	10		28
Zakrzewska et al. 1999 [84]	RFT	31	0													2	24	2	0	2	0	2	3	
Zakrzewska et al. 1999 [84]	RFT	17	0													1	14	4	0	4	0	4	12	
North et al. 1990 [60]	GR	85	0	4									1				3	3	0		5		33	
de Siqueira et al. 2006 [20]	BC	105	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	7	?	5	0	2		3	?	6
total	PGL	503	1	5	0	0	0	0	1	0	0	2	1	1	3	11	178	29	22	10	21	19	48	34
procent			0,2	1	0	0	0	0	0,2	0	0	0,5	0,2	0,2	0,6	2	45	5,8	4,4	2	4,2	3,8	12	6,8
Barker 1996 [4]	MVD	1185	2	31	82	0	17		198	4	13	2		6	1	15		7	0					
Barker 1997 [5]	MVD																78	48					39	
Broggi et al. 1999 [11]	MVD	250	0	14	1	1	12	5					6	3	1	8	16	0	2				?	
Piatt & Wilkins 1984 [65]	MVD	104	1	13	2	2	2		3	0	0	0		2	4	15	9	2	0	0	0	0	?	1
Zakrzewska 1993 [85]	MVD	66	0													6	12	3	0	4	0	2	7	25
Zakrzewska 2005 [82]	MVD	245	0													24	9	10	0	5	0	10		57
total	MVD	1850	3	58	11	3	31	5	201	4	13	2	6	11	6	68	124	70	2	9	0	12	46	83
procent			0.2	3.1	0.6	0.2	1.7	0.3	10.9	0.2	0.7	0.1	0.3	0.6	0.3	3.7	6.7	3.8	0.1	0.5	0	0.6	3.1	4.5
Maesawa et al. 2001 [49]	GKS	220	0														17	1	0	0				
Petit 2003 [64]	GKS	112															7							
Regis 2006 [67]	GKS	100	0	0													6	4	0	0				
total	GKS	432	0	0													30	5	0	0				
procent			0	0													6.9	0.3	0	0				

BC: compresie cu balon; GKS:chirurgie gamma-knife; GR: rizoliza cu glicerol; MVD: decompresie microvasculară; PGL: tehnici percutanate ce țintesc Ganglionul Gasser; RFT: termocoagulare prin radiofrecventă; ad: anestezie dureroasă; complicațiile perioperatorii include: pneumonia, tromboza venoasă profundă; sângerare gastrointestinală, acele complicații așteptate după orice manevră chirurgicală și nu sunt specifice acestor tehnici; numărul 0 în căsuțe =textul specifică absența oricărei complicații; căsuțele libere = complicațiile nu sunt menționate în text; am presupus ca Autorii au raportat toate complicațiile; în calculului procentelor am considerat casutele goale egale cu 0; căsuțele ce conțin"?"=nu le-am luat în considerare în calculul procentelor întrucât textul lasă loc îndoielii

BIBLIOGRAFIE

1. Anderson VC, Berryhill PC, Sandquist MA, et al. Highresolution three-dimensional magnetic resonance angiography and three-dimensional spoiled gradient-recalled imaging în the evaluation of neurovascular compression în patients with trigeminal neuralgia: a double-blind pilot study. Neurosurgery 2006; 58: 666–673.
2. Aryan HE, Nakaji P, Lu DC, Alksne JF. Multimodality treatment of trigeminal neuralgia: impact of radiosurgery and high resolution magnetic resonance imaging. J Clin Neurosci 2006; 13: 239–244.
3. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13: 1153–1169.
4. Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, et al. The longterm outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med 1996; 334: 1077–1083.
5. Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, et al. Trigeminal numbness and tic relief after microvascular decompression for typical trigeminal neuralgia. Neurosurgery 1997; 40: 39–45.
6. Benes L, Shiratori K, Gurschi M, et al. Is preoperative high-resolution magnetic resonance imaging accurate în predicting neurovascular compression în patients with trigeminal neuralgia? A single-blind study. Neurosurg Rev 2005; 28: 131–136.
7. Beydoun A. Clinical use of tricyclic anticonvulsants în painful neuropathies and bipolar disorders. Epilepsy Behav 2002; 3: S18–S22. Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. Pharmacotherapy 2000; 20: 152S–158S.
8. Bittar GT, Graff-Radford SB. The effects of streptomycin/lidocaine block on trigeminal neuralgia: a double blind crossover placebo controlled study. Headache 1993; 33: 155–160.
9. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces–revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577–581.
10. Broggi G, Ferroli P, Franzini A, et al. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: Comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 59–64.
11. Broggi G, Ferroli P, Franzini A, et al. Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia în 35 patients affected by multiple sclerosis. Neurosurgery 2004; 55: 830–839.
12. Burchiel KJ, Steege TD, Howe JF, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency gangliolysis and microvascular decompression for the surgical management of tic douloureux. Neurosurgery 1981; 9: 111–119.
13. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) în trigeminal neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1966; 29: 265–267.
14. Cheshire WP Jr. Fosphenytoin: an intravenous option for the management of acute trigeminal neuralgia crisis. J Pain Sympt Manage. 2001; 21: 506–510.
15. Cruccu G, Biasiotta A, Galeotti F, et al. Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing în trigeminal neuralgia. Neurology 2006; 60: 139–141.
16. Cruccu G, Leandri M, Feliciani M, et al. Idiopathic and symptomatic trigeminal pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 1034–1042.
17. Cruccu G, Leandri M, Iannetti GD, et al. Small-fiber dysfunction în trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. Neurology 2001; 56: 1722–1726.
18. De Simone R, Marano E, Brescia Morra V, et al. A clinical comparison of trigeminal neuralgic pain în patients with and without underlying multiple sclerosis. Neurol Sci. 2005; 26(Suppl 2): s150–151.
19. de Siqueira SR, da Nobrega JC, de Siqueira JT, et al. Frequency of postoperative complications after balloon compression for idiopathic trigeminal neuralgia: prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102: e39–e45.
20. DMKG study group. Misoprostol în the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. J Neurol 2003; 250: 542–545.
21. Eldridge PR, Sinha AK, Javadpour M, et al. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia în patients with multiple sclerosis. Stereotact Funct Neurosurg 2003; 81: 57–64.
22. Erbay SH, Bhadelia RA, Riesenburger R, et al. Association between neurovascular contact on MRI and response to gamma knife radiosurgery în trigeminal neuralgia. Neuroradiology 2006; 48: 26–30.
23. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, et al. Does increased nerve length within the treatment volume improve trigeminal neuralgia radiosur-

gery? A prospective double-blind, randomized study Int J Radiation Oncol Biol Physics 2001; 51: 449–454.
25. Fromm GH, Aumentado D, Terrence CF. A clinical and experimental investigation of the effects of tizanidine în trigeminal neuralgia. Pain 1993; 53: 265–271.
26. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen în the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. Ann Neurol 1984; 15: 240–244.
27. Goh BT, Poon CY, Peck RH. The importance of routine magnetic resonance imaging în trigeminal neuralgia diagnosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92: 424–429.
28. Hakanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. Neurosurgery 1981; 9: 638–646.
29. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24(Suppl 1): 9–160.
30. Henson CF, Goldman HW, Rosenwasser RH, et al. Glycerol rhizotomy versus gamma knife radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia: an analysis of patients treated at one institution. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 63: 82–90.
31. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia în multiple sclerosis. Neurology 1995; 45: 1294–1296.
32. Jensen TS. Anticonvulsants în neuropathic pain: rationale and clinical evidence. Eur J Pain 2002; 6(Suppl A): 61–68.
33. Kalkanis SN, Eskandar EN, Carter BS, et al. Microvascular decompression surgery în the United States, 1996 to 2000: mortality rates, morbidity rates, and the effects of hospital and surgeon volumes. Neurosurgery 2003; 52: 1251–1261.
34. Katusic S, Williams DB, Beard CM, et al. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. Neuroepidemiology 1991; 10: 276–281.
35. Khan OA. Gabapentin relieves trigeminal neuralgia în multiple sclerosis patients. Neurology 1998; 51: 611–614.
36. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine în the treatment of neuralgia. Arch Neurol 1968; 19: 129–136.
37. Kimura J. Clinical uses of the electrically elicited blink reflex. Adv Neurol 1983; 39: 773–786.
38. Kimura J, Rodnitzky RL, Van Allen MW. Electrodiagnostic study of trigeminal nerve. Orbicularis oculi reflex and masseter reflex în trigeminal neuralgia, paratrigeminal syndrome, and other lesions of the trigeminal nerve. Neurology 1970; 20: 574–583.
39. Kondziolka D, Lemley T, Kestle JR, et al. The effect of single-application topical ophthalmic anesthesia în patients with trigeminal neuralgia. A randomized double-blind placebo-controlled trial. J Neurosurg 1994; 80: 993–997.
40. Korogi Y, Nagahiro S, Du C, et al. Evaluation of vascular compression în trigeminal neuralgia by 3D time-of-flight MRA. J Comput Assist Tomogr 1995; 19: 879–884.
41. Kutluay E, McCague K, D_Souza J, et al. Safety and tolerability of oxcarbazepine în elderly patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2003; 4: 175–180.
42. Leandri M, Lundardi G, Inglese M, et al. Lamotrigine în trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. J Neurol 2000; 247: 556–558.
43. Leandri M, Parodi CI, Favale E. Early trigeminal evoked potentials în tumours of the base of the skull and trigeminal neuralgia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1988; 71: 114–124.
44. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. Arch Neurol 1989; 46:960–963.
45. Liebel JT, Menger N, Langohr H. Oxcarbazepine în der Behandlung der Trigeminusneuralgie. Nervenheilkunde 2001; 20: 461–465.
46. Lindstrom P, Lindblom U. The analgesic effect of tocainide în trigeminal neuralgia. Pain 1987; 28: 45–50.
47. Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Stereotactic radiosurgery for primary trigeminal neuralgia: state of the evidence and recommendations for future reports. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1019–1024.
48. Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2004; 54: 973–982.
49. Maesawa S, Salame C, Flickinger JC, et al. Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2001; 94: 14–20.
50. Majoie CB, Hulsmans FJ, Casteljns JA, et al. Symptoms and signs related to the trigeminal nerve: diagnostic yield of MR imaging. Radiology 1998; 209: 557–562.
51. Majoie CB, Hulsmans FJ, Verbeeten B, et al. Trigeminal neuralgia: comparison of two

MR imaging techniques în the demonstration of neurovascular contact. Radiology 1997; 204: 455–460.
52. Masur H, Papke K, Bongartz G, et al. The significance of three-dimensional MR-defined neurovascular compression for the pathogenesis of trigeminal neuralgia. J Neurol 1995; 242: 93–98.
53. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. BMJ 1995; 311: 1047–1052.
54. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, IASP Press, Seattle 1994, pp. 59–71.
55. Mittal B, Thomas DG. Controlled thermocoagulation în trigeminal neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49: 932–936.
56. Mullan S, Lichtor T. Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1983; 59: 1007–1012.
57. Mursch K, Schafer M, Steinhoff BJ, et al. Trigeminal evoked potentials and sensory deficits în atypical facial pain—a comparison with results în trigeminal neuralgia. Funct Neurol 2002; 17: 133–136.
58. Nicol CF. A four year double blind study of tegretol în facial pain. Headache 1969; 9: 54–57.
59. Nomura T, Ikezaki K, Matsushima T, et al. Trigeminal neuralgia: differentiation between intracranial mass lesions and ordinary vascular compression as causative lesions. Neurosurg Rev 1994; 17: 51–57.
60. North RB, Kidd DH, Piantadosi S, et al. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy. Predictors of success and failure în treatment of trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1990; 72: 851–856.
61. Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia–pathophysiology, diagnosis and current treatment. Br J Anaesth 2001; 87: 117–132.
62. Ogutcen-Toller M, Uzun E, Incesu L. Clinical and magnetic resonance imaging evaluation of facial pain. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 97:652–658.
63. Ongerboer de Visser BW, Goor C. Electromyographic and reflex study în idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgias: latency of the jaw and blink reflexes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974; 37: 1225–1230.
64. Petit JH, Herman JM, Nagda S, et al. Radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia: evaluating quality of life and treatment outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 1147–1153.
65. Piatt JH Jr, Wilkins RH. Microvascular decompression for tic douloureux. Neurosurgery 1984; 15: 456.
66. Reder AT, Arnason BG. Trigeminal neuralgia în multiple sclerosis relieved by a prostaglandin E analogue. Neurology 1995; 45: 1097–1100.
67. Regis J, Metellus P, Hayashi M, et al. Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2006; 104: 913–924.
68. Rockcliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials od carbamazepine în trigeminal neuralgia. Arch Neurol 1996; 15: 129–136.
69. Sato J, Saitoh T, Notani K, et al. Diagnostic significance of carbamazepine and trigger zones în trigeminal neuralgia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2004; 97:18–22.
70. Shehan J, Pan H-C, Stroila M, et al. Gamma knife surgery for trigeminal nerulagia: outcomes and prognostic factors. J Neurosurg 2005; 102: 434–441.
71. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clin J Pain 2002; 18: 22–27.
72. Solaro C, Lunardi GL, Capello E. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms în multiple sclerosis patients. Neurology 1998; 51: 609–611.
73. Solaro C, Messmer Uccelli M, et al. Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be useful therapies for trigeminal neuralgia în multiple sclerosis. Eur Neurol. 2000; 44: 45–48.
74. Stajcic Z, Juniper RP, Todorovic L. Peripheral streptomycin/lidocaine injections versus lidocaine alone în the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. A double blind controlled trial. J. Craniomaxillofac. Surg 1990; 18:243–246.
75. Sweet WH, Wepsic JG. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. 1. Trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1974; 40: 143–156.
76. Tawk RG, Duffy-Fronckowiak M, Scott BE, et al. Stereotactic gamma knife surgery for trigeminal neuralgia:detailed analysis and treatment response. J Neurosurg 2005; 102: 442–449.
77. Wiffen P, Collins S, Carroll D, et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.:CD001133. -pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001133.
78. Wiffen P, McQuay H, Moore R Carbamazepine for acute and chronic pain. The Cochrane Database for Systematic Reviews 2005,

Issue 3. Art. No.: CD005451. DOI:10.1002/14651858. CD005451.

79. Yamakami I, Kobayashi E, Hirai S, et al. Preoperative assessment of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm using constructive interference în steady state-threedimensional Fourier transformation magnetic resonance imaging. Neurol Med Chir (Tokyo) 2000; 40: 545–556.
80. Zakrzewska JM. Trigeminal neuralgia. In: Zakrzewska JM, Harrison SD, eds. Assessment and management of orofacial pain. Amsterdam: Elsevier, 2002: 267–276.
81. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al.
82. Lamotrigine (Lamictal) în refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. Pain 1997; 73: 223–230.
83. Zakrzewska JM, Lopez BC, Kim SE, et al. Patient reports of satisfaction after microvascular decompression and partial sensory rhizotomy for trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2005; 56: 1304–1311.
84. Zakrzewska JM, Patsalos PN. Long-term cohort study comparing medical (oxcarbazepine) and surgical management of intractable trigeminal neuralgia. Pain 2002; 95: 259–266.
85. Zakrzewska JM, Sawsan J, Bulman JS. A prospective, longitudinal study on patients with trigeminal neuralgia who underwent radiofrequency thermocoagulation of the Gasserian ganglion. Pain 1999; 79: 51–58.
86. Zakrzewska JM, Thomas DG. Patient_s assessment of outcome after three surgical procedures for the management of trigeminal neuralgia. Acta Neurochir (Wien) 1993; 122: 225–230.
87. Zvartau-Hind M, Din MU, Gilani A, et al. Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia în MS patients. Neurology 2000; 55: 1587–1588.

Ghidul EFNS privind terapia prin neurostimulare în durerea neuropatică

G. Cruccu[a,b], T.Z. Aziz[c], L. Garcia-Larrea[a,d], P. Hansson[a,e], T.S.Jensena[f], J.-P Lefacheur[g], B.A. Simpson[h] şi R.S. Taylor[i]

[a]Grupul de lucru EFNS pentru Durerea Neuropatică, Viena, Austria;
[b]Departamentul de Ştiinţe Neurologice, Universitatea La Sapienza, Roma, Italia;
[c]Neurochirurgia Funcţională Oxford, Departamentul de Neurochirurgie, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK;
[d]INSERM „Integrarea centrală a durerii" (U879), Bron, Universitatea Lyon I, Franţa;
[e]Departamentul de Neurochirurgie, Centrul Durerii, Spitalul Universitar şi Departamentul Durere Karolinska, Departamentul de Medicină Moleculară şi Chirurgie, Institutul Karolinska, Stockholm, Suedia;
[f]Centrul Danez de Cercetare a Durerii, Spitalul Universitar Aarhus, Aarhus, Danemarca;
[g]Departamentul de Fiziologie, Spitalul Henri Mondor, AP-HP, Créteil, Franţa;
[h]Departamentul de Neurochirurgie, Spitalul Universitar din Wales, Heath Park, Cardiff, UK;
[i]Şcoala Medicală Peninsula, Universităţile din Exeter şi Plymouth, UK

Cuvinte cheie: sindromul durerii regionale complexe, stimulare cerebrală profundă, sindromul postchirurgical (failed back surgery syndrome), stimularea cortexului motor, durere neuropatică, terapie prin neurostimulare, stimularea repetitivă magnetică transcraniană, stimularea măduvei spinării, stimulare electrică nervoasă transcutanată

Ameliorarea farmacologică a durerii neuropatice este deseori insuficientă. Neurostimularea electrică este eficientă în durerea neuropatică cronică şi în alte afecţiuni neurologice. Federaţia Europeană a Societăţilor Neurologice (EFNS) a înfiinţat un Grup de Lucru pentru a evalua datele referitoare la aceste tehnici şi pentru a formula recomandări relevante. Am cercetat literatura dintre anii 1968 şi 2006, căutând date despre neurostimulare în durerea neuropatică şi am clasificat studiile conform schemei EFNS de nivele de evidenţă a intervenţiilor terapeutice. Stimularea măduvei spinării (SCS) este eficientă în sindromul postchirurgical (failed back surgery syndrome) (FBSS) şi în sindromul durerii regionale complexe (CRPS) de tipul I (nivel de recomandare B). Stimularea electrică nervoasă transcutanată de înaltă frecvenţă (TENS) poate fi mai bună decât placebo (nivel de recomandare C), dar mai puţin eficientă decât electro-acupunctura (nivel B). Un anumit tip de stimulare repetitivă magnetică transcraniană (SMTr) prezintă o eficienţă tranzitorie în durerile neuropatice centrale şi periferice (nivel B). Stimularea cortexului motor (MCS) este eficientă în durerea post accident vascular cerebral şi în durerea facială. Stimularea cerebrală profunda (DBS, deep brain stimulation) ar trebui aplicată numai în centrele cu experienţă. Dovezile pentru stimulările periferice implantate sunt inadecvate. TENS şi rTMS nu sunt invazive şi sunt potrivite că intervenţii preliminare sau complementare. Studii controlate ulterioare sunt justificate pentru SCS şi în alte afecţiuni decât sindromul postchirurgical sau CRPS şi deasemenea, pentru MCS şi DBS. Aceste tehnici de implant cronic oferă în general o ameliorare satisfăcătoare a durerii în cazul multor pacienţi, inclusiv în cazul acelora rezistenţi la medicaţie sau la alte mijloace.

CONTEXT ŞI OBIECTIVE

Deşi cercetarea farmaceutică face eforturi majore în domeniul durerii neuropatice, la un număr considerabil de pacienţi nu se obţine o ameliorare

suficientă a durerii doar cu terapie medicamentoasă. În viața reală, un nivel suficient de uşurare a durerii este probabil acela, care permite pacientului să ducă o viață de o calitate acceptabilă. În studiile despre durere bazate pe dovezi, sunt consideraţi în mod uzual „respondenţi" la tratament acei pacienţi care raportează o ameliorare a durerii cu mai mult de 50%. Având în vedere această observaţie, cele mai recente analize şi Ghidurile Federaţiei Europene a Societăților Neurologice (EFNS) arată că numai 30-40% dintre pacienţii cu durere cronică neuropatică ating acest procent de ameliorare prin terapie medicamentoasă [1,2]. Totuşi, regula de 50% este din ce în ce mai controversată pentru că, la mulţi dintre pacienţi markerii obiectivi ai ameliorării durerii pot co-exista cu nivele nominale de ameliorare pe scalele de evaluare a durerii mult sub 50% [3,4]. S-a propus astfel că o reducere semnificativă clinic a durerii cronice în studiile placebo controlate să fie o descreştere cu 2 puncte sau cu 30% pe o scală numerică între [0-10 5].

Tratamentele complementare care sunt inofensive, cum ar fi terapiile fizicale şi psihologice, sunt aplicate deseori. Deşi îi pot ajuta să reziste, ele nu sunt deseori suficiente pentru pacienţii cu dureri severe. Printre alternative un număr de câteva tehnici chirurgicale uzuale înainte, care aveau scopul de a uşura durerea neuropatică (cum ar fi neurotomiile), au fost acum abandonate.

Terapia prin neurostimulare se foloseşte din ce în ce mai mult fie că substitut al tehnicilor chirurgicale fie adiţional la terapia medicală actuală, în cazul câtorva afecţiuni ce includ boala Parkinson, distoniile, tulburarea obsesiv-compulsivă şi durerea refractară. Există studii în desfăşurare privind eficienţa neurostimulării în alte afecţiuni că tulburările de motilitate (movement disorders), afecţiuni psihiatrice, epilepsie şi migrenă. Tehnicile de neurostimulare propuse pentru tratarea durerii sunt: stimularea electrică nervoasă transcutanată (TENS), stimularea nervoasă periferică (PNS), stimularea rădăcinei nervoase (NRS), stimularea măduvei spinării (SCS), stimularea cerebrală profundă (DBS), stimularea epidurală a cortexului motor (MCS) şi stimularea repetitivă magnetică transcraniană (rTMS). Aceste tehnici sunt foarte diferite că grad de invazivitate, structuri stimulate şi indicaţii, dar sunt toate ajustabile şi reversibile.

Grupul nostru de lucru a încercat să furnizeze neurologului recomandări bazate pe dovezi care ar putea ajuta să determine când anume un pacient cu durere neuropatică ar trebui să încerce o procedură neurostimulatoare. Pentru a furniza o înţelegere mai bună, rezultatele sunt precedate de o descriere a procedurii şi a presupusului mod de acţiune.

METODE DE CERCETARE

Membrii Grupului de Lucru au fost împărţiţi în subgrupuri şi au fost însărcinaţi cu cercetarea procedurilor specifice de neurostimulare, câte două persoane desfăşurând o cercetare independentă pentru fiecare procedură. S-a implementat o abordare bifazică a literaturii de specialitate. Iniţial s-au căutat analize sistematice în bazele de date MEDLINE, EMBASE şi Cochrane, de la data înfiinţării până în Mai 2006. Căutările detaliate sunt listate în Anexa 1. Tratate recente cunoscute autorilor au fost de asemenea studiate pentru referinţe relevante. Aceste analize sistematice şi tratate, s-au folosit pentru a identifica literatura primară. Ulterior, cu ajutorul datelor obţinute, s-a desfăşurat o cercetare actualizată a studiilor primare (studii controlate randomizate, studii controlate nerandomizate, studii comparative observaţionale şi serii de cazuri). Studiile identificate prin această cercetare s-au adăugat dovezilor pentru fiecare procedură de neurostimulare.

Au fost incluse toate formele de studii, exceptând raporturile de caz şi seriile de cazuri foarte mici (<8). Mai mult, am exclus acele serii de cazuri cu indicaţii multiple fără rezultate separate raportate. Fiecare dintre cele două persoane responsabile de cercetarea unei anumite proceduri a efectuat selecţia studiilor. Pentru fiecare indicaţie, au fost menţionate numărul şi tipul studiilor şi un sumar al eficacităţii şi reacţiilor adverse. Unde a existat mai mult de o analiză sistematică sau publicaţie iniţială pe aceeaşi serie de pacienţi, am extras cea mai cuprinzătoare analiză. Dovezile au fost notate şi s-a formulat o recomandare pentru fiecare indicaţie, în conformitate cu regulile EFNS [6]. Lista completă de referinţe ale tuturor studiilor evaluate poate fi consultată în Anexa 2 (Material suplimentar).

REZULTATE

Stimulările periferice (TENS, PNS şi NRS)

Derivată din tradiţia populară, noţiunea conform căreia frecarea unei zone dureroase alină durerea a găsit suport ştiinţific în teoria controlului intrării

propusă de Melzack şi Wall [7]. De atunci, stimulările electrice pentru ameliorarea durerii s-au extins în toată lumea. Cea mai cunoscută tehnică este TENS. Electrozi de suprafață sunt aplicați pe aria dureroasă sau pe nervul care o inervează şi apoi se foloseşte stimulare de înaltă frecvență şi intensitate scăzută (sub pragul de durere), pentru a produce o activare intensă a aferențelor Aß şi parestezii care acoperă aria dureroasă. O abordare complet diferită este aceea a folosirii stimulilor de frecvență joasă şi intensitate mare, care provoacă senzații dureroase (această tehnică este numită „acupuncture-like" sau – când sunt utilizați electrozi cu ace – „electroacupunctură"). În ambele cazuri, sesiunile de stimulare cu durată variabilă (deseori 20-30 minute) sunt repetate la intervale variabile. Pentru că ameliorarea durerii este imediată dar de scurtă durată, mulți pacienți folosesc un stimulator portabil, care poate fi purtat câteva ore sau pornit în cazul agravărilor intermitente. Pentru a oferi o stimulare mai stabilă şi mai eficientă, electrozii pot fi implantați percutanat pentru a face contact cu nervul (de obicei nervii principali ai membrelor dar şi ramurile nervilor trigemen sau occipital), şi conectați subcutanat la o unitate de stimulare (PNS). Pentru a acoperi zonele dureroase inaccesibile de la suprafață, cum ar fi viscerele pelvine, un conductor pentru SCS poate fi implantat profund, la ieşirea rădăcinii din măduva spinarii (NRS) sau în cavitatea lui Meckel, pentru a stimula ganglionul Gasser.

În cazul tuturor acestor tehnici, când curenții sunt aplicați cu frecvență înaltă şi intensitate joasă, mecanismul acceptat este acela al inhibiției homotopice exercitată prin aferențele de dimensiuni mari din tracturile spinotalamice. Nu are importanță din punct de vedere practic dacă această inhibiție este exercitată predominant pe terminațiile presinaptice sau pe neuroni de ordin II, dacă implică circuite lungi, sau dacă este mai eficientă pe neuronii laminei I sau laminei V. Este important să ştim că inhibiția este strict homotopică (adică stimularea fibrelor mari trebuie să genereze parestezii care să acopere întreaga zonă dureroasă) şi că ameliorarea durerii încetează repede după finalul stimulării. Cea mai puțin folosită tehnică de stimulare cu frecvență joasă şi intensitate ridicată (acupuncture-like) se presupune că activează, printr-un circuit lung, sistemele antinociceptive; Efectul analgezic se presupune că este mediat şi de sistemul opioid, pentru că este, cel puțin parțial, naloxon-reversibil [8.9]. Astfel, teoretic, această tehnică poate fi eficientă şi în cazul durerii centrale. Este important de reținut că stimularea periferică trebuie să fie dureroasă, poate fi heterotopică şi are efecte de lungă durată. Indicațiile principale sunt stabilite mai puțin în funcție de diagnostic şi mai degrabă din rațiuni terapeutice. În stimularea electrică nervoasă trancutanată standard, durerea trebuie restrânsă la o zonă relativ mică sau la un teritoriu inervat de un nerv relativ accesibil. Altă condiție importantă se referă la conservarea funcției fibrelor Aß: pacienții cu pierderi severe ale acestor fibre (uşor de evaluat prin senzațiile evocate TENS) nu sunt potriviți pentru acest tip de terapie. În sfârşit, din cauză că stimulările transcutanate sunt virtual inofensive (exceptând posibile interferențe cu pacemaker-ele cardiace), TENS este folosită deseori că suport adițional la medicamente sau la alte terapii fizicale, într-o gamă largă de boli. În schimb, stimularea nervoasă periferică şi stimularea rădăcinii nervoase au indicații mai restrânse şi sunt folosite pentru pacienții rezistenți tratamentul medicamentos.

Dovezile identificate

În timp ce există multe studii controlate şi meta-analize privind durerea nociceptivă, căutările despre durerea neuropatică au avut rezultate dezamăgitoare. Am identificat o analiză sistematică în serviciile ambulatorii pentru durerea cronică [10], care analiza 38 de studii controlate randomizate (doar două studii analizau durerile neuropatice) şi am ajuns la concluzia clară că efectul TENS de ameliorare a durerii creşte odată cu doza (durata sesiunii x frecvența sesiunilor x durata totală).

Analiza noastră privitoare la stimularea electrică nervoasă transcutanată în durerea neuropatică (Tabel 1) a scos la iveală nouă studii controlate (clasele II-IV) care, deşi nu analizau exclusiv durerea neuropatică, ne-au permis să extragem date despre aproximativ 200 de pacienți cu durere identificată că fiind de origine neuropatică. Patru studii analizau neuropatia diabetică dureroasă: un studiu de clasa II a arătat că stimularea la frecvență foarte înaltă a muşchilor membrilor inferioare este mai eficientă decât TENS standard [11]; celelalte (toate de clasă III) au arătat că TENS de frecvență joasă sau tehnica acupuncture- like sunt mai eficiente decât stimularea simulată [12-14]. Două studii de clasa III au analizat

mononeuropatiile periferice: ambele au găsit că TENS standard este mai bună decât placebo [15,16]. Un mic studiu controlat, randomizat, a arătat că la pacienții cu nevralgie post-herpetică (PHN) TENS convențională are un efect scăzut în timp ce electroacupunctura are efecte mult mai bune [17]. Un studiu crossover, cu puțini pacienți (clasa III) a arătat că, la cei cu radiculopatie cervicală dureroasă, TENS standard aplicată în regiunea cervicală are efecte mai bune decât placebo, dar că o TENS cu variație aleatorie a frecvenței era superioară (Tabel 1) [18]. În ce privește PNS, am găsit 6 studii clinice (nici unul controlat randomizat), cu 202 pacienți cu diferite tipuri de neuropatii periferice sau dureri mixte. Aceste studii, niciunul controlat adecvat, au raportat o rată de succes medie de 60%. În ce privește NRS, am găsit doar două studii de clasa IV pe pacienți cu dureri pelvine sau cistită interstițială (Tabel 1).

Recomandări

Nu putem trage nici o concluzie în cazul PNS și NRS. Chiar și pentru TENS, este dificil să emitem recomandări concluzive. Numărul total de pacienți cu dureri neuropatice identificate a fost în jur de 200, cu boli, comparatori și rezultate care au variat considerabil de la studiu la studiu. Parametrii de stimulare variază de asemenea considerabil în studii, folosind unde pulsate diferite și o gamă variată de frecvențe, fără a mai menționa numărul și durata sesiunilor. În concluzie, TENS standard de frecvență înaltă este posibil mai bună decât placebo (nivel C), deși probabil inferioară tehnicii acupuncture-like sau stimulării electrice de alt tip (nivel B).

Stimularea măduvei spinării

Această tehnică constă în introducerea electrozilor în spațiul epidural posterior al măduvei toracice sau cervicale, ipsilateral cu durerea (dacă este unilaterală) și la un nivel rostro-caudal adecvat pentru a provoca parastezii corespondente topografic, parestezii ce reprezinta condiții premergătoare ale succesului stimulării (dar nu îl garantează). Cateterul sau electrozii cu fir pot fi introduși percutanat sub anestezie locală sau generală; sistemele de electrozi placă („chirurgicali") necesită operație deschisă dar pot fi mai eficienți. Puterea este furnizată printr-un generator de puls implantat (IPG).

Introducerea SCS a urmat teoriei porții de control [7] a „transmiterii durerii", dar SCS nu are o simplă acțiune antinociceptivă. Ea poate modula elementele spontane și evocate ale durerii neuropatice, inclusiv allodinia, are o acțiune antiischemică și cardiacă și periferică, și are și alte efecte autonome, inclusiv normalizarea manifestărilor autonome în sindroamele durerii regionale complexe (CRPS). Contribuțiile relative ale acțiunilor locale segmentale asupra măduvei spinării și efectele asupra circuitelor lungi nu au fost încă elucidate. Se știe că efectul SCS este mediat de fibrele aferente bine mielinizate Aß, ale căror colaterale urcă în coloanele dorsale. În timp ce pierderea senzorială datorată axonopatiei distale sau leziunilor nervului periferic nu este un criteriu de excludere, integritatea coloanelor dorsale este probabil necesară [19].

Selecția pacienților se bazează în principal pe diagnostic. Se știe că SCS poate fi eficientă în mai multe sindroame dureroase ischemice și specific neuropate. Teste adiționale pot fi folositoare pentru a confirma indicațiile SCS, cum ar fi potențialele evocate somatosenzoriale (SEP-uri) [19], în timp ce răspunsul la TENS nu pare a fi un ghid de încredere. Stimularea de probă prin conductoare externalizate este larg folosită: va identifica pacienții care nu tolerează senzația produsă de SCS și pe aceia la care nu poate fi obținută stimularea adecvată. Totuși, această testare nu poate garanta succesul pe termen lung în durerea neuropatică.

Dovezile identificate

Am identificat un număr de analize sistematice și meta-analize [20-22] și câteva analize narative, dar detaliate [23-25]. Majoritatea analizelor sistematice, că și studiile primare, până la ora actuală s-au concentrat pe pacienții cu sindrom postchirurgical (failed back surgery syndrome FBSS) sau cu sindromul durerii regionale complexe (CRPS). În ce privește FBSS există două studii controlate randomizate de clasă II, primul arătând că SCS este mai eficientă decât reintervenția chirurgicală [26] și al doilea că este mai eficientă decât terapia medicală convențională singulară [27,28]. În aceste studii, respondenții (ameliorare a durerii cu > 50%) la SCS au fost 47-48% vs 9-12% la loul comparativ, la 6-24 luni. Din datele extrase din seriile de cazuri, ce cuprind 3307 de pacienți cu FBSS, proporția respondenților a fost de 62%. În CRPS tip I rezultatele și nivelurile de evidență sunt de asemenea bune, cu un singur studiu controlat randomizat de clasă II ce compară

SCS cu îngrijirea convențională [29,30]. În acest studiu, SCS a redus scorul vizual analog cu o medie de 2,6 cm la 6 luni şi 1,7 cm la 5 ani mai mult decât cei din lotul comparativ. În datele extrase din seriile de cazuri (n=561) cu CRPS I şi II, proporția respondenților a fost de 67%. Atât studiile controlate randomizate cât şi cazurile serie au consemnat îmbunătățiri semnificative în capacitatea funcțională şi în calitatea vieții. Dintr-o analiză de siguranță a SCS referitoare la toate indicațiile, efectele nedorite au fost cu precădere disfuncții ale aparatul stimulator: migrarea conductorului (13,2%), ruperea conductorului (9,1%) şi alte probleme minore de hardware [20]. De asemenea complicațiile medicale au fost minore şi niciodată amenințătoare de viață, de obicei fiind rezolvate, că şi problemele hardware, prin înlăturarea dispozitivului. Rata generală de infecție a fost de 3,4%.

Efectul SCS a fost de asemenea studiat în cazul multor altor afecțiuni. Am găsit dovezi pozitive în seriile de cazuri pentru CRPS II, leziuni nervoase periferice, neuropatia diabetică, nevralgia postherpetică, leziunea plexului brahial, amputări (durere la nivelul bontului şi la nivelul membrului fantomă) şi leziuni parțiale ale măduvei spinării, şi dovezi negative în cazul durerii centrale de origine cerebrală, avulsiei rădăcinii nervoase şi secțiunii medulare complete. În orice caz, toate rapoartele sunt de clasă IV, neputând să tragem astfel, nici o concluzie clară. Eficiența şi siguranța rezultatelor SCS sunt detaliate per indicație în Tabelul 2.

Recomandări

Am găsit dovezi de nivel B cu privire la eficiența SCS în FBSS şi CRPS I. Există de asemenea dovezi disponibile pentru CRPS II, leziunile nervoase periferice, neuropatia diabetică, nevralgia postherpetică, leziunile plexului brahial, amputații (durere la nivelul bontului şi durere la nivelul membrului fantomă) şi leziuni parțiale ale măduvei spinării, dar sunt necesare studii comparative de confirmare înainte că SCS să poată fi recomandată fără rezerve în aceste afecțiuni.

Stimularea cerebrală profundă

Stimularea cerebrală profundă în tratamentul durerilor cronice refractare a precedat teoria porții de control în transmisia durerii [31]. Țintele cerebrale profunde folosite actualmente includ talamusul senzorial (ventral posterior) şi substanța cenuşie periventriculară (PVG) contralaterală durerii (dacă durerea este unilaterală), sau bilaterală dacă este indicat. Ambele locații au fost țintele stimulării cerebrale profunde cu scop analgezic timp de trei decenii [32,33]. După o localizare precisă a țintelor folosind rezonanța magnetică nucleară, tomografia stereotactică computerizată şi co-înregistrarea hărții cerebrale (co- registration of brain atlas), un electrod este inserat stereotactic subcortical, sub anestezie locală. Electrozii sunt conectați la un generator de puls implantat subcutanat (IPG), plasat la nivel toracic sau abdominal.

Mecanismele prin care DBS uşurează durerea rămân neclare. Experimentele pe animale au demonstrat că stimularea talamică a atenuat durerea prin dezaferentare, cel mai probabil prin căile descendente talamo-corticofugale. Efectele autonomice ale stimulării substanței cenuşii periventriculare sunt în curs de cercetare, demonstrându-se până acum la oameni o corelație pozitivă între eficacitatea analgezică şi magnitudinea reducerii tensiunii arteriale [34]. Se presupune că stimularea substanței cenuşii periventriculare anterioare produce analgezie non-opioid dependentă (apreciată prin comportamentul de cooperare pasivă) în timp ce stimularea substanței cenuşii periventriculare dorsale produce analgezie opioid-dependentă de tip „luptă sau fugi" şi efecte autonomice asociate. Efectul frecvenței (frecvențele joase de 5-50 Hz fiind analgezice şi frecvențele înalte >70Hz provocând durere) sugerează un model dinamic prin care oscilațiile sincrone modulează percepția durerii.

Ca şi în cazul oricărei tehnici de neurostimulare implantate, ce are că scop ameliorarea durerii, selecția pacienților este o provocare majoră. Stimularea de probă prin conductoare externalizate poate identifica persoanele la care DBS nu este eficientă sau este puțin tolerată [35,36]. Totuşi, stimulările de probă de succes nu au avut rezultate pe termen lung în aproape jumătate din cazuri. Contraindicațiile includ boală psihiatrică, coagulopatie incorectabilă şi ventriculomegalie care împiedică tranziția directă a electrozilor către ținta chirurgicală [37].

Dovezile identificate

Am identificat mai multe analize şi o meta-analiză [37], care concluzionează că DBS este mai eficientă în durerea nociceptivă decât în cea

neuropatică (63% vs 47% rezultate pozitive pe termen lung). La pacienții cu durere neuropatică s-au observat rate moderat mai mari de succes în cazul în care pacienții aveau leziuni periferice (durere la nivelul membrelor fantomă, radiculopatii, plexopatii şi neuropatii) [37]. Am identificat un număr de studii primare, pentru 623 de pacienți şi o rată medie de succes pe termen lung de 46% (Tabel 3). Totuşi, majoritatea studiilor au fost de clasă IV. Dintre acestea, două studii (Tabel 4) țînteau talamusul somatosenzorial sau PAG/PVG, folosind standardele actuale RMN în localizarea țintei şi actualele dispozitive DBS: unul dintre studii, pe 15 pacienți cu durere centrală post-accident vascular cerebral (CPSP- central post-stroke pain), considera DBS de succes (uşurarea durerii cu > 30%) la 67% dintre pacienții urmăriți pe termen lung [36%]; celelalte, pe 21 de pacienți cu durere neuropatică de diferite etiologii, au concluzionat că DBS are eficiență scăzută, cu doar 24% dintre pacienți menționând o ameliorare pe termen lung (dacă au fost dispuşi să folosească DBS timp de 5 ani), nici unul dintre aceşti pacienți neavând CPSP [38]. Alt studiu, comparând eficiența SCS, DBS (țintind talamusul) şi MCS la 45 de pacienți cu CPSP, a raportat succesul DBS în doar 25% dintre cazuri [39]. Celelalte studii erau mai vechi de 10 ani şi aveau obiective variate; rezultatele lor sunt grupate în funcție de indicația clinică în Tabelul 5 şi per țintă de stimulare în Tabelul 6.

Recomandări

Pentru folosirea DBS există puține probe pozitive în ce priveşte durerea neuropatică periferică, incluzând durerea după amputare şi durerea facială (opinia experților necesită studii de confirmare). În CPSP, rezultatele DBS sunt echivoce şi necesită studii comparative.

Stimularea cortexului motor

În ultimii 10 ani, MCS a apărut că un instrument promițător pentru tratamentul pacienților cu durere rezistentă la medicamente. Această tehnică presupune implantarea electrozilor epidurali suprajacent ariei motorii. Electrozii se introduc de obicei printr-o craniotomie frontoparietală (40x50mm) deasupra zonei centrale, sub anestezie generală, sau printr-o simplă zonă circulară de mici dimensiuni, sub anestezie locală. Craniotomia minimizează riscul de hematom epidural şi face mai uşoară folosirea tehnicilor electrofiziologice pentru localizarea sulcusului central, de obicei cu SEP-uri concomitente cu 'neuronavigarea' ghidată prin rezonanță magnetică nucleară. Stimularea corticală intraoperatorie cu evaluare clinică sau cu înregistrări EMG pot ajuta la determinarea poziției electrozilor. Unul sau doi electrozi cvadripolari sunt implantați peste reprezentarea motorie a zonei dureroase, fie paralel fie ortogonal față de șanțul central. Electrodul este conectat la un generator de puls implantat (IPG) subcutan. Parametrii de stimulare sunt optimizați postoperator, menținând intensitatea sub pragul motor, şi stimularea este de obicei setată pe modul ciclic (perioade alternative de on şi off).

Mecanismul de acțiune a MCS rămâne ipotetic. Tsubokawa şi colab. [40] au arătat că MCS atenuează la pisici hiperactivitatea talamică anormală după secționarea tracturilor spinotalamice ghidată tomografic, şi au considerat că un asemenea efect implică activarea retrogadă a cortexului somatosenzorial prin axoni cortico-corticali [41]. Totuşi, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) şi SEP-urile nu au arătat o activare semnificativă a cortexului somatosenzorial în timpul MCS, în timp ce o activare focală puternică s-a observat în talamus, insulă, joncțiunea cingulară-orbitofrontală şi la nivelul trunchiului cerebral [42,43], sugerând că ameliorarea durerii indusă de MCS poate fi legată de (i) activarea descendentă a sistemelor de control al durerii plecând de la cortexul motor la talamus, şi posibil la nucleii motori ai trunchiului cerebral şi de (ii) diminuarea reacțiilor afective la durere prin activarea cortexului cingular anterior, orbitofrontal [43]. Ambele ipoteze au fost susținute recent de studiile pe animale şi pe oameni [44-46]. Faptul că multe regiuni activate prin MCS conțin cantități mari de receptori opioizi sugerează că efectele MCS de lungă durată pot implica de asemenea secreția de opioizi endogeni.

Pacienții eligibili trebuie să fie rezistenți sau intoleranți la principalele medicamente utilizate în durerea neuropatică [1,2]. Anumite studii includ sesiuni preoperatorii de stimulare magnetică transcraniană, metodă ce se presupune că prezice rezultatul MCS (vezi Stimularea repetitivă magnetică transcraniană). Unii dintre candidații la MCS au suferit deja un eşec la alte proceduri neurochirurgicale, cum ar fi radicelectomia (leziune DREZ), cordotomia anterolaterală, chirurgia nervului trigemen sau SCS.

Dovezile identificate

Cercetarea noastră nu a descoperit nici o analiză sistematică sau meta-analiză, dar a găsit un număr relativ mare de studii (majoritatea serii de cazuri) despre CPSP şi durerea facială neuropată. Pentru CPSP am selectat 143 pacienți diferiți din 20 de serii de cazuri: rata medie a succesului a fost de aproximativ 50%. Rezultate puțin mai bune (60% respondenți, bazat pe 60 de pacienți din 8 serii) s-au obținut referitor la durerea facială neuropatică, centrală sau periferică. Majoritatea acestor serii de cazuri au fost de clasă IV. Două studii pot fi incluse în clasa III, pentru că au dispus de un comparator (rezultatele altor tratamente, chirurgicale sau farmaceutice) iar evaluarea rezultatelor şi tratamentului au fost disociate: Katayama et al. [39] au avut o rată de succes de 48% la pacienții cu CPSP iar Nuti et al. [4] o rată de succes de 52% la 31 de pacienți cu durere neuropatică de diferite origini, majoritatea CPSP. Una dintre aceste lucrări a furnizat rezultatele urmăririi pe termen lung până la 4 ani [4]. Despre durerea la nivelul membrelor fantomă, leziunile plexului brahial, leziunile trunchiurilor nervoase, leziunile măduvei spinării sau CRPS, am găsit doar rapoarte de cazuri. Majoritatea evenimentelor adverse nedorite obişnuite s-au referit la anumite nefuncționări ale aparatului stimulator (ex. descărcarea neaşteptată a bateriei). Au fost de asemenea raportate crize epileptice, infecția rănilor, sepsisul, hematomul extradural şi durerea indusă de MCS. Aproximativ 20% dintre pacienți au suferit una sau mai multe complicații, în general de natură benignă. Detaliile cercetării cu rezumatul beneficiilor/reacțiilor adverse se găsesc în Tabelele 7 şi 8.

Recomandări

Există nivel C de evidență (două studii convingătoare de clasă III, 15-20 serii convergente de clasă IV) că MCS este utilă în cazul a 50-60% dintre pacienții cu CPSP şi durere facială neuropată centrală sau periferică, cu risc scăzut de complicații medicale. Dovezile referitoare la alte afecțiuni sunt insuficiente.

Stimularea repetitivă magnetică transcraniană (rTMS)

Folosirea rTMS la pacienții cu durere cronică este menită să producă efecte analgezice prin intermediul unei stimulări corticale noninvazive [47]. Stimularea se produce prin aplicarea pe scalp, deasupra unei regiuni corticale țintă, a unei bobine ce aparține unui stimulator magnetic. O stimulare focală folosind o buclă cu formă de 8 este obligatorie. Intensitatea stimulării se exprimă că procentaj al pragului motor al unui muşchi relaxat din teritoriul dureros. Stimularea se produce imediat sub acest prag motor. Frecvența şi numărul total de pulsuri depind de protocolul fiecărui studiu. O singură sesiune ar trebui să dureze cel puțin 20 de minute şi să includă cel puțin 1000 pulsuri. Sesiunile zilnice pot fi repetate timp de una sau mai multe săptămâni. Nu există durere indusă şi nu este nevoie de anestezie sau de internare în timpul tratamentului. Raționamentul este acelaşi că în cazul MCS implantat. Stimularea se crede că activează anumite fibre care traversează cortexul motor şi se proiectează către structuri implicate în procesarea durerii neuropate (componente emoționale sau senzorial-discriminative). Metoda este neinvazivă şi poate fi aplicată oricărui pacient rezistent la medicamente, cu durere cronică neuropatică, care poate fi eligibil pentru implantarea stimulatorului cortical. Din moment ce efectele clinice sunt mai degrabă modeste şi de scurtă durată după o singură sesiune de stimulare, această metodă nu poate fi considerată o terapie, doar dacă sesiunile sunt repetate mai multe zile sau săptămâni.

Dovezile identificate

Am identificat anumite analize, nici una sistematică şi 14 studii controlate care au folosit stimularea „aparentă" în grupuri intersectate sau paralele, 280 de pacienți cu durere neuropatică definită (CPSP, leziuni ale măduvei spinării, leziuni ale nervului trigemen, plexului brahial sau leziuni ale nervilor membrelor, durere la nivelul membrelor fantomă şi CRPS II). Eficiența, depinde de cele mai multe ori de parametrii de stimulare, mai degrabă decât de variatele condiții ale durerii. Există un consens derivat din două studii randomizate, controlate, la pacienții cu CPSP sau diferite leziuni nervoase periferice, care arată că rTMS a cortexului motor primar, aplicată la frecvență joasă (1 Hz sau mai puțin), este ineficientă (clasa II) 48,49]. Stimulările focale cu rată înaltă (5-20 Hz), de durată lungă (cel puțin 1000 de pulsuri) şi probabil sesiunile repetate, induc ameliorarea durerii (>30%) pentru aproximativ 50% dintre pacienți (clasa II/III) [50-52].

Efectul începe câteva zile mai târziu şi durează puţin, mai puţin de o săptămână după o singură sesiune. Alt aspect important este acela că răspunsul pozitiv la rTMS de frecvenţă înaltă prezice probabil un rezultat pozitiv al MCS epidurală cronică (clasa II) [49].

Nu există suficiente dovezi pentru alte indicaţii sau tehnici, inclusiv stimularea magnetică a cortexului dorsolateral prefrontal sau a cortexului parietal, precum şi stimularea transcraniană directă prin curent. Eficienţa şi siguranţa stimulării magnetice transcraniane sunt detaliate în Tabelele 9 şi 10.

Recomandări

Există dovezi de nivel moderat că rTMS a cortexului motor, folosind o buclă în formă de opt şi frecvenţă înaltă (5-20 Hz) induce o ameliorare semnificativă a durerii în CPSP şi alte dureri neuropatice (nivel B). Totuşi, pentru că efectul este modest şi de scurtă durată, rTMS nu trebuie folosită că tratament singular în durerea cronică neuropatică. Poate fi propusă pentru dureri de scurtă durată sau pentru identificarea candidaţilor potriviţi la implanturile epidurale (MCS). Prin contrast, în aceleaşi condiţii de durere, rTMS de frecvenţă joasă este probabil ineficientă (nivel B).

COMENTARII GENERALE

Majoritatea studiilor privind procedurile de neurostimulare pentru ameliorarea durerii nu au corespuns cerinţelor medicinei bazate pe dovezi, deseori din cauza dificultăţii de a folosi un comparator adecvat pentru aceste stimulări. Recomandări de nivel B au putut fi emise totuşi pentru anumite proceduri în durerea de anumite origini. Fireşte, anumite proceduri neurostimulatoare sunt relativ noi, astfel că dovezile disponibile nu sunt consolidate încă şi ar fi prematur să tragem concluzii negative (Fig 1).

Stimulările periferice s-au folosit foarte puţin în durerea neuropatică. Stimulările acupuncture-like sunt probabil mai eficiente decât TENS de înaltă frecvenţă, dar nu avem dovezi clare. Spre deosebire de alte câteva proceduri de neurostimulare, TENS este extrem de uşor de aplicat şi lipsită de orice fel de risc. De aceea TENS este atât de folosită la pacienţii cu durere acută şi cronică, deşi este posibil că ameliorarea să se datoreze unui efect placebo. Acest lucru poate fi adevărat şi în cazul pacienţilor cu durere neuropatică. SCS beneficiază de studii controlate randomizate de clasă II. Eficienţa să a fost demonstrată până acum în două afecţiuni, care nu sunt „cu certitudine neuropatice": FBSS şi CRPS tip I. Durerea în FBSS este deseori mixtă şi este dificil de delimitat componenta neuropatică, iar CRPS I este încă o durere „presupus neuropatică".

Stimularea măduvei spinării, DBS şi MCS sunt folosite în mod tipic când alte tratamente au eşuat. Acest context trebuie luat în considerare atunci când sunt emise recomandări. Noi am analizat doar dovezile publicate. Mii de stimulatori sunt implantaţi în fiecare an şi numai o mică parte apare în studiile publicate. Lipsa dovezilor nu înseamnă lipsa efectului, iar dovezilor de nivel scăzut (cazurile serie) trebuie să li se acorde o anumită credibilitate. Pentru anumite indicaţii au existat multe descoperiri „pozitive" în cazurile serie, uneori pe perioade lungi de timp. Mai mult, întregul domeniu a fost caracterizat pe larg că fiind foarte dependent de procentul de 50% de ameliorare a durerii că indicator al succesului, după ambele stimulări, test şi definitivă, ceea ce poate distorsiona adevăratul tablou. Altele au găsit că o reducere cu 30% nivelului de durere este un succes clinic [5], şi că factorii post-schimbare a intensităţii durerii sunt de asemenea relevanţi.

Deşi nu este o terapie nouă, DBS s-a schimbat considerabil în ultimii 10 ani, concomitent cu progresele în tehnologia stimulatoarelor şi tehnicilor neuroimagistice, ducând la o eficienţă crescută şi la complicaţii reduse. DBS trebuie implementată în centre cu experienţă, specializate, folosind scale prestabilite de evaluare a rezultatelor iar ulterior aceste rezultate ar trebui publicate. În timp ce eficienţa în CPSP este controversată, DBS apare că fiind mai promiţătoare în durerea la nivelul membrelor fantomă şi în durerea neuropatică trigeminală.

Stimularea cortexului motor este folositoare în CPSP şi în durerea facială centrală sau periferică. În mod interesant, proporţia rezultatelor bune şi excelente creşte considerabil la pacienţii cu durere facială în comparaţie cu alte clase. Motivul nu a fost încă stabilit. Candidaţii pentru MCS au durere neuropatică rezistentă la medicamente şi deseori la alte intervenţii. În vederea dezvoltării potenţiale a acestei metode, este foarte important că studiile de tip dublu-orb placebo-controlate să crească nivelul dovezilor, mai ales pentru că MCS, neperceptă de pacient, permite un placebo perfect.

În ce priveşte TENS, eficiența rTMS pare a creşte odată cu doza: cu cât este mai înaltă frecvența, cu cât cresc durata sesiunii şi numărul sesiunilor, tinde să producă rezultate mai bune. Pentru că efectele clinice sunt mai degrabă modeste şi de scurtă durată, rTMS nu poate fi considerată o metodă terapeutică pe termen lung, doar dacă sesiunile de stimulare sunt repetate pe parcursul mai multor zile sau săptămâni. Actualmente, rTMS poate fi propusă că test terapeutic noninvaziv pre-operator pentru pacienții cu durere cronică rezistentă la medicamente care sunt candidați la MCS implantat cronic chirurgical.

În ce priveşte riscurile (detaliate în Tabele), TENS şi rTMS sunt virtual inofensve. SCS, DBS şi MCS pot avea efecte adverse în proporție mare (până la 20% din cei cu MCS şi 40% din cei cu SCS întâmpină una sau mai multe complicații). Totuşi, majoritatea sunt simple migrări ale conductorului sau descărcări ale bateriei, care nu produc rău fizic şi se pot rezolva de obicei. Adevăratele efecte negative sunt puține, de obicei infectarea rănii (3,4% la cei cu SCS, 7,3% la cei cu DBS şi 2,2% la cei cu MCS) şi sunt cazuri foarte rare – de obicei cazuri singulare – meningită aseptică, parapareză tranzitorie, hematom epidural, crize epileptice şi reacții cutanate, niciuna punând viața în pericol. Cercetarea noastră a descoperit doar un caz de moarte pre-operatorie în urmă cu 20 de ani [53]. Într-adevăr, unul dintre motivele pentru folosirea terapiei de neurostimulare este acela că aplicarea curenților electrici de intensitate joasă nu este asociată cu nici unul dintre efectele secundare provocate de medicamente.

În sfârşit, credem că terapia prin neurostimulare se va dovedi folositoare pentru indicații mai largi decât cele sugerate de cercetarea noastră. Sperăm că studiile viitoare să fie proiectate luând în considerare cerințele medicinei bazate pe dovezi. Deşi este dificil să se găsească un placebo credibil pentru terapia prin neurostimulare, cercetătorii pot compara procedurile cu alte tipuri de tratamente. Mai mult, recomandăm investigatorilor să acorde atenție definițiilor de diagnostic, criteriilor de includere, evaluării „în orb" a rezultatelor şi impactului asupra variabilelor legate de pacient cum ar fi calitatea vieții şi activitățile zilnice.

DECLARAȚIA CONFLICTELOR DE INTERESE

RST are un contract de consultanță cu Medtronic, în calitate de expert în Politica Îngrijirilor Medicale şi Designul Testelor Clinice. PH, LGL, JPL şi BS au primit onorariu din partea Medtronic pentru conferințe sau comitete de consultanță. Ceilalți autori nu au nimic de declarat.

Tabelul 1. Sumar privind eficiența şi siguranța stimulărilor periferice (TENS, PNS, NRS)

Tehnica/ afecțiunea	Dovezi disponibile	Nr. pacienți	Sumar privind eficientă	Sumar privind efectele adverse	Comparator	Orb	Random	Clasa EFNS	Comentarii
TENS/ durere cronică	O metaanaliză [10] ce analizează 38 RCTs, doar două privitoare la durerea neuropatică: Thorsteinsson 1977 şi Rutgers 1988 16,[17]	–	Nu există dovezi; dar este clar că efectul creşte cu doza (durata sesiunii x frecvența sesiunilor x durata totală)	Practic fără efecte adverse	Variate	Da	Da	I	
ENS/NeP neuropatie diabetică dureroasă	Reichstein 2005 [11]	25	TENS comparată cu stimularea musculară HF: 25% succes cu TENS şi 69% cu HF	Practic fără efecte adverse	Stimularea musculară cu frecvență înaltă	Da	Da	II	Reichstein 11] nu are placebo, TENS este de departe mai ineficienta decât stimularea musculara HF
Neuropatie diabetică	Forst 2004 [14]	19	LF TENS a redus VAS cu 23%, diferența semnificativă față de placebo	Practic fără efecte adverse	Placebo	Da	Da	III	

Tehnica/ afecțiunea	Dovezi disponibile	Nr. pacienți	Sumar privind eficientă	Sumar privind efectele adverse	Comparator	Orb	Random	Clasa EFNS	Comentarii
Neuropatie diabetică dureroasă	Hamza 2000 [13]	50	PENS dureroasă a redus VAS cu 60%, diferen'a semnificativă față de stimularea simulată, și a îmbunătățit QoL	Practic fără efecte adverse	Stimularea simulată		Da	III	Crossover cu un comparator inadecvat (ace fără curent)
Neuropatie diabetică	Kumar 1997 [12]	35	LF TENS cu stimulare bifazică exponențial descrescătoare a fost semnificativ mai eficientă decât stimularea simulata în reducerea simptomelor neuropatiei	Practic fără efecte adverse	Stimularea simulată		Da	III	Stimulare simulată inadecvată și raportarea ameliorarii tuturor simptomelor
Neuropatie traumatică	Cheing 2005 [15]	19	Semnificativ mai bine decât placebo	Practic fără efecte adverse	Placebo	Da	Da	II	
Radiculopatie	Bloodworth 2004 18]	11	TENS aleator și TENS în regiunea cervicala posterioara au fost semnificativ mai bune decât placebo, cu R-TENS mai buna decât TENS	Practic fără efecte adverse	Placebo și TENS random	Da	Da	III	Putini pacienți și crossover
Durere de etiologie mixtă	CT Tulgar 1991 (control intern)	8	La doi nu s-a obținut o ameliorare suficientă a durerii; La unul s-a obținut ameliorarea de durată a durerii; la trei a fost superioară TENS cu „salve", la unul TENS modulată cu frecvență înaltă, la unul TENS modulată cu frecvență joasă	Practic fără efecte adverse	Patru moduri de stimulare TENS	Da	Nu	IV	Puțini pacienți care au ales modul de stimulare TENS preferat
PHN	RCT Rutgers 1988 [17]	câțiva		Practic fără efecte adverse	Acupunctura	Vezi Mc Quay et al. 1997 [10]			
Neuropatie periferică	RCT Thorsteinsson 1977 [16]	24	Semnificativ mai bine decât placebo	Practic fără efecte adverse	Placebo	Da	Da	III	
PNS/ NeP CRPS II Periferic (n) Post traumatic Mixt (variat) Mixt (variat) Radiculopatie periferică (n), amputatie Total	Fără meta-analize, fără RCTs Buschmann 1999 Nashold 1982 Law 1980 Picaza 1977 Campbell 1976 Picaza 1975	 52 35 22 37 33 23 202	 De succes la 47 De succes la 15 De succes la 13 De succes la 18 De succes la 8 De succes la 20 De succes la 121 (60%)	Uneori necesitatea reoperării	Fără	Nu	Nu	IV – fără suficiente dovezi pentru orice recomandare	Documente foarte puține și foarte vechi, se pare că această tehnică nu devine populară

Tehnica/ afecțiunea	Dovezi disponibile	Nr. pacienți	Sumar privind eficientă	Sumar privind efectele adverse	Comparator	Orb	Random	Clasa EFNS	Comentarii
NRS/ NeP Durere neuropatică pelvină Cistită interstițială	Fără meta-analize, fără RCTs CT Everaert 2001 Whitmore 2003, fără control	 36 33	 De succes la 16 Îmbunătățire semnificativă	Uneori necesitatea reoperării	Fără	Nu	Nu	IV – fără suficiente dovezi pentru orice recomandare	
TENS, stimulare electrică nervoasă transcutanată; LF TENS, TENS cu intensitate înaltă şi frecvență joasă, aşa numita acupuncture-like; PNS, stimulare nervoasă periferică cu electrozi implantati; NRS, stimularea rădăcinii nervoase cu electrozi implantați; QoL, calitatea vieții; CT, studiu controlat; HF, frecvență înaltă; PENS, stimulare electrică nervoasă percutanata, VAS – scală vizuală analogă.									

Tabelul 2. Sumar privind eficiența şi siguranța stimulării măduvei spinării (SCS)

Indicația	Volumul dovezilor nr de studii (nr. de pacienți)	Clasa EFNS	Sumar privind eficacitatea	Sumar privind efectele adverse	Grad EFNS	Comentarii
FBSS	*Analiza sistematică şi meta-analiza* Taylor et al. 2005 [21] şi Cameron 2004 [20] RCT (60)] (SCS vs. reoperare) 1 studiu de cohorta (44)] 72 serii de cazuri (2956)] *Noi studii primare* 1 RCT (100)] (SCS vs. CMM) "PROCESS" Kumar et al. (2005, 2007) [27,28] 6 serii de cazuri (361)] Kumar et al. 2006; North et al. 2005i&ii [26]; Spincemaille et al. 2005; Van Buyten et al, 2003; May et al. 2002	II	**RCTs** *Ameliorarea durerii > 50%:* SCS 9/24 (37,5%) vs. reop. 3/26 (11,5%) (P=0,475) la 2 ani SCS 24/48 (48%) vs. CMM 4/52 (9%) P<0,0001 la 6 luni *Utilizarea opioidelor:* SCS 3/23 vs. reop. 11/16 (P=0,0005) la 2 ani SCS 25/48 (50%) vs. CMM 31/52 (70%) (P=0,058) la 6 luni **Serii de cazuri** *Ameliorarea durerii > 50%:* 62% (95% CI: 56-72) *Dizabilitate* Analiza rezultatelor cumulate din două serii de cazuri arată îmbunătățirea ODI după SCS, la o urmărire medie de 6 luni *Calitatea vieții* Analiza rezultatelor cumulate din două serii de cazuri arată o îmbunătățire semnificativă a SIP după SCS, la o urmărire medie de 6 luni	*Cele mai comune complicații au fost:* Migrarea electrozilor 361/2753 (13,2%) Infectia 100/2972 (3,4%) Ruperea firelor 250/2753 (9,1%) Defect hardware 80/2753 (2,9%) Terminarea bateriei 35/2107 (1,6%) Stimulare nedorită 65/2753 (2,4%) „Majoritatea complicațiilor nu au fost amenințătoare de viață şi s-au rezolvat de obicei prin îndepărtarea dispozitivului". În ansamblu, 43% dintre pacienți au prezentat una sau mai multe complicații	B	PROCESS study: Protocolul studiului publicat [27] Prima prezentare orală la EFIC Istanbul, sept 2006 Rezultatele finale publicate [28]
Failed neck surgery syndrome	Nu au fost găsite dovezi			Ca şi FBSS		
CRPS	**Analiza sistematică/ meta-analiza** Taylor et al. 2006 şi Cameron 2004 [20,21] 1 RCT (54)] – CRPS tip I În ansamblu 25 de serii de cazuri (500)] (12 serii de cazuri pentru tipul I, 8 serii de cazuri pentru tipul II, 5 serii de cazuri pentru tipul I şi II) **Noi studii primare** Urmărirea pe 5 ani în RCT Kembler et al. 2006 [30] 2 serii de cazuri (61)] Kumar et. Al. 2006; Harke et al. 2005	Tipul I: II Tipul II: IV	**RCT** (la 6 luni, la 12 luni şi la 5 ani) *Schimbarea durerii conform VAS:* SCS+terapie fizicală – 2,4 (SD 2,5) vs. terapie fizicală: 0,2 (1,6) P<0,0001 la 6 luni *Calitatea vieții:* (EQ-5D)L – 2,7 (SD 2,8) vs 0,4 (1,8) P<0,001 la 6 luni **Serii de cazuri:** *Ameliorarea durerii ≥ 50*: 67% (95% CI: 51-74) *Dizabilitate*: 3/3 studii au arătat o îmbunătățire semnificativă a capacității funcționale după SCS *Calitatea vieții*: 2/2 studii au arătat o îmbunătățire semnificativă a HRQoL după SCS Câteva dovezi că gradul de ameliorare a durerii la pacienții cu CRPS tip II > la cei cu CRPS tip I	Ca şi FBSS În ansamblu, 33% dintre pacienți au prezentat una sau mai multe complicații	CRPS tip I: B CRPS tip II: D	

Indicația	Volumul dovezilor nr de studii (nr. de pacienți)	Clasa EFNS	Sumar privind eficacitatea	Sumar privind efectele adverse	Grad EFNS	Comentarii
Leziuni nervoase periferice	O serie de cazuri retrospectiva din două centre [n=152] Lazorthes et al. 1995	IV	85% bine şi excelent la ≥ 2 ani	Fără rezultate individualizate. Parapareza temporară la 1/692 (toate seriile)	D	Evaluare NRS, a durerii, activității şi consumului de analgezice
Neuropatie diabetică	O serie prospectivă de cazuri [n=8] Tesfaye et al. 1996; Daousi et al. 2004 O serie de cazuri mixte restrospectivă [n=14] Kumar et al. 2006	IV IV	*Ameliorarea durerii* >50% ameliorare a durerii la 6/8 la 14 luni (6/7: un pacient a murit la 2 luni) >50% ameliorare la 5/6 la 3 ani (durere permanentă şi exacerbări) >50% ameliorare la 4/4 la 7 ani (exacerbări) *Toleranta la efort* Crescuta cu 150% la 6/6 *Ameliorarea durerii* >50% ameliorare la 12/14 „pe termen lung"	Migrarea firelor la 2/8 Infecții superficiale la 2/8 Reacții cutanate la 1/8	D	VAS + McGill prospective Evaluare separate a elementelor durerii Păstrarea fibrelor lungi (simt vibrator şi mioartrokineti) a fost esențială Cinci obiective ale studiului Existența unui al treilea evaluator Urmărire pe termen lung neclară
Alte neuropatii periferice	O serie mixtă de cazuri retrospectivă [n=23] Kim et al. 2001	IV	*Ameliorarea durerii* >50% ameliorare la 10/23 (43,5%) la un an	Nu au fost raportate separat	D	
Nevralgie post-herpetic[	Patru serii de cazuri retrospective (3 mixte) 10;28;8;4 (50)] Kumar et al. 2006 Harke et al. 2002 Meglio et al. 1989 Sanchez-Ledesma et al. 1989	IV	*Ameliorarea durerii* Semnificativă pe termen lung la 38/50 (rezultate cumulate) Medicație întreruptă la 21/31 Opiozi întrerupți la 18/19	Ruperea firelor la unul Receptor defect la unul Fire înlocuite la trei pentru a îmbunătăți acoperirea	D	Succesul variază între serii din cauza raportării separate a rezultatelor
Nevralgie intercostală	Nu au fost găsite dovezi referitoare la acest diagnostic					
Avulsia/ Leziunea plexului brahial	Două serii retrospective de cazuri (2 mixte) 8; 8 (16)] Simpson et al. 2003 Hood; Siegfried 1984	IV	*Ameliorarea durerii* Ameliorare semnificativă la 8/16	Absențe sau neraportate separat	D	Diferite metode de clasificare Dovada avulsiei complete a unor rădăcini nervoase specifice relevante nu a existat întotdeauna
Durere post amputație (la nivelul membrului fantomă sau bontului)	Trei serii retrospective de cazuri 25; 9; 61 (95)] Lazorthes et al. 1995; Simpson 1991 Krainick + Thoden 1989; Krainick et al. 1975	IV	*Durere fantomă* Ameliorare semnificativă la 7/14 *Durere la nivelul bontului* Ameliorare semnificativă la 5/9 *Durere mixtă – nespecificat dacă la nivelul bontului sau fantomă* *Seria Krainick's* 56% din 61 a u avut o ameliorare > 50% (precoce), scăzând la 43% (tardiv)- corelat cu reducerea dozelor de medicație *Lazorthes:* 60% din 25 bine sau excelent pe termen lung (≥ 2 ani)	Infecție 1,6% Revizuiri chirurgicale 31%	D	Durerea fantomă şi durerea la nivelul bontului nu au fost întotdeauna diferențiate
Durere facială (trigeminopatică) Durere centrală de origine spinală	Dovezi insuficiente Cinci serii retrospective de cazuri (4 mixte) 19; 11; 101; 9; 35 (175)] Kumar et al. 2006; Barolat et al. 1998; Lazorthes et al. 1995; Cioni et al. 1995; Meglio et al. 1989; Tasker et al. 1992	IV	*Ameliorarea durerii* *a) leziune spinală:* în ansamblu ameliorare a durerii pe termen incompletă: 11/33 ameliorare semnificativă completă: 0/11 ameliorare semnificativă *b) MS:* ameliorarea durerii pe termen lung la cinci măsuratori ale rezultatelor la 15/19 (Kumar) funcția intestinală/sfincteriană ameliorată la 16/28 îmbunătățirea mersului la 15/19 (fără detalii) *c) mixta incl traume chirurgie oncologică, viral etc:* 34% bine/	Nementionate/ nu au fost raportate separat în patru studii Meningita aseptică 1/9 Infecții superficiale 1/9 Dislocarea electrozilor 1/9	D	Detalii despre gradul leziunii nespecificate întotdeauna Succes mai mare în leziuni clinic incomplete Succesul se corelează cu tulburările de sensibilitate: cu cât afectarea sensibilității a fost mai mică cu atât au fost mai bune rezultatele

Indicația	Volumul dovezilor nr de studii (nr. de pacienți)	Clasa EFNS	Sumar privind eficacitatea	Sumar privind efectele adverse	Grad EFNS	Comentarii
			excelent la ≥2 ani (Lazorthes; n=101). Ameliorarea durerii, administrarea de analgetice și activitate			
Durere centrală de origine cerebrală	Două serii de cazuri retrospective (1 mixta) 45; 10 (55)] Katayama et al. 2001; Simpson 1991 39]	IV	*Ameliorarea durerii* Semnificativa la 6/55 > 60% reducere a VAS la 3/45	Nemenționate/ nu au fost raportate separat	D	
CMM, management medical convențional; ODI, Oswestry Disability Index; SIP, profil al impactului bolii; VAS, scala vizuală analoagă; HRQoL, calitatea vieții raportată la sănătate; NRS, scala de evaluare numerică; MS, scleroza multiplă.						

Tabelul 3. Sumarul studiilor referitoare la stimularea cerebrală profundă

Studiul	Tipul studiului Serii de cazuri prospective	Nr. de pacienți la care s-a facut implantarea	Nr. la care s-a dovedit eficiența pe termen lung (%)	Urmărire Timp (luni); Interval (medie)	Clasa EFNS
Richardson & Akil (1977) [33]		30	18 (60)	1-46	IV
Plotkin (1980)		10	40	36	IV
Shulman et al. (1982)		24	11 (46)	(>24)	IV
Young et al. (1985)		48	35 (73)	2-60 (20)	IV
Hasobuchi (1986)		122	94 (77)	24-168	IV
Levy et al. (1987) [53]		141	42 (12)	24-168 (80)	IV
Siegfried (1987)		89	38 (43)	<24	IV
Gybels et al. (1993)		36	11 (31)	48	IV
Kumar et al. (1997) [12]		68	42 (62)	6-180 (78)	IV
Katayama et al. (2001) [39]		45	11 (25)	N/A	III
Hamani et al. (2006) [38]		21	5 (24)	2-108 (24)	IV
Owen et al. (2006) [35]		34	12 (35)	1-44 (19)	IV

Tabelul 4. Sumar al eficienței și siguranței stimularii cerebrale profunde în funcție de indicație, conform celor mai recente și aplicabile studii

Indicație	Volumul dovezilor: nr. de studii (nr. de pacienți)	Clasa EFNS	Sumar al eficienței (%)	Sumar al siguranței
Durere post-amputatie (fantoma și la nivelul bontului)	2 (5;1)	IV	100; 100	Nu sunt indicate complicații specifice: patru infecții la nivelul inciziei, două rupturi ale firelor, o criză epileptică intraoperator, o eroziune la nivelul găurii de trepan
Post – AVC	2 (16;8)	IV	69; 0	
Durere faciala (trigeminopatica)	2 (4;4)	IV	100; 25	
Cefalalgie, fără a include durerea trigeminopatică	2 (3;1)	IV	100; N/A	
Durere centrală de origine spinală	2 (2;4)	IV	0; 25	
Durerea dat. sclerozei multiple	1 (2)	IV	50	
Altele și traume	2 (4;1)	IV	75; 100	
Pentru evaluarea durerii s-a folosit cel puțin o VAS (scala vizuală analoagă); MPQ (Chestionarul McGill referitor la durere); N1T (N al unui studiu); HRQoL, calitatea vieții referitoare la sănătate; NRS, scala de evaluare numerică; Sunt prezentate aici doar rezultatele pe o VAS ce arată o îmbunătățire peste 50%.				

Tabelul 5. Sumar al eficienței şi siguranței stimulării cerebrale profunde în funcție de indicație, conform altor studii mai vechi (după Bittar et al. 2005) [37]

Indicație	Volumul dovezilor (nr. de pacienti)	Succesul stimulării inițiale	Succesul stimulării cronice	Procentul succesului pe termen lung
Durere post amputatie (fantoma, la nivelul bontului)	9	7	4	44
Durere post AVC	45	24	14	31
FBSS	59	54	46	78
Leziuni ale nervilor periferici	44	36	31	70
Nevralgie post-herpetica	11	6	4	36
Nevralgie intercostala	4	3	1	25
Avulsia/Leziunea plexului brahial	12	9	6	50
Durerea din neoplazii	23	19	15	65
Durerea faciala (trigeminopatica)	32	21	12	38
Durere centrala de origine spinala	47	28	20	43
Altele	35	28	22	63

Tabelul 6. Sumar al eficienței şi țintelor anatomice, conform altor studii mai vechi *(după Bitter et al. 2005) [5]*

Localizarea anatomică a DBS	Volumul dovezilor (nr. de pacienți)	Numărul succeselor pe termen lung	Procentul de succes
PVG	148	117	79
PVG şi ST sau IC	55	48	87
ST	100	58	58
ST sau IC	16	6	38
PVG, substanță cenuşie periventriculară; ST, talamusul senzitiv; IC, capsula internă.			

Tabelul 7. Sumar al eficienței şi siguranței MCS în CPSP

Indicație	Volumul dovezilor nr de studii (nr. de pacienți)	Clasa EFNS	Sumar al eficienței	Sumar al efectelor adverse	Comentarii
CPSP	*Analize sistematice sau meta-analize* nici una *Studii primare (1991-2006)* Nici un RCT 20 de serii de cazuri, cu multe suprapuneri (143 de pacienți ce nu se suprapun)] Rasche et al. 2006, Nuti et al. 2005 4] (+ Mertens et al. 1999 + G-Larrea et al. 1999) 43] Saitoh et al. 2003 (+ Saitoh et al. 2001) Fukaya et al. 2003	Toate de clasa IV (doar dacă nu este indicat altfel) III	*Serii de cazuri (8-45 cazuri)* Ameliorarea satisfăcătoare a durerii (≥ 50%) raportată la 0-100% din cazuri (toate seriile) *În seriile de cazuri cu n > de 20 de cazuri* ameliorarea satisfăcătoare a durerii la 48-52% dintre pacienți	Cele mai multe, complicații comune: 26% (terminarea bateriei, crize epileptice, infecții la nivelul inciziei şi sepsis) Durere indusă de MCS Durere fantomă Hematom extradural Crize epileptice Disfuncții hardware	Multe duplicări de pacienți şi reintervenții, ceea ce face dificil de calculat nr. total de cazuri. Rapoartele cu date duplicate au fost cumulate. Eficiența datorată răspunsului preoperator la medicamente? (Yamamoto 1997, n=28) Eficiența referitoare la tlburările de

Indicație	Volumul dovezilor nr de studii (nr. de pacienți)	Clasa EFNS	Sumar al eficienței	Sumar al efectelor adverse	Comentarii
	+ Katayama et al. 2001 39] +Katayama et al. 1998 + Yamamoto et al. 1997 Nguyen et al. 2000 +Nguyen et al. 2000 +Nguyen et al. 1999 +Nguyen et al. 1997 Nandi et al. 2002 Carroll et al. 2000 Fujii et al. 1997 Katayama et al. 1994 Tsubokawa et al. 1993 +Tsubokawa et al. 1991 Drouot et al. 2002	III		În ansamblu, 20% dintre pacienți au prezentat una sau mai multe complicații, în general de natura benignă	sensibilitate? (Druot 2002, n=11) Eficiența referitoare la simptomele motorii? (Katayama 1998, n=31)
CPSP, durere centrală post AVC; MCS, stimularea cortexului motor.					

Tabelul 8. Sumar al eficienței și siguranței stimulării cortexului motor în durerea facială

Indicație	Volumul dovezilor nr. de studii (nr. de pacienți)	Clasa EFNS	Sumar al eficienței	Sumar al efectelor adverse	Comentarii
Durere facială	*Analize sistematice și meta-analize*: Niciuna *Studii primare* (1991-2006) Nici un RCT *Serii de cazuri* (60 pac) Rasche et al. 2006 (3/50) Brown Ptiliss 2005 (10/60) Nuti et al. 2005 4] (5/60) Drouot et al. 2002 (15) Nguyen et al. 2000a (12/83) + Nguyen et al. 2000b +Nguyen et al. 1999 +Nguyen et al. 1997 (7/100) Ebel et al. 1996 (7/43) Katayama et al. 1994 (3/66) Meyersonl 1993 (5/100)	Toate de clasa IV	*Serii de cazuri* Ameliorarea satisfăcătoare a durerii (≥50%) raportata la 43-100% dintre cazuri (toate seriile) Toate seriile cu cu n < 20 de cazuri Procentul mediu al pacienților cu ameliorare satisfăcătoare a durerii: 66%	Cele mai multe, complicații comune: 26% (terminarea bateriei, crize epileptice, infecții la nivelul inciziei, sepsis) Durere indusă de MCS Hematom extradural Crize epileptice Disfunctii hardware În ansamblu, 20% dintre pacienți au prezentat una sau mai multe complicații, în general de natură benignă.	Multe duplicări de pacienți și reintervenții, ceea ce face dificil de calculat nr total de cazuri. Rapoartele cu date duplicate au fost cumulate. Serii mici dar uneori urmărire de lungă durată: 72 m
MCS, stimularea cortexului motor					

Tabelul 9. Sumar al eficienței și siguranței rTMS, stimularea cortexului motor primar, 1Hz sau mai puțin

Indicație	Volumul dovezilor nr. de studii (nr. de pacienți)	Clasa EFNS	Sumar al eficienței	Sumar al efectelor adverse	Grad EFNS	Comentarii
AVC (n=32), Leziuni ale măduvei spinării (n=4), Leziunea nervului trigemen (n=1), Leziunea plexului brahial sau a unui nerv al membrelor (n=8), Durere la nivelul membrului fantoma (n=14)	Noi studii primare Trei studii „sham-controlled" Toate negative (59 p.) Lefaucheur et al. 2001a Andre-Obadia et al. 2006 Irlbacher et al. 2006	 II II III	Fără eficiență *Ameliorarea durerii ≥ 30%*: 5% (ameliorare medie a durerii: 4%)	Nu au fost raportate complicații	B	Fără efect semnificativ comparativ cu stimularea simulată

Tabelul 10. Sumar al eficienței și siguranței rTMS, stimularea cortexului motor primar, 5Hz sau mai mult

Indicație	Volumul dovezilor nr de studii (nr de pacienți)	Clasa EFNS	Sumar al eficienței	Sumar al efectelor adverse	Grad EFNS	Comentarii
AVC (n=98), Leziuni ale măduvei spinării (n=24), Leziuni ale nervului trigemen (n=60), Leziunea plexului brahial sau a unui nerv al membrelor (n=36), CRPS (n=10)	Studii primare noi 11 studii „sham-controlled" (281 p.) Studii pozitive (228 p.) Lefaucheur et al. 2001a Lefaucheur et al. 2001b Lefaucheur et al. 2004a Pleger et al. 2004 Khedr et al. 2005 Hirayama et al. 2006 Lefaucheur et al. 2006a Lefaucheur et al. 2006b	 II II II II III II II II	Ameliorarea durerii ≥ 30%: 46% (ameliorare medie a durerii: 26%) 104 respondenți/ 206 pacienți. Eficiența în funcție de indicație: idem ptr AVC vs. leziune a nerv trigemen (Lefaucheur et al. 2004; Khedr et al. 2005) sau leziune a plexului brahial (Lefaucheur et al. 2004); superioară ptr AVC talamic vs. AVC de trunchi cerebral (Lefaucheur et al. 2004); rezultate mai slabe pentru leziuni ale măduvei spinării (Lefaucheur et al. 2004) CRPS: fără diferența semnificativă față de celelalte cauze (Pleger et al. 2004)	Nu au fost raportate complicații	B	Nici un efect semnificativ comparativ cu stimularea simulată în cazul dispozitivului circular (Rollnik et al. 2002) sau 5Hz-rTMS (Irlbacher et al. 2006) și < 1000 de pulsuri per sesiune (Rollnik et al. 2002; Irlbacher et al. 2006) Ameliorare superioară a durerii în cazul sesiunilor repetate (Khedr et al. 2005) sau stimulării ariilor corticale adiacente (Lefaucheur et al. 2006b) Durata ameliorării durerii: < o săpt. după o singură sesiune; aproximativ două săptămâni după o săptămână de stimulare

Indicație	Volumul dovezilor nr de studii (nr de pacienți)	Clasa EFNS	Sumar al eficienței	Sumar al efectelor adverse	Grad EFNS	Comentarii
AVC (n=20), Leziuni ale maduvei spinarii (n=6), Leziuni ale nervului trigemen (n=1), Leziunea plexului brahial sau a unui nerv al membrelor (n=8), Durere la nivelul membrului fantomă (n=15) CRPS (n=2), non-neuropatică (n=1)	Studii negative (53 p.): Rollnik et al. 2002 Andre Obadia et al. 2006 Irlbacher et al. 2006	III II III				
rTMS, stimulare magnetica transcraniană repetitivă; CRPS, sindromul durerii regionale complexe.						

MATERIALE SUPLIMENTARE

Următoarele materiale suplimentare sunt disponibile pentru acest articol:

Anexa 1 – Strategii de cercetare pentru SCS

Anexa 2 – Lista completă a studiilor

Acest material este disponibil că parte a articolului online la:

http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2007.01916.x

(Acest link vă va duce la extrasul articolului).

Notă: Blackwell Publishing nu este responsabil pentru conținutul sau funcționalitatea niciunui material suplimentar al autorilor. Orice probleme (altele decât material lipsă) trebuie adresate autorului corespunzător al articolului.

BIBLIOGRAFIE

1. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005; 118: 289–305.
2. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006; 13: 1153–1169.
3. Cruccu G, Anand P, Attal N, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. European Journal of Neurology 2004; 11: 153–162.
4. Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, et al. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome andpredictors of efficacy. Pain 2005; 118: 43–52.
5. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of change în chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001; 94:149–158.
6. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee.Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
7. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory.Science (NY) 1965; 150: 971–979.
8. Fukazawa Y, Maeda T, Hamabe W, et al. Activation of spinal anti-analgesic system following electroacupuncture stimulation în rats. Journal of Pharmacological Science 2005; 99: 408–414.
9. Zhang GG, Yu C, Lee W, et al. Involvement of peripheral opioid mechanisms în electroacupuncture analgesia. Explore (NY) 2005; 1: 365–371.
10. McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, et al. Systematic review of outpatient services for chronic pain control. Health Technology Assessment 1997; 1: 1–135.
11. Reichstein L, Labrenz S, Ziegler D, et al. Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by highfrequency external muscle stimulation. Diabetologia 2005; 48: 824–828.
12. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation.Diabetes Care 1997; 20: 1702–1705.
13. Hamza MA, White PF, Craig WF, et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. Diabetes Care 2000; 23: 365–370.

14. Forst T, Nguyen M, Forst S, et al. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new salutaris device. Diabetes, Nutrition and Metabolism 2004; 17: 163–168.
15. Cheing GL, Luk ML. Transcutaneous electrical nerve stimulation for neuropathic pain. The Journal of Hand Surgery 2005; 30: 50–55.
16. Thorsteinsson G, Stonnington HH, Stillwell GK, et al.Transcutaneous electrical stimulation: a double-blind trial of its efficacy for pain. Archives of Physical Medcine and Rehabilitation 1977; 58: 8–13.
17. Rutgers MJ, Van Romunde LKJ, Osman PO. A small randomized comparative trial of acupuncture versus transcutaneous electrical neurostimulation în postherpetic neuralgia. Pain Clinic 1988; 2: 87–89.
18. Bloodworth DM, Nguyen BN, Garver W, et al. Comparison of stochastic vs. conventional transcutaneous electrical stimulation for pain modulation în patients with electromyographically documented radiculopathy. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2004; 83: 584–591.
19. Sindou MP, Mertens P, Bendavid U, et al. Predictive value of somatosensory evoked potentials for long-lasting pain relief after spinal cord stimulation: practical use for patient selection. Neurosurgery 2003; 52: 1374–1383.
20. Cameron T. Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review. Journal of Neurosurgery 2004; 100(3 Suppl. Spine): 254–267.
21. Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of spinal cord stimulation în the management of failed back surgery syndrome. Spine 2005; 30: 152–160.
22. Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost effectiveness literature and assessment of prognostic factors. European Journal of Pain 2006; 10: 91–101.
23. Simpson BA. Spinal cord stimulation. Pain Reviews 1994; 1: 199–230.
24. Simpson BA. Spinal cord and brain stimulation. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of Pain, 4th edn. London: Churchill Livingstone, 1999: 1253–1381.
25. Simpson BA, Meyerson BA, Linderoth B. Spinal cord and brain stimulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M, eds.Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th edn. Elsevier Churchill Livingstone, 2006: 563–582.
26. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, et al. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. Neurosurgery 2005; 56: 98–106.
27. Kumar K, North R, Taylor R, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management: a prospective, randomised, controlled, multicentre study of patients with failed back surgery syndrome (PROCESS study). Neuromodulation 2005; 8: 213–218.
28. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial în patients with failed back surgery syndrome. Pain 2007; accepted for publication.
29. Kemler MA, Barendse GAM, Van Kleef M, et al. Spinal cord stimulation în patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. The New England Journal of Medicine 2000; 343: 618–624.
30. Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, et al. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy –five-year follow-up. The New England Journal of Medicine 2006; 354: 2394–2396.
31. Heath RG, Mickle WA. Evaluation of seven years'experience with depth electrode studies în human patients. In: Ramey ER, O'Doherty DS, eds. Electrical Studies on the Unanesthetized Brain. New York: Paul B. Hoeber, 1960: 214–247.
32. Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B. Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. Archives of Neurology 1973; 29: 158–161.
33. Richardson DE, Akil H. Long term results of periventricular gray self-stimulation. Neurosurgery 1977; 1: 199–202.
34. Green AL, Wang S, Owen SL, et al. Stimulating the human midbrain to reveal the link between pain and blood pressure. Pain 2006; 124: 349–359.
35. Owen SL, Green AL, Nandi D, et al. Deep brain stimulation for neuropathic pain. Neuromodulation 2006; 9: 100–106.
36. Owen SL, Green AL, Stein JF, et al. Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. Pain 2006; 120: 202–206.
37. Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, et al. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. Journal of Clinical Neuroscience 2005; 12: 515–519.
38. Hamani C, Schwalb JM, Rezai AR. Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and the incidence of insertional effect. Pain 2006; 125: 188–196.

39. Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, et al. Motor cortex stimulation for post-stroke pain: comparison of spinal cord and thalamic stimulation. Stereotactic Functional Neurosurgery 2001; 77: 183–186.
40. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. Pacing and Clinical Electrophysiology 1991; 14: 131–134.
41. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation în patients with thalamic pain. Journal of Neurosurgery 1993; 78: 393–401.
42. Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, et al. Electrical stimulation of precentral cortical area în the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. Pain 1995; 62: 275–286.
43. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. Pain 1999; 83: 259–273.
44. Rusina R, Vaculin S, Yamamotova A, et al. The effect of motor cortex stimulation în deafferentated rats. Neuro Endocrinology Letters 2005; 26: 283–288.
45. Senapati AK, Huntington PJ, Peng YB. Spinal dorsal horn neuron response to mechanical stimuli is decreased by electrical stimulation of the primary motor cortex. Brain Research 2005; 1036: 173–179.
46. Peyron R, Faillenot I, Mertens P, et al. Motor cortex stimulation în neuropathic pain. Correlations between analgesiceffect and hemodynamic changes în the brain. A PET study. Neuroimage 2007; 34: 310–321.
47. Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) în chronic neuropathic pain. Neurophysiologie Clinique 2006; 36: 117–124.
48. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, et al. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. Neuroreport 2001; 12: 2963–2965.
49. Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Doubleblind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. Clinical Neurophysiology 2006; 117: 1536–1544.
50. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation în central and peripheral neuropathic pain. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2005; 76: 833–838.
51. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. Neurophysiologie Clinique 2001; 31: 247–252.
52. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2004; 75: 612–616.
53. Levy RM, Lamb S, Adams JE. Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: long term follow-up and review of the literature. Neurosurgery 1987; 21: 885–893.

Ghidul EFNS de tratament farmacologic în durerea neuropatică

N. Attal[a,b], G. Cruccu[a,c], M. Haanpää[a,d], P. Hansson[a,e], T.S. Jensen[a,f], T. Nurmikko[g], C. Sampaio[h], S. Sindrup[i] and P. Wiffen[j]

[a]EFNS Panel Neuropathic Pain; [b]INSERM U-792, Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP and Université Versailles-Saint-Quentin, Boulogne-Billancourt, France; [c]Department of Neurological Sciences, La Sapienza University, Rome, Italy; [d]Departments of Anaesthesiology and Neurosurgery, Pain Clinic, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; [e]Department of Molecular Medicine and Surgery, Section of Clinical Pain Research and Pain Center, Department of Neurosurgery, Karolinska Institute, University Hospital, Stockholm, Sweden; [f]Department of Neurology and Danish Pain Research Center, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; [g]Pain Research Institute, Division of Neurological Science, School of Clinical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK; [h]Instituto de Farmacologia e Terapeutica Geral, Lisbon School of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal; [i]Department of Neurology, Odense University Hospital, Odense, Denmark; and [j]Cochrane Pain & Palliative Care Review Group, Oxford, UK

Cuvinte cheie: durere centrală, durere neuropată, simptome de durere, neuropatie dureroasă, tratament farmacologic, nevralgie postherpetică, calitatea vieții, nevralgie trigeminală.

Tratamentul durerii neuropatice rămâne nesatisfăcător deşi a crescut mult numărul studiilor în acest domeniu. Comitetul de Redacționare EFNS a urmărit să evalueze dovezile deja existente despre tratamentul farmacologic al durerii neuropatice. Studiile au fost clasificate după etiologia afecțiunilor. S-a apelat la studii de clasa I şi II, dar s-au luat în considerare şi studii de clasa mai mică în condițiile în care nu existau alte dovezi. Au fost evaluate doar terapiile realizabile pentru un pacient ambulator. Au fost căutate efectele asupra semnelor şi simptomelor durerii, calității vieții şi comorbidităților. Majoritatea studiilor randomizate controlate au inclus pacienți cu nevralgie postherpetică şi polineuropatie dureroasă în special de cauză diabetică. Aceste studii au oferit dovezi de nivel A pentru eficacitatea antidepresivelor triciclice, gabapentinei, pregabalinei şi opioidelor, cu un număr mare de studii de clasa I, urmate de Lidocaina topica şi antidepresivele mai noi, Venlafaxina şi Duloxetina. Un număr mic de studii controlate s-au concentrat asupra durerii centrale, nevralgiei trigeminale, altor cauze periferice de durere neuropată şi durerii neuropate de etiologie multipla. Principalele cauze periferice de durere neuropată răspund similar la antidepresive triciclice, gabapentină şi pregabalină, dar unele afecțiuni, cum ar fi neuropatia HIV sunt mai refractare. Sunt prea puține studii despre durerea centrală, terapia de combinare şi comparații directe. Pentru studiile viitoare, noi recomandăm urmărirea calității vieții şi a semnelor şi simptomelor durerii cu metode standardizate.

GENERALITĂȚI ŞI OBIECTIVE

În ciuda numărului în creştere de studii randomizate placebo-controlate despre durerea neuropată în ultimii ani, tratamentul medical al acesteia este departe de a fi satisfăcator, mai puțin de jumătate din pacienți atingând un beneficiu semnificativ sub terapie farmacologică [1,2]. Studiile controlate randomizate (RC) în general au inclus pacienți clasificăți

în funcție de etiologie. Majoritatea studiilor s-au concentrat pe nevralgia postherpetică şi polineuropatia dureroasă, în timp ce foarte puține s-au ocupat de alte dureri neuropate, cum ar fi: nevralgia trigeminală, durerea centrală, radiculopatii dureroase (despre această ultimă patologie nu există nici un studiu randomizat controlat). Recent au fost propuse terapii care vizează mecanismele durerii [3,4], dar rămân în continuare destul de dificil de aplicat în practica clinică [5-7].

Deşi metaanalizele sau bilanturile sistematice despre tratamentul în durerea neuropată au fost recent publicate [1,2,8-11], există încă o lipsă a consensurilor privind ghidurile de terapie în durerea neuropată. Acest lucru se poate datora heterogenitatii acestui tip de durere datorită etiologiei, simptomelor, semnelor şi mecansimelor de producere.

Obiectivele Comitetului de Redacționare au fost: (1) să examineze toate studiile randomizat controlate efectuate în diferite condiții privind durerea neuropată; (2) să evalueze efectele drogurilor asupra simptomelor, calității vieții şi somnului determinate de durere, precum şi reacțiile adverse; (3) să propună recomandări bazate pe rezultatele acestor studii cu scopul de a ajuta clinicienii în alegerea lor terapeutică pentru diferite tipuri de durere neuropată; (4) să propună noi studii care ar putea clarifica aspectele nerezolvate.

METODE

Am consultat bibliotecă Cochrane, iar atunci când aceasta nu ne-a putut furniza informațiile necesare legate de o anumită condiție a durerii neuropate sau un drog presupus a fi activ în durerea neuropată, am extins căutările cu MEDLINE verificând meta-analize, articole şi raportări clinice. Pentru a ne folosi de cele mai noi informații, am cerut companiilor farmaceutice producătoare de medicamente cu importanță în această patologie să ne furnizeze studii încă nepublicate (Anexa A).

Pentru a putea furniza neurologilor indicații clare privind tratamentul pentru cele mai studiate tipuri de durere neuropată, Comitetul de Redacționare a decis să redacteze capitole separate pentru polineuropatiile dureroase, nevralgia postherpetică, nevralgia trigeminală, durerea de tip central, injuriile măduvei spinării, durerea post-stroke şi scleroză multiplă, dar să furnizeze informații şi despre celelalte tipuri de durere neuropată mai puțin studiate (posttraumatică, postchirurgicală, durerea membrului fantoma, sindromul Guillan-Barre). Fiecare capitol a fost atribuit pentru doi autori ai Comitetului de Redacționare.

Clasificarea dovezilor

Clasificarea dovezilor şi recomandărilor au fost în acord cu standardele EFNS [12]. În particular, clasa I se referă nu doar la studii adecvate prospective randomizate controlate, ci şi la bilanțuri sistematice.

Criterii de includere şi excludere

Studiile incluse au îndeplinit următoarele criterii: (1) studii randomizate sau non-randomizate controlate de clasa I sau II; (2) diminuarea durerii a fost considerată scopul primar şi a fost evaluată cu scale de validitate; (3) minim 10 pacienți incluşi; (4) durata tratamentul şi urmărirea pacienților clar specificate; (5) evaluarea tratamentului pentru cel puțin 1 săptămână; (6) tratament fezabil pentru un pacient ambulator (administrarea intravenoasă, subcutanată sau intratecală sau blocurile nervoase nu au fost luate în considerare); (7) evaluarea medicamentelor utilizate curent sau a celor aflate în faza clinica III de dezvoltare; (8) includerea pacienților cu durere secundară unei leziuni/boli definite a sistemului nervos [13] sau nevralgie trigeminală idiopatică; (9) traducerea completă a lucrării în engleză, franceză, daneză, finlandeză, germană, italiană, portugheză, spaniolă.

Criteriile de excludere au fost: serii duplicate de pacienți, studii necontrolate, durere fără evidențierea unei leziuni nervoase (cum ar fi durerea facială atipică, CRPS tip I sau lombalgia), rezultate nevalidate sau neconventionale, intervenții nonfarmacologice, terapii care acționează direct asupra bolii.

Informații selectate din studii

Am extras din articolele care au îndeplinit criteriile noastre de cautare, informații depre eficacitatea terapiilor şi reacțiile adverse, dar şi efectele lor asupra simptomelor şi semnelor durerii, calității vieții, stării afective. Am făcut referință la metaanalizele recente atunci când aceste studii nu au furnizat informații legate de aceste aspecte. Am folosit numărul necesar de pacienți ce trebuie tratați (NNT) pentru a obtine raspunsul la un drog, cu

un interval de confidenta de 95% pentru studiile de clasa I sau II pentru a câştiga informaţii privind eficacitatea unui drog. Aceste valori au fost calculate pentru noile studii sau extrase din metaanalizele recente realizate de membrii Comitetului de Redactionare [2,9,14] sau din baza de date Cochrane [11,15-17]. Nu am utilizat şi numărul de pacienţi ce trebuie vătămaţi datorită lipsei de criterii uniforme pentru stabilirea evenimentelor de lezare [2].

REZULTATE

Polineuropatia dureroasă

Polineuropatia dureroasă este o cauză comună de durere neuropată. Polineuropatia diabetică este exemplul clasic. Pacienţii se prezintă în general cu dureri spontane sau provocate de diverşi stimuli cu o distribuţie simetrică şi distală [18]. Deşi unul sau mai multe simptome dureroase caracteristice neuropatiei apar la majoritatea pacienţilor, cel mai frecvent simptom a fost durerea profundă [18]. Polineuropatia dureroasă diabetică şi non-diabetică au simptomatologie şi răspuns terapeutic asemănătoare (clasa I) [19]. Singurele excepţii sunt neuropatia HIV şi neuropatia indusă de chimioterapie, care sunt descrise separat.

Antidepresivele

Antidepresivele au fost recent revizuite în două metaanalize de clasa I pentru durerea neuropată, incluzând polineuropatia dureroasă. Ovei legate de eficacitatea antidepresivelor triciclice (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina, Tabelul 1) există încă de acum 30 de ani când au fost introduse pentru prima dată în terapia plineuropatiei dureroase. Majoritatea datelor survin din studii mici încrucişate de clasa I sau II, care pot supraestima

Tabelul 1. Mecanismele de acţiune predominante ale principalelor medicamente

Medicament	***Mecanism de acţiune***
Amitriptilina	Antidepresiv triciclic, inhibă recaptarea de monoamine
Capsaicina (topic)	Depolarizeaza membrană nervoasă printr-un receptor vaniloid de tip 1, iniţial stimulează apoi blochează fibrele nervoase din piele
Carbamazepina	Blochează canalele de sodiu voltaj-dependente
Clomipramina	Antidepresiv triciclic, inhibă recaptarea de monoamine
Desipramina	Antidepresiv triciclic, inhibă recaptarea de noradrenalina
Dextrometorfan	Antagonist NMDA
Duloxetina	Inhibă recaptarea de serotonină-noradrenalină
Gabapentina	Se leagă de subunitatea $\alpha_{2\delta}$ a canalelor presinaptice de calciu voltaj-dependente cu reducerea eliberării presinaptice de mediatori
Imipramina	Antidepresiv triciclic, inhibă recaptarea de monoamine
Lidocaina (topic)	Blochează canalele de sodiu periferice
Lamotrigina	Inhibă canalele de sodiu voltaj-dependente presinaptice şi reduce eliberarea presinaptică de mediatori
Memantina	Antagonist NMDA
Nortriptilina	Inhibă recaptarea de noradrenalină
Oxcarbazepina	Blochează canalele de sodiu şi calciu voltaj-dependente
Oxicodona	Agonist al receptorilor opioizi μ
Pregabalina	Se leagă de subunitatea $\alpha_{2\delta}$ a canalelor presinaptice de calciu voltaj-dependente cu reducerea eliberării presinaptice de mediatori
Tetrahidrocanabinol	Agonist al receptorilor canabinoizi CB1 şi CB2
Topiramat	Blochează canalele de sodiu voltaj-dependente şi inhibă eliberarea glutamatului prin acţiune asupra receptorilor AMPA/kainat
Tramadol	Agonist al receptorilor opioizi μ şi inhibitor al recaptării de monoamine
Valproat	Creşte eliberarea de GABA la nivelul creierului
Venlafaxina	SNRI, inhibă recaptarea de serotonină-noradrenalină

eficacitatea lor. NNT pentru antidepresivele triciclice în polineuropatia dureroasă este 2.1 (CI 1.8-2.6) pentru droguri care inhibă recăptarea de serotonină şi noradrenalină şi 2.5 (CI 1.9-3.6) pentru droguri care inhibă recăptărea de noradrenalină [14]. Într-un studiu, Amitriptilina a fost uşor dar semnificativ mai eficientă decât Maprotilina (clasa I) [20], în timp ce un alt studiu a eşuat să arate diferente între Clomipramina şi Desipramina (clasa I) [21].

Inhibitorii selectivi de recăptare a serotoninei (SSRI) sau Mianserina determină efect clinic minor sau insuficient de diminuare a durerii în 4 studii de clasa I [11,14], în timp de inhibitorii de recăptare de serotonină-noradrenalină (SNRI), cum ar fi Venlafaxina (150-225mg/zi)(clasa I:22,23) sau Duloxetina (60-120mg/zi)(clasa I:24,25), sunt eficienți, deşi efectele lor sunt moderate. Într-un studiu comparativ de 33 de pacienți, Venlafaxina a fost mai puțin eficientă decât Imipramina în ceea ce priveşte proporția de pacienți ce au răspuns (clasa I: 23). Cu doze adecvate, NNT a fost 4.6 (CI 2.9-10.6) pentru Venlafaxina (150-225mg/zi) şi 5.2 (CI 3.7-8.5) pentru Duloxetina (60-120mg/zi).

Antiepilepticele

Două studii mici dublu-orb încrucişate, publicate acum 30 de ani, au raportat un important efect al Carbamazepinei în polienuropatia dureroasă diabetică, dar metodele nu se ridică la standardele de astăzi (clasa III: 26,27). Un studiu mic dublu-orb cu 16 pacienți raportează eficacitate similară între Carbamazepina şi Nortriptilin-Flufenazina, dar numărul de pacienți este prea mic pentru a ărata o diferența (clasa II: 28).

Datele despre Oxcarbazepina au fost evazive în polineuropatia dureroasă judecând după abstractele congresului EFNS din 2004, cu câteva studii negative nepublicate. Cu toate acestea, un studiu recent dublu-orb controlat placebo cu durata de 16 săptămâni, arata că Oxcarbazepina (300-1800mg/zi) a avut un efect benefic modest dar semnificativ pentru pacienții cu polineuropatie dureroasă diabetică cu NNT=5.9 (CI 3.2-42.2) (clasa II:29).

Lamotrigina are eficiență semnificativă cu NNT= 4.0 (CI 2.1-42) la pacienții cu polineuropatie dureroasă diabetică (clasa I: 30).

Topiramatul a eşuat în a ameliora durerea din polineuropatia diabetică în 3 studii controlate mari (clasa I: 31), iar un altul a arătat un efect modest cu NNT=7.4 (4.2-28.5) (clasa I: 32).

Pentru că datele depre Valproat sunt controversate cu 2 studii pozitive (NNT=1.5; CI 1.2-2.2) (clasa II: 33,34) şi unul negativ (clasa I: 35), potențialul lui în polineuropatia dureroasă trebuie clarificat.

Antiepilepticele cu cele mai bune ovei pentru eficacitatea în polineuropatia dureroasă sunt Gabapentinul (1200-3600mg/zi) şi Pregabalinul (150-600mg/zi) (clasa I:36-39]. Aceste droguri ameliorează durerea din polineuropatia diabetică consistent de-a lungul mai multor studii (NNT=3.9, CI 3.2-5.1). Majoritatea studiilor inițiale despre Pregabalin au fost negative pentru că ele au inclus pacienți neresponsivi la Gabapentin, dar alte 2 studii recente de clasa I randomizate controlate, fără acest criteriu, au raportat eficacitate similară [40,41]. Un singur studiu a comparat Gabapentinul (1800mg/zi) cu Amitriptilina (75mg/zi). Datorită numărului prea mic de pacienți, diferența de eficacitate şi tolerabilitate între aceste două droguri nu a putut fi stabilită (clasa II: 42). Într-un studiu nepublicat care a comparat Pregabalinul şi Amitriptilina cu placebo, Amitriptilina, şi nu Pregabalinul, a fost semnificativ mai eficientă decât placebo (clasa II).

Opioidele

Oxicodona (doza medie 37-60mg/zi cu limte 10-99mg/zi), singurul opioid folosit în polineuropatia dureroasă, este eficient cu NNT=2.6 (CI 1.9-4.1) (clasa I: 43,44). pacienții care au mai primit opioide în antecedente au putut participa la aceste studii, ceea ce e posibil să fi crescut proportia de raspunsuri pozitive şi să fi redus rata efectelor adverse. Tramadolul 200-400mg/zi, cu efecte opioide şi monoaminergice, are eficacitate în polineuropatia dureroasă cu NNT=3.4 (CI 2.3-6.4) (clasa I: 45,46).

Altele

Mexiletina (antiaritmic) nu a arătat un efect semnificativ în 4 studii de clasa I-II în polineuropatia dureroasă. Capsaicina aplicată local a furnizat rezultate discrepante de-a lungul a 5 studii de clasa I-II care nu au evidențiat ameliorarea durerii semnificativ [2]. Senzația intensă de arsură la locul aplicării scade destul de mult complianta. Memantina (anatagonist NMDA) nu a arătat eficacitate convingătoare în polineuropatia dureroasă (clasa I: 47), în timp ce amelioare în durere a arătat Dextrometorfanul în 2 studii mici (clasa II: 47,48). Eficacitatea Levodopei a fost raportată într-un studiu mic randomizat controlat

(clasa II: 49). Alte droguri încercate în polineuropatia dureroasă (Aspirina, AINS, Clonidina aplicată local) au eficacitate limitată sau absentă pe baza studiilor e clasa I-II.

Neuropatia asociată cu infecția HIV şi neuropatia indusă de chimioterapie

Două studii randomizate controlate, nu au arătat beneficiu terapeutic din parte Lamotriginei (300-600mg/zi) la pacienții cu neuropatie HIV-asociată, exceptând subgrupurile de pacienți care primeau concomitent agent antiretroviral (clasa I/II: 50,51): studiul cu cel mai mare număr de pacienți (227) care a folosit randomizare stratificată, a arătat eficacitate pentru grupul care primea agent antiretroviral şi a arătat efect placebo înalt în grupul care nu primea agent antiretroviral [51], în timp ce studiul mai mic a demonstrat efecte benefice în grupul care nu primea agent antiretroviral [50].

Într-un studiu încrucişat randomizat controlat, Gabapentinul (până la 2400mg/zi) a ameliorat durerea şi somnul în aceeaşi măsură că şi placebo (clasa II: 52).

Există ovei, din studii de clasa I/II, că Amitriptilina [53,54], Lidocaina locală [55], Mexiletina [54,56] şi Capsaicina nu au eficacitate.

Un studiu de clasa II randomizat controlat, efectuat pentru pacienții cu neuropatie indusă de Cisplatin, a raportat un mic beneficiu din partea Notriptilinei (100mg/zi) asupra durerii şi paresteziilor, dar marea limitare a acestui studiu este distincția dificilă între durere şi parestezii [58].

Terapii combinate

Două studii randomizat controate au studiat terapia combinată. Cel mai mare, care a inclus şi pacienți cu nevralgie postherpetica, a demonstrat efectele sinergice ale Gabapentinului şi Morfinei, cu instalarea analgeziei la doze mai mici din fiecare medicament, dar efectul adițional al combinației a fost scăzut (clasa I: 59). Un alt studiu a arătat superioritatea combinației Gabapentin-Venlafaxina asupra durerii, stării afective şi calității vieții în comparație cu Gabapentin plus placebo, dar studiul a avut un număr prea mic de pacienți (11) (clasa II: 39).

Recomandări

Terapiile cu eficacitate stabilită pe baza studiilor de clasa I în polineuropatia dureroasa (exceptând neuropatia HIV-asociată) sunt antidepresivele triciclice, Duloxetina, Venlafaxina, Gabapentinul, Pregabalinul, opioidele şi Tramadolul (nivel A de recomandare). Antidepresivele triciclice (Amitriptilina şi Imipramina) în doze adecvate par să aibă cea mai mare eficacitate pe baza NNT, dar multe din studiile mici pot supraaprecia eficacitatea. Noi recomandăm antidepresivele triciclice sau Gabapentinul că prima alegere. SNRI (Duloxetina şi Venlafaxina) sunt considerate terapii de linia a doua pentru că au eficacitate moderată, dar sunt mai sigure şi au mai puține contraindicații decât antidepresivele triciclice şi ar trebui preferate acestora la pacienții cu factori de risc cardiovascular. Opioidele şi Lamotrigina sunt terapii de linia a doua sau a treia. Terapiile cu eficacitate minimă sunt: Capsaicina, Mexiletina, Oxcarbazepina, SSRI, Topiramatul (nivelul A), Memantina, Mianserina şi Clonidina locală (nivelul B). În ceea ce priveşte Carbamazepina, oveile sunt limitate (nivelul C), la fel şi pentru Dextrometorfan şi Levodopa. Pentru Valproat până acum s-au obținut rezulate discrepante.

Polineuropatia HIV-asociată a fost refractară la majoritatea acestor droguri. Acest aspect probabil că se datorează unui mecanism aparte de producere a durerii sau unui răspuns placebo înalt, observat în majoritatea studiilor. Doar Lamotrigina a fost raportata că fiind eficienta la pacienții care primesc agent antiretroviral într-un studiu de clasa I, dar un alt studiu mai mic de clasa II a raportat rezultate total opuse (nivel B).

Nevralgia postherpetică

Nevralgia postherpetică este o consecința dureroasă a herpesului zoster. Cei mai importanți factori de risc pentru nevralgia postherpetică sunt vârsta înaintată şi durerea acută severă. Pacienții cu nevralgie postherpetică descriu durere cu caracter de arsura, constantă, durere intermitentă cu caracter lancinant şi alodinie (în peste 90% dintre cazuri). Pentru fiecare individ, oricare din componente poate fi mai evidentă [60].

Antidepresivele

Amitriptilina (65-100mg/zi), Nortriptilina (89 mg/zi), Desipramina (65-73mg/zi) sunt eficiente în nevralgia postherpetică pe baza a trei studii de clasa I-II placebo-controlate cu NNT=2.6 (CI 2.1-3.5) (clasa I: 8,9). În două studii mici comparative, antidepresivul

Maprotilina a fost găsit că fiind mai puțin eficient decât Amitriptilina (clasa II: 61) şi Nortriptilina la fel de eficiența că Amitriptilina, dar mai bine tolerată (clasa II: 62). Nu există studii randomizate controlate despre eficacitatea SSRI sau SNRI în nevralgia postherpetică.

Antiepilepticele

Gabapentinul (1800-3600mg/zi) (clasa I: 63,64) şi Pregabalinul (150-600mg/zi) (clasa I: 65,66) s-au arătat constant a fi eficiente în nevralgia postherpetică cu un NNT de 4.4 (CI 3.3-6.1) pentru Gabapentin şi 4.9 (CI 3.7-7.6) pentru Pregabalin (clasa I: 9). Recent, au fost raportate foarte bune rezultate cu Valproatul cu un NNT=2.1 (CI 1.4-4.2) (clasa II:66).

Terapii topice

Aplicații repetate de Lidocaina patch (5%) au demonstrat eficacitate în nevralgia postherpetică cu alodinie în trei studii placebo-controlate, toate cu durată scurtă de desfăşurare (până la 3 săptămâni) (clasa II: 68-70). Un studiu cu 32 de pacienți nu a raportat nivelele bazale de durere şi a utilizat o înrolare îmbogățită (doar pacienții cu ameliorare clinică la tratamentul deschis („open-label") cu lidocaină topică au fost şi recrutați). Două studii [69,70] au fost analize post-hoc cu informații provenite din studii mai largi care au inclus multiple etiologii de durere neuropată (clasa II: 71) inclusiv nevralgia postherpetică [68].

Capsaicina aplicată topic 0.075% a fost găsită că fiind eficientă, deşi într-un grad mic, în două studii paralele randomizate controlate şi cauzează frecvent senzație de arsură (clasa I: 72,73).

Opioide

Oxicodona, Morfina şi Metadona au avut eficacitate în nevralgia postherpetică în doua studii încrucişate placebo-controlate randomizate (clasa I: 74,75). Un studiu paralel necontrolat placebo a raportat eficacitate mai mare a dozelor mari de Levorfanol comparativ cu dozele mici la pacienții cu nevralgie postherpetică (clasa I:76). NNT pentru opioidele puternice în nevralgia postherpetică este 2.7 (CI 2.1-3.7) (clasa I: 9). Într-un studiu care a comparat Morfina cu eliberare lentă (91mg/zi, limite 15-225mg/zi) şi Metadonă (15mg/zi) cu antidepresivele triciclice şi placebo, ameliorarea durerii a fost semnificativ mai mare cu Morfina comparativ cu Nortriptilina, în timp ce efectul analgezic al Metadonei a fost asemănător cu al antidepresivelor triciclice [75]. Au fost mai multe întreruperi de tratament pentru opioide decât pentru antidepresive triciclice, dar deteriorarea cognitivă a fost observată doar pentru antidepresivele triciclice.

Tramadolul (doză medie 275mg/zi până la 400mg/zi) a arătat eficacitate moderată cu NNT=4.8 (CI 2.6-26.9) (clasa I: 77), studiu în care au fost incluşi doar pacienții cu durere de mai puțin de un an, de aceea unii pacienți s-au ameliorat spontan ceea ce a crescut rata de răspuns placebo.

Alte terapii

Antagonistii NMDA (Dextrometorfan, Memantina) şi benzodiazepinele (Lorazepam) sunt ineficiente în nevralgia postherpetică (clasa I/II: 47,48,78,79).

Recomandări

Drogurile eficiente în nevralgia postherpetică sunt: antidepresivele triciclice, Gabapentinul, Pregabalinul şi opioidele (nivel A, clasa I). Droguri cu eficacitate mai mică sunt: Capsaicina, Tramadolul, Lidocaina topic şi Valproatul (nivel B). Noi recomandăm antidepresivele triciclice sau Gabapentinul/Pregabalinul că prima linie terapeutica. Lidocaina aplicată topic a fost evaluată doar la pacienții cu alodinie în studii de scurtă durată, care au utilizat o recrutare îmbogățită sau au fost analize post-hoc derivate din studii mai mari. Datorită tolerabilității foarte bune, acest tratament poate fi preferat la vârstnici, mai ales la cei cu alodinie şi arie restransă de durere. Opioidele ar trebui recomandate că terapie de linia a două datorită reacțiilor adverse. Mexiletina, Lorazepamul şi antagoniştii NMDA au eficacitate slabă sau sunt ineficiente (nivel A).

Nevralgia trigeminală

Nevralgia trigeminală (NT) tipică se caracterizează prin durere paroxistică cu atacuri scurte, apărute brusc, asemănătoare şocurilor electrice. Durerea poate fi spontană sau determinată de diferiți stimuli care acționează la nivel facial sai intraoral (zone trigger). NT se împarte în: clasică (când este secundară unei compresii vasculare a nervului trigemen la nivelul unghiului cerebelopontin sau când nu se poate depista o cauză a durerii) şi simptomatică (când există o leziune la nivelul unghiului cerebelopontin: masa tumorală, scleroză multiplă). Pacienții cu NT simptomatică răspund mai puțin la terapie [80].

Antiepilepticele

Fenitoina a fost primul medicament folosit în NT, cu rezultate pozitive, dar există doar studii de clasa IV despre acest aspect [81].

Carbamazepina (200-1200mg/zi) a fost studiată în urma cu 40 de ani în trei studii placebo-controlate, care au inclus un total de 150 de pacienți, cu un NNT=1.8 (1.3-2.2), studii de clasa II-III [16,81] şi a avut efect atât pe frecvența cât şi pe intensitatea paroxismelor [82]. Utilizarea Carbamazepinei este complicată de farmacocinetică ei şi uneori de reacțiile adverse severe, în special la vârstnici. Cu toate acestea, eficacitatea ei foarte bună în NT compensează tolerabilitatea scăzută.

Oxcarbazepina este folosită că tratament inițial în NT [83]. Este preferată Carbamazepinei datorită tolerabilității mai mari (clasa I: 84). Trei studii dubluorb randomizate controlate au comparat Oxcarbazepina (doza medie 1083mg/zi) cu Carbamazepina (doza medie 734mg/zi) (Novartis, Basel, Switzerland). Doar unul din ele a fost publicat în extenso (clasa II: 85). în metaanalizele acestor studii, incluzând 130 de pacienți, rezultatele au fost similare pentru cele două droguri (88% dintre pacienți au obținut o reducere a atacurilor cu > 50%) (clasa II: 86). Aceste studii nu au fost controlate placebo şi doar unul publicat în extenso este în acord cu criteriile EFNS.

Eficacitatea Carbamazepinei şi Oxcarbazepinei scade cu timpul (clasa I: 81).

Lamotrigina (400mg/zi) a fost eficientă că terapie adițională pe un index compozit de eficacitate la 14 pacienți (clasa II: 87). Nu s-au obținut rezultate statistice în ceea ce priveşte intensitatea şi frecvența paroxismelor.

Alte antiepileptice (Clonazepam, Gabapentin, Valproat) au fost raportate că fiind eficiente în studii mici necontrolate de clasa IV.

Alte medicamente

Studii mici de clasa II (10-15 pacienți) au arătat că Baclofenul reduce numărul de atacuri [88,89]. Tocainida şi Pimozida au fost raportate că fiind la fel de eficiente sau mai eficiente decât Carbamazepina (clasa II: 90,91), dar ele nu se mai folosesc.

Terapii ineficiente

Include anestezia topică oftalmică (clasa I: 92) şi Capsaicina topică (clasa III: 93). Tizanidina este mai puțin eficientă decât Carbamazepina (clasa II/III: 94,95).

Terapii de combinare

Terapiile combinate pot fi eficiente dar nu exista studii care să compare politerapia cu monoterapia [96].

Nevralgia trigeminala simptomatică

Lamotrigina, Gabapentina şi Topiramatul au fost raportate că fiind eficiente în studii de clasa IV în NT asociată cu SM. Toate studiile legate de NT secundară unei tumori de unghi cerebelopontin au indicat tratamentul chirurgical.

Recomandări

Cele două medicamente cel mai frecvent folosite în NT idiopatica sunt Carbamazepina (200-1200mg/zi) (nivel A) şi Oxcarbazepina (600-1800 mg/zi) (nivel B). Oxcarbazepina are mai puține ovei decât Carbamazepina, dar este mai sigură. Baclofenul şi Lamotrigina au doar ovei de nivel C. Noi recomandăm că primă opțiune terapeutică Carbamazepina sau Oxcarbazepina. Pentru că NT de obicei durează toată viața cu perioade de remisiune completă sau parțială şi perioade de recurentă, pacienții trebuie educați să-şi adapteze dozele frecvenței atacurilor. Nu există dovezi că terapia de combinare este avantajoasă. La pacienții non-responsivi la tratamentul medical, intervențiile chirurgicale au avut rezultate excelente. Multi pacienți nu tolerează testarea farmacologică cu durata de câteva săptămâni şi au nevoie de tratament neurochirurgical. Baclofenul şi Lamotrigina sunt recomandate atunci când pacienții sunt refractari la Carbamazepina sau Oxcarbazepina sau cand refuză intervenția chirurgicală.

Încurajăm studiile controlate în NT simptomatică.

Durerea centrală

Durerea centrală sau durerea neuropatică de tip central se datorează unei leziuni în sistemul nervos central. Poate fi consecința unui accident vascular cerebral, sclerozei multiple, traumatismelor spinale sau altor etiologii [97]. Durerea poate avea diferite caractere: arsură, înțepătură, apasare şi deseori se însoțeşte de disestezie, hiperalgezie sau alodinie, mai ales la periat sau rece [97,98].

Antidepresivele triciclice

Amitriptilina a fost studiată în durerea post-AVC şi post-traumatisme spinale. La 15 pacienți cu

durere post-AVC, Amitriptilina 75mg/zi a fost superioară efectului placebo (NNT=1.7; CI 1.2-3.1) şi Carbamazepinei (800mg/zi), aceasta din urmă având efect asemănător cu cel placebo (clasa I:99). Într-un studiu larg de pacienți cu durere posttraumatisme spinale (n=84), Amitriptilina (doza medie de 55mg/zi) a fost ineficientă, dar lipsa efectului se poate datora evaluării inadecvate a durerii neuropatice (clasa I: 100): scopul primar a fost durerea globală, şi doar analiza prin regresie s-a utilizat pentru a aprecia dacă efectul amitriptilinei a fost influențat de prezența durerii neuropatice.

Antiepilepticele

Într-un studiu de clasa I cu 30 de pacienți cu durere post-AVC, Lamotrigina (200mg/zi) a redus semnificativ intensitatea durerii comparativ cu placebo [101]. La pacienții cu traumatisme ale măduvei spinării, Lamotrigina (până la 400mg/zi) nu a determinat un efect semnificativ asupra durerii spontane sau provocate, dar un efect a fost observat într-o analiză post-hoc la pacienții cu traumatisme incomplete ale măduvei spinării (clasa I: 102).

Într-un studiu mic încrucişat de 20 de pacienți cu durere în urma traumatismelor măduvei spinării, Gabapentina (până la 3600mg/zi) a avut eficiență semnificativă (clasa II: 103). Pregabalina (doza medie 460mg/zi) a fost semnificativ eficient într-un studiu larg (n=137) de clasa I paralel randomizat controlat (Pfizer).

Într-un studiu randomizat controlat legat de traumatismele măduvei spinării, nu a fost vreo diferență între Valproat (până la 2400mg/zi timp de 3 săptămâni) şi placebo (clasa II: 104).

Opioidele

Există un singur studiu randomizat controlat despre opioide, în afecțiuni ale sistemului nervos central sau periferic care determină durere (etiologii multiple); Levorfanol în doză mare (8.9mg/zi) a fost mai eficient decât în doza mică (2.7mg/zi) la pacienții cu durere centrală, dar nu a existat un grup placebo (clasa I: 76). Nu au existat diferențe pentru pacienții cu traumatisme spinale, scleroza multiplă, nevralgia postherpetică sau polineuropatia dureroasă, dar pacienții cu leziuni cerebrale au renunțat mai frecvent la medicație datorită efectelor adverse.

Altele

Într-un studiu mic încrucişat cu 11 pacienți cu traumatisme spinale, Mexiletina (450mg/zi) nu a fost mai bun decât placebo (clasa II: 105). Dozele prea mici şi numărul redus de pacienți ar putea juca un rol în rezultatele acestui studiu.

Tratamentul canabinoid a fost studiat recent în două studii randomizate controlate despre durere la pacienții cu scleroză multiplă. Într-un studiu cu 24 de pacienți, Dronabinol (tetrahidrocanabinol, THC) 5-10mg/zi timp de 3 săptămâni, a fost superior efectului placebo cu un NNT=3.4 (CI 1.8-23.4) (clasa I: 106) asupra durerii şi paroxismelor dureroase, dar nu şi asupra mecanismelor alodiniei. Canabinoidele administrate sub forma de spray oral (2.7 mg THC şi 2.5mg Canabidiol) sunt într-un studiu clinic de faza III pentru durerea din SM. Un studiu paralel placebo-controlat care a inclus 66 de pacienți a arătat efecte benefice asupra durerii şi somnului (doza medie de administrări ale spray-ului 9.6, limite 2-25) cu un NNT=3.7 (CI 2.2-13) (clasa I: 107). Pacienții incluşi au avut fie durere neuropatică fie durere determinată de spasm, iar analizele post-hoc au indicat un efect mai bun pentru pacienții cu spasme musculare dureroase.

Recomandări

Luand în considerare numarul mic de studii randomizat-controlate în durerea centrala şi numărul mic de pacienți incluşi, tratamentul se bazează pe principii generale ale durerii neuropatice periferice. Există dovezi de nivel B pentru utilizarea Lamotriginei, Gabapentinei, Pregabalinei (studiu nepublicat) sau antidepresivelor triciclice pentru durerea post-AVC sau durerea din traumatisme spinale. Nivelul de evidență este scăzut pentru opioide în lipsa studiilor cu control placebo (nivel C). Există dovezi de nivel B în ceea ce priveşte ineficiența Valproatului şi Mexiletinei în durerea din traumatismele spinale. În durerea centrală asociată cu SM, canabinoidele au arătat eficiența semnificativă (nivel A), dar pot ridica probleme legate de siguranță. De aceea, noi recomandăm încercarea inițială a altor droguri eficiente în durerea centrală.

Condiții de durere neuropatică mai puțin studiate

Studiile randomizat controlate despre condițiile neuropatice mai puțin studiate, s-au referit la cancere infiltrative, membrul fantomă, leziune nervoasă

postchirurgicala sau posttraumatică, sindromul Guillan-Barre sau etiologii multiple ale durerii neuropatice.

Deşi multe studii randomizate controlate au fost efectuate în domeniul lombalgiei, niciunul nu a considerat durerea radiculară că obiectiv primar. În ceea ce priveşte sindroamele cronice de durere radiculară, majoritatea studiilor au inclus pacienți cu CRPS I sau au utilizat blocada nervilor simpatici clasa I: 108].

Durerea neuropatică datorată infiltrării canceroase

Gabapentina (până la 1800mg/zi) asociată cu opioide au indus efecte benefice modeste asupra durerii şi disesteziei într-un studiu mare (n=121) de clasa I randomizat controlat 109]; Gabapentina a fost în general bine tolerată, fără diferente față de placebo atunci când a fost retrasă. Un studiu RC cu doză mică de Amitriptilina (30-50mg/zi) în combinație cu opioide pentru 10 zile, a raportat un efect modest asupra durerii maxime dar nu şi asupra durerii medii.

Durerea neuropatică postchirurgicală sau posttraumatică

Trei studii au fost efectuate în durerea postmastectomie şi unul în durerea mixtă postchirurgicală legată de cancer. Un studiu mic (n=15) de clasa II a arătat eficiența Amitriptilinei (25-100mg/zi) în durere, somn şi activități zilnice [111]; efectele adverse au cauzat patru retrageri şi majoritatea pacienților au întrerupt tratamentul după studiu.

Într-un studiu mic (n=13) de clasa II RC, caracterizat printr-un remarcabil răspuns placebo, doze mici de Venlafaxina (37.5-75mg/zi) a avut efect pe durerea maximală, dar nu pe durerea medie [112]. Capsaicina topică (0.075%) a fost raportată că fiind în general eficientă într-un studiu larg de clasa I în durerea postchirurgicală [113], în timp ce într-un studiu mic de clasa II cu pacienți cu durere postmastectomie, a avut efecte negative asupra durerii persistente şi efecte pozitive asupra durerii exacerbate şi intensității durerii [114]. Amandouă studiile au folosit placebo, ceea ce poate determina o eroare sistematică datorită senzației de arsura pe care o induce Capsaicina.

Există dovezi în ceea ce priveşte ineficiență Propranololului în leziunile nervoase posttraumatice (clasa II: 115) sau a spray-ului canabinoid în durerea din leziunile prin smulgere a plexului brahial (clasa I: 116).

Durerea membrului fantomă

Într-un studiu mic (n=19) de clasa II TC, Gabapentina titrată până la 2400mg/zi a fost eficienta pe durere dar nu şi pe starea afectivă, somn sau activități zilnice [117]. Morfina sulfatată (70-300mg/zi) a fost eficiența într-un studiu mic (n=12) de clasa II RC, dar majoritatea pacienților şi terapeuților au recunoscut tratamentul activ, ceea ce a descoperit controlul orb al studiului.

Există dovezi în ceea ce priveşte ineficiență Memantinei 30mg/zi (clasa I: 119) sau Amitriptilinei 125mg/zi (clasa II: 120).

Sindromul Guillan-Barre

Două studii de clasa II RC de duară scurtă (7 zile) au utilizat Gabapentina combinată cu opioidele. Gabapentina a fost superioară efectului placebo într-un studiu (n=18; 121) şi superior Carbamazepinei într-un altul (n=36; 122), cu reducere rapidă (2-3 zile) a durerii şi consumului de opioide. O cercetare sistematică a unui grup de consens, susține utilizarea Gabapentinei sau Carbamazepinei în unitățile de terapie intensivă în fază acută a bolii, în timp ce opioidele pot fi folosite dar necesită monitorizare atentă a efectelor adverse [123].

Durerile neuropatice de etiologie multiplă

Studii despre durerea neuropatică de etilogie multiplă au inclus o proporție mare de pacienți cu CRPS (complex regional pain syndrome) sau radiculopatie. Pentru pacienții cu durere neuropatică periferică, există dovezi pentru eficacitatea antidepresivelor Bupropion 150mg (clasa I: 124), Clomipramina (clasa II: 125,126), Nortriptilina (clasa II: 125); Carbamazepina (clasa II: 127) şi Lidocaina topica 71]. Rezultate discrepante au fost raportate pentru Mexiletina (clasa I: 128,129) cu efecte pozitive asupra mecanismelor alodiniei [129]. Rezultatele cu anatagonistul NMDA, Riluzol, au fost negative într-un studiu (clasa II: 130). Un alt studiu a arătat rezultate negative pentru doze fixe de Morfina (clasa II: 127).

Patru studii RC au examinat efectele opioidelor [76], Dextromorfanului (rezulate negative; clasa II: 131), Gabapentinei (clasa II: 132) sau canabinoidului CT3 (rezultate pozitive; clasa I: 133) la pacienții cu

durere neuropatică de etiologie multiplă periferică sau centrală. Studiul cu Gabapentina a fost pozitiv doar în unele aspecte ale durerii cu caracter de arsura şi hiperalgeziei, dar nu şi asupra durerii lancinante; aceste rezultate slabe se pot datora includerii unui grup larg de pacienți fără dovezi de leziune nervoasa (CRPS tip I), care pot fi refractari la acest drog.

În două studii de clasa III, în care etiologia nu afost menționată deloc, unul cu Lamotrigina 200mg /zi a fost negativ, iar celălalt cu Capsaicina singura sau în combinație cu Doxepina topică a avut rezultate pozitive pe câteva din simptomele dureroase [134,135].

Recomandări

Cele câteva condiții neuropatice mai puțin studiate (durerea membrului fantoma, durerea neuropatica postchirurgicala, sindromul Guillan-Barre) par să aibă răspuns terapeutic similar pentru majoritatea medicamentelor folosite în celelalte condiții neuropatice (ex: antidepresivele triciclice, Gabapentina, opioidele), dar rezultatele se bazează pe un număr mic de studii de clasa IIRC cu puțini pacienți (nivel B). Durerea neuropatică datorată infiltrării canceroase pare a fi cea mai refractară la terapia medicamentoasă, probabil pentru că este o afecțiune progresivă.

Efecte asupra semnelor şi simptomelor durerii

Deşi majoritatea studiilor inițiale au considerat durerea neuropatică că fiind o entitate uniformă, studiile noi au evaluat diferite simptome şi semne ale durerii provocate. Antidepresivele triciclice şi SNRI au acțiune similară asupra durerii persistente şi paroxistice în polineuropatia dureroasă şi nevralgia postherpetică (clasa I/II: 23,24,61,62). Efectele antidepresivelor asupra semnelor şi simptomelor durerii provocate sunt controversate, cu efecte slabe asupra alodiniei comparativ cu durerea spontană (clasa I/II: 23,25,136,137), dar efecte pozitive asupra durerii provocate de periat (clasa II: 61,62) sau presiune (clasa I: 23).

Oxicodona şi Tramadolul au fost raportate că ameliorand durerea continuă, durerea paroxistică şi simptomele durerii provocate (de atingere) în trei studii controlate în polineuropatia dureroasă şi nevralgia postherpetică (clasa I: 43,46,74).

Lamotrigina a fost raportată că fiind eficiența pe alodinia provocată de frig, dar nu şi asupra alodiniei mecanice din durerea centrală post-AVC (clasa I: 101). Efectele Gabapentinei asupra simptomelor distincte de durere au fost investigate într-un studiu larg cu pacienți cu multiple etiologii de durere neuropată, dar studiul a avut mai multe limitări (vezi condițiile de durere neuropată mai puțin studiate). În nevralgia trigeminală, Carbamazepina a fost eficientă atât în atacurile spontane cât şi în cele provocate (clasa II: 82), iar Carbamazepina şi Oxcarbazepina au avut eficiența egală asupra durerii determinată de triggeri cum ar fi mâncatul sau băutul (clasa I: 138). Un bilanț sistematic al studiilor RC, raportează că deşi Oxcarbazepina a redus numărul de atacuri spontane la majoritatea pacienților, nu a influentat durerea provocată de triggeri în 42% din cazuri (clasa I SR: 139).

Eficacitatea Lidocainei topice a fost raportată pentru diverse simptome (arsură, durere surdă, durere provocată de stimuli tactili) (clasa II: 69), cu un efect slab pe semnele alodiniei mecanice comparativ cu durerea în desfasurare (clasa II: 71). Surprinzător, acest medicament s-a dovedit recent că fiind mai eficient în alodinia pacienților cu nevralgie postherpetică şi afectarea funcției nociceptoare comparativ cu cei fără afectare senzitivă (clasa II: 70).

Din moment ce numeroase medicamente par să aibă eficacitate diferită pe variate simptome şi semne ale durerii neuropatice (date obținute în general din studii mici), aceste date trebuie confirmate de studii largi cu metode de validare standardizate [140].

Efecte asupra calității vieții şi comorbidităților

În general, calitatea vieții este afectată la pacienții cu durere neuropatică. Doar studii recente au examinat adecvat efectele diferitelor droguri asupra calității vieții, somnului şi comorbidităților (Fig.1). Efecte semnificative asupra calității vieții, inclusiv somnul, au fost raportate pentru Gabapentina şi Pregabalina într-un studiu larg de clasa I în polineuropatia dureroasă, nevralgia postherpetică sau traumatismele spinale 36-39,59,63-66,132; Pfizer], pentru Duloxetina în polineuropatia dureroasă 24, clasa [I] şi pentru canabinoide în SM 106, clasa [I] (nivel A). Un alt studiu nu a înregistrat efecte semnificative asupra calității vieții prin utilizarea Pregabalinei, dar a notat efecte pozitive asupra somnului 40, clasa [I]. Pregabalina şi

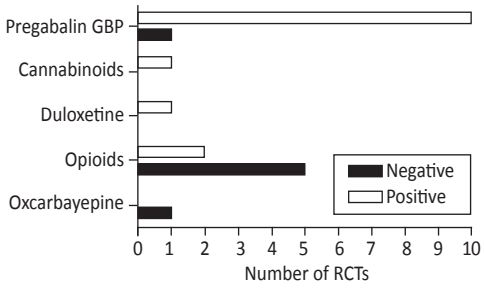


Figura 1. Calitatea vieții/comorbidități. *Numărul studiilor randomizate, controlate de clasa I şi II care au arătat rezultate pozitive (alb) sau negative (negru) cu privire la măsurători ale calității vieții/dispoziției. Două studii cu pregabalina (40) sau oxcarbazepina (29) au avut rezultate negative privind cele mai multe modalități de măsurare ale calității vieții/dispoziției, dar au arătat efecte pozitive asupra somnului. Trei studii adiționale cu lidocaina aplicată topic (71), pregabalină (41) sau canabinoizi (107) au evaluat doar somnul (nu sunt arătate aici).*

Gabapentina au avut efecte pozitive asupra stării afective (clasa I: 36,38,63,66) (nivel A).

Opioidele puternice sau Tramadolul nu au îmbunătățit calitatea vieții sau starea afectivă în studii RC (clasa I: 44,45,74,76,77) cu excepția a două studii (clasa I: 43,59) (nivel B). Un studiu cu Oxicodona în polineuropatia dureroasă nu a raportat efecte asupra calității vieții sau stării afective, dar a avut efecte pozitive asupra somnului 29, clasa [II]. Un studiu cu Lidocaina topică 71, clasa [II] nu a înregistrat efecte benefice asupra calității somnului în durerea neuropatică de etiologie multiplă (nivel B).

Reacții adverse şi indicații de utilizare

În acesta secțiune, am prezentat cele mai importante efecte adverse ale drogurilor utilizate observate în mai multe studii despre durerea neuropatică şi indicații practice pentru utilizare.

Antidepresivele triciclice

Cele mai comune reacții adverse sunt: uscăciunea mucoasei bucale, constipație, transpirație, amețeală, tulburări de vedere, palpitații, hipotensiune ortostatică, sedare şi tulburări de micțiune. Antidepresive triciclice mai selective, cum ar fi Nortriptilina, sunt mai bine tolerate decât cele neselective, cu mai puține efecte anticolinergice şi sedative (clasa II: 62). A fost semnalată o posibilă legatură între antidepresivele triciclice şi moartea subită cardiacă; un studiu epidemiologic recent a arătat o uşoară creştere a riscului de moarte subită la cei care au primit antidepresive triciclice peste 100mg/zi [141]. De aceea, se recomandă atenție în utilizarea acestora la vârstnici şi cei cu factori de risc cardiovascular [1,14]. Antidepresivele triciclice ar trebui inițiate la doze mici (10-25mg/zi în doză unică seara la culcare) şi titrate lent, pe măsura toleranței. Dozele eficiente variază de la un pacient la altul, doza medie pentru Amitriptilina fiind de 75mg/zi. Există controverse în ceea ce priveşte dozarea nivelului plasmatic al antidepresivelor triciclice (clasa I SR: 14,137, clasa II: 142).

SNRI

Inhibitorii recaptării de serotonin-noradrenalina (Duloxetina, Venlafaxina) sunt mai siguri decât antidepresivele triciclice şi sunt o opțiune mai bună decât acestea la pacienții cu boală cardiacă. Riscul relativ pentru efecte adverse este mai mic şi nu este nevoie de monitorizarea nivelului plasmatic. Cele mai comune reacții adverse ale Duloxetinei au fost: greața, vărsătură, constipație, somnolență, uscăciunea mucoasei bucale, transpirație, anorexie, slabiciune 24,25, clasa I]. Deşi imediata eliberare a Venlafaxinei este asociată cu reacții adverse ale SNC şi simptome somatice, cum ar fi agitație, diaree, creşterea enzimelor hepatice, hipertensiune, hiponatremie (clasa I SR: 143), formulele cu eliberare prelungită sunt mai uşor de tolerat, principalele reacții secundare fiind cele gastrointestinale (clasa I: 22,23). Într-un studiu de comparație, Venlafaxina (225mg/zi) nu a fost superioară Imipraminei (150 mg/zi) ținând cont de tolerabilitate şi reacții adverse [23].

Doza optimă pentru Duloxetina este 60mg/zi; doza de 120mg/zi nu este mai eficientă decât cea de 60mg/zi, iar doza de 20mg/zi este ineficientă [24,25]. Doze mari de Venlafaxina (150-225mg/zi) au fost raportate că fiind eficiente în timp ce dozele mici (75mg/zi) nu au eficientă (clasaI/II: 76,112).

Carbamazepina/Oxcarbazepina

Carbamazepina determină frecvent reacții adverse care include sedare, amețeală, tulburări de mers. Enzimele hepatice, celulele sangiune, plachetele şi natremia trebuie monitorizate cel puțin

primul an de terapie datorită riscului de hepatită, de reacţii anaplazice sau de hiponatremie. Inducţia sistemului enzimatic microzomal poate influenţa metabolizarea altor droguri.

În contrast cu Carbamazepina, Oxcarbazepina nu determină inducţie enzimatică şi există risc scăzut de alergie cutanată încrucişată. În primele luni de tratament trebuie monitorizată natremia, pentru că şi Oxcarbazepina induce hiponatremie, mai ales la bătrâni (6% din 54 de pacienţi) (clasa I SR: 84). În ceea ce priveşte alte efecte adverse, deşi Oxcarbazepina are o toleranţă mai bună [86,138, 139], nu există ovei consistente de clasa I. Într-un studiu recent cu pacienţi cu polineuropatie dureroasă diabetică, 27.5% dintre pacienţii care primeau Oxcarbazepina au întrerupt tratamentul datorită efectelor secundare centrale şi gastrointestinale (comparativ cu 8% în grupul placebo) (clasa II: 29).

Ambele droguri trebuie iniţiate în doze mici şi lent crescute până devin eficiente sau nu mai pot fi tolerate. Dozele eficiente sunt: 200-1200mg/zi pentru Carbamazepina şi 600-1800mg/zi pentru Oxcarbazepina.

Gabapentina/Pregabalina

Cele mai comune reacţii adverse sunt: ameţeală, somnolenţă, edemul periferic, uscăciunea mucoaselor (frecvenţa similară pentru ambele droguri). În timp ce Gabapentina este tolerată şi la doze mari (>2400mg/zi) (clasa I SR: 15,17), efectele secundare ale Pregabalinei se schimbă mult cu doza: la 150-300mg/zi are acelaşi efect că şi placebo (clasa I: 37,40), în timp ce la 600mg/zi, rata de întrerupere a terapiei ajunge la 20% (clasa I: 42,65). Dozele eficiente pentru Gabapentina sunt 1200-3600mg/zi, iar pentru Pregabalina 150-600mg/zi. Gabapentina necesită titrare individuală lentă cu o doză iniţială de 300mg/zi (sau mai puţin la vârstnici), în timp ce Pregabalina poate fi titrată mai rapid şi are un debut mai precoce al efectului (<1 săptămâna). Gabapentina se administreaza de 3 ori/zi, în timp de Pregabalina se administreaza de 2 ori/zi.

Lamotrigina

Lamotrigina este în general bine tolerată. Reacţiile adverse includ: ameţeală, greaţă, cefalee şi oboseală (clasa I:30,39,101,102). Poate produce reacţii alergice cutanate severe. Într-o metaanaliză ce a colectat informaţii de la 572 de pacienţi, 9% au întrerupt medicaţia datorită efectelor adverse majore (cel mai comun rash-ul) (clasa I: 144). Pentru a minimaliza apariţia rash-ului cutanat, se recomandă titrarea lentă a dozelor şi trebuie evitată asocierea cu Valproatul. Terapia se începe cu 25mg/zi şi se creşte cu 25mg/săptămână. Dozele analgezice ale Lamotriginei sunt 200-400mg/zi.

Opioidele/Tramadolul

Cele mai comune reacţii adverse ale opioidelor sunt constipaţia, sedarea, greaţă, ameţeală şi vărsătură. Riscul de deteriorare cognitivă a fost raportat că fiind neglijabil (clasa I: 75,76), deşi Morfina afectează atenţia la doze foarte mari (până la 300mg/zi) (clasa II: 118). Profilul reacţiilor adverse ale opioidelor în durerea neuropată a fost raportat că fiind bun, mai ales pentru Oxicodona (clasa I: 43,44,74-76), uneori, în mod surprinzător, cu o rată de întrerupere a medicaţiei similară cu cea a grupului placebo. Cu toate acestea, mai puţin de 20% dintre pacienţi continuă opioidele după 1 an, datorită balanţei nefavorabile între eficacitate şi efecte adverse (clasa I SR: 5), iar studiile RC au fost prea scurte pentru a furniza ovei despre toleranţă şi dependenţă. În acord cu recomandările europene recente, opioidele trebuie considerate terapie de a doua linie pentru pacienţii cu durere cronică non-canceroasă [145]. Dozele trebuie titrate individual în funcţie de eficienţă şi reacţii secundare. Dozele eficiente au fost de 10-120mg/zi pentru Oxicodona şi 15-300mg/zi pentru Morfina.

Tramadolul poate determina ameţeală, uscăciunea mucoaselor, greaţă, constipaţie, somnolenţă, cu mult mai multe întreruperi de terapie decât placebo (clasa I: 46,76). Există un risc crescut de crize epileptice la pacienţii cu istoric de epilepsie sau cei care primesc medicaţie antiepileptică. Sindromul serotoninergic (variate combinaţii de mioclonus, rigiditate, hiperreflexie, tremor, confuzie, agitaţie, comă, instabilitate autonomă, febră, greaţa, diaree, flush şi rar rabdomioliza şi moarte) poate apărea dacă Tramadolul este utilizat în combinaţie cu alte medicamente serotoninergice (în particular SSRI). Tramadolul trebuie iniţiat în doze mici, mai ales la pacienţii varstnici (50mg/zi) şi apoi titrat în limita toleranţei. Dozele eficiente sunt de 200-400mg/zi.

Utilizarea Lidocainei patch este foarte sigură cu absorbţie sistemică redusă şi efecte adverse locale

uşoare (reacţii cutanate) (clasa II: 68,69). Pentru a acoperi aria dureroasă pot fi folosite până la 4 patchuri/zi. Titrarea nu este necesară.

Canabinoidele au fost în general bine tolerate în doze mici (10mg/zi pentru Dronabinol) şi cu titrare lentă. Reacţiile adverse sunt ameţeală, uscăciunea mucoaselor şi sedarea (clasa I: 106,107). Există un studiu care a înregistrat afectarea semnificativă a memoriei după utilizarea canabinoidelor sub formă de spray [107]. Prin utilizarea pe termen lung, creşte riscul de dependenţă fizică şi toleranţă.

Recomandări finale

Alegerea medicaţiei de primă linie în durerea neuropată trebuie să ţină seama nu numai de eficacitatea relativă bazată pe studiile de comparaţie directă între medicamente, dar şi de raportul eficienţă/siguranţă. Efectul asupra diferitelor simptome ale durerii, comorbidităţilor şi calităţii vieţii trebuie documentat. Aceste aspecte au fost studiate în puţine studii şi pentru puţine droguri, iar evaluarea semnelor şi simptomelor a folosit uneori metode inadecvate şi nevalidate [140].

Efectele medicamentelor în afecţiuni periferice neuropate diferite, pot avea similarităţi, exceptând polineuropatia HIV şi nevralgia trigeminală. Durerea centrală a fost mai puţin studiată. De aceea, următoarele recomandări se referă în special la durerea neuropatică periferică. Recomandările privind alte condiţii pot fi găsite în Tabelul 2.

Medicamentele recomandate că primă linie de terapie sunt antidepresivele triciclice, gabapentina şi pregabalină (nivel A, mai multe studii de clasa I). Antidepresivele triciclice par mai eficiente judecând după NNT, dar este posibil că aceste date să fi fost supraestimate, iar superioritatea lor nu a fost confirmată de studii comparative. Ele pot avea efecte secundare cardiace şi trebuie folosite cu atenţie la pacienţii vârstnici. Terapia de linia a doua include: Lidocaina topică, SNRI (Venlafaxina şi Duloxetina), Lamotrigina şi Tramadolul. Lidocaina topică poate fi preferată la unii pacienţi cu nevralgie postherpetică sau neuropatie focală, mai ales la vârstnici. Contrar aspectelor legate de eficacitatea lor slabă în durerea neuropatică [147], opioidele s-au dovedit eficiente în mai multe studii de clasa I în diferite condiţii neuropate (nivel A), dar ar trebui propuse doar că terapie de linia a doua sau a treia în durerea cronică non-canceroasă [145]. Nu există suficiente dovezi despre utilizarea Carbamazepinei, Oxcarbazepinei (cu excepţia nevralgiei trigeminale), Capsaicinei (exceptând nevralgia postherpetică), Mexiletinei, anatgonistilor NMDA, SSRI, Topiramatului. În ciuda folosirii de lungă durată a Valproatului în epilepsie, studii RC recente de clasa II au prezentat rezultate controversate despre utilizarea lui în durerea neuropată. Valproatul are nevoie de alte studii pentru a stabili nivelurile de recomandare.

În ceea ce priveşte comorbidităţile şi calitatea vieţii, doar Gabapentina, Pregabalina şi Duloxetina au fost adecvat studiate cu efecte pozitive şi de aceea, ar putea fi recomandate pacienţilor cu impact sever al durerii asupra calităţii vieţii sau comorbidităţilor (nivel A). Opioidele nu au avut efect asupra acestor aspecte. În ceea ce priveşte semnele şi simptomele durerii, doar antidepresivele şi opioidele/Tramadolul au fost eficiente pe durerea continuă sau paroxistică, în timp ce efecte pe alodinia indusă de periaj au fost raportate pentru Lidocaina topică şi opiozi/Tramadol (nivel B). Utilizarea Lidocainei topice poate fi preferată la pacienţii cu alodinie mecanică.

Terapiile combinate pot fi propuse atunci când monoterapia nu este satisfăcătoare şi trebuie preferate drogurile cu mecanisme de acţiune complementare. Până acum s-a dovedit eficienţa combinaţia Gabapentin/Morfina (nivel A).

Am propus următoarele strategii pentru studiile viitoare: (1) Eficacitatea ar trebui urmărită prin criterii standardizate şi acceptate internaţional [138]; (2) trebuie obtinute criterii universale şi identice în ceea ce priveşte efectele dăunătoare; (3) studii comparative pentru diferite medicamente şi diferite mecanisme şi tipuri de durere permit alcătuirea unui algoritm pentru terapia durerii; (4) raţiunea terapiei combinate urmează a fi stabilită.

Vrem să mulţumim următoarelor companii pentru că ne-au furnizat documentare despre studiile efectuate pentru diverse droguri: Cephalon, Endo, Forest Pharmaceuticals, Janssen&Johnson, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Schwartz Pharma, UCB Pharma şi Wyeth.

Avem la cunoştiinţă că mai multe studii importante sunt în curs de desfăşurare şi se aşteaptă apariţia unor noi droguri cu dovezi adecvate. Plănuim să reînnoim aceste ghiduri peste 2 ani.

Tabelul 2. Clasificarea dovezilor despre medicamentele folosite în polineuropatia dureroasă, nevralgia postherpetică, nevralgia trigeminală şi durerea centrală, cu recomandările de primă şi a două linie terapeutică

Condiția durereoasă	Nivelul A	Nivelul B	Nivelul C sau rezultate slabe/ discrepante pentru nivelul A/B	Recoamnădri de primă linie terapeutică	Recomandări de linia a două terapeutică
Polineuropatia dureroasă	Gabapentina Opioide Pregabalina SNRI ATC Tramadol	Lamotrigina	Capsaicina topic Carbamazepina Levodopa Mexiletina AntagonistiNMDA Oxcarbazepina SSRI Topiramat Valproat	Gabapentina Pregabalina ATC	Lamotrigina Opioide SNRI Tramadol
Nevralgia postherpetică	Gabapentina Opioide Pregabalina ATC	Capsaicina topic Lidocaina topic Tramadol Valproat	AntagonistiNMDA Lorazepam Mexiletina	Gabapentina Pregabalina Lidocaina topic ATC	Capsaicina Opioide Tramadol Valproat
Nevralgia trigeminală	Carbamazepina	Oxcarbazepina	Baclofen Lamotrigina	Oxcarbazepina Carbamazepina	Chirurgie
Durerea centrală		Canabinoide Gabapentina Pregabalina Amitriptilina Lamotrigina	Mexiletina Opioide	Amitriptilina Gabapentina Pregabalina	Canabinoide Lamotrigina Opioide

DECLARAȚII

Următorii autori au efectuat studii sau au fost consultați de următoarele companii farmaceutice: NA: GlaxoSmithKline, Grunenthal, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi-Aventis; GC: GlaxoSmithKline, Lundbeck, Janssen, Novartis, Pfizer; MH: Janssen-Cilag, Merck, Mundipharma, Organon, Orion, Pfizer, Sanofi; PH: Bioschwartz, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Pfizer; TSJ: Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Grunenthal, Lundbeck, Neurosearch, Pfizer; TN: Allergan, AstraZenaca, GlaxoSmithKline, GWPharma, Napp, Novartis, Pfizer, Renovis, SchwartzPharma; SS: Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Grunenthal, Lundbeck, Novartis, Pierre Fabre, UCB Pharma.

Ceilalți autori nu au nimic de declarat.

Anexa A: Monitorizarea companiilor farmaceutice care au fost contactate (v. metodologie):

Cephalon, Elan, Endo, Forest Pharmaceuticals, GSK, GW Pharma, Janssen & Johnson, Lilly, Lundbeck, Newron, Novartis, Pfizer, Schwarz Pharma, SigmaTau, UCB Pharma, Wallace Laboratories, Wyeth.

Companii care au savut materiale relevante pe care le-au trimis autorilor:

Cephalon, Endo, Forest Pharmaceuticals, Janssen&Johnson, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Schwarz Pharma,

UCB Pharma, Wyeth.

Anexa B: Lista de acronime

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; CBZ,carbamazepine; CI, confidence intervals; CP, central pain; CRPS, complex regional pain syndrome; EMLA, eutectic mixture of local anaesthetics (lidocaine and prilocaine); GABA, gamma-aminobutyric acid; GBP, gabapentin; LTG, lamotrigine; MS, multiple sclerosis; NMDA, N-methyl-D-aspartate; NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; OXC, oxcarbazepine; PHN, postherpetic neuralgia; PPN, painful polyneuropathy;

RCT, randomized controlled trial; SCI, spinal cord injury; SNRI, serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor antidepressants; SR, systematic review or metaanalysis; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants; TCA, tricyclic antidepressants; TN, trigeminal neuralgia; VAS, visual analogue scale.

BIBLIOGRAFIE

1. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances în neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Archives of Neurology 2003a; 60: 1524–1534.
2. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005; 118: 289–305.
3. Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. Anaesthetist 2000; 49: 373–386.
4. Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. Anesthesiology 2001; 95: 241–249.
5. Attal N. Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. Clinical Journal of Pain 2000; 16(Suppl. 3): S118–S130.
6. Hansson P. Difficulties în stratifying neuropathic pain by mechanisms. European Journal of Pain 2003; 7: 353–357.
7. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms în neuropathic pain. Pain 2003; 102: 1–8.
8. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2004; 63: 959–965.
9. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. Analgesic therapy în postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. PLoS Medicine 2005; 2: 628–644.
10. Adriaensen H, Plaghki L, Mathieu C, et al. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain-clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2005; 21: 231–240.
11. Saarto T, Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database of Systemic Reviews 2005; 20: CD005454.
12. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
13. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, et al. Symptoms and signs în patients with suspected neuropathic pain. Pain 2004; 110: 461–469.
14. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Antidepressants în the treatment of neuropathic pain. Basic and Clinical Pharmacology and Therapy 2005; 96: 399–409.
15. Wiffen P, McQuay H, Edwards J, et al. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database Systematic Reviews 2005a; 20: CD005452.
16. Wiffen P, McQuay H, Moore R. Carbamazepine for acute and chronic pain. Cochrane Database Systematic Reviews 2005b; 20: CD005451.
17. Wiffen P, Collins S, McQuay H, et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database Systematic Reviews 2005c; 20: CD001133.
18. Otto M, Bak S, Bach FW, et al. Pain phenomena and possible mechanisms în patients with painful polyneuropathy. Pain 2003; 101: 187–192.
19. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain în polyneuropathy. Neurology 2000; 55: 915–920.
20. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al. A comparison a amitriptyline and maprotiline în the treatment of painful polyneuropathy în diabetics and nondiabetics. Clinical Journal of Pain 1997; 13: 313–323 (class I).
21. Sindrup SH, Gram LF, Skjold T, et al. Clomipramine vs desipramine vs placebo în the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study. British Journal of Clinical Pharmacology 1990; 30: 683–691 (class I).
22. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine extended release în the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Pain 2004; 110: 697–706 (class I).
23. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine în painful polyneuropathy. A randomized,
24. controlled trial. Neurology 2003; 60: 1284–1289 (class I).
25. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine versus placebo în patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005; 116: 109–118 (class I).
26. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo în the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Medicine 2005; 6: 346–356 (class I).
27. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, et al. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. Diabetologia 1969; 5: 215–218 (class III).

28. Wilton TD. Tegretol în the treatment of diabetic neuropathy. South African Medical Journal 1974; 48: 869–872 (class III).
29. Gomez-Perez FJ, Choza R, Rios JM, et al. Nortriptyline- fluphenazine vs. carbamazepine în the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. Archives of Medical Research 1996; 27: 525–529 (class II).
30. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al. Oxcarbazepine în painful diabetic neuropathy: a randomized, placebocontrolled study. European Journal of Pain 2005; 9: 543–554 (class II).
31. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. Neurology 2001; 57: 505–509 (class I).
32. Thienel U, Neto W, Schwabe SK, et al. Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group. Topiramate în painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. Acta Neurologica Scandinavica 2004; 110: 221–231.
33. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, et al. Topiramate vs placebo în painful diabetic polyneuropathy: analgesic and metabolic effects. Neurology 2004; 63: 865–873 (class I).
34. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, et al. Sodium valproate în the management of painful polyneuropathy în type 2 diabetes – a randomized placebo controlled study. Acta Neurologica Scandinavica 2002; 106: 248–252 (class II).
35. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, et al. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomised double-blind placebo-controlled study. The Quarterly Journal of Medicine 2004; 97: 33–38 (class II).
36. Otto M, Bach FW, Jensen TS, et al. Valproic acid has no effect on pain în polyneuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2004; 62: 285–288 (class I).
37. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy în patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. The Journal of the American Medical Association 1998; 280: 1831–1836 (class I).
38. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. Neurology 2004; 63: 2104–2110 (class I).
39. Rosenstock J, Tuchmann M, LaMoreaux L, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004; 110: 628–638 (class I).
40. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. Journal of Clinical Neuromuscular Disease 2001; 3: 53–62 (class II).
41. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomised placebo-controlled trial. Journal of Pain 2005; 6: 253–260 (class I).
42. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin în neuropathic pain evaluated în a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. Pain 2005; 115: 254–263 (class I).
43. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Archives of Internal Medicine 1999; 159: 1931–1937 (class II).
44. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized ontrolled trial în painful diabetic neuropathy. Pain 2003; 105: 71–78 (class I).
45. Gimbel JS, Richrds P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain în diabetic neuropathy.Arandomized controlled trial. Neurology 2003; 60: 927–934 (class I).
46. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of diabetic neuropathy. Neurology 1998; 50: 1842–1846 (classI).
47. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al. Tramadol relieves pain and allodynia în polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. Pain 1999; 83: 85–90 (class I).
48. Sang CN, Booher S, Gilron I, et al. Dextromethorphan and memantine în painful diabetic neuropathy and postherpetic
49. neuralgia. Efficacy and dose-response trials. Anesthesiology 2002; 96: 1053–1061 (class I).
50. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, et al. High-dose oral dextromethorphan versus placebo în painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. Neurology 1997; 48: 1212–1218 (class I).
51. Ertas M, Sagduyu A, Arac N, et al. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. Pain 1998; 75: 257–259 (class II).
52. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIVassociated neuropathy. Neurology 2000; 54: 2115–2119 (class II).
53. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. Neurology 2003; 60: 1508–1514 (class I).

54. Hahn K, Arendt G, Braun JS. German Neuro-AIDS Working Group. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. Journal of Neurology 2004; 251: 1260–1266 (class II).
55. Shlay JC, Chaloner K, Max MB, et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. The Journal of American Medical Association 1998; 280: 1590–1595 (class I).
56. Kieburtz K, Simpson D, Yiannoutsos C, et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy în HIV infection. Protocol Team. Neurology 1998; 242: 1682–1688 (class I).
57. Estanislao L, Carter K, McArthur J, et al. The Lidoderm-HIV Neuropathy Group. Lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2004; 5: 1584–1586 (class II).
58. Kemper CA, Kent G, Burton S, Deresinski SC. Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 1998; 19: 367– 372 (class I).
59. Paice JA, Ferrans CE, Lashley FR, et al. Topical capsaicin în the management of HIV-associated peripheral neuropathy. Journal of Pain and Symptom Management 2000; 19: 45–52 (class I).
60. Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. Pain 2002; 98: 195–203 (class II).
61. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. New England Journal of Medicine 2005; 352: 1324–1334 (class I).
62. Nurmikko T, Bowsher D. Somatosensory findings în postherpetic neuralgia. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1990; 53: 135–141.
63. Watson CP, Chipman M, Reed K, et al. Amitriptyline versus maprotiline în postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. Pain 1992; 48: 29–36 (class II).
64. Watson CP, Vernich L, Chipman M, et al. Nortriptyline versus amitriptyline în postherpetic neuralgia: a randomized trial. Neurology 1998; 51: 1166–1171 (class II).
65. Rowbotham MC, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for treatment of postherpetic neuralgia. The Journal of American Medical Association 1998; 280: 1837–1843 (class I).
66. Rice ASC, Maton S. Post Herpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin în postherpetic neuralgia; a randomised, double-blind, controlled study. Pain 2001; 94: 215–224 (class I).
67. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2003b; 60: 1274–1283 (class I).
68. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances în patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. Pain 2004; 109: 26–35 (class I).
69. Kochar DK, Garg P, Bumb RA et al. Divalproex sodium în the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. Quarterly Journal of Medicine 2005; 98: 29–34 (class II).
70. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. Pain 1999; 80: 533–538 (class II).
71. Galer BS, Jensen MP, Ma T, et al. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. Clinical Journal of Pain 2002; 5: 297–301 (class II).
72. Wasner G, Kleinert A, Binder A, et al. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective în nociceptordeprived skin. Journal of Neurology 2005; 252: 677–686 (class II).
73. Meier T, Wasner G, Faust M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% în the treatment of focal peripheral neuropathic
74. pain syndromes: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. Pain 2003; 106: 151–158 (class II).
75. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, et al. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. Journal of the American Academy of Dermatology 1989; 21: 265–270 (class II).
76. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, et al. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin în the treatment of postherpetic neuralgia. Clinical Therapeutics 1993; 15: 510–526 (class I).
77. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone în neuropathic pain: a randomized trial în postherpetic neuralgia. Neurology 1998; 50: 1837–1841 (class I).

78. Raja SN, Haythornwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants în postherpetic neuralgia. Neurology 2002; 59: 1015–1021 (class I).
79. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. New England Journal of Medicine 2003; 348: 1223–1232 (class II).
80. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol în post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2003; 104: 323–331 (class I).
81. Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, et al. The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist memantine în the treatment of postherpetic neuralgia: a doubleblind, placebo-controlled study. European Journal of Pain 1998; 2: 321–327 (class II).
82. Max MB, Schafer SC, Culnane M, et al. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. Neurology 1988; 38: 1427–1432 (class II).
83. Cruccu G, Truini A. Trigeminal neuralgia and orofacial pains. In: Pappagallo M, ed. The Neurological Basis of Pain. New York: McGraw-Hill, 2005: 401–414.
84. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clinical Journal of Pain 2002; 18: 22–27.
85. Campbell FG, Graham JG, and Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) în trigeminal neuralgia. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1966; 29: 265–267.
86. Jensen TS. Anticonvulsants în neuropathic pain: rationale and clinical evidence. European Journal of Pain 2002; 6(Suppl. A): 61–68.
87. Kutluay E, McCague K, D'Souza J, et al. Safety and tolerability of oxcarbazepine în elderly patients with epilepsy. Epilepsy & Behavior 2003; 4: 175–180.
88. Liebel JT, Menger N, Langohr H. Oxcarbazepine în der Behandlung der Trigeminus neuralgie. Nervenheilkunde 2001; 20: 461–465 (class II).
89. Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. Pharmacotherapy 2000; 20: 152S–158S.
90. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al. Lamotrigine (lamictal) în refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. Pain 1997; 73: 223–230 (class II).
91. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen în the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. Annals of Neurology 1984; 15: 240–244 (class II).
92. Fromm GH, Terrence CF. Comparison of L-baclofen and racemic baclofen în trigeminal neuralgia. Neurology 1987; 37: 1725–1728 (class II).
93. Lindstrom P, Lindblom U. The analgesic effect of tocainide în trigeminal neuralgia. Pain 1987; 28: 45–50 (class II).
94. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. Archives of Neurology 1989; 46: 960–963 (class II).
95. Kondziolka D, Lemley T, Kestle JR, et al. The effect of single-application topical ophthalmic anesthesia în patients with trigeminal neuralgia. A randomized doubleblind placebo-controlled trial. Journal of Neurosurgery 1994; 80: 993–997 (class I).
96. Epstein JB, Marcoe JH. Topical application of capsaicin for treatment of oral neuropathic pain and trigeminal neuralgia. Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology 1994) 77: 135–140 (class III).
97. Vilming ST, Lyberg T, Lataste X. Tizanidine în the management of trigeminal neuralgia. Cephalalgia 1986; 6: 181–182 (class III).
98. Fromm GH, Aumentado D, Terrence CF. A clinical and experimental investigation of the effects of tizanidine în trigeminal neuralgia. Pain 1993; 53: 265–271 (class I).
99. Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia –pathophysiology, diagnosis and current treatment. British Journal of Anaesthesia 2001; 87: 117–132.
100. Boivie J. Central pain. In: MacMahon SB, Koltzenburg M (eds), Wall and Melzack's Textbook of Pain. Churchill Livingstone: Elsevier, 2005: 1057–1075.
101. Attal N, Bouhassira D. Central neuropathic pain. In: Pappagallo M, ed. The Neurological Basis of Pain. McGraw-Hill, New York, 2005: 301–319.
102. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. Pain 1989; 36: 27–36 (class I).
103. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, et al. Efficacy of amitriptyline for relief of pain în spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. Pain 2002; 96: 365–373 (class I).
104. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. Neurology 2001; 56: 184–190 (class I).
105. Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, et al. Lamotrigine în spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. Pain 2002; 96: 375–383 (class I).
106. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, et al. Gabapentin is a first

line drug for the treatment of neuropathic pain în spinal cord injury. Spine 2004; 29: 743–751 (class II).
107. Drewes AM, Andreasen A, Poulsen LH. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. Paraplegia 1994; 32: 565–569 (class II).
108. Chiou-Tan FY, Tuel SM, Johnson JC, et al. Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 1996; 75: 84–87 (class I).
109. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. The cannabinoid dronabinol reduces central pain în Multiple Sclerosis. A randomised double-blind placebo controlled cross-over trial. British Medical Journal 2004; 329: 253–261 (class I).
110. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine în central pain în multiple sclerosis. Neurology 2005; 65: 812–819 (class I).
111. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. Pain 1997; 73: 123–139.
112. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 2909–2917.
113. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Amitriptyline în neuropathic cancer pain în patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. Tumori 2002; 88: 239–242 (class II).
114. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Pain 1996; 64: 293–302 (class II).
115. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine în neuropathic pain following treatment of breast cancer. European Journal of Pain 2002; 6: 17–24 (class II).
116. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, et al. Phase III placebocontrolled trial of capsaicin cream în the management of surgical neuropathic pain în cancer patients. Journal of Clinical Oncology 1997; 15: 2974–2980 (class I).
117. Watson CP, Evans RJ. The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. Pain 1992; 51: 375–379 (class II).
118. Scadding JW, Wall PD, Parry CB, et al. Clinical trial of propranolol în post-traumatic neuralgia. Pain 1982; 14: 283–292 (class II).
119. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. Pain 2004; 112: 299–306 (class I).
120. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin în postamputation phantom limb pain: A randomized, doubleblind, placebo-controlled, cross-over study. Regional Anesthesia and Pain Medicine 2002; 27: 481–486 (class II).
121. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. Pain 2001; 90: 47–55. Journal of Clinical Oncology; 22: 2909–2917 (class II).
122. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine în patients with chronic phantom limb pain – results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. Pain 2003; 103: 277–283 (class I).
123. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain în amputees: results of a randomized controlled study. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2004; 85: 1–6 (class II).
124. Pandey CK, Bose N, Garg G, et al. Gabapentin for the treatment of pain în Guillain–Barre syndrome: a doubleblinded, placebo-controlled, crossover study. Anesthesia and Analgesia 2002; 95: 1719–1723 (class II).
125. Pandey CK, Raza M, Tripathi M, et al. The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management în Guillain-Barre syndrome patients în the intensive care unit. Anesthesia and Analgesia 2005; 101:220–225 (class II).
126. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, et al. Multidisciplinary Consensus Group. Supportive care for patients with Guillain-Barre syndrome. Archives of Neurology 2005; 62: 1194–1198.
127. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. Neurology 2001; 57: 1583–1588 (class I).
128. Panerai AE, Monza G, Movilia P, et al. A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline în central pain. Acta Neurologica Scandinavica 1990; 82: 34–38 (class II).
129. Langohr HD, Stohr M, Petruch F. An open and doubleblind cross-over study on the efficacy of clomipramine (Anafranil) în patients with painful mono- and

polyneuropathies. European Neurology 1982; 21: 309–317 (class II).
130. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O. The response of neuropathic pain and pain în complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine în patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. Anesthesia and Analgesia 2001; 92: 488–495 (class II).
131. Chabal C, Jacobson L, Mariano A, et al. The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury. Anesthesiology 1992; 76: 513–517 (class I).
132. Wallace MS, Magnuson S, Ridgeway B. Efficacy of oral mexiletine for neuropathic pain with allodynia: a doubleblind, placebo-controlled, crossover study. Regional Anesthesia and Pain Medicine 2000; 25: 459–467 (class I).
133. Galer BS, Twilling LL, Harle J, et al. Lack of efficacy of riluzole în the treatment of peripheral neuropathic pain conditions. Neurology 2005; 55: 971–975 (class II).
134. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, et al. Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a doubleblind randomised controlled crossover trial with integral n-of-1 design. Pain 1994; 59: 127–133 (class II).
135. Serpell MG. Neuropathic pain study group. Gabapentin în neuropathic pain syndromes: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Pain 2002; 99: 557–566 (class II).
136. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy I, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 2003; 290: 1757–1762.
137. McCleane GJ. 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect în neuropathic pain: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Pain 1999; 83:105–107 (class III).
138. McCleane G. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia în chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. British Journal of Clinical Pharmacology 2000; 49: 574–579 (class III).
139. Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, et al. Efficacy of desipramine în painful diabetic neuropathy: a placebocontrolled trial. Pain 1991; 45: 3–9 (class I).
140. Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, et al. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. Clinical Pharmacology and therapeutics 1990; 47: 305–312 (class II).
141. Beydoun A. Clinical use of tricyclic anticonvulsants în painful neuropathies and bipolar disorders. Epilepsy & Behavior 2002; 3: S18–S22.
142. Carrazana E, Mikoshiba E. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine în neuropathic pain. Journal of Pain and Symptom Management 2003; 25: S31–S35.
143. Cruccu G, Anand P, Attal N, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. European Journal of Neurology 2004; 11: 153–162.
144. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004; 75: 234–241.
145. Watson CP, Evans RJ, Reed K, et al. Amitryptiline versus placebo în post-herpetic neuralgia. Neurology 1982; 32: 671–673 (class II).
146. Degner D, Grohmann R, Kropp S et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. Pharmacopsychiatry 2004; 37(Suppl. 1): S39–S45.
147. Betts T, Goodwin G, Withers RM, et al. Human safety of lamotrigine. Epilepsia 1991; 32(Suppl. 2): S17–S21.
148. Kalso E, Allan L, Dellemijn PL et al. Recommendations for using opioids în chronic non-cancer pain. European Journal of Pain 2003; 7: 381–386.
149. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of action. Pain 1999; 83: 389–400.
150. McQuay HJ. Neuropathic pain: evidence matters. European Journal of Pain 2002; 6(Suppl. A): 11–18.

Ghidul EFNS/Peripheral Nerve Society pentru managementul polineuropatiei cronice inflamatorii demielinizante: raport al grupului comun de lucru al EFNS şi al Peripheral Nerve Society – prima revizuire (2010)

P.Y.K. Van den Bergh[a], R.D.M. Hadden[b], P. Bouche[c], D.R. Cornblath[d], A. Hahn[e], I. Illa[f], C.L. Koski[g], J.M. Leger[h], E. Bobile-Orazio[i], J. Pollard[j], C. Sommer[k], P.A. van Doorn[l], I.N. van Schaik[m]

[a]Centre de Référence Neuromusculaire, Cliniques Universitaires St-Luc, Brussels, Belgium; [b]Department of Neurology, King's College London School of Medicine, London, UK; [c]Consultation de Pathologie Neuromusculaire, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtriére, Paris, France; [d]Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; [e]Division of Neurology, London Health Sciences Centre, London, ON, Canada; [f]Servei Neurologia, Hospital Universitari de la Sta Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; [g]Department of Neurology, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, MD, USA; [h]Consultation de Pathologie Neuromusculaire Groupe Hospitalier, Pitié Saltpêtriére, Paris, France; [i]Department of Translational Medicine, University of Milan IRCCS Humanitas Clinical Institute, Milan, Italy; [j]Neurology Department, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; [k]Department of Neurology, University of Würzburg, Würzburg, Germany; [l]Erasmus Medical Centre Rotterdam, Department of Neurology, Rotterdam, The Netherlands; and [m]Department of Neurology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Cuvinte cheie: poliradiculoneuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, definiție, diagnostic, ghid, tratament

OBIECTIVE

Intenția este de a adapta ghidul EFNS de management al polineuropatiei cronice inflamatorii demielinizante (PCID) (2005) prin noi date de evidența disponibile.

GENERALITĂȚI

Au fost create mai multe seturi de criterii de diagnostic pentru PCID dar sensibilitatea şi specificitatea lor variază 1). pacienții care îndeplinesc criteriile Academiei Americane de Neurologie 2) au cu siguranță PCID, dar mulți pacienți diagnosticați cu PCID nu îndeplinesc aceste criterii. Ghidul de diagnostic EFNS a fost creat pentru a balansa specificitatea (care trebuie să fie mai mare în cercetare decât în practica medicală) şi sensibilitatea (care dacă este prea mare poate determina pierderea diagnosticului în unele cazuri).

De la primul studiu cu Prednison în PCID al lui Dyck et al. 4), s-au acumulat suficiente date bazate pe dovezi pentru a putea face recomandări de tratament în PCID. Studiile randomizate au fost subiectul analizi Cochrane pe care s-a bazat elaborarea recomandărilor terapeutice.

STRATEGIE DE CĂUTARE

Am căutat în MEDLINE şi biblioteca Cochrane din august 2004 până în iulie 2009, articole despre

PCID care au conținut cuvintele „diagnostic", „tratament" sau „ghid".

METODE

Comitetul autor a colectat declarațiile legate de definiții, diagnostic şi terapie în PCID. Dovezile şi recomandările au fost clasificate conform ghidurilor EFNS 5). Când doar clasa IV de dovezi a fost disponibilă, comitetul autor a oferit recomandări de bună practică medicală 5).

REZULTATE

Criterii de diagnostic în PCID

În aproape toate seturile de criterii diagnostice pentru PCID, diagnosticul se bazează pe o combinație de caracteristici clinice, electrice şi de laborator, excluzând alte afecțiuni care pot simula PCID. În practică, criteriile pentru diagnosticul PCID sunt foarte asemănătoare cu cele de demielinizare nervoasă periferică. Au fost publicate cel puțin 12 seturi de criterii electrodiagnostice în PCID pentru a detecta demielinizarea primară [1]. Criteriile EFNS [3], care includ criterii clinice şi electrice, propun noi criterii electrofiziologice care au fost utilizate cu succes în studii clinice [6]. Rajabally et al. [7] a aplicat criteriile EFNS la 151 de pacienți cu PCID din 4 centre europene şi a raportat o sensibilitate de 81% şi specificitate de 96%.

Koksi et al. [8] a stabilit recent alte criterii de diagnostic. Experții au revizuit cazurile, incluzând urmărirea longitudinală a pacienților diagnosticați cu PCID, excluzându-l pe cei cu paraproteinemii, neuropatii genetice, polineuropatie cronică demielinizantă secundară. Două seturi de criterii au fost stabilite: unul include criteriile electrice (înregistrarea potențialului de acțiune compus motor în peste 75% din nervi şi fie latentă distală anormală sau viteză de conducere motorie anormală sau latentă undei F anormală în peste 50% din nervi), iar celălalt include criterii clinice (debut simetric, slăbiciune musculară în toate membrele, slăbiciune proximală în cel puțin un membru). Criteriile diagnostice au fost validate şi ele au putut să diferentieze PCID de sindromul Lewis-Summer, neuropatia motorie multifocală şi alte neuropatii cronice. Autorii raportează o sensibilitate de 83% şi o specificitate de 97%. Deşi criteriile Koski et al. au avantajul diagnosticării PCID când nu sunt încă prezente criteriile electrice, toate seturile de criterii anterioare include criteriile electrice în diagnostic.

Deşi majoritatea pacienților cu PCID au o evoluție cronică progresivă a bolii sau perioade de recădere cu durată de peste 8 săptămâni, există pacienți cu debut acul al bolii, simulând sindromul Guillan-Barre (ceea ce poate apărea în până la 16% dintre pacienți). Un pacient cu debut acut al bolii, diagnosticat inițial cu sindrom Guillan-Barre, are probabil PCID dacă deteriorarea clinică continuă peste 2 luni de la debut sau apar peste 3 episoade de fluctuații în răspunsul terapeutic [9]. PCID cu debut acut trebuie suspicionat la pacienții diagnosticați cu sindrom Guillan-Barre cu predominanta semnelor şi simptomelor senzoriale la prezentare [10]. Diferite prezentări de caz au asociat PCID cu afectarea nervoasă pur motori sau pur senzitivă. Comitetul autor consideră aceste forme că fiind atipice. Atât formele tipice cât şi cele atipice de PCID, se asociază rar cu demielinizare multifocală a sistemului nervos central, simulând scleroza multiplă [11,12].

Bazându-se pe raportări de caz, numeroase boli au fost asociate cu PCID: diabetul zaharat, gamapatia monoclonală IgG sau IgA cu semnificație nedeterminată, gamapatia monoclonală IgM fără anticorpi anti-glicoproteina asociată mielinei, infecția HIV, hepatită cronică activă, lupusul eritematos sistemic şi alte boli de țesut conjunctiv, sarcoidoză, boala tiroidiană, boala inflamatorie intestinală [13], glomerulonefrita membranară [14], transplantul de organe sau măduvă osoasă [15]. Nu există date suficiente pentru a considera PCID asociată cu aceste boli diferită de PCID idiopatică.

Strategia recomandată pentru diagnosticul PCID

PCID trebuie luată în considerare pentru orice pacient care se prezintă cu poliradiculoneuropatie progresivă simetrică sau asimetrică la care evoluția clinică este cu perioade de recadere şi remisiune ori progresivă peste 2 luni, mai ales dacă sunt simptome senzitive pozitive, slabiciune proximală, areflexie, afectarea sensibilității vibratorii şi mioartrokinetice. Testele electrodiagnostice sunt foarte importante şi ele sunt rezumate în Tabelul 1. Sensibilitatea criteriilor electrice pentru nervii motori, poate fi crescută dacă se examinează peste 4 nervi, incluzand şi stimularea proximală în membrele superioare [7,18] şi examinand şi nervii senzitivi [19,20]. Potențialele

evocate somatosenzitive pot fi utile pentru a demonstra conducerea senzitivă proximală anormală, mai ales în formă senzitivă de PCID [21,22] (recomandare de bună practică medicală). În cazul în care criteriile electrice pentru diagnosticul de PCID sigura nu sunt întrunite, un alt studiu electrofiziologic mai tardiv trebuie luat în considerare. Examinarea LCR, rezonanță magnetică cu gadoliniu pentru rădăcinile spinale şi plexurile nervoase brahial şi lombar, precum şi testarea răspunsului la imunoterapie [23], pot susține diagnosticul de PCID. Biopsia de nerv poate fi un suport de diagnostic, dar aspectele pozitive nu sunt specifice, iar cele negative nu exclud diagnosticul. Nervul ales pentru biopsie trebuie să fie afectat clinic şi electrofiziologic (în general este nervul sural, dar pot fi şi: peronier, radial superficial, gracil motor). Aspecte care susțin diagnosticul sunt: demielinizarea asociată cu macrofage, formațiuni în „bulb de ceapă", fibre nervoase demielinizate şi remielinizate, edem endoneurial, infiltrat celular mononuclear endoneurial şi variații între fascicule. Toate aceste caracteristici fac parte din clasa IV de evidență. Trebuie luate în considerare şi investigații pentru descoperirea posibilelor boli asociate cu PCID (Tabelul 2) (recomandare de bună practică medicală).

Tabelul 2: Investigații ce trebuie luate în considerare

Pentru a diagnostica PCID
- Studiu electrodiagnostic de conducere senzitivă şi motorie, care poate fi repetat, se face bilateral sau poate include stimularea proximală pentru nervii motori
- Examinarea LCR (celule+proteine)
- RM de rădăcini spinale şi plexuri nervoase (brahial şi lombar)
- Biopsie nervoasă
Pentru a detecta boli concomitente
Studii recomandate:
- Paraproteine serice şi urinare (detectate prin imunofixare)
- Glicemia a jeun
- Hemoleucogramă
- Funtia renala şi hepatică
- Factorul antinuclear
- Funcția tiroidiană
Studii efectuate dacă există indicație clinică:
- Examinare osoasă
- Test de toleranța la glucoză
- Serologia Borrelia burgdorferi
- Proteina C reactivă
- Anticorpi antinucleari
- Radiografie pulmonara
- Enzima de conversie a angiotensinei
- HIV
Studii pentru a detecta neuropatii ereditare:
- Examinarea familiei
- Teste genetice (mai ales duplicarea PMP22 şi mutațiile conexinei 32)
- Biopsia de nerv

Tabelul 1. Criterii electrofiziologice

(1) Definită: cel puțin unul dintre următoarele
(a) Prelungirea latentei motorii distale >/= 50% peste limita superioară a normalului în 2 nervi (excluzând neuropatia de median din sd. de tunel carpian), sau
(b) Reducerea vitezei de conducere motorie cu >/= 30% sub limita inferioară a normalului în 2 nervi, sau
(c) Prelungirea latentei undei F >/= 30% peste limita superioară a normalului în 2 nervi (>/= 50% dacă amplitudinea varfului negativ distal al CMAP < 80% fata de limita inferioara a normalului), sau
(d) Absenta undelor F în 2 nervidaca acești nervi au amplitudini ale vârfurilor negative distale ale CMAP >/= 20% față de limita inferioară a normalului + >/= 1 alt parametru de demielinizarea în >/= 1 alt nerv, sau
(e) Bloc parțial de conducere motorie: >/= 50% reducere a amplitudinii a vârfului negativ proximal al CMAP față de distal. Dacă vârful negativ distal al CMAP >/= 20% față de valoarea inferioară a normalului în 2 nervi, sau în 1 nerv + >/= 1 alt parametru de demielinizare în >/= 1 alt nerv, sau
(f) Dispersie temporala anormală (>30% creşterea duratei între vârful negativ proximal şi cel distal al cMAP în >/= 2 nervi, sau
(g) Durata CMAP distal (intervalul între începutul primului vârf negativ şi revenirea la linia de bază a ultimului vârf negativ) crescută în >/= 1 nerv (median >/= 6,6 ms, ulnar >/= 6,7 ms, peronier >/= 7,6 ms, tibial >/= 8,8 ms) b + >/= 1 alt parametru de demielinizarea în >/= 1 alt nerv
(2) Probabilă
Reducerea cu >/= 30% a amplitudinii vârfului negativ proximal al CMAP față de cel distal, excluzând n. tibial posterior, dacă vârful negativ distal al CMAP este cu >/= 20% față de limita inferioară a normalului, în 2 nervi, sau în 1 nerv + >/= 1 alt parametru de demielinizare a în >/= 1 alt nerv
(3) Posibilă
Ca la (1) dar numai într-un singur nerv

Tratamentul în PCID

Corticosteroizii

Într-un studiu controlat randomizat non-orb cu 28 de participanți, Prednisonul a fost superior față de lipsa terapiei [4,24] (clasa II de evidență). Nu s-au remarcat diferențe semnificative între terapia de şase săptămâni de Prednison oral începând cu 60mg/zi şi o singură cură de Iglv 2g/kg [25,26] (clasa II de evidență). Multe studii observaționale raportează un efect benefic al steroizilor exceptând forma pur motorie de PCID, în care pot agrava boala [27, 28]. Nu există evidente sau consens care terapie este mai eficiente: orală zilnică, orală în zile alternative sau pulsterapia. În general, Prednisonul se administrează în doze de 60mg/zi (1-1.5mg/kg la copii) inițial, urmând a se scădea dozele până la doza de menținere timp de luni sau ani [29].

Plasmafereza

Două studii mici dublu-orb cu un total de pacienți de 47, au arătat că plasmafereză a adus beneficiu pe temen scurt în 2/3 din pacienți urmat însă de deteriorare rapidă până la urmă [30-32] (clasa I de evidență). Plasmafereza poate fi considerată tratament ințial întrucât dizabilitatea neurologică se îmbunătăţeşte rapid (nivelul A de recomandare). Pentru stabilizarea bolii, plasmafereza trebuie combinată cu alte terapii. Deoarece reacții adverse legate de dificultatea accesului venos sau reacții hemodinamice date de utilizarea citratului, nu sunt rare, trebuie luate în considerare corticoterapia sau Iglv (recomandare de bună practică medicală).

Imunoglobulinele administrate intravenos

Metaanaliza a 4 studii randomizate dublu-orb, cu un număr de 235 pacienți, a arătat că Iglv 2g/kg produc ameliorare importanță ce durează 2-6 săptămâni [26,33-37] (clasa I de evidență) (nivelul A de recomandare). Un studiu recent internațional cu 117 participanți din 33 de țări, a arătat că eficacitatea Iglv (2g/kg în 2-4 zile, urmat de 1g/kg în 1-2 zile la fiecare 3 săptămâni) s-a menținut 24-48 de săptămâni cu reducerea dizabilității şi a recăderilor, în comparație cu placebo [38]. Pentru că efectul Iglv este de scurtă durată, curele trebuie repetate, iar dozele stabilite individual [29]. Studii încrucişate au arătat că nu există diferența pe termen scurt între Iglv şi plasmafereză [39] sau între Iglv şi Prednisolon [25], dar au fost prea mici pentru a stabili echivalența (clasa II de evidentă).

Agenții imunosupresori

Au fost raportate studii controlat randomizate pentru Azatioprina şi Metotrexat. Azatioprina (2mg/kg) nu s-a arătat a avea beneficii atunci când a fost adăugată terapiei cu Prednison pentru 14 pacienți timp de 9 luni [40,41], dar studiul a fost probabil prea scurt şi doza prea mică pentru a se înregistra un beneficiu. Nu s-au observat efecte benefice ale Metotrexatului administrat 15mg/zi 24 de săptămâni în comparație cu placebo, pentru 62 de pacienți tratați cu Iglv sau steroizi [6]. Agenții imunosupresori (Tabelul 3) sunt frecvent folosiți împreună cu steroizii pentru a reduce nevoia de Iglv sau plasmafereza sau sunt folosiți la pacienții care nu au răspuns la Iglv sau plasmafereza (clasa IV de evidentă) [29,41]. De aceea, este nevoie de mai multe date de cercetare pentru a face recomandări în această direcție. Între timp, tratamentul imunosupresor poate fi luat în considerare când răspunsul la corticosteroizi, Iglv sau plasmafereză este inadecvat (recomandare de bună practică medicală).

Tabelul 3. Medicamente imunosupresoare şi imunomodulatoare raportate a fi benefice în PCID (clasa IV de evidenta)

Alemtuzemab
Azatioprina
Ciclofosfamida
Ciclosporina
Etanercept
Interferon α
Micofenolat mofetil
Metotrexat
Rituximab
Transplant de celule stem

Interferonii

Un studiu încrucişat al Interferonului β1a timp de 12 săptămâni, nu a detectat un beneficiu semnificativ [42], dar studiul a inclus doar 10 pacienți. Într-un studiu mai recent non-randomizat de administrare intramusculară de Interferon β1a 30μg săptămânal, a arătat îmbunătățire clinică la 7 din 20 de pacienți, 10 au rămas stabili, iar 3 s-au agravat [43]. Un studiu al Interferonului α a arătat beneficiu la 9 din 14 pacienți rezistenți la alte terapii [44]. În absența evidențelor, tratamentul cu interferon poate fi luat în considerare doar când răspunsul la corticosteroizi, Iglv sau plasmafereză este inadecvat (recomandare de bună practică medicală).

Management inițial (recomandare de bună practică medicală)

Pacienții cu simptome foarte uşoare care nu interferă sau interferă foarte puțin cu activitățile zilnice, pot fi doar monitorizați, fără tratament. Tratamentul cu corticosteroizi sau IgIv trebuie aplicat pacienților cu dizabilitate moderată sau severă. Plasmafereza are efect similar dar este mai puțin tolerată. IgIv sunt de multe ori prima opțiune terapeutică pentru că ameliorarea poate surveni rapid. Prima doza de IgIv este de 2g/kg (timp de 2-5 zile). Contraindicațiile la corticosteroizi vor înclina balanța catre terapia cu IgIv şi vice versa. Pentru forma pur motorie de PCID, IgIv trebuie să fie prima opțiune, iar dacă sunt administrați steroizii, pacientul trebuie îndeaproape monitorizați pentru că o eventuală deterioare este posibilă.

Terapia pacienților cu PCID necesită individualizare în funcție de răspunsul terapeutic. Pentru pacienții care încep cu corticosteroizi, o perioadă de tratament de 12 săptămâni este necesară înainte de a decide dacă exista beneficii sau nu. Dacă există răspuns pozitiv, atunci se începe scăderea lentă a dozelor până la doza minima eficientă menținută timp de 1-2 ani, după care oprirea medicației poate fi luată în considerare. Pacienții care încep cu IgIv trebuie monitorizați pentru a aprecia durata şi amploarea ameliorării clinice şi astfel a decide dacă se mai continuă tratamentul. Între 15 şi 30% dintre pacienți au nevoie doar de o singură cura de IgIv.

Managementul pe termen lung (recomandare de bună practică medicală)

Nu există ghiduri bazate pe evidente în aceasta situație. IgIv administrate în doza de 1g/kg 1-2 zile la fiecare 3 săptămâni s-au arătat eficiente în peste 24 de săptămâni (uneori 48) cu reducerea dizabilității şi creşterea calității vieții [38,45], dar doza trebuie individualizată (0.4-1.2g/kg la fiecare 2-6 săptămâni) [29]. Dacă un pacient devine stabil cu un regim intermitent de IgIv, atunci trebuie încercată reducerea periodică a dozelor pentru a stabili dacă pacientul are nevoie în continuare de IgIv. Într-un studiu recent internațional, IgIv au putut fi reduse cu 20% fără deteriorare clinică în aproape jumătate din pacienți [6]. Dacă sunt necesare doze mari frecvențe de IgIv, atunci trebuie luată în considerare asocierea corticosteroizilor sau imunosupresoarelor (nu există suficiente evidente pentru un anumit drog). Pacienții care beneficiază de pe urma terapiei de lungă durată cu IgIv şi care devin refractări la IgIv, pot răspunde din nou după o scurtă cură de plasmafereză [46]. Aproximativ 15% dintre pacienți nu răspund la nici unul din tratamentele menționate.

Tabelul 4. Criterii clinice de diagnostic

1. Criterii de includere
(a) PCID tipică
Slăbiciune musculară cronic progresivă sau recurentă, simetrică, proximală şi distală asociată cu disfuncție senzitivă la nivelul tuturor extremităților, care a se dezvoltă de peste 2 luni; nervii cranieni pot fi implicați;
Absența sau reducerea reflexelor osteotendinoase în toate extremitățile
(b) PCID atipică
Predominant distală (neuropatie demielinizantă distală simetrică)
Asimetrică (neuropatie senzitivă şi motorie demielinizantă multifocală, sindromul Lewis-Summer)
Focală (implicarea plexului brahial sau ombosacrat sau unul sau mai multi nervi periferici într-un membru)
Pur motorie
Pur senzitivă (incluzând polineuropatia senzitivă imună cronică ce afectează procesul central al neuronului senzitiv primar)
2. Criterii de excludere
Infecție cu Borrelia burgdorferi, difterie, expunere la medicamente sau toxine care pot cauza neuropatie
Neuropatie demielinizanta ereditară
Disfuncție sfincteriană importantă
Diagnosticul de neuropatie motorie multifocală
Gamapatie monoclonala IgM cu titru mare de anticorpi anti-glicoproteina asociată mielinei
Alte cauze de neuropatie demielinizantă: sindromul POEMS, mielomul osteosclerotic, radiculopatii lombosacrate diabetice sau nondiabetice, amiloidoză

Tabelul 5: Criterii suportive

1. Proteinorahie crescută cu celularitate,10mm3 (nivelul A de recomandare)
2. RM cu capatare de gadoliniu şi/sau hipertrofia la nivel de coadă de cal, rădăcini lombosacrate sau cervicale, plexul brahial sau lombosacrat (nivelul C de recomandare)
3. Studii electrofiziologice anormale în cel puțin un nerv (recomandare de bună practică medicală):
a) Sural normal cu median anormal (excluzând neuropatia de nerv median datorată sindromului de tunel carpian) sau amplitudini anormale ale potențialelor de acțiune sensitive ale nervului radial; sau
b) Viteza de conducere <80% din limita inferioară a normalului (<70% dacă amplitudinea SNAP <80% din limita inferioară a normalului)
c) Potențiale somatosenzitive întârziate fără boala de sistem nervos central
4. Ameliorare clinică importantă după terapia imunomodulatoare (nivelul A de recomandare)
5. Biopsia nervoasă care arată semne de demielinizare şi/sau remielinizare la microscopia electronică (recomandare de bună practică medicală)

Tratamentul general

Nu există evidente în ceea ce priveşte aspectele generale legate de simptomele din PCID, cum ar fi fatigabilitatea sau durerea. De asemenea, există o lipsă de informație legată de terapia fizică şi ocupațională în managementul PCID. În ceea ce priveşte imunizările, datele sunt de asemenea limitate.

RECOMANDĂRI

Recomandări de bună practică medicală pentru definirea criteriilor de diagnostic în PCID:

1. Clinic: PCID tipic sau atipic (Tabelul 4)
2. Electrodiagnostic: PCID definită, probabilă sau posibilă (Tabelul 1)
3. Suportiv: LCR, RM, biopsie nervoasă, răspuns terapeutic (Tabelul 5)
4. Categorii: PCID definită, probabilă sau posibilă (Tabelul 6)

Tabelul 6. Categorii de diagnostic

PCID definită
Criteriu clinic 1 (a sau b) şi 2 cu criteriu electrodiagnostic 1 sau
PCID probabilă + cel puțin un criteriu suportiv sau
PCID posibilă + cel puțin 2 criterii suportive
PCID probabilă
Criteriu clinic 1 (a sau b) şi 2 cu criteriu electrodiagnostic 2 sau
PCID posibilă + cel puțin 1 criteriu suportiv
PCID posibila
Criteriu clinic 1 (a sau b) şi 2 cu criteriu electrodiagnostic 3
PCID (definită, probabilă sau posibilă) asociată cu boli concomitente

Recomandări de tratament

Pentru începerea tratamentului:

1. IgIv (nivelul A de recomandare) sau corticosteroizii (nivelul C de recomandare) trebuie considerați în PCID senzitivă şi motorie în prezența simptomelor dizabilitante. Plasmafereza are un efect similar (nivelul A de recomandare) dar este mai greu tolerată. Prezența contraindicațiilor relative, influentează alegerea (recomandare de bună practică medicală). Avantajele şi dezavantajele trebuie explicate pacientului care trebuie să fie implicat în luarea deciziei terapeutice (recomandare de bună practică medicală).
2. Avanatajele şi dezavantajele trebuie explicate pacientului care trebuie să fie implcat în decizia terapeutică (recomandare de bună practică medicală).
3. IgIv trebuie considerate că prima linie terapeutică în forma pur motorie de PCID (recomandare de bună practică medicală).

Pentru menținerea tratamentului:

1. Dacă prima linie de tratament este eficientă, continuarea trebuie considerată până se atinge beneficiul maxim, după care doza este lent redusă până la doza minimă eficientă (recomandare de bună practică medicală).
2. Dacă răspunsul este inadecvat ori dozele de menținere ale tratamentului ințial IgIv, steroizi sau plasmafereza) declanşează reacții adverse, se încearcă alt tratament de primă linie terapeutică înainte de a încerca combinarea lor şi înainte de a adauga un imunosupresor (recomandare de bună practică medicală).

3. Trebuie luate în considerare sfaturi legate de dietă, exerciţii fizice, îngrijirea picioarelor, condus şi stil de viaţă. Durerea neuropată trebuie tratată conform ghidurilor EFNS [47]. În funcţie de necesităţile pacientului, pot fi luat în considerare: orteze, fizioterapie, terapie ocupaţională, psihoterapie (recomandare de bună practică medicală).
4. Trebuie oferite informaţiile legate de ajutorul pacienţilor (recomandare de bună practică medicală).

CONFLICTE DE INTERESE

Urmatorii autori au raportat conflicte de interese: D.Cornblath onorariu personal de la Merck, Pfizer, Mitsubishi, Pharma, Sangamo, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Octapharma, Sun Pharma, Acorda, DP Clinical, Geron, Exelixis, Johnson&Johnson, Genzyme, Cebix, Abbott, CSL Behring, Pfizer, Scwartz Biosciences, Avigen, FoldRx; R.D.M. onorariu personal de la Janssen-Cilag şi Talecris; A. Hahn onorariu personal de la Baxter, Bayer, Biogen-Idec, Talecris; I.Illa personal nimic, departamentul de cercetare onorariu de la Grifols; C.Kpski, onorariu personal de la Biogen-Idec, Baxter, LFB, Octapharma; E.Nobile-Orazio, onorariu personal de la Kedrion, Grifols, Baxter şi LFB; J.Pollard, personal nimic, departamentul de cercetare onorariu de la Biogen-Idec, Schering; P.van Doorn personal nimic, departamentul de cercetare onorariu de la Baxter, Talecris şi Bayer.

Pentru a aplica aceste criterii se testează nn. median, ulnar (stimulare sub cot), peronier (stimulare sub capul fibulei) şi tibial de aceeaşi parte. Dacă nu se îndeplinesc criteriile, aceeşi nervi se testează şi de cealaltă parte, şi/sau nn. ulnar şi median sunt stimulaţi bilateral în axilă şi în punctul Erb. Nu se consideră bloc de conducere motorie în n. ulnar la cot şi trebuie să fie cel puţin 50% reducere a amplitudinii între punctul Erb şi articulaţia pumnului pentru un bloc de conducere probabil. Temperatura trebuie menţinută la cel puţin 33°C la nivelul palmei şi 30°C la nivelul maleolei externe (dovezi de bună practică).

CMAP: potenţial compus de acţiune muscular
a Orice nerv care îndeplineşte criteriile (a-g)
b Isose S, et al

BIBLIOGRAFIE

1. Van den Bergh PYK, Pie´ ret F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve 2004; 29: 565–574.
2. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). Neurology 1991; 41: 617–618.
3. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol 2006; 13: 326–332 and J Peripher Nerv Syst 2005; 10: 220–228.
4. Dyck PJ, O_Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. Ann Neurol 1982; 11: 136–141.
5. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577–581.
6. RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. Lancet Neurol 2009; 8: 158–164.
7. Rajabally YA, Nicolas G, Pie´ ret F, Bouche P, Van den Bergh PYK. Validity of diagnostic criteria for chronicinflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 1364–1368.
8. Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, et al. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Sci 2009; 277: 1–8.
9. Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain–Barre´ syndrome with treatment-related fluctuations. Neurology 2005; 65: 138–140.

10. Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset CIDP from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve 2009; Oct 30 Epub ahead of print].
11. Thomas PK, Walker RW, Rudge P, et al. Chronic demyelinating peripheral neuropathy associated with multifocal central nervous system demyelination. Brain 1987; 110: 53–76.
12. Ze´phir H, Stojkovic T, Latour P, et al. Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 1032–1039.
13. Gondim FA, Brannagan TH III, Sander HW, Chin RL, Latov N. Peripheral neuropathy în patients with inflammatory bowel disease. Brain 2005; 128: 867–879.
14. Smyth S, Menkes DL. Coincident membranous glomerulonephritis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: questioning the autoimmunity hypothesis. Muscle Nerve 2008; 37: 130–135.
15. Echaniz-Laguna A, Anheim M, Wolf P, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) în patients with solid organ transplantation: a clinical, neurophysiological and neuropathological study of 4 cases. Rev Neurol (Paris) 2005; 161: 1213–1220.
16. Isose S, Kuwabara S, Kokubun N, et al. Utility of the distal compound muscle action potential duration for diagnosis of demyelinating neuropathies. J Peripher Nerv Syst 2009; 14: 151–158.
17. Rajabally YA, Jacob S, Hbahbih M. Optimizing the use of electrophysiology în the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a study of 20 cases. J Peripher Nerv Syst 2005; 10: 282–292.
18. Rajabally YA, Jacob S. Proximal nerve conduction studies în of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clin Neurophysiol 2006; 117: 2079–2084.
19. Rajabally YA, Narasimhan M. The value of sensory electrophysiology în of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clin Neurophysiol 2007; 118: 1999–2004.
20. Bragg JA, Benatar MG. Sensory nerve conduction slowing is a specific marker for CIDP. Muscle Nerve 2008; 38: 1599–1603.
21. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, Engelstad J, Spinner RJ, Dyck PJB. Chronic immune sensory polyradiculoneuropathy: a possibly treatable sensory ataxia. Neurology 2004; 63: 1662–1669.
22. Yiannikas C, Vucic S. Utility of somatosensory evoked potentials în chronic acquired demyelinating neuropathy. Muscle Nerve 2008; 38: 1447–1454.
23. French CIDP Study Group. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 115–118.
24. Mehndiratta MM, Hughes RAC. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2002; 3: CD002062.
25. Hughes RAC, Bensa S, Willison HJ, et al.; and the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone în chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 2001; 50: 195–201.
26. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD001797.
27. Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi L, Quaranta L, Tonali P. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol 2001; 248: 772–777.
28. Molenaar DS, van Doorn PA, Vermeulen M. Pulsed high dose dexamethasone treatment în chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 388–390.
29. Kuitwaard K, van Doorn PA. Newer therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Drugs 2009; 69: 987–1001.
30. Dyck PJ, Daube J, O_Brien P, et al. Plasma exchange în chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. N Engl J Med 1986; 314: 461–465.
31. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy în chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double-blind, sham-controlled, cross-over study. Brain 1996; 119: 1055–1066.
32. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2004; 3: CD003906.
33. van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Meulstee J, Vermeulen M. High-dose intravenous immunoglobulin treatment în chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Neurology 1990; 40: 209–212.
34. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW,

Jennekens FGI, Busch HFM. Intravenous immunoglobulin treatment în patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo-controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 36–39.
35. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment (IVIg) în chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double-blind placebo-controlled cross-over study. Brain 1996; 119: 1067–1078.
36. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIg în untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 2001; 56: 445–449.
37. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin în treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin în treatment of neurological diseases. Eur J Neurol 2008; 15: 893–908.
38. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7: 136–144.
39. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial în chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 1994; 36: 838–845.
40. Dyck PJ, O_Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone în chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. Neurology 1985; 35: 1173–1176.
41. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Update). Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD003280.
42. Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RAC. Randomized trial of interferon beta-1a în chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 1999; 53: 57–61.
43. Vallat JM, Hahn AF, Leger JM, et al. Interferon beta-1a as an investigational treatment for CIDP. Neurology 2003; 60: S23–S28.
44. Gorson KC, Ropper AH, Clark BD, Dew RB III, Simovic D, Allam G. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. Neurology 1998; 50: 84–87.
45. Merkies IS, Bril V, Dalakas MC, et al. Health-related quality-of-life improvements în CIDP with immuneglobulin IV 10%: the ICE Study. Neurology 2009; 72: 1337–1344.
46. Berger AR, Herskovitz S, Scelsa S. The restoration of IVIg efficacy by plasma exchange în CIDP. Neurology 1995; 45: 1628–1629.
47. Cruccu G, Anand P, Attal N, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. Eur J Neurol 2004; 11: 153–162.
EFNS/PNS CIDP guideline – first revision 363

Ghidul EFNS/Peripheral Nerve Society pentru managementul neuropatiei motorii multifocale

I. N. van Schaik[a], P. Bouche[b], I. Illa[c], J-M. Leger[b], P. Van den Bergh[d], D.R. Cornblath[e], E.M.A. Evers[f], R.D.M. Hadden[g], R.A.C. Hughes[h], C.L. Koski[i], E. Nobile-Orazio[j], J. Pollard[k], C. Sommer[l] and P.A. van Doorn[m]

[a]Department of Neurology, Academic medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; [b]Department of Neurology, Hopital de la Salpetriere, Paris, France; [c]Department of Neurology, Hospital Sta Creu i Sant Pau, Universitat Autonoma de Barcelona, Barcelona, Spain; [d]Department of Neurology, Cliniques Universitaires St-Luc, Universite Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; [e]Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; [f]Guillain-Barre´ Syndrome Support Group, Leicester, UK; [g]Department of Neurology, Charing Cross Hospital, London, UK; [h]Department of Neurology, Guy's, King's and St Thomas School of Medicine, London, UK; [i]Department of Neurology, University of Maryland, School of Medicine, Baltimore, MD, USA; [j]Department of Neurological Sciences Dino Ferrari Center, University of Milan IRCCS Humanitas Clinical Institute, Milan, Italy; [k]Department of Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia; [l]Department of Neurology, University of Wurzburg, Wurzburg, Germany; and [m]Department of Neurology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

În ultimii ani, au fost propuse câteva criterii de diagnostic pentru neuropatia motorie multifocală (MMN) iar beneficiile administrării intravenoase a imunoglobulinelor (IgIV) şi a altor tratamente imunomodulatorii au fost demonstrate în câteva studii clinice cu sau fără lot de control. Acestea au avut că obiective prezentarea unor ghiduri pentru definirea, modul de investigare şi tratamentul neuropatiei motorii multifocale. Experţii în domeniu şi un reprezentant al pacienţilor au luat în considerare bibliografia extrasă din MEDLINE şi Cochrane Library, în anul 2004 şi au făcut propuneri care au fost acceptate în mod iterativ. Comitetul a ajuns la concluzia că indicaţiile de practică clinică corectă să definească criteriile clinice şi electrofiziologice pentru neuropatia motorie multifocală, iar investigaţiile necesare trebuie luate în considerare. Principalele recomandări că indicaţii de practică clinică corectă au fost: (i) administrarea IgIV (2g/Kg administrate pe parcursul a 2-5 zile) trebuie considerată că tratament de primă intenţie (nivel A de recomandare) atunci când dizabilitatea este suficient de severă pentru a justifica tratamentul. (ii) Corticoizii nu sunt recomandaţi (indicaţie de practică clinică corectă). (iii) dacă tratamentul cu IgIV este eficient, trebuie luată în considerare administrarea repetată a acestuia (nivel C de recomandare). Frecvenţa de administrare a IgIV trebuie să fie ghidată după răspunsul individual (indicaţii de bună practică clinică – „good practice points"). Regimul tipic de tratament este de 1g/Kg corp la fiecare 2-4 săptămâni sau 2g/Kg administrate la fiecare 4-8 săptămâni (indicaţii de practică clinică corectă). (iv) dacă tratamentul cu IgIV nu este sau este insuficient eficient trebuie luat în considerare tratamentul imunosupresor. Ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, interferon beta 1a şi rituximabul se pot folosi în tratamentul neuropatiei motorii multifocale (indicaţii de practică clinică corectă), (v) datorită toxicităţii sale, ciclofosfamida este mai puţin utilizată.

OBIECTIVE

Obiectivele sunt de a construi ghiduri pentru definirea, diagnosticul şi tratamentul neuropatiei motorii multifocale (NMM) pe baza dovezilor existente şi pe consens acolo unde nu există dovezi adecvate.

ISTORIC

A fost raportată prezența pacienților cu neuropatie pur motorie, asimetrică, cu blocuri de conducere multifocale (BC), încă din 1986 [1-3]. Pestronk şi colabolatorii, a introdus pentru prima dată termenul de neuropatie motorie multifocală şi a subliniat ascocierea acesteia cu anticorpi anti ganglioziza GM1, de tip IgM şi răspunsul la tratamentul imunomodulator. Diagnosticul NMM se bazează pe caracteristicile clinice, de laborator şi electrofiziologice [5-8]. Au fost propuse câteva criterii de diagnostic pentru această neuropatie [9-11]. Aceste criterii includ: scăderea forței musculare, lent progresivă, asimetrică, predominant distală, fără tulburare obiectivă de sensibilitate în teritoriul de distribuție a doi sau trei nervi periferici, şi absența semnelor de neuron motor central. Trăsătura caracteristică a bolii este reprezentată de prezenta blocurilor de conducere, multifocale (BC) la testarea electromiografică, în afara locurilor obisnuite de compresie ale nervului [5,12-15]. BC reprezintă o scăderea a ampitudinii sau ariei (sau ambele) potențialului de acțiune muscular combinat (CMAP) obținut prin stimularea nervilor motori proximal versus distal în absența dispersiei temporale anormale/sau în prezența numai a unei anomalii focale a dispersiei temporale [7,12,16]. Gradul de scădere a ampitudinii şi/sau ariei CMAP necesar pentru a determina BC reprezintă o problemă ce necesită a fi dezbătută. În aceste ghiduri sunt prezentate criteriile clinice şi electrofiziologice de diagnostic bazate pe criteriile publicate şi pe consensul făcut de către comitetul de lucru.

Neuropatia motorie multifocală reprezintă o boală tratabilă. Câteva studii necontrolate, analizate în „Cochrane systematic review" [26] au demonstrat efectul benefic al terapiei imunomodulatorii [4,17-25]. Patru studii clinice, şi acestea analizate în „Cochrane systematic review" [31] au arătat că tratamentul cu doze mari de imunoglobuline administrate intravenos (IgIV) este eficient în NMM fiind considerat tratament standard [27-30]. Toate aceste dovezi au permis anumite afirmații bazate pe dovezi în ceea ce priveşte tratamentul.

STRATEGIA DE CERCETARE

A fost cerecetată baza de date MEDLINE din 1980 până în 24 iunie 2004 pentru articole despre neuropatia motorie multifocală („multifocal motor neuropathy") şi diagnosticul acesteia („diagnosis") sau tratamentul („treatment") sau ghiduri („guidelines") însă bazele de date personale ale membrilor comitetului de lucru nu au fost utile.

METODE DE A AJUNGE LA UN CONSENS

Echipe formate din membrii comitetului de lucru au schițat enunțuri despre definiția, diagnosticul şi tratamentul NMM, toate acestea fiind luate în considerare la o întâlnire în septembrie 2004. Dovezile au fost clasificate în clase de evidență de la I la IV iar recomandările că nivel de la A la C, conform schemei agreate de EFNS [32]. Când au existat doar evidențe de clasa IV dar membrii comitetului de lucru au ajuns la un consens, acestea au fost considerate indicații de practică clinică corectă. Toate aceste propuneri au fost anlizate şi comparate într-un singur document care ulterior a fost analizat în repetate rânduri până ce s-a ajuns la un consens.

REZULTATE

Criterii de diagnostic

Comitetul de lucru a formulat propriile criterii de diagnostic bazate pe criteriile publicate anterior [5-11]. Criteriile clinice sunt prezentate în tabelul 1. Trasăturile clinice caracteristice sunt reprezentate de scăderea de forță musculară fără tulburare obiectivă de sensibilitate, cu instalare progresivă, asimetrică, cu implicarea a două sau mai multe teritorii nervoase şi absența semnelor de neuron motor central. Au fost propuse criterii clinice suplimentare: nu mai mult de opt regiuni periferice afectate, scădere de forță musculară predominant la membrele superioare, reflexe osteotendinoase absente sau diminuate, vârsta de debut între 20 şi 65 ani [6]. Aceste caracteristici suplimentare au fost asociate cu o frecvență crescută de răspuns la tratamentul cu imunoglobuline însă este neclar dacă acestea au influențat acuratețea diagnosticului, iar absența unora dintre aceste trasături este obişnuită la pacienții care dealtfel prezintă neuropatie motorie multifocală tipică [8]. Comitetul de lucru a decis să nu includă în criterii limita de vârstă. Prezenta blocului de conducere nervoasă reprezintă trăsătura definitorie a bolii. Primele lucrări ştiințifice definesc BC că o reducere cu 20-30% a amplitudinii sau ariei şi durata CMAP distal nu este cu 15% mai mare față de normal. Într-una dintre lucrările ştiintifice principale în ceea ce priveşte criteriile de diagnostic a

NMM gradul blocului de conducere nervoasă a fost definit că putând fi sigur sau probabil, iar într-o alta că fiind sigur, probabil sau posibil [9-11]. Există doar evidențe de clasa IV în ceea ce priveşte aceste probleme. Cu toate acestea comitetul de lucru a considerat că indicațiile de practică clinică corectă să definească criteriile clinice şi electrofiziologice pentru NMM (tabelele 1 şi 2).

Tabelul 1 Criteriile clinice de diagnostic pentru NMM

Criterii majore (ambele sunt obligatorii)
1. Scădere progresivă de forță musculară la nivelul membrelor, asimetrică, sau afectare motorie cu distribuție teritorială în cel puțin două teritorii nervoase, cu durată mai mare de o lună[a].
2. Nu pot fi obiectivate tulburări de sensibiltate cu excepția unor tulburări uşoare de sensibilitate vibratorie la nivelul membrelor inferioare
Criterii clinice de susținere a diagnosticului
3. Afectare predominant la nivelul membrelor superioare[b]
4. Reflexe osteotendinoase diminuate sau absente la nivelul extremităților afectate[c]
5. Absența afectării nervilor cranieni[d]
6. Crampe şi fasciculații la nivelul extremităților afectate
Criterii de excludere
7. Semne de neuron motor central
8. Afectare bulbară marcată
9. Tulburări de sensibilitate marcate, ce implică mai mult decât tulburare sensibilitate vibratorie la nivelul membrelor inferioare
10. Scădere de forță musculară, simetrică, difuză pe parcursul primelor saptămâni
11. Analize de laborator: proteinorahie>1g/l

[a]De obicei mai mult de 6 luni. [b]la debut, afectarea predominant definită a membrelor inferioare se întâlneste în aproximativ 10% dintre cazuri. [c]s-a raportat prezența refelexelor osteotendinoase uşor mai vii, în principal la nivelul membrului afectat şi nu exclud diagnosticul de NMM. [d]s-a reportat prezența parezei de nerv XI

Tabelul 2 Criteriile electrofiziologice pentru blocul de conducere (a)

1. BC motor sigur: reducerea ariei negative CMAP la stimularea proximală față de cea distală cu cel puțin 50% indiferent de lungimea segmentului nervos (median, ulnar, peronier). Amplitudinea negativă a CMAP la stimularea părții distale a segmentului cu BC trebuie să fie cu > 20% față de limita inferioară a normalului şi >1 mV (vârful negativ de bază) şi creşterea duratei vârfului negativ CMAP proximal trebuie să fie ≤30%
2. BC motor probabil: reducerea ariei negative CMAP cu cel puțin 30% pe un traiect nervos intins de la nivelul membrului superior cu o creştere a duratei vârfului negativ CMAP proximal ≤ 30%; sau reducerea ariei negative CMAP cu cel puțin 50% (la fel că în cazul BC sigur) cu o creştere a duratei vârfului negativ CMAP proximal >30%
3. Conducere nervoasă senzitivă normală la nivelul membrelor superioare la care există BC şi amplitudinea potențialului de acțiune nervoasă senzitiv normală (vezi criterii de excludere)
(a) Dovada pentru existența blocului de conducere trebuie găsită în afara zonelor obişnuite de încarccerare.

Investigațiile necesare pentru NMM

Bazându-ne pe consensul experților, pentru a lua în considerare diagnosticul de NMM, trebuie făcut diagnostic diferențial pentru orice scădere progresivă de forță musculară la nivelul membrelor, asimetrică fără o tulburare obiectivă de sensibilitate şi fără semne sau simptome de implicare a neuronului motor central. NMM trebuie diferențiată de boala de neuron motor, neuropatii de încarcerare, neuropatii ereditare, sindrom Lewis-Sumner şi polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică în varianta motorie [1,3,9,33-43]. Examenul clinic şi testele electrofiziologice sunt obligatorii pentru întrunirea criteriilor de diagnostic pentru NMM. Alte investigații ce pot susține diagnosticul de NMM sunt examenul LCR cu o proteinorahie >1g/l, prezența anticorpilor anti gangliozidază GM1 [46-48] şi creşterea intensității în secvențele ponderate T2 la examenul IRM, la nivelul plexului brahial [6,9,22]. Examenul LCR, prezența anticorpilor anti gangliozidază GM1 şi examinarea prin IRM a plexului brahial nu sunt necesare în cazul în care se îndeplinesc criteriile clinice şi electrofiziologice de diagnostic. Biopsia nervoasă nu se efectuează de rutină în NMM dar este utilă în determinarea unei cauze alternative [47,48]. EMG-ul cu ac, detecția paraproteinelor urinare şi serice prin imunofixare [49], explorarea funcției tiroidiene [50], a creatin kinazei [6,20], analiza citologică a LCR şi proteinorahia [6,51] sunt investigații utile pentru a determina prezența unor afecțiuni concomitente sau pentru a exclude alte cauze posibile. Aceasta listă nu este completă, investigații suplimentare fiind necesare în funcție de constatările clinice.

Tratamentul NMM

Există foarte puține opțiuni de tratament în ceea ce privește NMM. Spre deosebire de CIDP, NMM nu răspunde de obicei la administrarea de steroizi, plasmafereza, acestea pot să agraveze boala [7,53-54]. Eficacitatea IgIV a fost demonstrată într-o serie de studii deschise, necontrolate. S-au efectuat patru studii dublu-orb controlate în ceea ce privește tratamentul cu IgIV în NMM [27-30]. Aceste patru studii au inclus un număr de 45 pacienți cu NMM și au fost prezentate sumar în „Cochrane systematic review" [31]. Tratamentul cu IgIV este superior față de placebo în ceea ce privește îmbunătățirea forței musculare la pacienții cu NMM (NNT 1,4; 95% CI 1,1-1,8).

Deoarece scăderea de forță musculară reprezintă singura cauză a dizabilității la pacienții cu NMM, este de așteptat că în cazul pacienților la care forța musculară se îmbunătățește după tratamentul cu IgIV să se amelioreze și dizabilitatea. Într-un studiu larg, retrospectiv prezența anticorpilor anti gangliozidată GM1 și a blocului de conducere nervoasă au fost corelate cu un răspuns favorabil la administrarea de IgIV [6]. În aproximativ o treime din pacienți remisiunea prelungită (>12 luni) a fost obținută doar prin tratament cu IgIV, aproximativ o jumătate dintre pacienți au necesitat cure repetate de IgIV și dintre aceștia jumătate au necesitat tratament suplimentar imunosupresor [25]. Eficiența scade pe parcursul tratamentului prelungit, chiar și în cazul administrării unor doze crescute, probabil datorită degenerescenței axonale continue [55,56]. Însă, într-un studiu retrospectiv, tratamentul cu doze mai mari de IgIV decât cele de întreținere (1,6-2 g/Kg corp pe parcursul a 4-5 zile) a determinat apariția reinervării, a scăzut numarul BC și a prevenit degenerescența axonală cu până la 12 ani, în cazul a zece pacienți [57]. Studii necontrolate sugerează un efect benefic al ciclofosfamidei [4,17,18,20-22], interferonului beta 1a [23,24] și azatioprinei [19,25]. Există dovezi controversate în ceea ce privește tratamentul cu rituximab [58,59]. Ciclofosfamida nu a fost recomandată de către grupul de experți deoarece există preocupări în ceea ce privește toxicitatea acesteia și lipsa dovezilor de eficacitate în tratamentul NMM 10].

RECOMANDĂRI ȘI INDICAȚII DE PRACTICĂ CLINICĂ CORECTĂ

Criterii de diagnostic (indicații de practică clinică corectă)

1. Clinic: trebuie întrunite două criterii majore și toate criteriile de excludere (tabelul 1)
2. Diagnosticul electrofiziologic: BC probabil sau sigur la nivelul a cel puțin doi nervi (tabelul 2)
3. Criterii de susținere a diagnosticului: anticorpi anti-GM1, IRM, LCR și răspunsul la tratament
4. Categorii: NMM sigură sau probabilă (tabelul 4)

Tabelul 3. Criterii de susținere

1. Titruri crescute de anticorpi anti-GM1 IgM (nivel A de recomandare)
2. Imagistica prin rezonanță magnetică evidențiază priza de contrast gadolinofilă și/sau hipertrofia plexului brahial (indicații de bună practică clinică)
3. Îmbunătățirea clinică după administrarea IgIV (indicații de bună practică clinică)

Tabelul 4. Forme de NMM

NMM sigură
Criteriile clinice 1,2 și 7-11 și criteriile elecrofiziologice 1 și 3 la nivelul unui nerv
NMM probabilă
Criteriile clinice 1,2 și 7-11 și criteriile elecrofiziologice 2 și 3 la nivelul a două teritorii nervoase
Criteriile clinice 1,2 și 7-11 și criteriile elecrofiziologice 2 și 3 la nivelul unui nerv, sau cel puțin un criteriu de susținere 1-3 (tabelul 3)

Investigații pentru susținerea diagnosticului (indicații de practică clinică corectă)

1. Examinarea clinică și testele electrofiziologice trebuie efectuate la toți pacienții
2. Determinarea anticorpilor anti glicozidază GM1, IRM a plexului brahial, examinarea LCR trebuie luate în considerare la anumiți pacienți
3. Investigațiile necesare pentru a diagnostica o boală concomitentă sau pentru a exclude alte cauze posibile trebuie efectuate însă alegerea acestora se face în funcție de circumstanțele individuale

Tratament

1. Tratamentul cu IgIV (2g/Kg corp timp de 2-5 zile) este de elecție (nivel A de recomandare) atunci când dizabilitatea este suficient de severă încât să justifice tratamentul.

2. Corticosteroizii nu sunt recomandații (indicație de bună practică clinică).
3. Dacă tratamentul inițial cu IgIV este eficient, în cazul unora dintre pacienți se pot administra cure repetate (nivel C de recomandare). Frecvența administrării tratamentului de întreținere cu IgIV depinde de răspunsul terapeutic (indicație de practică clinică corectă). Regimul tipic de tratament este de 1g/Kg corp la fiecare 2-4 săptămâni sau 2 g/Kg corp o dată la 1-2 luni (indicație de practică clinică corectă).
4. Dacă tratamentul cu IgIV nu este eficient se va lua în considerare tratamentul imunosupresor. Ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, interferonul beta 1a sau rituximabul reprezintă o alternativă (indicație de bună practică clinică).
5. Datorită toxicității ciclofosfamida reprezintă o alternativă mai puțin oportună (indicație de bună practică clinică).

ANTICIPAREA MOMENTULUI DE REACTUALIZARE A GHIDULUI

Nu mai târziu de octombrie 2008.

CONFLICTE DE INTERES

Următorii autori au raportat conflicte de interes: RAC Hughes niciunul personal, burse de cercetare şi onorarii oferite de Bayer, Biogen-Idec, Schering-LFB şi Kedrion, D Cornblath onorarii personale oferite de Aventis Behring and Baxter, C Koski onorarii oferite de American Red Cross, Baxter, Bayer, ZLB-Behring, JM Leger nici unul personal, burse de cercetare şi onorarii oferite de Biogen-Idec, Baxter, Laboratoire Francais du Biofractionnement (LFB), Octapharma, E Nobile-Orazio onorarii personale oferite de Kedrion, Grifols, Baxter, LFB (a fost desemnat de Kedrion şi Baxter să ofere opinia unui expert Ministerului de Sănătate Italian în ceea ce priveşte folosirea IgIV în neuropatiile disimune, J Pollard burse de cercetare oferite de Biogen-Idec, Schering, P van Doorn niciunul personal, burse de cercetare şi onorarii oferite de Baxter and Bayer. Ceilalți autori nu au nimic de declarat.

BIBLIOGRAFIE

1. Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome. Neurology 1986; 36: 1260–1263.
2. Roth G, Rohr J, Magistris MR, Ochsner F. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. European Neurology 1986; 25: 416–423.
3. Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. Muscle and Nerve 1988; 11: 103–107.
4. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. Annals of Neurology 1988; 24: 73–78.
5. Parry GJ, Sumner AJ. Multifocal motor neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, eds. Neurologic Clinics. Peripheral Neuropathy: New Concepts and Treatments, 1st edn. Philadelphia: WB Saunders company, 1992: 671–684.
6. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, Van Es HW, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. Annals of Neurology 2000; 48: 919–926.
7. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. Journal of Neuroimmunology 2001; 115: 4–18.
8. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. Muscle and Nerve 2005; 31: 663–680.
9. Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, et al. Multifocal inflammatory demyelinating neuropathy: a distinct clinical entity? Neurology 2000; 54: 26–32.
10. Hughes RAC. 79th ENMC International Workshop: multifocal motor neuropathy: 14–15 April 2000, Hilversum, The Netherlands. Neuromuscular Disorders 2001; 11: 309–314.
11. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JVJ. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. Muscle and Nerve 2003; 27: 117–121.
12. Cornblath DR, Sumner AJ, Daube J, et al. Conduction block în clinical practice. Muscle and Nerve 1991; 14: 869– 871.

13. Kaji R, Kimura J. Nerve conduction block. Current Opinion în Neurology and Neurosurgery 1991; 4: 744–748.
14. Parry GJ. Motor neuropathy with multifocal conduction block. Seminars în Neurology 1993; 13: 269–275.
15. Van Asseldonk JTH, Van den Berg LH, Van den Berg-Vos RM, Wieneke GH, Wokke JHJ, Franssen H. Demyelination and axonal loss în multifocal motor neuropathy: distribution and relation to weakness. Brain 2003; 126: 186–198.
16. Kaji R. Physiology of conduction block în multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies. Muscle and Nerve 2003; 27: 285–296.
17. Krarup C, Stewart JD, Sumner AJ, Pestronk A, Lipton SA. A syndrome of asymmetric limb weakness with motor conduction block. Neurology 1990; 40: 118–127.
18. Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, Pestronk A. Immunosuppressive treatment în multifocal motor neuropathy. Annals of Neurology 1991; 30: 397–401.
19. Hausmanowa-Petrusewicz I, Rowinska-Marcinska K, Kopec A. Chronic acquired demyelinating motor neuropathy. Acta Neurologica Scandinavica 1991; 84: 40–45.
20. Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, et al. Multifocal motor neuropathy: response to human immune globulin. Annals of Neurology 1993; 33: 237–242.
21. Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, Scarlato G, Nobile- Orazio E. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide în multifocal motor neuropathy. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1997; 63: 765–769.
22. Van Es HW, Van den Berg LH, Franssen H, et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. Neurology 1997; 48: 1218–1224.
23. Martina ISJ, Van Doorn PA, Schmitz PIM, Meulstee J, Van der Meche´ FGA. Chronic motor neuropathies: response to interferon-b1a after failure of conventional therapies. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1999; 66: 197–201.
24. Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, Van Doorn PA, Merkies ISJ, Wokke JHJ. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon-b1A. Neurology 2000; 54: 1518–1521.
25. Le´ger JM, Viala K, Cancalon F, et al. Are intravenous immunoglobulins a long-term therapy of multifocal motorneuropathy ? A retrospective study of response to IVIg and its predictive criteria în 40 patients. Neurology 2005; 64(Suppl. 1):A412.
26. Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Le´ger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy (review). Cochrane Database Systematic Reviews 2005; Issue 3:Art.- No.:CD003217. pub2.DOI:10.1002/14651858. CD003217.pub2.
27. Azulay J-P, Blin O, Pouget J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment în patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 1994; 44: 429–432.
28. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1995; 59: 248–252.
29. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2000; 55: 1256–1262.
30. Le´ger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy în multifocal motor neuropathy: A double-blind, placebocontrolled study. Brain 2001; 124: 145–153.
31. van Schaik IN, Van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobuline for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Systematic Reviews 2005; Issue 2:art. No.: CD004429.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004429.pub2.
32. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
33. Pestronk A, Chaudhry V, Feldman EL, et al. Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titer of antiglycolipid antibodies. Annals of Neurology 1990; 27: 316–326.
34. Veugelers B, Theys P, Lammens M, Van Hees J, Robberecht W. Pathological findings în a patient with amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy with conduction block. Journal of the Neurological Sciences 1996; 136: 64–70.
35. Beydoun SR. Multifocal motor neuropathy with conduction block misdiagnosed as multiple entrapment neuropathies. Muscle and Nerve 1998; 21: 813–815.
36. Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, et al. Multifocal acquired

demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis–Sumner syndrome. Muscle and Nerve 1999; 22: 560–566.
37. Parry GJ. Are multifocal motor neuropathy and Lewis–Sumner syndrome distinct nosologic entities? Muscle and Nerve 1999; 22: 557–559.
38. Ellis CM, Leary S, Payan J, et al. Use of human intravenous immunoglobulin în lower motor neuron syndromes. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1999; 67: 15–19.
39. Lewis RA. Multifocal motor neuropathy and Lewis– Sumner syndrome: two distinct entities comment]. Muscle and Nerve 1999; 22: 1738–1739.
40. Molinuevo JL, Cruz-Martinez A, Graus F, Serra J, Ribalta T, Valls-Sole J. Central motor conduction time in patients with multifocal motor conduction block. Muscle and Nerve 1999; 22: 926–932.
41. Mezaki T, Kaji R, Kimura J. Multifocal motor neuropathy and Lewis Sumner syndrome: a clinical spectrum comment]. Muscle and Nerve 1999; 22: 1739–1740.
42. Visser J, Van den Berg-Vos RM, Franssen H, et al. Mimic syndromes în sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. Neurology 2002; 58: 1593–1596.
43. Oh SJ, Claussen GC, Kim DS. Motor and sensory demyelinating mononeuropathy multiplex (multifocal motor and sensory demyelinating neuropathy): a separate entity or a variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? Journal of the Peripheral Nervous System 2005; 2: 362–369.
44. van Schaik IN, Bossuyt PMM, Brand A, Vermeulen M. The diagnostic value of GM1 antibodies în motor neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. Neurology 1995; 45: 1570–1577.
45. Taylor BV, Gross L, Windebank AJ. The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. Neurology 1996; 47: 951–955.
46. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and antiglycolipid antibodies. Brain 2002; 125: 2591–2625.
47. Bouche P, Moulonguet A, Younes-Chennoufi AB, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1995; 59: 38–44.
48. Corse AM, Chaudhry V, Crawford TO, Cornblath DR, Kuncl RW, Griffin JW. Sural nerve pathology în multifocal motor neuropathy. Annals of Neurology 1996; 39: 319–325.
49. Noguchi M, Mori K, Yamazaki S, Suda K, Sato N, Oshimi K. Multifocal motor neuropathy caused by a B-cell lymphoma producing a monoclonal IgM autoantibody against peripheral nerve myelin glycolipids GM1 and GD1b. British Journal of Haematology 2003; 123: 600–605.
50. Toscano A, Rodolico C, Benvenga S, et al. Multifocal motor neuropathy and asymptomatic Hashimoto's thyroiditis: first report of an association. Neuromuscular Disorders 2002; 12: 566–568.
51. Taylor BV, Wright RA, Harper CM, Dyck PJ. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. Muscle and Nerve 2000; 23: 900– 908.
52. Van den Berg LH, Lokhorst H, Wokke JH. Pulsed highdose dexamethasone is not effective în patients with multifocal motor neuropathy comment]. Neurology 1997; 48: 1135.
53. Carpo M, Cappellari A, Mora G, et al. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. Neurology 1998; 50: 1480–1482.
54. Claus D, Specht S, Zieschang M. Plasmapheresis în multifocal motor neuropathy: a case report. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2000; 68: 533–535.
55. Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JHJ. The longterm effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. Brain 1998; 121: 421– 428.
56. Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, Carpo M, Barbieri S, Nobile-Orazio E. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? Neurology 2004; 62: 666–668.
57. Vucic S, Black KR, Chong PST, Cros D. Multifocal motor neuropathy. Decrease în conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. Neurology 2004; 63: 1264–1269.
58. Rojas-Garcia R, Gallardo E, de Andres I, Juarez C, Sanchez P, Illa I. Chronic neuropathy with IgM antiganglioside antibodies: lack of long term response to rituximab. Neurology 2003; 61: 1814–1816.
59. Ru¨ egg SJ, Fuhr P, Steck AJ. Rituximab stabilizes multifocal motor neuropathy increasingly less responsive to IVIg. Neurology 2004; 63: 2178–2179.

ANEXA: GHIDURI

Scopul ghidurilor

Acest ghid a fost efectuat de către membrii comitetului de lucru al EFNS care sunt de asemenea şi membrii ai Peripheral Nerve Societiey. Au participat de asemenea şi membri non-europeni pe baza recomandarilor făcute de comitetul director al Peripheral Nerve Societiey. Comitetul de lucru a adoptat metodele şi schema de clasificare EFNS (vezi tabelele). Când au existat doar evidente de clasa IV, consensul a fost exprimat că indicaţie de practica clinica corectă [32]. Scopul ghidului EFNS de management neurologic, este de a furniza îndrumări bazate pe dovezi în ceea ce priveşte aspectele importante în managementul bolii neurologice, pentru neurologi şi alţi specialişti implicaţi în asistenţă medicală. Acest ghid furnizeaza viziunea unui comitet de lucru, expert în domeniu, numit de catre comitetul ştiinţific al EFNS. Acest ghid reprezintă o analiză nobilă a standardelor minime necesare pentru îndrumarea practicii medicale pe baza celor mai bune dovezi disponibile. Acest ghid nu intenţionează să aibă implicaţii legale în cazuri individuale (Brainin et al. 2004). Acest ghid nu intenţionează să aibă implicaţii în ceea ce priveşte rambursarea.

Tabelul 1. Schema de clasificare a dovezilor pentru o intervenţie terapeutică

Clasa I: Un studiu clinic de capacitate adecvată, prospectiv, randomizat, controlat, cu evaluarea mascată a rezultatului pe o populaţie reprezentativă sau o evaluare sistematică de capacitate adecvată a studiilor clinice prospective cu evaluarea mascată a rezultatului pe o populaţie reprezentativă. Cerinţele sunt următoarele:

a. Ascunderea randomizării
b. Rezultatele primare sunt clar definite
c. Criteriile de includere/excludere sunt clar definite
d. Justificare adecvată pentru cei retraşi şi o încrucişare cu numere suficient de scăzute pentru avea un potenţial minim de abatere
e. Caracteristicile de bază, relevante sunt prezentate şi sunt substanţial echivalente între grupurile de tratament sau există o ajustare statistică potrivită în ceea ce priveşte diferenţele.

Clasa II: Studiu prospectiv de cohortă grup-pereche într-o populaţie reprezentativă cu evaluarea mascată a rezultatului ce întruneşte criteriile a-e de mai sus sau un studiu randomizat, controlat într-o populaţie reprezentativă care nu îndeplineşte unul din criteriile a-e.

Clasa III: Toate celelate studii controlate (inclusiv grupuri de control cu o istorie naturală bine definite sau pacienţi care îşi asigură propriul control) într-o populaţie reprezentativă unde evaluarea rezultatului se face independent de tratamentul pacienţilor

Clasa IV: Dovezi din studii necontrolate, serii de cazuri, rapoarte de cazuri sau opiniile experţilor

Definitii pentru nivelele de recomandare

Nivel A: (stabilit că fiind eficient, ineficient, sau dăunător) necesită cel puţin un studiu de clasă I convingător sau cel puţin două studii de clasa II consistente, convingătoare

Nivel B: (stabilit că fiind probabil eficient, ineficient, sau dăunător) necesită cel puţin un studiu de clasă II convingător sau dovezi covârşitoare de clasa III

Nivel C: (stabilit că fiind posibil eficient, ineficient, sau dăunător) necesită cel puţin două studii convingătoare de clasa III

Tabelul 2. Schema de clasificare a dovezilor pentru o masură diagnostică

Clasa I: Un studiu prospectiv pe un spectru larg de persoane suferind de boala suspectată, folosind un „standard de aur“ pentru definirea cazului, unde testul este aplicat într-o evaluare oarbă, şi permiţând evaluarea testelor potrivite pentru acurateţea diagnosticului

Clasa II: Un studiu prospectiv, cu un spectru îngust de persoane, cu boala suspectată, sau un studiu retrospectiv bine proiectat pe un spectru larg de persoane cu o boală suspectată (prin-un „standard de aur“) comparate cu un spectru larg de cazuri control unde testul este aplicat într-o evaluare oarbă şi permite evaluarea testelor potrivite pentru acurateţea diahnosticului

Clasa III: Dovezi furnizate de un studiu retrospectiv în care fie perosanele cu boală stabilită, fie grupul de control, se încadrează într-un spectru îngust, şi unde testul se aplică într-o evaluare oarbă

Clasa IV: Dovezi din studii necontrolate, serii de cazuri, rapoaarte de aczuri sau opiniile experţilor

Definiţii pentru nivele de recomandare

Nivel A: (stabilit că fiind folositor/predictiv sau nefolositor/predictiv) necesită cel puţin un studiu de clasa I convingător sau cel puţin două studii de clasa II consistente, convingătoare

Nivel B: (stabilit că fiind probabil folositor/predictiv sau nefolositor/predictiv) necesită cel puţin un studiu de clasa II convingător sau dovezi covârşitoare de clasa III

Nivel C: (stabilit că fiind posibil folositor/predictiv sau nefolositor/predictiv) necesită cel puţin două studii convingătoare de clasa III

Ghidul EFNS/Peripheral Nerve Society pentru managementul neuropatiilor demielinizante paraproteinemice: raport al grupului comun de lucru al EFNS şi Peripheral Nerve Society

R.D.M. Hadden[a], E. Nobile-Orazio[b], C. Sommer[c], A. Hahn[d], I. Illa[e], E. Morra[f], J. Pollard[g], R.A.C. Hughes[h], P. Bouche[i], D. Cornblath[j], E. Evers[k], C. L. Koski[l], J. M. Leger[m], P. Van den Bergh[n], P. van Doorn[o] and I. N. van Schaik[p]

[a]Department of Neurology, King's College Hospital, London, UK; [b]Department of Neurological Science, University of Milan, Milan, Italy; [c]Department of Neurology, University ofWürzburg,Würzburg, Germany; [d]Department of Clinical Neurological Sciences, University ofWestern Ontario, London, Canada; [e]Department of Neurology, Hospital Sta. Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; [f]Department of Haematology, Niguarda Hospital, Milan, Italy; [g]Department of Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia; [h]Department of Clinical Neurosciences, King's College, London School of Medicine, London, UK; [i]Department of Neurophysiology, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France; [j]Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; [k]Lay Member, Guillain-Barré Syndrome Support Group of the UK, Sleaford, UK; [l]Department of Neurology, University of Maryland, Baltimore,MD, USA; [m]Department of Neurology, Faculté de Médecine Pitie-Salpetriere, Paris, France; [n]Department of Neurology, Clinique Universitaire St-Luc, Brussels, Belgium; [o]Department of Neurology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; and [p]Department of Neurology, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

Cuvinte cheie: demielinizare, ghiduri, MAG (glicoproteina asociată mielinei), gamapatie monoclonală, neuropatie, paraproteină, POEMS, tratament.

GENERALITATI

Neuropatiile asociate cu paraproteine au heterogenitate clinică, neurofiziologică, neuropatologică şi hematologică. Obiective: Redactarea ghidurilor de consens bazate pe dovezi pentru managementul clinic al pacienților cu neuropatie demielinizantă paraproteinemică. Metode: Căutarea în MEDLINE şi bibioteca Cochrane pentru revizuirea datelor de evidență şi consens despre acest subiect.

RECOMANDĂRI

În absența datelor adecvate, recomandările bazate pe evidențe nu s-au putut stabili, dar au fost emise recomandări de bună practică medicală: (1) pacienții cu NDP trebuie investigați pentru o discrazie celulară plasmatică malignă. (2) Paraproteina este mai probabil să cauzeze neuropatia dacă este IgM, iar anticorpii sunt prezenți în ser sau la biopsie sau dacă fenotipul clinic este de neuropatie senzitivă distală cronică. (3) pacienții cu NDP IgM de obicei au afectare predominant distală şi senzitivă, cu prelungirea latentelor motorii distale şi frecvent anticorpi antiMAG. (4) NDP IgM uneori răspunde la imunoterapie. Beneficiul trebuie pus în balanță cu reacțiile adverse şi progresia de obicei lentă a bolii. (5) NDP IgG şi IgA nu poate fi diferențiată de polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă (PCID) din punct de vedere clinic, electrofiziologic şi al răspunsului terapeutic. (6) Pentru sindomul POEMS, trebuie luate în considerare iradierea locală sau rezecția unui plasmocitom izolat şi administrarea

de Melfalan cu sau fără corticosteroizi, împreună cu sfatul hemato-oncologic.

OBIECTIVE

Conceperea ghidurilor clinice de diagnostic, investigații și tratament pentru pacienții cu neuropatie demielinizantă și paraproteinemie (neuropatie demielinizantă paraproteinemică, NDP) bazate pe date de evidență, iar unde acestea lipsesc, pe consensuri.

GENERALITĂȚI

Neuropatiile asociate cu prezența paraproteinelor (gamapatie monoclonală, imunoglobulină monoclonală) sunt dificil de clasificat datorită heterogenităților clinice și electrofiziologice ale neuropatiei, datorită clasei, imunoreactivității și patogenicității paraproteinei și datorită malignității discraziei plasmatice celulare [1-3]. În absența unei clasificări diagnostice recunoscute, nu este încă posibil de a furniza criterii specifice de diagnostic și tratament.

Mulți pacienți cu NDP au o neuropatie care nu poate fi diferențiată de polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă (PCID) și nu există un consens dacă aceste două afecțiuni ar trebui considerate aceeași boală sau nu. Am concentrat acest ghid pe neuropatiile demielinizante. Neuropatiile axonale asociate cu paraproteinemie nu fac parte din scopul acestui ghid, dar sunt menționate pe scurt la alte neuropatii cu paraproteină. Pentru că paraproteinele și neuropatiile sunt frecvente, este incert dacă paraproteina cauzează neuropatia sau este o simplă coincidență.

STRATEGIA DE CĂUTARE

Am căutat în MEDLINE din 1980 până în iulie 2004 articole despre NDP (diagnostic, tratament, ghiduri) și în biblioteca Cochrane în septembrie 2004.

METODE PENTRU STABILIREA CONSENSULUI

Membrii Comitetului de Redacționare au pregătit declarațiile despre clasificare, investigații și tratament, care au fost luate în considerare la ședința din septembrie 2004. Evidențele au fost clasificate în clasele I-IV, iar recomandările în nivelurile A-C [4]. Când doar clasa IV de evidență a fost disponibilă, s-au oferit recomandări de bună practică medicală. Declarațiile au fost colectate într-un singur document, care a fost revizuit până când a putut fi stabilit un consens unanim.

REZULTATE

Orice clasificare de diagnostic a NDP trebuie să țină cont de: fenotipul clinic, clasa de imunoglobuline, prezența malignității, prezența anticorpilor antiMAG, fenotipul electrofiziologic și relația cauzală între paraproteină și neuropatie (Tabelul 1). Nu există consens în literatură care să indice o clasificare precedentă menită a fi luată în considerare. În această lucrare, facem distincție între NDP cu IgM și NDP cu IgG sau IgA, pentru că NDP cu IgM tinde să aiba fenotip clinic tipic, anticorpi patogeni, o relație cauzală între paraproteina și neuropatie, iar evidențele despre tratament sunt diferite. Cu toate acestea, există numeroase trăsături comune clinice și electrice între neuropatiile cu diferite tipuri de paraproteina. Site-urile Web furnizează un tabel care rezumă evidențele publicate despre investigațiile în NDP (Anexa S1).

Tabelul 1. Aspecte în clasificarea neuropatiilor paraproteinemice

Fenotipul clinic
Clasa de Imunoglobuline
Gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată sau discrazia plasmatică celulară malignă
Prezența anticorpilor antiMAG
Electrofiziologia
Probabilitatea că paraproteina să cauzeze neuropatie

Investigații și clasificarea paraproteinelor

Generalități

Deși unele paraproteine pot fi detectate prin electroforeză serică a proteinelor, imunoelectroforeza serică și electroforeză serică prin imunofixare sunt tehnici mult mai sensibile în a detecta concentrații mici de paraproteină [5,6]. Trebuie identificate lanțurile grele și ușoare. Prezența paraproteinei indică a afectare a celulelor plasmatice din măduva osoasă, care poate fi malignă (și să necesite la rândul ei tratament) sau gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată (Tabelul) [2 7]. Pentru detectarea leziunilor de mielom, examinarea osoasă cu raze X are sensibilitate asemănătoare cu examinarea cu Tc99m sesta-2-metoxiizobutil-izonitril și amândouă sunt superioare scintigrafiei cu

radionuclid convențional [8-10], deşi aceste investigații nu au putut diferenția forma osteolitică de cea osteosclerotică a mielomului.

Tabelul 2. Clasificarea afecțiunilor hematologice asociate cu paraproteinemie

(1) Gamapatie monoclonală malignă
(a) Mielom multiplu (evident, asimptomatic, nesecretant sau osteosclerotic)
(b) Plasmacitom (solitar, extramedular, solitar multiplu)
(c) Boala limfoproliferativa malignă
(i) Macroglobulinemia Waldenstrom
(ii) Limfomul malign
(iii) Leucemia limfatică cronică
(d) Boala lanțurilor grele
(e) Amiloidoza primară (cu sau fără mielom)
(2) Gamapatie monoclonală de semnificație nedeterminată

Investigații recomandate

Tabelul 3 recomandă investigațiile ce trebuie luate în considerare la pacienții cu paraproteinemie. Electroforeza serică prin imunofixare trebuie efectuată pentru toți pacienții cu paraproteinemie cunoscută pentru a defini tipul de lanț greu şi uşor, în toate neuropatiile demielinizante dobândite, sau dacă paraproteinemia este suspectată dar nu a fost detectată prin electroforeză serică.

Definiția gamapatiei monoclonale cu semnificație nedeterminată (GMSN)

Definiția GMSN este diferită pentru IgM şi IgG sau IgA (Tabelul 4). Pacienții cu GMSN IgM au fost clasificați că având afecțiune IgM relaționată dacă au caracteristici clinice ce pot fi atribuite paraproteinei (exemplu: neuropatia) sau gamapatie monoclonală asimptomatică cu IgM [11].

Factori de bun prognostic care sugerează un risc scăzut de transformare malignă sunt următorii:

i. GMSN cu IgM: HLG normală (Hb>12.5g/dl, limfocite<4x109/l), absența sau doar urme de proteine Bence-Jones în urină, VSH<40mm/h, proteine monoclonale<30g/l [12]
ii. GMSN cu IgG sau IgA: absența sau doar urme de proteină Bence-Jones în urină, absența diminuării concentrațiilor serice de imunoglobuline policlonale, VSH<40mm/h, <5% infiltrat celular plasmatic în măduva osoasă, proteine monoclonale<20g/l [13, 14]

Sindroamele tipice de NDP

Cele mai comune tipuri de NDP sunt cele care asociază neuropatia demielinizantă şi GMSN fără simptome nonneurologice. Neuropatia este considerată de tip demielinizant dacă satisface criteriile electrofiziologice pentru PCID [15]. Dacă sunt semne de demielinizare, dar nu sunt întrunite criteriile, trebuie luate în calcul alte investigații pentru a confirma demielinizarea (examinarea LCR şi biopsia nervoasă).

NDP cu IgM

Fenotipul clinic: Majoritatea pacienților cu NDP IgM au fenotipul clinic cu predominanță distală simetrică a demielinizării, cu evoluție cronică (peste 6 luni), lent progresivă, cu afectare predominant senzitivă, cu ataxie şi slăbiciune musculară uşoară sau absență şi frecvent tremor (clasa IV de evidență) [1,16-20]. Acest fenotip se asociază mai ales cu IgM antiMAG şi unii pacienți au mai ales ataxie cu afectarea sensibiltății vibratorii şi mioartrokinetice.

Tabelul 3: Investigarea paraproteinemiei

(a) Electroforeza prin imunofixare serică
(b) Examinare fizica pentru limfadenopatie, hepatoslenomegalie, macroglosie sau semne de sindrom POEMS (vezi Alte neuropatii asociate cu paraproteinemie)
(c) Hemoleucograma, funcția renală şi hepatică, calciul, fosforul, VSH, proteina C reactivă, acidul uric, beta2-microglobulină, lactat-dehidrogenază, factorul reumatoid, crioglubulinele serice
(d) Concentratia de IgG, IgA şi IgM
(e) Detectarea proteinei Bence-Jones în urină pe 24 de ore (lanțuri uşoare) şi proteinuria din urină pe 24 ore
(f) Examinarea scheletală cu raze X (craniu, pelvis, coloană vertebrală, coaste şi oase lungi) pentru a cauta leziuni litice sau sclerotice. Dacă aceasta este negativă, atunci se recomandă scanarea cu Tc99m sestaMIBI, dacă există suspiciune de mielom (IgA lamda şi IgG lamda sunt mai frecvent asociate cu mielomul osteosclerotic)
(g) Ecografie abdominală sau tomografie computerizată de abdomen şi torace (pentru a detecta limfadenopatia sau hepatoslenomegalia)
(h) Consult hematologic şi examinarea măduvei osoase (morfologie, imunofenotipare şi biopsie)

Tabelul 4. Definirea gamapatiei monoclonale cu semnificație nedeterminată

(1) GMSN cu IgM:
(a) Nu există infiltrare limfoplasmacitară la biopsia de măduva osoasă sau infiltrare negativă cu studii fenotipice negative
(b) Nu există semne sau simptome care să sugereze infiltrare tumorală (exemplu: simptome constituționale, sindrom de hipervascozitate sau organomegalie)
(c) Nu există evoluție către boala limfoproliferativă care să necesite tratament în 12 luni de la detectarea paraproteinei
(2) GMSN cu IgG sau IgA:
(a) Componența monoclonala ≤ 30g/l
(b) Proteinurie ≤ 1g/24 ore
(c) Fără leziuni litice osoase
(d) Fără anemie, hipercalcemie sau insuficiență renală cronică
(e) Infiltrare medulară cu celule plasmatice < 10%
(f) Fără evoluție catre mielom sau altă boală limfoproliferativă în primele 12 luni de la detectarea paraproteinei

Caracteristicile clinice nu corespund în totalitate cu tipul paraproteinei: o minoritate de pacienți cu NDP IgM au slăbiciune musculară proximală (cu fenotip asemanător NDP IgG/IgA), iar alții cu fenotip clinic tipic de NDP IgM nu au paraproteinemie şi de aceea sunt clasificați că având PCID [21].

Electrofiziologie: pacienții cu fenotipul clinic de demielinizare dobândită distală simetrică, de obicei întrunesc criteriile electrofiziologice propuse pentru PCID. Ei pot avea caracteristici electrofiziologice adiționale care indică scăderea vitezei de conducere predominant distal simetric şi uniform, de obicei fără blocuri de conducere (Tabel 5) [17,22,23].

Anticorpi antiMAG şi alte antigene neurale: Aproape 50% dintre pacienții cu NDP IgM au titruri mari de anticorpiantiMAG [24], mai frecvent asociate cu lanțuri uşoare tip kappa şi acesta este cel mai bine definit sindrom de NDP [25]. Testarea anticorpilor anti-antigene neurale trebuie luata în considerare la pacienții cu NDP IgM (Tabelul 6).

Tabelul 5. Caracteristici electrofiziologice asociate cu fenotipul clinic de demielinizare dobândită distală simetrică

(a) Reducerea uniformă şi simetrică a vitezelor de conducere (afectarea senzitivă mai importantă decât cea motorie)
(b) Latente distale motorii prelungite disproportionat (indexul latentei finale≤0.25)
(c) Afectarea severă a nervilor peronieri
(d) Absența potentialului sural (putin probabil să avem potențial de actiune senzitiv „median anormal şi sural normal")
(e) Blocul motor de conducere parțial (indexul CMAP amplitudine proximală/distală <0.5) este foarte rar.

NDP cu IgG sau IgA

Pacienții cu NDP cu IgG sau IgA, de obicei au slabiciune musculară proximală şi distală cu afectare senzitivă şi motorie ce nu poate fi diferențiată de cea din PCID tipică. De obicei, au progresie mai

Tabelul 6: Anticorpi anti-antigene neurale la pacienții cu NDP IgM

(A) La pacienții cu NDP IgM, trebuie efectuată testarea pentru anticorpi antiMAG. Aceşti Ac pot fi considerati a fi:
(i) Definiți dacă titrul Western Blot anti MAG umană este > 1/6400
(j) Probabili titrul ELISA anti MAG umana sau paraglobozidă glucuronil-sulfatată > 1/6400
(k) Posibili dacă: complementul fixează Ac; IgM care leagă mielina detectate prin imunohistochimie sau imunofluorescența în secțiunile nervoase (nu sunt metode specifice şi pot fi pozitive şi la cei cu titru mare de Ac anti-sulfatide tip IgM) sau titruri joase de (i) sau (ii)
(B) La pacienții cu NDP IgM dar fără anticopri antiMAG, trebuie luată în considerare pentru anticorpi anti-antigene neurale (gangliozidele GQ1b, GM1, GD1a, GD1b şi sulfatidele). Prezența acestor Ac creşte probabilitatea (dar nu o dovedeşte) unei legături patogene între paraproteinemie şi neuropatie.
(C) În suspiciunile de CANOMAD, trebuie luată în considerare testarea pentru Ac anti-gangliozide (preferabil prin cromatografie în strat subțire sau ELISA pentru Ac antiGQ1b)

rapidă decât cei cu demielinizare simetrică distală dobândită [19,20,26]. La pacienții cu paraproteina IgG sau IgA, nu s-a înregistrat un anticopr specific asociat cu neuropatia demielinizantă şi de aceea nu se face testare de Ac.

Alte neuropatii asociate cu paraproteinemie

Această secțiune menționează pe scurt alte tipuri de neuropatie asociate cu paraproteine, includzându-le pe cele cu afectare maligna hematologică, simptome sistemice sau electrofiziologie axonală, deşi acestea nu fac parte din ghidurile discutate detaliat în această lucrare.

POEMS

Polineuropatie, organomegalie, afectare endocrină, banda m şi modificări cutanate, toate reprezintă componentele sindromului POEMS, care de obicei se asociază cu un mielom multiplu osteosclerotic (cu paraproteina lamda IgG sau IgA) sau cu boala Castleman. Neuropatia POEMS seamana cu PCID. Mulți dintre pacienții cu POEMS sunt diagnosticaşi inişial că având PCID sau NDP, până cand devin evidente manifestări sistemice, cum ar fi: leziuni osoase sclerotice, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, endocrinopatie, edem papilar, afectare cutanată (hipertricoza, hiperpigmentare, îngroşare difuză a pielii, hemangioame, pat unghial alb, rigidizarea degetelor) şi edem [27].

Deseori, electrofiziologia arată un tablou mixt demielinizant şi axonal [28]. Aspecte care ajută la diferențierea între POEMS şi PCID sunt: reducerea vitezelor de conducere motorie mai mult în segmentele intermediare decât distale (indexul latentei finale=0.35-0.5, exact invers decât în fenotipul cu demielinizare dobândită simetrică distală); raritatea blocurilor de conducere; amplitudine CMAP mai mică la nivelul membrelor inferioare decât superioare [29].

Nu există un test diagnostic specific pentru POEMS, dar în cazul în care acesta este suspectat, trebuie efectuate următoarele investigații: teste serice endocrinologice (hormoni tiroidieni, FSH, LH, glucoză, prolactină, cortizol); ecografie sau tomografie abdominală şi toracală (organomegalie şi limfadenopatie); biopsie de piele (poate evidenția hemangioame glomeruloide în derm) [30]; factorul de creştere endotelial vascular în ser [31]; biopsie nervoasă (poate evidenția lamele necompactate de mielină) [32].

Macroglobulinemia Waldenstrom

Macroglobulinemia Waldenstrom este definită de prezența unei paraproteine IgM (de obicei kappa) (independent de concentrație) şi de limfom limfoplasmocitic infitrativ cu pattern predominant intratrabecular la biospia măduvei osoase (susținut de testele imunofenotipice) [11]. Neuropatia asociată este heterogenă, dar uneori se caraterizează prin reactivitate antiMAG şi fenotip clinic de neuropatie IgM cu anticorpi antiMAG [33].

CANOMAD

CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy with Ophtalmoplegia, IgM Monoclonal gammopathy, cold Agglutinins and Disialoganglioside antibodies) este o neuropatie rară similară sindromului cronic Fisher, cu electrofiziologie mixtă demielinizantă şi axonală [34].

Alte neuropatii cu paraproteine

Neuropatia axonală este frecvent prezentă la pacienții cu GMSN, dar patogeneză şi relația cauzală variază şi nu vor fi discutate în acest capitol. Câțiva pacienți cu crioglobulinemie [35] sau amiloidoză primară [36] au neuropatie demielinizantă, deşi mai mulți au neuropatie axonală. Amiloidoza primară trebuie suspectată când predomină durerea neuropată sau disautonomia, şi poate fi demonstrată prin biopsia de rect, măduva osoasă, nerv sau aspirat de tesut adipos.

La pacienții cu mielom multiplu litic (în general asociat cu paraproteina IgA sau IgG kappa sau lambda), neuropatia poate fi cauzată de mecanisme heterogene, inclusiv amiloidoză, toxice, afecțiuni metabolice, compresii de rădăcini spinale sau măduva spinării (prin colaps vertebral datorită leziunilor litice) [37]. Infiltrarea extinsă a nervilor sau rădăcinilor nervoase din limfom sau leucemie poate determină slabiciune musculară subacută asemănătoare cu cea din sindromul Guillan-Barre [38].

Paraproteina cauzează neuropatia?

O relație cauzală între paraproteina şi neuropatie este mai probabilă cu paraproteina IgM decât cu IgG sau IgA [15]. Comitetul de Redacționare a clasificat PCID cu paraproteina separat de PCID fără paraproteina, dar nu există un consens printre experți dacă NDP IgG/IgA reprezintă PCID cu paraproteina. Paraproteinele maligne pot cauza neuropatie,

dar mecanismul este incomplet elucidat. Singurele criterii publicate legate de cauzalitatea paraproteina-neuropatie, a fost într-un studiu în care toți pacienții aveau fenotipul cu demielinizare distală simetrică şi GMSN IgM sau IgG [23]. Noi am modificat aceste criterii şi am propus factori care sugerează dacă paraproteina poate cauza neuropatie (Tabelul 7).

Tabelul 7. Relația cauzală între paraproteină şi neuropatia demielinizantă:

(1) Foarte probabilă dacă se evidențiază paraproteina IgM (GMSN sau macroglobulinemie Waldenstrom) şi
- (a) Titruri mari de anticorpi antiMAG sau antiGQ1b
- (b) Biopsia nervoasă arată depozite de IgM sau complement pe mielina sau lamele de mielina larg spatiate la microscopia electronică

(2) Probabila dacă
- (a) Paraproteina IgM cu titruri mari de anticorpi IgM anti-alte antigene neurale (GM1, GD1a, GD1b, GM2, sulfatide) şi neuropatie senzitivă simetrică predominant distală progresivă
- (b) Paraproteina IgG sau IgA şi biopsie nervoasă că în 1(b) da fără depozite de IgG sau IgA

(3) Puțin probabilă cand unul dintre următoarele aspecte sunt prezente la un pacient cu GMSN fără anticorpi antiMAG (diagnosticul poate fi descris că PCID cu coincidență prezentei de paraproteină)
- (a) Timpul până la vârful neuropatiei < 6 luni
- (b) Evoluție recurent-remisivă sau monofazică
- (c) Implicarea nervilor cranieni (excepție CANOMAD)
- (d) Asimetrie
- (e) Istoric de infecție
- (f) Potențial de acțiune senzitiv anormal median şi normal sural
- (g) Paraproteina IgG sau IgA fără caracteristici de biopsie 2(b).

LCR şi biopsia nervoasă

Examinarea LCR şi biopsia nervoasă pot fi de ajutor în anumite circumstante (Tabelul 8, recomandare de bună practică medicală), dar în general nu sunt necesare dacă fiziologia demielinizantă este clară şi asociază GMSN. Proteinorahia este crescută în 75-86% dintre pacienții cu NDP [17,23]. Prezența lamelelor de mielină spatiate la microscopia electronică este înalt sugestivă şi specifică pentru neuropatie antiMAG. Depozitele de imunoglobuline pot fi identificate la nivelul structurilor nervoase [39,40].

Tabelul 8. Examinarea LCR şi biopsia nervoasă:

(1) Examinarea LCR poate fi de ajutor în următoarele situații
- (a) La pacienții cu patologie borderline electrofiziologică demielinizantă sau axonală sau fenotip atipic, unde prezența proteinorahiei crescute ar putea indica patologia imun-mediată a neuropatiei
- (b) Prezența celulelor maligne care ar confirma infiltrarea limfoproliferativă

(2) Biopsia nervoasă (de obicei nervul sural) poate fi de ajutor în următoarele situații
- (a) Amiloidoza
- (b) Vasculita (Ex: datorata crioglobulinemiei)
- (c) Infiltrare limfoproliferativa malignă a nervilor
- (d) NDP IgM cu anticorpi antiMAG negativi sau NDP IgG sau IgA cu progresie cronică, unde evidențierea lamelelor de mielina spațiate la microscopia electronică sau a depozitelor de imunoglobuline si/sau complement legate de mielina ar putea susține relația cauzală între paraproteina şi neuropatie.

De cele mai multe ori, decizia clinică şi terapeutică se fac fără biopsie.

Tratamentul neuropatiilor demielinizante paraproteinemice

Monitorizarea bolii hematologice

Pacienții cu GMSN sau macroglobulinemie Waldenstrom asimptomatică nu au nevoie de tratament decât dacă este necesară tratarea neuropatiei sau a altor condiții legate de IgM, conform unui consens de ghiduri [41]. Indiferent dacă au sau nu neuropatie, aceşti pacienți trebuie evaluați frecvent din punct de vedere hematologic pentru detectarea precoce a unei transformări maligne, care apare la aproximativ 1.3% pe an. Trebuie măsurate următoarele: concentrația de paraproteină, proteina Bence-Jones în urină, concentrația de imunoglobuline serice, VSH, creatinina, calciu, beta2-microglobulina şi hemoleucograma completă, cu o frecvență de o dată pe an pentru GMSN şi o dată la 6 luni pentru macroglobulinemia Waldenstrom asimptomatică sau la fiecare 3 luni dacă există risc crescut de transformare malignă [12-14] (recomandare de bună practică medicală).

NDP IgM

Un bilanț recent Cochrane al neuropatiilor paraproteinemice antiMAG a concluzionat că nu există date de evidență suficiente pentru a recomanda un anumit tip de imunoterapie [42]. Aceeaşi concluzie

poate fi extinsă la neuropatiile paraproteinemice fără anticorpi antiMAG. Bazându-se pe evidențele privind patogenicitatea anticorpilor antiMAG, terapia a fost direcționată pentru a îndeparta din circulație aceşti anticorpi (plasmafereza), a-i inhiba (imunoglobuline iv) sau a reduce sinteza lor (corticosteroizi, imunosupresoare, agenți cititoxici sau interferon alfa). Au fost efectuate doar 5 studii controlate cu un total de 97 de pacienți [42].

Plasmafereza: Prin revizuirea studiilor necontrolate şi raportarilor de caz [43] s-a constatat că plasmafereza a fost eficientă la aproximativ jumătate din pacienți (singură sau în combinație cu altă terapie) (clasa IV de evidență). Cu toate acestea, nu s-a confirmat şi în 2 studii controlate. Unul a fost un studiu comparativ randomizat cu 44 de pacienți cu neuropatie asociată cu gamapatie monoclonală IgM (33 aveau anticorpi antiMAG) şi a demonstrat că asocierea plasmafereza-Clorambucil nu a fost mai eficientă decât monoterapia cu Clorambucil [44] (clasa III de evidență). Într-un studiu controlat dublu-orb cu 39 de pacienți cu neuropatie (axonală şi demielinizantă) asociată cu toate clasele de GMSN, plasmafereză a fost semnificativ eficientă în subgrupurile cu IgG şi IgA, dar nu şi pentru cei 21 de pacienți cu IgM [45] (clasa II de evidență). În acest studiu, reactivitatea antiMAG nu a fost examinată.

Corticosteroizii: O analiză a studiilor necontrolate şi raportărilor de caz [43], aproximativ jumătate din pacienți au răspuns la corticosteroizii administrați în asociere cu alte terapii, dar în monoterapie au fost rareori eficienți (clasa IV de evidentă).

Imunoglobuline iv în doza mare: Iglv au fost eficiente la 2 din 11 pacienți dintr-un studiu randomizat dublu-orb placebo-controlat [46] (clasa II de evidență). Un studiu multicentric încrucişat dublu-orb care a inclus 22 de pacienți cu NDP IgM (din care jumătatea aveau anticorpi antiMAG) a arătat ameliorare semnificativă la 4 săptămâni după Iglv comparativ cu placebo 47] (clasa II de evidență). Din pacate, intervalul prea scurt de urmărire a pacienților nu permite a se stabili dacă ameliorarea a fost utilă din punct de vedere clinic. Într-un alt studiu, 20 de participanti au fost randomizați pentru Iglv sau Interferon alfa şi doar 1 din 10 pacienți tratați cu Iglv s-a ameliorat [48] (clasa II de evidență).

Interferonul alfa: Într-un studiu comparativ împotriva Iglv, 8 din 10 pacienți cu NDP şi anticorpi antiMAG s-au ameliorat cu Interferon alfa [48], dar ameliorarea s-a rezumat doar la simtomele senzitive (clasa II de evidență). Aceste rezultate nu au fost confirmate de aceeaşi autori într-un studiu randomizat placebo-controlat cu 24 de pacienți cu NDP şi anticorpi antiMAG IgM [49] (clasa II de evidenta).

Terapii imunosupresoare: Într-o analiză a studiilor necontrolate şi raportarilor de caz [42,43], Clorambucilul a fost eficient la o treime din pacienți când a fost utilizat singur şi la o proporție uşor mai mare când a fost utilizat în combinație cu alte terapii (clasa IV de evidență). Ciclofosfamida a fost rar eficientă când a fost utilizată în monoterapie, dar a fost eficientă la 40-100% dintre pacienți în două studii care au utilizat doze mari ciclice de Ciclofosfamida (oral sau intravenos) împreună cu plasmafereza [51] sau corticosteroizi [50] (clasa IV de evidență).

Există raportari recente despre eficacitatea altor terapii: Fludarabina [52,53], Cladribina 54], chimioterapie în doza mare urmată de transplant autolog de măduva osoasă [55] la pacienții cu NDP IgM. Aceste studii au fost limitate la un număr foarte mic de pacienți şi trebuie să fie confirmate de studii mai largi.

Rituximab: Anticorpul monoclonal antiCD20 a fost testat în mai multe studii pilot. Într-un studiu prospectiv, peste 80% dintre cei 21 de pacienți cu neuropatie cu IgM anti-antigene neurale (inclusiv antiMAG) au prezentat creşterea forței musculare după 1 şi 2 ani, comparativ cu niciunul dintre cei 13 pacienți netratați [56] (clasa III de evidență). Rata de îmbunătățire a forței a fost de 13% în primul an şi 23% în al doilea an. Nu s-a raportat câți pacienți cu anticorpi antiMAG s-au ameliorat sau dacă Rituximab a îmbunătățit ataxia senzitivă (cea mai dizabilitantă trasătura a bolii). Nu s-a înregistrat răspuns la Rituximab la 2 pacienți, din care unul cu neuropatie motorie cronică cu gamapatie monoclonală IgM cu anticorpi anti-gangliozide [57]. Şase din nouă pacienți cu polineuropatie cronică cu gamapatie monoclonală IgM şi IgM antiMAG tratați cu Rituximab într-un studiu deschis de faza II au avut ameliorare clinică (≥2 puncte pe scala de ameliorare în neuropatie), doi au rămas stabili şi unul s-a înrăutățit [58]. Doar 2 au avut ameliorare clinică semnificativă (≥10 puncte) iar 4 ameliorare moderată (≤5 puncte) (clasa IV de evidență).

Recomandări de buna practică medicală în tratamentul NDP IgM:

i. La pacienții fără dizabilitate semnificativă, se recomandă tratament simptomatic pentru

tremor şi parestezii, informând pacientul că este puțin probabil că starea lui să se înrăutățească semnificativ următorii ani (se amânaterapiaimunosupresoaresauimunomodulatoare).

ii. La pacienții cu dizabilitate semnificativă sau înrăutățire rapidă, trebuie luate în considerare că terapie de prima linie IgIv sau plasmafereză, deşi eficacitatea lor nu a fost demonstrată.

iii. La pacienții cu dizabilitate moderată sau severă, tratamentul imunosupresor trebuie luat în considerare, deşi eficacitatea pe termen lung nu a fost demonstrată. Rapoarte preliminarii sugerează că Rituximab poate fi o terapie promițătoare.

iv. Este nevoie de alte studii de cercetare.

NDP IgG şi IgA

Într-o analiză a studiilor necontrolate cu serii mici e pacienți, 80% dintre cei cu neuropatie PCID-like au răspuns la aceleaşi terapii că şi cele utilizate în PCID (corticosteroizi, plasmafereza şi IgIv) comparativ cu 20% dintre cei cu neuropatie axonală [59] (clasa IV de evidență). Singurul studiu randomizat controlat, cu 39 de pacienți cu neuropatie asociată cu GMSN (18 cu IgG sau IgA, iar 21 cu IgM) [45], a arătat că plasmafereza a fost eficientă comparativ cu placebo doar la pacienții cu IgG sau IgA (clasa II de evidență). Nu au existat diferente între patologia demielinizantă sau axonală a neuropatiei în răspuns la terapie.

Recomandări de bună practică medicală în tratamentul NDP IgG sau IgA:

La pacienții cu neuropatie PCID-like, detecția IgG sau IgA nu justifică o altă abordare terapeutică decât în PCID fără paraproteina.

POEMS

Nu există studii controlate despre tratamentul neuropatiei din POEMS. Pacienții cu plasmocitom solitar pot beneficia de iradiere locală sau excizie chirurgicală. Într-un studiu retrospectiv recent cu 99 de pacienți cu sindrom POEMS (inclusiv o revizuire a studiilor precedente) [27], 74% dintre pacienți au avut oarecare răspuns la terapie (clasa IV de evidență). Iradierea locală, aplicată pacienților cu plasmocitom local sau dominant, a fost eficientă în 58% dintre 70 de pacienți (54% s-au îmbunătățit iar 4% au rămas stabili) (clasa IV de evidență). O combinație de Melfalan şi corticosteroizi a fost eficientă în 56% dintre 48 de pacienți (44% s-au îmbunătățit şi 12% au rămas stabili) în timp ce corticosteroizii în monoterapie au fost eficienți la 22% dintre 41 de pacienți (clasa IV de evidență). Plasmafereza, Azatioprina şi Ciclosporina au fost eficiente doar în combinație cu corticosteroizii. Nu există evidențe că plasmafereza, IgIv sau alte droguri imunosupresoare sunt eficiente în monoterapie. Tamoxifenul, Interferonul alfa, agenții alchilanți şi acidul trans-retinoic au fost utilizați dar datele de evidență sunt insuficiente. Transplantul autolog de celule stem sanguine periferice a indus ameliorare sau stabilizare la 14 dintre 16 pacienți dar s-a asociat cu morbiditate importantă [60].

Recomandări de bună practică medicală în tratamentul POEMS:

i. Pacienții trebuie manageriați împreună cu un hemato-oncolog.

ii. Iradierea locală sau chirurgia trebuie luate în considerare că tratament inițial la cei cu plasmacitom izolat.

iii. Melfalanul (cu sau fără corticosteroizi) trebuie luat în considerare la pacienții cu leziuni multiple sau fără leziuni detectabile osoase.

Alte sindroame

În neuropatia asociată cu mielom multiplu, nu există studii controlate şi evidențele legate de răspunsul terapeutic sunt prea puține. Nu există studi controlate despre tratamentul pacienților cu neuropatie asociată cu macroglobulinemie Waldenstrom.

MATERIAL SUPLIMENTAR

Următorul material este disponibil online: www.blackwell-synergy.com. Este disponibilă Anexa S1 de evidență a investigațiilor în neuropatia demielinizantă paraproteinemică.

ANTICIPAREA DATEI DE UPDATARE A ACESTUI GHID

Nu mai devreme de Octombrie 2008.

CONFLICTE DE INTERES

Următorii autori au raportat conflicte de interes: D. Cornblath onorariu personal de la Aventis Behring

şi Baxter; R. Hughes niciun onorariu personal, departamentul de cercetare onorariu de la Bayer, Biogen-Idec, Schering-LFB şi Kedrion; C. Koski onorariu personal de la American Red Cross, Baxter, Bayer, ZLB-Behring; J.M. Leger nici un onorariu personal, departamentul de cercetare onorariu de la Biogen-Idec, Baxter, Laboratoire Francais du Biofractionnement (LFB), Octapharma; E. Nobile-Orazio onorariu personal de la Kedrion, Grifols, Baxter, LFB (a fost renumerat de Kedrion şi Baxter pentru opinii acordate Ministerului Italian de Sănătate despre utilizarea IgIv în neuropatiile autoimune); J. Pollard onorariu în numele departamentului de cercetare de la Biogen-Idec, Schering; P.van Doorn niciun onorariu personal, departamentul de cercetare onorariu de la Baxter şi Bayer. Ceilalți autori nu au nimic de declarat.

Îi mulțumim Dr. Michaeal Lunn pentru comentariile asupra textului.

BIBLIOGRAFIE

1. Yeung KB, Thomas PK, King RHM, Waddy H, Will RG, Hughes RAC, et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. Journal of Neurology 1991; 238: 383–391.
2. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. Annals of Neurology 1995; 37 (Suppl. 1): S32–S42.
3. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia Review]. New England Journal of Medicine 1998; 338: 1601–1607.
4. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, et al. Guidance for the preparation of neurological
5. management guidelines by EFNS scientific task forces–revised recommendations 2004. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
6. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 1999; 123: 126–132.
7. Vrethem M, Larsson B, von Schenck H, Ernerudh J. Immunofixation superior to plasma agarose electrophoresis în detecting small M-components în patients with polyneuropathy. Journal of the Neurological Sciences 1993; 120: 93–98.
8. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. British Journal of Haematology 2003; 121: 749–757.
9. Ludwig H, Kumpan W, Sinzinger H. Radiography and bone scintigraphy în multiple myeloma: a comparative analysis. British Journal of Radiology 1982; 55: 173–181.
10. Alper E, Gurel M, Evrensel T, Ozkocaman V, Akbunar T, Demiray M. 99mTc-MIBI scintigraphy în untreated stage III multiple myeloma: comparison with X-ray skeletal survey and bone scintigraphy. Nuclear Medicine Communications 2003; 24: 537–542.
11. Balleari E, Villa G, Garre S, Ghirlanda P, Agnese G, Carletto M, et al. Technetium-99m-sestamibi scintigraphy în multiple myeloma and related gammopathies: a useful tool for the identification and follow-up of myeloma bone disease. Haematologica 2001; 86: 78–84.
12. Owen RG. Developing diagnostic criteria în Waldenstrom's macroglobulinemia. Seminars în Oncology 2003; 30: 196–200.
13. Morra E, Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Varettoni M, Cavanna L, et al. Clinical characteristics and factors predicting evolution of asymptomatic IgM monoclonal gammopathies and IgM-related disorders. Leukemia 2004; 18: 1512–1517.
14. Gregersen H, Mellemkjaer L, Ibsen JS, Dahlerup JF, Thomassen L, Sorensen HT. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation în patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Haematologica 2001; 86: 1172–1179.
15. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic factors for malignant transformation în monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology 2002; 20: 1625–1634.
16. Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, Hadden RDM, Hahn A, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society

guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Journal of Peripheral Nervous System 2005; 10: 220–228.
17. Chassande B, Leger JM, Younes-Chennoufi AB, Bengoufa D, Maisonobe T, Bouche P, et al. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features în 40 cases. Muscle and Nerve 1998; 21: 55–62.
18. Capasso M, Torrieri F, Di MA, De Angelis MV, Lugaresi A, Uncini A. Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? Clinical Neurophysiology 2002; 113: 346–353.
19. Maisonobe T, Chassande B, Ve´rin M, Jouni M, Le´ger JM, Bouche P. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1996; 61: 36–42.
20. Simovic D, Gorson KC, Ropper AH. Comparison of IgM-MGUS and IgG-MGUS polyneuropathy. Acta Neurologica Scandinavica 1998; 97: 194–200.
21. Magy L, Chassande B, Maisonobe T, Bouche P, Vallat JM, Leger JM. Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy: a clinical and electrophysiological study of 15 cases. European Journal of Neurology 2003; 10: 677–685.
22. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. Neurology 2000; 54: 615–620.
23. Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing în polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. Brain 1994; 117: 941– 947.
24. Notermans NC, Franssen H, Eurelings M, van der Graaf Y, Wokke JH. Diagnostic criteria for demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. Muscle and Nerve 2000; 23: 73–79.
25. Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, Meucci N, Monaco S, Ferrari S, et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies în neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. Annals of Neurology 1994; 36: 416–424.
26. Van den Berg LH, Hays AP, Nobile-Orazio E, Kinsella LJ, Manfredini E, Corbo M, et al. Anti-MAG and anti- SGPG antibodies în neuropathy. Muscle and Nerve 1996; 19: 637–643.
27. Di Troia A, Carpo M, Meucci N, Pellegrino C, Allaria S, Gemignani F, et al. Clinical features and anti-neural reactivity în neuropathy associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. Journal of the Neurological Sciences 1999; 164: 64–71.
28. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003; 101: 2496–2506.
29. Kelly JJ. The electrodiagnostic findings în peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. Muscle and Nerve 1983; 6: 504–509.
30. Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T. Patterns of nerve conduction abnormalities în POEMS syndrome. Muscle and Nerve 2002; 26: 189–193.
31. Chan JK, Fletcher CD, Hicklin GA, Rosai J. Glomeruloid hemangioma. A distinctive cutaneous lesion of multicentric Castleman's disease associated with POEMS syndrome. American Journal of Surgical Pathology 1990; 14: 1036–1046.
32. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I, Arimura H, Hanatani M, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative în Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Muscle and Nerve 1998; 21: 1390–1397.
33. Vital C, Vital A, Bouillot S, Favereaux A, Lagueny A, Ferrer X, et al. Uncompacted myelin lamellae în peripheral nerve biopsy. Ultrastructural Pathology 2003; 27: 1–5.
34. Baldini L, Nobile-Orazio E, Guffanti A, Barbieri S, Carpo M, Cro L, et al. Peripheral neuropathy în IgM monoclonal gammopathy and Waldenstrom's macroglobulinemia: a frequent complication în elderly males with low MAG-reactive serum monoclonal component. American Journal of Hematology 1994; 45: 25–31.
35. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, Blumhardt LD, Busby M, Donaghy M, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. Brain 2001; 124 (Pt 10): 1968–1977.
36. Vital A, Lagueny A, Julien J, Ferrer X, Barat M, Hermosilla E, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with dysglobulinemia: a peripheral nerve biopsy study în 18 cases. Acta Neuropathologica 2000; 100: 63–68.
37. Vital C, Vital A, Bouillot-Eimer S, Brechenmacher C, Ferrer X, Lagueny A. Amyloid neuropathy: a retrospective study of 35 peripheral nerve biopsies. Journal of Peripheral Nervous Systems 2004; 9: 232–241.
38. Kelly JJ, Kyle RA, Miles JM,

O'Brien PC, Dyck PJ. The spectrum of peripheral neuropathy în myeloma. Neurology 1981; 31: 24–31.
39. Diaz-Arrastia R, Younger DS, Hair L, Inghirami G, Hays AP, Knowles DM, et al. Neurolymphomatosis: a clinicopathologic syndrome re-emerges. Neurology 1992; 42: 1136–1141.
40. Vallat JM, Tabaraud F, Sindou P, Preux PM, Vandenberghe A, Steck A. Myelin widenings and MGUSIgA: an immunoelectron microscopic study. Annals of Neurology 2000; 47: 808–811.
41. Mehndiratta MM, Sen K, Tatke M, Bajaj BK. IgA monoclonal gammopathy of undetermined significance with peripheral neuropathy. Journal of the Neurological Sciences 2004; 221: 99–104.
42. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Bjorkholm M, Dhodapkar M, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy în Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Seminars în Oncology 2003; 30: 116–120.
43. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-Myelin-Associated Glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; 1: CD002827.
44. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di TA, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. Brain 2000; 123 (Pt 4): 710–717.
45. Oksenhendler E, Chevret S, Le´ger JM, Louboutin JP, Bussel A, Brouet JC. Plasma exchange and chlorambucil în polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1995; 59: 243–247.
46. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SS, Gosselin S, Bourque P, et al. Plasma exchange în polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. New England Journal of Medicine 1991; 325: 1482–1486.
47. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, Dambrosia J, Soueidan S, Stein DP, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin în demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. Annals of Neurology 1996; 40: 792–795.
48. Comi G, Roveri L, Swan A, Willison H, Bojar M, Illa I, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin în IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. Journal of Neurology 2002; 249: 1370–1377.
49. Mariette X, Chastang C, Clavelou P, Louboutin JP, Le´ger J-M, Brouet JC, et al. A randomised clinical trial comparing interferon-a and intravenous immunoglobulin în polyneuropathy associated with monoclonal IgM. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1997; 63: 28–34.
50. Mariette X, Brouet JC, Chevret S, Leger JM, Clavelou P, Pouget J, et al. A randomised double blind trial versus placebo does not confirm the benefit of alpha-interferon în polyneuropathy associated with monoclonal IgM. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2000; 69: 279– 280.
51. Notermans NC, Lokhorst HM, Franssen H, van der Graaf Y, Teunissen LL, Jennekens FG, et al. Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Neurology 1996; 47: 1227–1233.
52. Blume G, Pestronk A, Goodnough LT. Anti-MAG antibody-associated polyneuropathies: Improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide. Neurology 1995; 45: 1577–1580.
53. Sherman WH, Latov N, Lange DE, Hays RD, Younger DS. Fludarabine for IgM antibody-mediated neuropathies. Annals of Neurology 1994; 36: 326–327. Ref. type: Abstract.
54. Wilson HC, Lunn MP, Schey S, Hughes RA. Successful treatment of IgM paraproteinaemic neuropathy with fludarabine. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1999; 66: 575–580.
55. Ghosh A, Littlewood T, Donaghy M. Cladribine în the treatment of IgM paraproteinemic polyneuropathy. Neurology 2002; 59: 1290–1291.
56. Rudnicki SA, Harik SI, Dhodapkar M, Barlogie B, Eidelberg D. Nervous system dysfunction în Waldenstrom's macroglobulinemia: response to treatment. Neurology 1998; 51: 1210–1213.
57. Pestronk A, Florence J, Miller T, Choksi R, Al-Lozi MT, Levine TD. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2003; 74: 485–489.
58. Rojas-Garcia R, Gallardo E, de Andres I, de Luna N, Juarez C, Sanchez P, et al. Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: lack of long term response to rituximab. Neurology 2003; 61: 1814–1816.
59. Renaud S, Gregor M, Fuhr P, Lorenz D, Deuschl G, Gratwohl

A, et al. Rituximab în the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. Muscle and Nerve 2003; 27: 611–615.

60. Nobile-Orazio E, Casellato C, Di Troia A. Neuropathies associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy. Revue Neurologique (Paris) 2002; 158 (10 Pt 1): 979–987.

61. Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, Lacy MQ, Colon-Otero G, Tefferi A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation în 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. Blood 2004; 104: 3400–3407.

Ghidul EFNS pentru tratamentul bolilor autoimune neuromusculare

G.O. Skeie[a], S. Apostolski[b], A. Evoli[c], N.E. Gilhus[d], I.K. Hart[e], L. Harms[f], D. Hilton-Jones[g], A. Melms[h], J. Verschuuren[i] and H.W. Horge[j]

[a]Department of Neurology, University of Bergen, Bergen, Norway; [b]Institute of Neurology, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia and Montenegro; [c]Neuroscience Department, Catholic University, Rome, Italy; [d]Department of Neurology, University of Bergen, Bergen, Norway; [e]University Department of Neurological Science, Walton Centre for Neurology and Neurosurgery, Liverpool, UK; [f]Universita¨tsmedizin Berlin Charite´, Neurologische Klinik Berlin, Germany; [g]Radcliffe Infirmary, Oxford, UK; [h]Neurologische Klinik, Universitat Tubingen, Germany; [i]Department of Neurology, LUMC, Leiden, The Netherlands; and [j]Patient advocate, The Norwegian Muscularly Disorders Association, Norway

Cuvinte cheie: miastenia gravis, sindromul mistenic Eaton-Lambert, boli cu transmitere neuromusculară, neuromiotonie

În ultimii ani s-au făcut progrese importante în ceea ce priveşte înţelegerea mecanismelor celulare şi moleculare care stau la baza bolilor joncţiunii neuromusculare de natura autoimună (miastenia gravis – MG), sindromul miastenic Eaton-Lambert (LEMS) şi neuromiotonia (hiperexcitabilitatea nervoasă periferică, sindromul Isaac). Pentru a pregăti ghidurile de tratament în bolile autoimune ale joncţiunii neuromusculare, s-au făcut referinţe la materialele publicate în MEDLINE, EMBASE şi Biblioteca Cochrane şi la declaraţii pregătite şi acceptate de experţii în domeniu şi de reprezentanţii pacienţilor. Ghidurile terapeutice au fost stabilite în consens de comitetul de autori: (i) anticolinesterazicele sunt de prima intenţie în managementul MG (good practice point); (ii) plasmafereza este recomandată că terapie de scurtă durată în MG, mai ales în cazurile severe pentru a induce remisiunea sau a pregăti pacientul pentru chirurgie (nivelul B de recomandare); (iii) imunoglobulinele administrate intravenous (IvIg) şi plasmafereza sunt echivalente ca eficacitate terapeutică în tratamentul exacerbărilor MG (nivelul A de recomandare); (iv) pentru pacienţii cu miastenie gravis autoimună fără patologie timică (timom) asociată, timectomia este recomandată că opţiune pentru a creşte probabilitatea de remisiune sau ameliorare (nivelul B de recomandare); (v) dacă a fost diagnosticată o tumoră timică, timectomia trebuie practicată indiferent de severitatea MG (nivelul A de recomandare); (vi) corticosteroizii administraţi oral sunt de prima linie atunci când se impune imunosupresia în MG (good practice point); (vii) pentru pacienţii la care este necesară imunosupresia de lungă durată, se recomandă asocierea Azatioprinei cu corticoterapia, ceea ce permite scăderea treptată a dozei de steroizi până la doza minimă eficientă (nivelul A de recomandare); (viii) 3,4-diaminopiridina este recomandată că tratament simptomatic, iar IgIv au efect pozitiv pe termen scurt în sindromul miastenic Eaton-Lambert (good practice point); (ix) toti pacienţii cu neuromiotonie trebuie trataţi simptomatic cu droguri antiepileptice care reduc hiperexcitabilitatea nervoasă periferică; (x) managementul definitiv al neuromiotoniei paraneoplazice şi al sindromului miastenic Eaton-Lambert este tratamentul cancerului subiacent (good practice point); (xi) pentru tratamentul imunosupresor al sindromului miastenic Eaton-Lambert şi a afecţiunilor de joncţiune neuromusculară se poate face o

analogie terapeutică între acestea şi tratamentul MG (good practice point).

GENERALITĂŢI ŞI OBIECTIVE

Bolile cu transmitere neuromusculară (NMT) de natură autoimună sunt afecţiuni destul de rare, dar cu grad mare de handicap. Miastenia gravis (MG) este determinată de autoanticorpi directionaţi împotriva receptorilor de acetilcolină de la nivelul joncţiunii neuromusculare (AChR). Atacul autoimun de la nivelul plăcii motorii determină transmitere neuromusculară deficitară şi slăbiciune musculară consecutivă. Sindromul miastenic Eaton-Lambert (LEMS) este cauzat de anticorpi directionaţi împotriva canalelor de calciu voltaj-dependente (VGCC) situate la nivelul membranei presinaptice din joncţiunea neuromusculară. Aceşti anticorpi inhibă eliberarea acetilcolinei în fanta sinaptică ceea ce determină transmitere neuromusculară deficitară şi slăbiciune musculară. Neuromiotonia (hiperexcitabilitatea nervoasă periferică, sindromul Isaacs) este cauzată de anticorpi directionaţi împotriva canalelor de potasiu voltaj-dependente (VGKC) ceea ce determina hiperexcitabilitate şi hiperactivitate spontană şi continuă la nivelul muşchiului striat care se traduce clinic prin crampe musculare dureroase şi rigiditate.

Înţelegerea mecanismelor fiziopatologice ale transmiterii neuromusculare şi autoimune a crescut posibilitatea dezvoltării unor noi posibilităţi terapeutice. De aceea, în prezent bolile neuromusculare sunt tratabile şi au prognostic bun. Metodele de tratament folosite în alte boli autoimune cu patogenie asemănătoare bolilor neuromusculare, au fost aplicate şi în acestea din urmă. Deşi strategiile de terapie sunt în creştere prin elucidarea mecanismelor neurofiziopatologice, ele se bazează însă în special pe experienţa clinică. În această lucrare, am revizuit literatura despre tratamentul bolilor neuromusculare autoimune şi ghidurile din medicina bazată pe dovezi.

MATERIALE ŞI METODE

Strategie de căutare

S-a făcut documentare în MEDLINE 1966-2004 şi EMBASE 1966-2004 după următorii termeni: 1- miastenie; 2- miastenie gravis; 3- Eaton-Lambert; 4- sindromul miastenic Eaton-Lambert; 5- neuromiotonie; 6- sindromul Isaacs. Termenii 1-6 au fost combinati cu termenii: 7- tratament; 8- medicatie; 9- terapie; 10- studiu clinic controlat; 11- studiu clinic randomizat; 12- studiu clinic; 13- studiu multicentric; 14- metaanaliza; 15- studii incrucisate (cross-over); 16- timectomie; 17- imunosupresie.

Au fost incluse şi articole în engleză găsite în CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) în legătură cu managementul terapiei bolilor neuromusculare. S-au luat în considerare articole scrise în engleză care au putut fi evaluate conform ghidurilor EFNS.

S-au folosit informaţii ale pacienţilor sau ale altor organizaţii voluntare şi ghiduri de tratament deja existente (inclusiv cele ale Academiei Americane de Neurologie).

S-a apelat la datele Cochrane din proiectele finalizate sau în desfăşurare în ceea ce priveşte tratamentul sindromului Eaton-Lambert, tratamentul imunosupresor din miastenia gravis, utilizarea imunoglobulinelor în MG, plasmafereza în MG, asocierea între corticoterapie şi timectomie în MG.

Metode pentru atingerea consensului

Patru membri ai comitetului autor au pregătit părţile acestei lucrări şi principiile de tratament ale MG, sindromului miastenic Eaton-Lambert şi neuromiotoniei. Evidenţele au fost clasificate de la I la IV şi recomandările de la nivelul A la C, în acord cu schema stabilită de ghidurile EFNS [1]. Atunci când au fost disponibile numai dovezi de clasa IV, comitetul a recomandat sfaturi că – recomandări de bună prcatică medicală – „good practice points“. Declaraţiile au fost revizuite şi colectate într-un singur document, care a fost revizuit în mod repetat până s-a obţinut un consens.

Conflicte de interese

Nu au existat.

MIASTENIA GRAVIS

Miastenia gravis(MG) este caracterizată de slăbiciune musculară scheletală fluctuantă cu remisiuni şi exacerbări [2]. În 85% dintre pacienţii cu MG, boala este cauzată de anticorpi contra receptorilor de acetilcolină (AchR) situaţi pe membrana postsinaptică a joncţiunii neuromusculare care afectează transmiterea impulsului la acest nivel şi distrugerea plăcii motorii. Din cei 15% dintre pacienţii care nu

au aceşti anticorpi AchR, 20-50% au anticorpi MuSK, directionaţi contra tirozinkinazei muscular specifice [3]. Restul pacienţilor, cel mai probabil, au anticorpi directionaţi contra unor antigene necunoscute de la nivelul joncţiunii neuromusculare. MG se află în strânsă corelaţie cu patogenie timică. 15% dintre pacienţii cu MG au o tumoră timică şi frecvent au anticorpi directionaţi împotriva unor antigene adiţionale din muşchiul striat, cum ar fi ţitină sau receptorii rianodinici [5]. Aceşti anticorpi sunt mai frecvenţi la pacienţii cu timoame şi MG severă şi sunt consideraţi markeri utili pentru aceste condiţii [6,7]. 60% dintre pacienţii cu MG, au hipertrofie de timus, în special femeile tinere, în comparaţie cu pacienţii cu debutul bolii la peste 50 ani, care au un timus normal sau atrofic.

În trecut, miastenia gravis a cauzat frecvent dizabiliate cronică şi severă şi mortalitate destul de mare. În prezent, datorită îmbunătăţirii strategiilor terapeutice şi a terapiei intensive, prognosticul şi speranţa de viaţă se apropie de normal [8].

Tratamentul simptomatic

Inhibitorii de acetilcolinesteraza (dintre care Piridostigmina este cea mai folosită) inhibă liza acetilcolinei (Ach) la nivelul joncţiunii neuromusculare, ceea ce creşte disponibilitatea Ach de a stimula receptorii pentru Ach (AchR) şi astfel este facilitată transmiterea impulsului la nivelul plăcii motorii şi mai departe contracţia musculară. Aceste preparate fac parte din tratamentul simptomatic şi sunt folosite la debutul bolii (la pacienţii nou diagnosticaţi cu MG) şi în formele uşoare, lent progresive mai ales oculare.

Aceste medicamente sunt de obicei bine tolerate la dozele standard de până la 60 mg împărţite în 5 doze zilnice. Reacţiile adverse sunt cauzate de creşterea concentraţiei de Ach la nivelul sinapselor muscarinice şi nicotinice. Efectele muscarinice cele mai frecvente sunt reprezentate de hipermotilitate gastrointestinală (epigastralgii, diaree), creşterea secreţiei sudorale, creşterea secreţiilor bronşice şi gastrointestinale [9,10] şi bradicardie. Cel mai important efect advers nicotinic este reprezentat de fasciculaţii şi crampe musculare.

Nu există studii placebo controlate-randomizate ale acestor medicamente, dar raportările de cazuri, seriile de cazuri şi experienţă clinică demonstrează că au un efect clinic important (clasa IV de evidenţă). Comitetul autor a hotărât că anticolinesterazicele trebuie să fie medicamentele de prima linie terapeutică în toate formele de MG (clasa IV de evidenţă).

Doza optimă este determinată de balanţă între îmbunătăţirea clinică şi efectele adverse şi poate varia cu timpul şi cu medicaţia asociată. Există un raport despre efectul adiţional al Piridostigminei adiministrată intranazal, deşi acest preparat nu este disponibil în comerţ [11] (clasa III de evidenţă).

Un alt agent simptomatic, Efedrina, care creşte eliberarea de Ach, are acţiune mai slabă şi reacţii adverse mai multe decât Piridostigmina [12] (clasa III de evidenţă). Piridostigmina este preferată Efedrinei în tratamentul simptomatic al MG (nivelul C de recomandare).

3,4-diaminopiridina eliberează Ach din porţiunea terminală a nervului şi se foloseşte în tratamentul sindromului Eaton-Lambert. Într-un studiu dublu-orb placebo-controlat, acest drog s-a demonstrat a fi eficient la pacienţii cu miastenie congenitală (ereditară şi non-imună). Pacienţii cu MG juvenilă nu au răspuns [13] (clasa III de evidenţă). Produsul nu este recomandat pacienţilor cu MG autoimună deşi poate fi folositor în unele forme de miastenie congenitală (nivelul C de recomandare).

Tratamentul imunomodulator

Terapia în MG urmăreşte supresia producţiei de anticorpi sau a efectelor acestora. Scopul imunoterapiei este de a induce şi menţine remisiunea. Pacienţii cu MG şi timoame sau cei cu anticorpi antititina sau anti-RyR, de obicei, au o boală severă [6,14] (clasa III de evidenţă) şi astfel, ei au nevoie de un tratament mai agresiv (nivelul C de recomandare).

Majoritatea studiilor despre tratamentul MG sunt insuficiente. Nu se poate cunoaste câţi pacienţi au avut timoame şi nu se poate extrage din datele studiului – pe braţul de tratament – câţi dintre pacienţi au avut timom şi câţi nu. La pacienţii neoperati nu se cunoaşte câţi dintre ei au avut timom.

În studiile efectuate ânainte de 1980, nu se cunoaşte câţi pacienţi aveau AchR şi câţi nu, iar anticorpii anti MuSK au fost detectaţi foarte recent. Nu există studii controlate sau prospective în ceea ce priveşte imunosupresia la copii şi adolescenţi. Datele de până acum sugerează că fiecare subtip imunologic de MG are un spectru clinic diferit de

manifestări clinice şi asociază patologii timice diferite care trebuiesc luate în considerare în stabilirea tratamentului optim.

Plasmafereza

Anticorpii pot fi îndepărtaţi din serul pacienţilor prin filtrare membranară sau centrifugare. Debutul ameliorarii clinice apare din prima săptămână şi durează 1-3 luni. Beneficiile pe termen scurt ale plasmaferezi au fost revizuite de Gajdos [15] care a concluzionat: „Nu există studii randomizate adecvate, dar multe serii de cazuri raportează beneficii pe termen scurt ale plasmaferezei în MG, mai ales în criza miastenică." Numeroase rapoarte susţin această afirmaţie [16-18] (clasa IV). Consensul NIH din 1986 a stabilit că „plasmafereza e utilă a se efectua la pacienţii cu MG înainte de timectomie şi postoperator" şi că „poate avea valoare în ameliorarea simptomelor în timpul perioadei de iniţiere a terapiei imunosupresoare şi în criza miastenică" (clasa IV de evidenţă). Plasmafereza este recomandată în cazurile severe pentru inducerea remisiunii şi în pregătirea pentru chirurgie (nivelul B de recomandare).

Există un raport despre folosirea repetată a plasmaferezi pentru o lungă perioadă de timp în MG refractară. Nu a reuşit să fie demonstrate efecte benefice pe termen lung ale plasmaferezei în combinaţie cu imunosupresia faţă de imunosupresie în monoterapie [19] (clasa II de evidenţă). Rezumatul Cochrane concluzionează că: „nu există studii randomizate adecvate pentru a determina dacă plasmafereza îmbunătăţeşte prognosticul pe termen lung în MG" [15] (clasa I de evidenţă). De aceea, plasmafereza nu este recomandată pentru obţinerea imunosupresiei de lungă durată în MG (nivelul B de recomandare).

Imunoglobuline intravenos

Imunoglobulinele administrate intravenos au un efect pozitiv în mai multe studii ale fazei acute de MG [20] (clasa IV de evidenţă). Au fost folosite pentru aceleasi indicaţii că şi plasmafereza: boală rapidă progresivă, pregătirea pacienţilor severi pentru timectomie şi adjuvant în minimalizarea reacţiilor adverse pe termen lung ale terapiei imunosupresoare [21]. Un studiu recent Cochrane a comparat eficacitatea IgIv cu plasmafereza, alte terapii sau placebo. Concluzia a fost că nu există diferente semnificative intre IgIv şi plasmafereză în tratamentul exacerbărilor MG. Studii non-randomizate arăta că ele au eficacitate egală în aceste situaţii [22] (clasa I de evidenţă) (nivelul A de recomandare). Două studii randomizate multicentrice sugerează că, deşi eficacitatea este egală, IgIv au efecte adverse mai reduse. De aceea, sunt de preferat [23] (clasa I de evidenţă). Studiul controlat al lui Gajdos, a utilizat un volum de plasmă pentru plasmafereza mai mic decât de obicei pentru tratamentul crizelor MG şi concluzia a fost că îmbunătăţirea clinică a apărut prea târziu pentru a putea stabili corect care terapie este mai eficientă. Există rezumate (dar nu şi articole în extensor) publicate care menţionează că plasmafereza ar acţiona mai rapid în criza miastenică.

În formele uşoare sau moderate de MG, nu există diferenţa între IgIv şi placebo după 6 săptămâni. În exacerbările uşoare, nu s-au evidenţiat diferente între IgIv şi Metilprednisolon. Studii controlate-randomizate nu au arătat o ameliorare funcţională semnificativă pe termen lung prin utilizare repetată a IgIv în formele moderate sau severe de MG [22] (clasa I de evidenţă).

Experienţa clinică, însă, sugerează că IgIv pot fi folositoare pacienţilor cu forme severe de MG care nu răspund la doze maxime de steroizi sau imunosupresoare.

Timectomia

Există mai multe tehnici chirurgicale pentru timectomie: sternotomie totală sau parţială, transcervicală sau toracoscopică. Nu există studii controate-randomizate pentru timectomie în MG. Este dificil de a face o comparaţie între rezultatele diferitelor tehnici chirurgicale. Cu toate acestea, timectomia se practică frecvent în MG atât la pacienţii cu timoame cât şi la cei fără timoame. Ameliorarea clinică postoperatorie apare în luni sau ani, ceea ce face dificil de diferenţiat efectele timectomiei de cele ale imunosupresiei (de obicei, se practică concomitent). Într-un studiu controlat, s-a obţinut o rată de remisiune de 34% şi o rată de ameliorare de 32% după timectomie, în comparaţie cu 8% şi respectiv 16% la pacienţii fără intervenţie chirurgicală [24] (clasa III de evidenţă). Pentru că timectomia să se poată practica, pacientul cu MG trebuie să fie într-o fază clinică stabilă de boală. Morbiditatea perioperatorie este foarte scăzută şi constă în

probleme legate de cicatrizare, bronhopneumonie, afectarea nervului frenic, instabilitatea sternului după procedurile transsternale.

Subcomitetul de Calitate Standard al Asociației Americane de Neurologie [25,26] a analizat 28 de articole publicate în perioada 1953-1998 care descriu rezultatele în 21 de cohorte de pacienți cu MG care asociază sau nu timectomia (clasa II de evidență). În majoritatea cazurilor s-au folosit proceduri transsternale şi s-au urmărit pacienții timp de 3-28 ani. Sunt numeroase probleme metodologice în aceste studii care includ definiția remisiunii, criteriile de selectie, terapia aplicată şi datele legate de prezența anticorpilor. În orice caz, 18 din cele 21 de cohorte au demonstrat ameliorarea clinică a pacienților cu MG care au fost supuşi timectomiei în comparație cu cei care nu au suferit această procedură. Se pare că aceşti pacienți cu MG şi timectomie, au şanse de 2 ori mai mari de a atinge remisiunea bolii, de 1,6 ori mai mari de a deveni asimptomatici şi de 1,7 ori mai mari de a se îmbunătăți clinic. Nici un studiu nu a demonstrat influența negativă a timectomiei asupra cursului bolii. Un alt studiu a arătat următoarele: pacienții cu miastenie oculară pură nu au beneficiat de pe urma timectomiei; prognosticul pacienților tineri cu timectomie nu a fost diferit față de al celor fără timectomie; MG usoara (gradul 1-2 Osserman) nu beneficiază de chirurgie, în timp ce cazurile severe (gradul 2b-4 Osserman) cu timectomie au avut probabilitate de 3.7 ori mai mare de a atinge remisiunea decât cele fără timectomie ($p<0.0077$).

Opinia generală este că timectomia precoce creşte şansele de remisiune rapidă în cursul bolii (acest lucru însă nu a putut fi verificat prin meta-analiza). Din considerente patogenice, se preferă o timectomie precoce uneia tardive.

Gronseth et al. menționează că „pentru pacienții cu MG autoimună ce nu asociază patologie timică, timectomia este recomandată că opțiune terapeutică de a creşte probabilitatea de remisiune sau ameliorare". Recomandările lor sunt susținute de comitetul autor al acestei lucrurări cu specificația că pacienții cu MG şi anticorpi AchR reprezintă grupul care beneficiază cel mai mult de pe urma unei astfel de intervenții (nivelul B de recomandare).

Un studiu randomizat viitor urmează să stabilească eficacitatea timectomiei în diferite subgrupuri clinice şi imunologice de pacienți cu MG. Indicația timectomiei la pacienții cu MG dar fără anticorpi AchR este controversată. Un studiu retrospectiv care a urmărit pacienții timp de minim 3 ani, a arătat rezultate similare la cei cu Ac-AchR pozitivi sau negativi supusi timectomiei [27]. Remisiunea sau ameliorarea clinică au apărut în 57% dintre cei AcAchR pozitivi şi la 51% dintre cei AcAchR negativi. Un alt studiu [28] nu a putut demonstra vreun efect al timectomiei la pacienții cu anticopri antiMuSK, dar aceste date nu au fost suficiente pentru a putea face o recomandare în prezent în ceea ce priveşte timectomia la pacienții cu MG fără AcAchR.

La pacienții cu MG şi o tumoră timică, are prioritate tratarea tumorii. Odată ce timomul a fost diagnosticat, timectomia este indicată indiferent de severitatea MG. Timomul este o tumoră cu grad de creştere lent şi de aceea înainte de timectomie trebuie atinsă o fază de stabilitate a MG. După timectomie, în general titrul AcAchR scade (mai puțin la pacienții cu timoame decât la cei cu hiperplazie timica) [29]. Prognosticul acestor pacienți este legat de prococitatea şi completa rezecție a tumorii [30].

Corticosteroizii

În studiile observaționale, remisiunea sau îmbunătățirea clinică apare la 70-80% dintre pacienții cu MG tratați cu corticoizi, de obicei prednisolon [31] (clasa IV de evidență), dar eficacitatea nu a fost studiată în studii controlate dblu-orb. Steroizii au numeroase efecte adverse: creştere în greutate, retenție de lichide, HTA, diabet zaharat, anxietate/depresie/insomnie/psihoză, glaucom, cataractă, hemoragii sau perforații gastrointestinale, miopatie, susceptibilitate crescută la infecții, necroză avasculară articulară. Riscul de osteoporoză este redus prin adiminstrarea concomitentă de bifosfonați [32] (clasa IV de evidență), iar antiacidele pot preveni complicațiile digestive. Comitetul autor a fost de acord că Prednisolonul trebuie să fie prima opțiune terapeutică atunci când imunosupresia este necesară în MG. Unii pacienți prezintă o înrăutățire a tabloului clinic dacă Prednisolonul se începe în doze mari. Amelioarea simptomatologiei începe să apară după 4-10 zile şi uneori poate fi urmată de o criză miastenică. De aceea, se recomandă că tratamentul cortizonic să se înceapă cu doze mici, 10-25 mg în zile alternative, care sunt apoi crescute lent până la 60-80 mg în zile alternative. dacă însă pacientul este într-o stare gravă, se începe terapia cortizonică

cu doze mari zilnice. Când apare remisiunea (de obicei după 4-16 săptămâni), dozele sunt scăzute lent până la doza minimă eficientă administrată în zile alternative.

Azatioprina

Azatioprina este unul din principalele droguri folosite în imunosupresie. Este metabolizată la 6-mercaptopurina, care inhibă sinteza AND şi ARN şi interferă cu funcţia limfocitelor T. Răspunsul terapeutic poate fi întârziat timp de 4-12 luni, iar efectul maximal apare după 6-24 luni. Azatioprina este în general bine tolerată dar pot apărea reacţii idiosincrazice de tip pseudogripal sau complicaţii gastrointestinale (cum ar fi: pancreatita în 10% dintre cazuri, apare în primele zile de tratament sau hepatită). Leucopenia, anemia, trombocitopenia sau pancitopenia, atunci când apar, răspund la scăderea dozelor sau oprirea Azatioprinei. Efectele adverse hematologice şi hepatice, de obicei, nu reapar după reintroducerea medicamentului în schema terapeutică. Monitorizarea hemoleucogramei şi a enzimelor hepatice este obligatorie în timpul terapiei şi în funcţie de ele se stabileşte doza optimă. Aproximativ 11% din populaţie sunt heterozigoţi şi 0,3% sunt homozigoţi pentru mutaţii ale genei tiopurinmetil-transferazei şi aceştia au un risc crescut de mielosupresie indusă de Azatioprina.

Un studiu larg dublu-orb randomizat a demonstrat eficacitatea mai mare a combinaţiei Azatioprina – steroizi faţă de monoterapia cu steroizi [33] (clasa I de evidenţă). Efectul imunosupresor este prezent şi în monoterapia cu Azatioprină [34] (clasa III de evidenţă). Într-un studiu randomizat de mici dimensiuni, Prednisonul s-a asociat cu o ameliorarea mai semnificativă şi mai precoce a fortei musculare decât Azatioprina [35] (clasa III de evidenţă). Pentru pacienţii la care este necesară imunosupresia de lungă durată, noi recomandăm că Azatioprina să se asocieze cu steroizii (care ulterior vor fi scăzuţi până la doza minimă eficientă, menţinând Azatioprina) (nivelul A de recomandare).

Metotrexatul

Metotrexatul poate fi folosit la pacienţii cu MG care nu răspund la imunosupresorul de primă intenţie. Este o medicaţie bine studiată în alte boli autoimune, dar există puţine date despre utilizarea lui în MG.

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida este un agent alchilant cu proprietăţi imunosupresoare. Are un efect supresor important asupra limfocitelor B şi sintezei de anticorpi, iar în doze mari afectează şi limfocitele T. Într-un studiu randomizat dublu-orb care a inclus 23 de pacienţi cu MG, cei care au primit Ciclofosfamida asociată cu steroizi au prezentat o ameliorare semnificativă a forţei musculară în comparaţie cu cei care au primit placebo. Pulsurile intravenoase de Ciclofosfamida au permis scăderea dozelor de steroizi cu păstrarea efectelor clinice şi de asemenea, au scăzut riscul reacţiilor adverse [36] (clasa II de evidenţă). Efectele secundare ale Ciclofosfamidei (mielosupresie, infecţii oportuniste, toxicitate la nivelul vezicii urinare, sterilitate, neoplazii) limitează destul de mult utilizarea ei la pacienţii cu MG (se foloseşte la pacienţii care nu au răspuns la asocierea steroizilor cu alte droguri imunosupresoare: Azatioprina, Metotrexat, Ciclosporina sau Micofenolat mofetil (nivelul B de recomandare).

Ciclosporina

Ciclosporina este un imunosupresor folosit în transplantul de organe şi boli autoimune. Este un inhibitor al celulelor T prin inhibarea calcineurinei [37]. Tindall et al. a condus un studiu randomizat dublu-orb care a inclus 20 de pacienţi timp de 6 luni [38] (clasa II de evidenţă) [39,40] (clasa III de evidenţă). Grupul care a primit Ciclosporina a prezentat în comparaţie cu cel care a primit placebo, o importanţă ameliorare a forţei musculare şi o reducere a titrului de AcAchR. Alte doua studii în desfăşurare şi unul retrospectiv susţin efectul benefic al Ciclosporinei [41-44] (clasa III de evidenţă). Efectele adverse sunt reprezentate de nefrotoxicitate şi hipertensiune arterială, de aceea trebuie luată în considerare că opţiune terapuetică atunci când pacientul nu răspunde la Azatioprina (nivelul B de recomandare).

Micofenolatul mofetil

Metabolitul sau activ, acidul micofenolic, este un inhibitor al sintezei de purine ceea ce intervine cu proliferarea selectivă a limfocitelor. Un studiu dublu-orb placebo controlat care a inclus 14 pacienţi a arătat că acest drog este eficient la pacienţii cu MG slab controlată terapeutic şi a permis scăderea dizelor de steroizi [45-51] (clasa III, IV de evidenţă).

Micofenolatul mofetil poate fi încercat la pacienții care nu răspund la Azatioprină (nivelul B de recomandare).

FK506 (Tacrolimus)

Tacrolimus este un macrolid molecular din aceeaşi clasă cu Ciclosporina. Inhibă proliferarea celulelor T activate pe calea calcium-calcineurina. FK506 modifica eliberarea calciului din reticulul sarcoplasmic (prin activarea receptorilor ryanodinici) potențând astfel cuplarea excitației cu contracția şi crescând consecutiv forța musculară [52]. Un studiu restrâns a arătat o imbunătățire clinică semnificativ cu reacții advese minime la pacienții cu MG [53-56] (clasa III de evidență). pacienții cu anticorpi antiRyR au avut un răspuns terapeutic rapid [53]. FK506 poate fi încercat la pacienții cu MG insuficient controlată terapeutic şi în special la cei cu prezența în ser de anticorpi anti-RyR (nivelul C de recomandare).

Anticorpi directionați împotriva antigenelor leucocitare

Au fost raportate cazuri de îmbunătățire clinică a pacienților cu MG refractară în urma terapiei cu anticorpi monoclonali directionați împotriva mai multor seturi de antigene leucocitare, cum ar fi CD20 (Rituximab) (inhibitor al celulelor B) 57] (clasa IV de evidență) sau CD4 (inhibitor al celulelor T0 [58] (clasa IV de evidență). Deocamdată însă nu există date sufieciente pentru a stabili recomandări ale terapiei cu anticorpi monoclonali în MG.

Educația, controlul greutății şi stilul de viață

S-a sugerat scăderea greutății pacientilor cu MG şi modificarea activităților zilnice pentru a susține ameliorarea clinică, dar nu există date concludente care să susțină aceste ipoteze. Există raportări care susțin efectul benefic al gimnasticii respiratorii [59] (clasa III de evidență) şi generale [60] (clasa III de evidență) în MG. Exercitiul fizic uşor practicat zilnic îmbunătățeşte forța musculară (nivelul C de recomandare).

MG este asociată cu o rată uşor crescută față de populația generală a complicațiilor în timpul travaliului şi în timpul nterventiilor chirurgicale [61] (clasa II de evidență). 10-20% dintre nou-născuții mamelor cu MG, prezintă simptome tranzitorii de miastenie. Prezența bolii la mamă creşte riscul de artrogrifoză congenitală şi avorturi spontane [62]. Inhibitorii de acetilcolinesterază şi drogurile imunosupresoare ar trebui continuate şi pe parcursul sarcinii atunci când este necesar (exceptând Metotrexatul şi Micofenolatul mofetil, precum şi drogurile nou apărute pentru care încă nu există date în ceea ce priveşte folosirea lor la gravide) [63]. Imunoupresia poate ameliora MG fetală severă (clasa III de evidență). Femeile cu MG nu trebuie descurajate în ceea ce priveşte concepția, iar sarcina nu agravează prognosticul bolii pe termen lung [64] (clasa II de evidență).

Recomandări pentru miastenia gravis

După ce diagnosticul de MG este stabilit, se începe terapia cu un inhibitor de acetilcolinesteraza. Pacienții cu timoame trebuie supusi timectomiei. pacienții AcAchR pozitivi cu debutul bolii la vârstă tânară, cu boala generalizată care nu răspunde la Piridostigmina, trebuie luați în considerare pentru timectomie în primul an de la debut. Medicația imunosupresoară trebuie inițiata la toți pacienții cu boală progresivă. Noi recomandăm să se înceapă cu Prednisolon asociat cu bifosfonați şi antiacide. Dacă rezultatele nu sunt satisfăcătoare, atunci se asociază şi Azatioprina. Pacienții care nu răspund sau nu tolerează Azatioprina pot încerca unul din celelalte imunosupresoare.

SINDROMUL MIASTENIC EATON-LAMBERT

85% dintre pacienții cu acest sindrom au anticorpi anti canale de că voltaj-dependente tip P/Q [65]. Boala se caracterizează prin slăbiciune musculară predominant proximală asociată cu simptome senzitive şi autonome. Ptoza palpebrală şi oftalmoplegia sunt mai uşoare decât în MG [66]. Rareori cauzează insuficiența respiratorie [66]. În jumătate din cazuri, boala este de fapt o manifestare paraneoplazică a cancerului pulmonar cu celule mici [67].

Tratamentul simptomatic şi imunomodulator

S-a demonstrat că 3.4-diaminipiridina şi Iglv îmbunătățesc forța musculară şi aspectul potentialelor compuse de unitate motorie în sindromul Eaton-Lambert [68] (clasa I de evidență).

Prima opțiune terapuetică este 3,4-diaminopiridina [69]. Uneori poate fi obținut un efect terapeutic mai bun dacă se asociază Piridostigmina. Când tratamentul simptomatic nu este suficient, se

începe terapia imunosupresoare (de obicei o combinație între Prednison şi Azatioprina). Pot fi încercate şi alte droguri, cum ar fi Ciclosporina sau Micofenolatul mofetil, deşi există puține date despre beneficiul lor în sindromul miastenic (clasa IV de evidență) (nivelul C de recomandare).

Pentru pacienții la care sindromul Eaton-Lambert reprezintă un sindrom paraneoplazic, tratarea tumorii este esențială. Chimioterapia este de prima intenție în cancerul pulmonar cu celule mici. Prezența sindromului miastenic la un pacient cu neoplasm pulmonar cu celule mici, creşte speranța de viață [70]. Pentru o mai bună informare asupra sindromului Eaton-Lambert poate fi consultat Ghidul EFNS de Management al Afecțiunilor Paraneoplazice.

NEUROMIOTONIA (HIPEREXCITABILITATEA NERVOASĂ PERIFERICĂ)/SINDROMUL ISAACS

Cea mai comună formă de hiperexcitabilitate nervoasă periferică este de natură autoimună şi este cauzată de anticorpi directionați contra canalelor de K voltaj-dependente [71], deşi aceşti anticorpi apar doar la 30-50% dintre pacienți [71]. Neuromiotonia poate fi paraneoplazică în 25% dintre cazuri şi poate preceda diagnosticul tumorii (de obicei de timus sau pulmonară) cu până la 4 ani [72]. Se manifestă clinic prin hiperactivitate musculară scheletală spontană şi continuă care determină crampe musculare dureroase, rigiditate, pseudomiotonie, pseudotetanie şi slăbiciune musculară [73]. O treime dintre pacienți au şi simptome senitive şi până la 50% au hiperhidroză ceea ce sugerează afectare autonomă. Pot apărea şi manifestări nervoase centrale (sindromul Morvan) [72,74].

Tratamentul simptomatic şi imunomodulator

În general, neuromiotonia se îmbunătățeşte sub tratament simptomatic [73] (clasa IV de evidență). Carbamazepina, Fenitoina, Lamotrigina şi Valproatul de sodiu pot fi folosite, dacă este necesar chiar în combinație.

Neuromiotonia se ameliorează în urma tratamentului cancerului subiacent [73]. Pentru pacienții cu boală refractară la tratamentul simptomatic, se poate încerca terapia imunomodulatoare. [73,75]. Plasmafereza poate produce ameliorarea simptomatologiei pentru 6 săptămâni asociată cu o reducere a activității electromiografice [73] şi a scăderii titrului de anticorpi antiVGKC [76]. Un singur studiu de caz a arătat că IgIv pot avea eficiență [77]. Nu există studii pe termen lung în ceea ce priveşte imunosupresia în neuromiotonie. Cu toate acestea, Prednisolonul asociat cu Azatioprina sau Metotrexat, s-a demonstrat a fi util pentru pacienții selectați [78] (clasa IV de evidență).

BIBLIOGRAFIE

1. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
2. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nature Reviews. Immunology 2002; 2: 797–804.
3. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK în patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nature Medicine 2001; 7: 365–368.
4. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have în their sera IgG autoantibodies against titin. Clinical and Experimental Immunology 1990; 82: 284–288.
5. Mygland A, Tysnes OB, Matre R, Volpe P, Aarli JA, Gilhus NE. Ryanodine receptor autoantibodies în myasthenia gravis patients with a thymoma. Annals of Neurology 1992; 32: 589–591.
6. Skeie GO, Mygland A, Aarli JA, Gilhus NE. Titin antibodies în patients with late onset myasthenia gravis: clinical correlations. Autoimmunity 1995; 20: 99–104.
7. Somnier FE, Skeie GO, Aarli JA, Trojaborg W. EMG evidence of myopathy and the occurrence of titin autoantibodies în patients with myasthenia gravis. European Journal of Neurology 1999; 6: 555–563.
8. Gerber NL, Steinberg AD. Clinical use of immunosuppressive drugs: part II. Drugs 1976; 11: 90–112.
9. Szathmary I, Magyar P, Szobor A. Air-flow limitation în myasthenia gravis. The effect of

acetylcholinesterase inhibitor therapy on air-flow limitation. The American Review of Respiratory Disease 1984; 130: 145.
10. Shale DJ, Lane DJ, Davis CJ. Airflow limitation în myasthenia gravis. The effect of acetylcholinesterase inhibitor therapy on air-flow limitation. The American Review of Respiratory Disease 1983; 128: 618–621.
11. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Benvenuti C, et al. Efficacy of intranasal administration of neostigmine în myasthenic patients. Journal of Neurology 1992; 239: 165–169.
12. Sieb JP, Engel AG. Ephedrine: effects on neuromuscular transmission. Brain Research 1993; 623: 167–171.
13. Anlar B, Varli K, Ozdirim E, Ertan M. 3,4-diaminopyridine în childhood myasthenia: double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Child Neurology 1996; 11: 458–461.
14. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. Archives of Neurology 2000; 57: 1596–1600.
15. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 4: CD002275.
16. Perlo VP, Shahani BT, Huggins CE, Hunt J, Kosinski K, Potts F. Effect of plasmapheresis în myasthenia gravis. Annals of the New York Academy of Sciences 1981; 377: 709–724.
17. Dau PC. Plasmapheresis therapy în myasthenia gravis. Muscle and Nerve 1980; 3: 468–482.
18. Olarte MR, Schoenfeldt RS, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Effect of plasmapheresis în myasthenia gravis 1978–1980. Annals of the New York Academy of Sciences 1981; 377: 725–728.
19. Gajdos P, Simon N, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulon M. Long-term effects of plasma exchange în myasthenia. Results of a randomized study. Presse Medicale 1983; 12: 939–942.
20. Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. Lancet 1984; 1: 848–849.
21. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin în the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. Muscle and Nerve 1999; 22: 1479–1497.
22. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; 2: CD002277.
23. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin în myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Annals of Neurology 1997; 41: 789–796.
24. Buckingham JM, Howard FM Jr, Bernatz PE, et al. The value of thymectomy în myasthenia gravis: a computerassisted matched study. Annals of Surgery 1976; 184: 453–458.
25. Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for myasthenia gravis. Current Treatment Options în Neurology 2002; 4:203–209.
26. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 55: 7–15.
27. Guillermo GR, Tellez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, et al. Response of thymectomy: clinical and pathological characteristics among seronegative and seropositive myasthenia gravis patients. Acta Neurologica Scandinavica 2004; 109: 217–221.
28. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies în generalized seronegative myasthenia gravis. Brain 2003; 126(Pt 10):2304–2311.
29. Reinhardt C, Melms A. Normalization of elevated CD4)/CD8) (double-negative) T cells after thymectomy parallels clinical remission în myasthenia gravis associated with thymic hyperplasia but not thymoma. Annals of Neurology 2000; 48: 603–608.
30. Chen G, Marx A, Wen-Hu C, et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. Cancer 2002; 95: 420–429.
31. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. Annals of Neurology 1984; 15: 291–298.
32. Saag KG. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. Southern Medical Journal 2004; 97: 555–558.
33. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine în myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. Neurology 1998; 50: 1778–1783.
34. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ. Azathioprine în the treatment of myasthenia gravis. Annals of Neurology 1984; 15: 602–605.
35. BrombergMB, Wald JJ, Forshew DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathio-

prine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. Journal of the Neurological Sciences 1997; 150: 59–62.
36. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide în severe, generalized myasthenia gravis. Muscle and Nerve 2002; 26: 31–36.
37. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. Immunopharmacology 2000; 47: 119–125.
38. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine în myasthenia gravis. New England Journal of Medicine 1987; 316: 719–724.
39. Tindall RS. Immunointervention with cyclosporin A în autoimmune neurological disorders. Journal of Autoimmunity 1992; 5(Suppl. A):301–313.
40. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine în myasthenia gravis. Annals of the New York Academy of Sciences 1993; 681: 539–551.
41. Goulon M, Elkharrat D, Gajdos P. Treatment of severe myasthenia gravis with cyclosporin. A 12-month open trial. Presse Medicale 1989; 18: 341–346.
42. Goulon M, Elkharrat D, Lokiec F, Gajdos P. Results of a one-year open trial of cyclosporine în ten patients with severe myasthenia gravis. Transplantation Proceedings 1988; 20(Suppl. 4):211–217.
43. Bonifati DM, Angelini C. Long-term cyclosporine treatment în a group of severe myasthenia gravis patients. Journal of Neurology 1997; 244: 542–547.
44. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine în myasthenia gravis. Neurology 2000; 55: 448–450.
45. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. Neurology 2001; 56: 97–99.
46. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant în neuromuscular diseases. Neurology 2001; 56: 94–96.
47. Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil în the therapy of severe myasthenia gravis. European Neurology 2001; 46: 79–82.
48. Hauser RA, Malek AR, Rosen R. Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil. Neurology 1998; 51: 912–913.
49. Meriggioli MN, Rowin J. Single fiber EMG as an outcome measure în myasthenia gravis: results from a double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Clinical Neurophysiology 2003; 20: 382–385.
50. Meriggioli MN, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil: a case report. Muscle and Nerve 2000; 23: 1287–1289.
51. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. Neurology 2003; 61:1438–1440.
52. Timerman AP, Ogunbumni E, Freund E, Wiederrecht G, Marks AR, Fleischer S. The calcium release channel of sarcoplasmic reticulum is modulated by FK-506-binding protein. Dissociation and reconstitution of FKBP-12 to the calcium release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. Journal of Biological Chemistry 1993; 268: 22992–22999.
53. Takamori M, Motomura M, Kawaguchi N, et al. Antiryanodine receptor antibodies and FK506 în myasthenia gravis. Neurology 2004; 62: 1894–1896.
54. Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Yagi K, Mukai E, Saida T. Clinical study of FK506 în patients with myasthenia gravis. Muscle and Nerve 2003; 28: 570–574.
55. Yoshikawa H, Mabuchi K, Yasukawa Y, Takamori M, Yamada M. Low-dose tacrolimus for intractable myasthenia gravis. Journal of Clinical Neuroscience 2002; 9: 627–628.
56. Evoli A, Di Schino C, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. Muscle and Nerve 2002; 25: 111–114.
57. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. Journal of Pediatrics 2003; 143: 674–677.
58. Ahlberg R, Yi Q, Pirskanen R, et al. Treatment of myasthenia gravis with anti-CD4 antibody: improvement correlates to decreased T-cell autoreactivity. Neurology 1994; 44: 1732–1737.
59. Weiner P, Gross D, Meiner Z, et al. Respiratory muscle training în patients with moderate to severe myasthenia gravis. Canadian Journal of Neurological Sciences 1998; 25: 236–241.
60. Lohi EL, Lindberg C, Andersen O. Physical training effects în myasthenia gravis. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 1993; 74: 1178–1180.
61. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. Neurology 2003; 61: 1362–1366.

62. Vincent A, Newland C, Brueton L, et al. Arthrogryposis multiplex congenita with maternal autoantibodies specific for a fetal antigen. Lancet 1995; 346: 24–25.
63. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology 2005; 121: 129–138.
64. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. Neurology 1999; 52: 447–452.
65. Motomura M, Johnston I, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1995; 58: 85–87.
66. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijnuis M, et al. Difference în distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2002; 73: 766–768.
67. Wirtz PW, Willcox N, van der Slik AR, et al. HLA and smoking în prediction and prognosis of small cell lung cancer în autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Journal of Neuroimmunology 2005; 159: 230–237.
68. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; 2: CD003279.
69. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine în the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. New England Journal of Medicine 1989; 321: 1567–1571.
70. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis în Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. Lancet 1999; 353: 117–118.
71. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. Brain 2002; 125(Pt 8): 1887–1895.
72. Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed K+ channels are implicated în neuromyotonia. Annals of Neurology 1997; 41: 238–246.
73. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs_ syndrome). Report of five cases and literature review. Brain 1993; 116(Pt 2):453–469.
74. Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. Brain 2001; 124(Pt 12):2417–2426.
75. Hayat GR, Kulkantrakorn K, Campbell WW, Giuliani MJ. Neuromyotonia: autoimmune pathogenesis and response to immune modulating therapy. Journal of the Neurological Sciences 2000; 181: 38–43.
76. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, van den Berg RJ, et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K+ channels of peripheral nerves. Annals of Neurology 1995; 38: 714–722.
77. Alessi G, De Reuck J, De Bleecker J, Vancayzeele S. Successful immunoglobulin treatment în a patient with neuromyotonia. Clinical Neurology and Neurosurgery 2000; 102: 173–175.
78. Nakatsuji Y, Kaido M, Sugai F, et al. Isaacs_ syndrome successfully treated by immunoadsorption plasmapheresis. Acta Neurologica Scandinavica 2000; 102: 271–273.

Ghidul EFNS pentru utilizarea imunoglobulinelor cu administrare intravenoasă în tratamentul bolilor neurologice

I. Elovaara[a], S. Apostolski[b], P. van Doorn[c], N.E. Gilhus[d], A. Hietaharju[e], J. Honkaniemi[f], I.N. van Schaik[g], N. Scolding[h], P. Soelberg Sorensen[i], B. Udd[j]

[a]Department of Neurology and Rehabilitation, Tampere University Hospital and Medical School, University of Tampere, Tampere, Finland; [b]Institute of Neurology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [c]Department of Neurology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; [d]Department of Neurology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; [e]Department of Neurology and Rehabilitation, Tampere University Hospital, Tampere, Finland; [f]Department of Neurology, Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finland; [g]Department of Neurology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; [h]University of Bristol Institute Of Clinical Neuroscience, Frenchary Hospital UK Bristol, UK; [i]Department of Neurology, National University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; and [j]Department of Neurology and Rehabilitation, Tampere University Hospital and Medical School, University of Tampere, Tampere, Finland

Cuvinte cheie: encefalomielita acută diseminată, scleroza concentrică Balo, epilepsia refractară a copilului, polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, dermatomiozită, sindromul Guillan-Barre, imunoglobuline intravenoase, neuropatie motorie multifocală, scleroză multiplă, miastenie gravis, neuromielita optică, encefalita Rasmussen, sindromul stiffman, sindromul post-polio.

Deşi doze mari de IgIv sunt larg folosite în tratamentul a numeroase boli neurologice mediate imun, i consensul în ceea ce priveşte utilizarea lor optimă este insuficient. Eficacitatea IgIv a fost demonstrată în sindromul Guillan-Barre (nivelul A), mononeuropatia multifocală (nivelul A), exacerbări acute ale miasteniei gravis sau forme severe de MG pe termen scurt (nivelul A) şi unele neuropatii paraneoplazice (nivelul B). IgIv se recomandă că terapie de linia a doua în combinație cu Prednisonul în dermatomiozita (nivelul B) şi polimiozita (nivelul C). IgIv trebuie considerate ca terapie de linia a doua sau a treia în scleroza multiplă recurent-remisivă, dacă terapia convențională imunomodulatoare nu este tolerată (nivelul B) şi în recăderile din timpul sarcinii sau postpartum (recomandare de bună practică medicală). IgIv par a avea efect favorabil în bolile neurologice paraneoplazice (nivelul A), sindromul stiffman, unele boli demielinizante acute şi epilepsia refractară a copilului (recomandare de bună practică medicală).

GENERALITĂȚI

Imunoglobulinele adiministrate intravenos (IgIv) au fost utilizate cu succes în tratamentul a numeroase boli autoimune care interesează sistemul nervos central sau periferic. Deşi mecanismele de acțiune ale Imunoglobulinelor nu au fost pe deplin elucidate, se ştie că ele interferă cu sistemul imunitar la mai multe niveluri. Efectul lor într-o anumită boală nu apare printr-un singur mecanism de acțiune, ci prin mai multe. IgIv reprezintă terapia de primă linie în sindromul Guillan-Barre, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, neuropatia motorie focală şi dermatomiozită. De asemenea,

pot fi folosite în bolile neuromusculare, scleroza multiplă şi boli rare neurologice ale adultului sau copilului, cum ar fi encefalita Rasmussen, sindromul „stiff-man", sindromul post-polio. În acest capitol am reviziuit toată literatura în ceea ce priveşte utilizarea IgIv în bolile neurologice şi astfel am stabilit recomandările utilizării lor în aceste boli, recomandări bazate pe dovezi.

MATERIAL ŞI METODE

Strategia de căutare

S-au efectuat căutari sistematice în MEDLINE. Documentarea finală s-a făcut în decembrie 2007. Au fost revizuite articole relevante recente. Consensul a fost stabilit în urma unei şedinte a comitetului autor. Evidenţele au fost clasificate în clase de la I la IV, iar recomandările în nivele de la A la C în acord cu ghidurile EFNS [1]. Când doar clasa IV de evidenţă a fost disponibilă, s-au oferite sfaturi din practica clinică.

MECANISMELE DE ACŢIUNE ALE IGIV ÎN BOLILE NEUROLOGICE

Desi IgIv sunt utilizate de peste 25 ani, efectele lor clinice nu sunt cunoscute pe deplin. Deşi au multe mecanisme potentiale de acţiune [2], nu se ştie dacă importanţa terapeutică au unul, toate sau doar câteva din aceste mecanisme. Cel mai probabil, diferite efecte au importanţa în diferite boli. În această lucrare am luat în considerare mecanismele de acţiune ale IgIv cu relevanţă în bolile neurologice.

Posibilitatea că IgIv să acţioneze şi prin mecanisme non-imune [3] – legarea şi îndepărtarea toxinelor microbiene sau interacţiunea cu antigenele de suprafaţa a acestora – are importanţa mai mică în bolile neurologice. Acţiunea directă asupra precursorilor oligodendrocitelor poate explica inducerea remielinizării [4,5], deşi au fost descise şi mecanisme alternative [6-9].

Relevante din punct de vedere neurologic sunt în special efectele imunomodulatoare. IgIv reduc proliferarea celulelor T [10], suprimă activitatea citokinelor proinflamatorii (Il-1, TNFα, IFNγ), induc apoptoza limfocitelor şi monocitelor [11], scad producţia endogenă de Ig, accelerează catabolismul Ig [3], suprima diferenţierea celulelor B. Imunoglobulinele terapeutice exercită un efect de inhibare a producţiei de anticorpi mediat de regiunea Fc; de asemenea, modulează retelele anti-idiotipice vitale în toleranţă imună.

IgIv conţin anticorpi antiidiotipici care se leagă de regiunea F(ab) pentru a neutraliza autoanticorpii (mecanism implicat în neuropatia GM1 şi probabil sindromul Guillan-Barre) [12,13]. IgIv sunt considerate efectori imuni citopatici care interferă cu sistemul complementului: efectele benefice ale IgIv se asociază cu dispariţia complementului din muşchi [14], supresia macrofagelor prin inducerea expresiei de ϕ FCγRII-B şi reducerea activităţii fagocitare.

SINDROMUL GUILLAN-BARRE

Etiologia autoimună a bolii a permis introducerea în practica a imunoterapiei. Înainte că aceasta să fie introdusă, 10% dintre pacienţi mureau şi 20% rămâneau cu dizabilităţi semnificative [15]. Plasmafereza a fost introdusă în 1978 şi s-a dovedit a avea un beneficiu important într-un studiu randomizat publicat în 1985 [16,17]. De atunci a devenit un standard de măsurarea a eficacităţii altor metode terapuetice [18].

Imunoglobulinele au început să fie folosite în sindromul Guillan-Barre în 1988 [19]. În 1992, un studiu randomizat a comparat IgIv cu plasmafereza, arătând efecte terapeutice similare [20]. În 5 studii cu un total de 582 de pacienţi, îmbunătăţirea gradului de dizabilitate a fost foarte asemănător comparând terapia cu IgIv şi plasmafereza, WMD 20.02 (95% CI 20.25-0.20) [20-24]. Eficacitatea IgIv a fost demonstrat[la pacienţii cu sindrom Guillan-Barre incapabili să meargă fără sprijin (scor de dizabilitate≥3) care au început să primească IgIv în primele 2 săptămâni de la debutul bolii. Plasmafereza este şi ea eficientă atunci când este aplicată pacienţilor moderat-sever afectaţi [25] şi celor aflaţi în primele 4 săptămâni de la debut [17]. Acest aspect nu a fost studiat pentru terapia cu IgIv. Exista un studiu care a comparat terapia cu plasmafereza şi cea cu plasmafereza urmată de administrarea de IgIv: cei 128 de pacienţi care au primit a doua variantă de terapie nu au avut un beneficiu semnificativ după 4 săptămâni de tratament în comparaţie cu cei 121 care au fost trataţi doar prin plasmafereză [22].

La copii, care au de obicei un prognostic mai bun al bolii decât adultii, datele de evidenţă se bazează pe trei studii în desfăşurare care sugerează că IgIv grăbesc recuperarea în comparaţie cu

tratamentul suportiv [26-28], ceea ce este susținut de un studiu observațional [29].

Un studiu recent raportează posibile efecte benefice minore ce pot fi obținute din asocierea Metilprednisolonului intravenos în doze mari la terapia cu IgIv [30]. Semnificația acestui studiu a fost controversată [31].

Comparațiile între IgIv şi plasmafereza nu au arătat vreo diferența nici în prognosticul pe termen lung al bolii. Nici IgIv, nici plasmafereza şi nici alte terapii nu reduc semnificativ mortalitatea, care este de la 5 la 15% în spital [32].

Prea puține informații sunt disponibile în ceea ce priveşte dozajul IgIv. Doza uzuală este de 0,4g/kg/zi timp de 5 zile. Într-un studiu francez, s-a arătat că terapia de 3 zile de 0,4g/kg/zi IgIv a avut eficiență uşor mai mică (dar nu semnificativ statistic) decât terapia de 6 zile de 0,4g/kg/zi IgIv [25].

În studiile retrospective, pacienții cu anticorpi antigangliozide (GM1 sau GM1b) tratați cu IgIv au avut o recuperare mai rapidă decât cei tratați cu plasmafereza [33-35]. Nu există date de evidență care să susțină că este mai bine a se administra IgIv (2g/kg) în 2 sau 5 zile. Există unele date care susțin că administrarea IgIv în 2 zile ar creşte rata de recădere [28].

Deocamdată lipsesc informațiile despre cum trebuie tratați pacienții care nu răspund la IgIv sau plasmafereză. În general, în cazurile în care pacienții prezintă o îmbunătățire sau stabilizare a bolii şi apoi o recadere, se incearcă retratarea lor cu IgIv (2g/kg în 2-5 zile) sau cu plasmafereza. Există date care susțin că o recădere care apare după 9 săptămâni reprezintă debutul acut al polineuropatiei cronice inflamatorii demielinizante [36]. Unele centre tratează pacienții care nu prezintă ameliorare clinica după 2-3 săptămâni cu o nouă cură de IgIv [37]. Nu s-au făcut studii despre utilizarea sau nu a IgIv în formele uşoare de sindrom Guillan-Barre sau sindromul Miller-Fisher. De asemenea, nu există studii care să indice dacă o noua cura de IgIv pentru pacienții neresponsivi la prima cura, este justificată.

Recomandări:

IgIv 0.4g/kg/zi 5 zile sau plasmafereza sunt terapii de primă linie şi sunt considerate a avea eficiență similară (nivel A). IgIv au mai puține efecte secundare decât plasmafereza, ceea ce ar favoriza terapia cu IgIv (nivel B). Adiministrarea de IgIv după plasmafereza nu aduce beneficii suplimentare şi de aceea nu este recomandată (nivel B). Combinatia între Metilprednisolon iv în doze mari şi IgIv poate aduce un beneficiu minor pe termen scurt (nivel C). Copii, care în general au un prognostic mai bun, trebuie tratați cu IgIv că prima optiune terapeutica (nivel C). Pacienții care prezintă ameliorare clinică după IgIv iar apoi fac o recadere, ar trebui să primească a doua cură de IgIv (recomandare de bună practică medicală). Pentru pacienții care nu răspund la o primă cură de IgIv, ar trebui încercată a două cură, dar nu există date care să susțină acest lucru (recomandare de bună practică medicală). Nu există recomandări în ceea ce priveşte administrarea de IgIv pacienților cu forme uşoare de boală sau cu sindrom Miller-Fisher.

POLINEUROPATIA CRONICĂ INFLAMATORIE DEMIELINIZANTĂ

Şapte studii controlat-randomizate care au inclus 284 pacienți tratați cu IgIv au fost rezumate în bilanțul sistematic Cochrane [38-44]. Patru studii au comparat 2g/kg IgIv administrate în 2 sau 5 zile cu placebo, unul a comparat IgIv cu o terapie de 6 săptămâni de Prednison oral (scăzut treptat de la 60 la 10mg) zilnic [41], iar unul a comparat terapia cu IgIv 1,8g/kg cu plasmafereză de 2 ori pe săptămână timp de 3 săptămâni şi apoi o dată pe săptămână timp de 3 săptămâni [38].

Metaanaliza a cinci studii placebo-controlate cu un total de 232 de pacienți au arătat că IgIv produc o ameliorare semnificativă pentru dizabilitatile cu durată de 2-6 săptămâni cu un beneficiu relativ de 2.0, 95% CI 1,48-2,71 (clasa I de evidență) [39]. Diferența de beneficiu este de 27% ceea ce determină un număr de tratat de 3,7, 95% CI 2,36-6,4. Două studii încrucişate au comparat plasmafereza asociată cu IgIv cu Prednisolonul asociat cu IgIv şi nu au arătat o diferență semnificativă, dar numărul de pacienți nu a fost suficient (clasa II de evidență) [39]. Cele două studii au avut tehnici metodologice diferite. Oricum există multe studii observaționale care raportează un efect benefic prin utilizarea corticosteroizilor exceptând forma pur motorie a PCID (în care s-a arătat că pot avea efect negativ) (clasa III şi IV de evidență) [46,47]. În afară de tratamentul formei pur motorie de PCID, nu există date care să justifice o altă abordare terapeutică în celelalte variante PCID [46].

Datele de control de lungă durată în ceea ce priveşte dizabilitatea sunt disponibile dintr-un studiu larg de 117 pacienți [45]. Doza inițială de încărcare a fost de 2g/kg urmată de o doză de 1g/kg la fiecare 3 săptămâni. După 24 de săptămâni, media diferenței față de linia de bază a dizabilității a fost -1.1 (SD 1.8) în grupul tratat cu IgIv şi -0.3 (SD 1.8) în grupul tratat cu placebo (diferența medie de -0,8 (95% CI -1,37 la -0,23). În a doua parte a studiului, după ce pacienții au fost re-randomizați pentru IgIv sau placebo, s-a constatat un efect similar. Un studiu de lungă durată în desfăşurare care a inclus 84 de pacienți cu PCID responsivi la IgIv a raportat remisiunea la majoritatea pacienților. 73 de pacienți (87%) au avut nevoie de două cure. Timpul mediu pentru remisiune a fost de 2.1 ani, iar 10% dintre pacienți au avut nevoie de IgIv peste 8,7 ani [48].

Recomandări

Pacienții cu forme foarte uşoare de boală care interferă foarte puțin cu activitățile zilnice pot fi doar monitorizați, fără terapie (recomandare de bună practică medicală). Tratamentul trebuie luat în considerare pentru pacienții cu forme moderate sau severe de boală. IgIv (2g/kg în 2-5 zile) (nivelul A) sau corticosteroizii (1mg/kg sau 60mg/zi) (nivelul B) pot fi utilizați că prima linie terapeutică în formele senzitivo-motorii de PCID. Prezența contraindicațiilor relative ar trebui să indice care dintre cele dou opțiuni terapeutice trebuie aplicată (recomandare de bună practică medicală). Pentru forma pur motorie de PCID, trebuie alese IgIv, iar dacă pacienții primesc deja corticosteroizi, pacienții trebuie monitorizați atent pentru o posibilă deteriorare clinică (recomandare de bună practică medicală). Dacă un pacient răspunde la IgIv, la următoarele administrări trebuie făcute tentative de a scădea doza pentru a descoperi dacă pacientul mai are nevoie de IgIv şi în ce doză (recomandare de bună practică medicală). Este important de evitat deteriorarea clinică ce apare înaintea următoarei cure de IgIv. Intervalele dintre curele de IgIv trebuie stabilite astfel încât această deteriorare să nu apară. Dacă un pacient cu PCID devine stabil în timpul terapiei cu IgIv, întâi se încearcă scăderea dozei de IgIv şi apoi frecvența administrării (recomandare de bună practică medicală). Aceste recomandări sunt în acord cu ghidurile EFNS de tratament în PCID publicate [46].

NEUROPATIA MOTORIE MULTIFOCALĂ

Există puține opțiuni terapeutice pentru pacienții cu neuropatie motorie multifocală (NMM). NMM, de obicei, nu răspunde la steroizi sau plasmafereză şi pacienții chiar pot prezenta înrăutățirea bolii dacă aceste terapii sunt aplicate [49-52]. Eficacitatea IgIv în NMM a fost sugerată de mai multe studii deschise necontrolate; în 94 de cazuri raportate, publicate între 1990 şi 2004, o îmbunătățire a forței musculare a fost observată la 81% dintre pacienți şi o ameliorare a dizabilității în 74% (clasa IV de evidență) [53]. Există patru studii controlat randomizate care au studiat administrarea IgIv în NMM [54-57], care au inclus 45 de pacienți. 34 de pacienți au fost randomizați să primească IgIv sau placebo [53]. Au fost utilizate scale diferite de dizabilitate. Tratamentul cu IgIv a fost superior celui cu placebo în inducerea creşterii de forță musculară şi diferența a fost semnificativă (P=0.0005; NNt 1.4, 95% CI 1.1-1.8) (clasa I de evidență). Pentru că slabiciunea musculară este singurul factor determinant al dizabilității la pacienții cu NMM, se poate presupune că ameliorarea forței musculare va determina şi scăderea dizabilității după tratamentul cu IgIv.

Titrul mare de anticorpi antigangliozide GM1 şi evidențierea blocurilor de conducere bine definite s-au corelat cu răspunsul favorabil la administrarea IgIv (clasa IV de evidență) [58]. Aproximativ o treime din pacienți au o remisiune susținută (>12 luni) sub tratamentul cu IgIv; aproximativ jumătate din pacienți au nevoie de infuzii repetate de IgIv, iar, din ei, jumătate au nevoie şi de tratament imunosupresor [59]. Efectul benefic al IgIv scade după folosirea îndelungată, chiar şi atunci când dozele sunt crescute, probabil datorită degenerarii axonale continue [60,61]. Cu toate acestea, într-un studiu retrospectiv, terapia cu doze de menținere mai mari de IgIv decât normal (1,6-2g/kg 4-5 zile) a promovat reinervarea, a scăzut numărul de blocuri de conducere şi a prevenit degenerarea axonală pentru 10 pacienți cu NMM timp de 12 ani [62].

Recomandări

Cum nu există alte posibilități terapeutice cu efect benefic demonstrat, se recomandă că prima linie de tratament IgIv (2g/kg în 2-5 zile) (nivelul A). În cazul în care prima cură este eficientă, trebuie luate în considerare şi alte cure (nivelul C). Un

număr considerabil de pacienți au nevoie de tratament prelungit, dar trebuie făcute încercări de a scădea dozele pentru a afla dacă pacientul are într-adevăr nevoie de IgIv (recomandare de bună practică medicală). Frecvența administrărilor trebuie reglată în funcție de răspunsul individual, în timp ce regimul tipic de tratament este de 1g/kg la fiecare 2-4 săptămâni sau 2g/kg la fiecare 4-8 săptămâni (recomandare de bună practică medicală). Un ghid recent european de tratament despre managementul NMM precizează şi alte opțiuni terapeutice [63].

NEUROPATIA DEMIELINIZANTĂ PARAPROTEINEMICĂ

Paraproteinemia sau gamapatia monoclonală se caracterizează prin prezența în ser de imunoglobuline anormale (proteina M) produse de măduva osoasă. Diferitele tipuri de imunoglobuline sunt clasificate în funcție de tipul de lant greu: IgG, IgA sau IgM. Paraproteinemiile non-maligne sunt numite gamapatii monoclonale cu semnificație necunoscută (GMSN).

Paraproteinele apar la 10% dintre pacienții cu neuropatie periferică ce nu este secundară unei boli primare [64]. În 60% dintre pacienții cu neuropatie legată de GMSN, paraproteina face parte din clasa IgM [65]. În aproape 50% dintre pacienții care au paraproteina IgM şi neuropatie periferică, proteina M reacționează împotriva glicoproteinei mielin-asociate [66]. Cea mai comună neuropatie periferică cu GMSN tip IgM are manifestare distală şi este de tip demielinizant cu distribuție simetrică. Pacienții cu neuropatie paraproteinemică cu IgG sau IgA au, de obicei, afectare proximală şi distală, imposibil de distins de PCID.

Există două studii randomizate placebo-controlate în care s-au administrat IgIv la 33 de pacienți cu neuropatie demielinizantă paraproteinemică IgM [67,68] (clasa II de evidență). Un alt studiu randomizat care a inclus 20 de pacienți, a comparat IgIv şi intereronul α [69] (clasa II de evidență). Rezultatele acestor studii au fost rezumate în bilantul Cochrane [70], care a concluzionat că IgIv sunt relativ sigure şi pot aduce beneficiu pe termen scurt. Există 6 studii de clasa IV [71-76] care totalizează 56 de pacienți tratați cu IgIv. Din aceştia, 26 au avut o amelioare clinică semnificativă. În ghidurile EFNS de tratament, IgIv au fost indicate în neuropatia demielinizantă paraproteinemica IgM doar pacienților cu dizabilitate importanța sau deteriorare clinică rapidă [77].

Nu există studii controlate despre terapia cu IgIv în neuropatia paraproteinemică IgG sau IgA. Există un singur studiu retrospectiv de 20 de pacienți cu neuropatie IgG tratați cu IgIv; beneficiu terapeutic a fost înregistrat la 8 din ei [78] (clasa IV de evidență). Un studiu prospectiv a demonstrat ameliorare clinică la 2 din 4 pacienți cu neuropatie paraproteinemică IgG [72] (clasa IV de evidență). Într-o analiză care a inclus 124 de pacienți cu neuropatie paraproteinemică IgG, 81% dintre cei 67 de pacienți cu neuropatie predominant demielinizantă au răspuns la imunoterapiile utilizate în PCID (inclusiv IgIv) în comparație cu 20% dintre cei cu neuropatie axonală [79] (clasa IV de evidență). O analiză Cochrane a stabilit că există un suport limitat pentru imunoterapie (inclusiv IgIv) la pacienții cu neuropatie paraproteinemica IgG sau IgA [80]. Ghidurile de tratament EFNS concluzionează că detecția IgG sau IgA nu justifică o abordare terapeutică diferită de cea din PCID fără paraproteinemie [77].

Recomandări

IgIv trebuie considerate că tratament inițial în neuropatia demielinizantă paraproteinemica IgM (nivelul B de recomandare). Atât timp cât efectele pe termen lung şi raportul cost-beneficiu nu se cunosc, nu se recomandă utilizarea IgIv pacienților fără dizabilitate semnificativă (recomandare de bună practică medicală). Pentru pacienții cu dizabilitate importantă sau deteriorare rapidă, IgIv pot fi încercate, deşi eficacitatea lor nu a fost demonstrată (recomandare de bună practică medicală). Pentru pacienții cu neuropatie PCID-like, detecția paraproteinemiei nu justifică o abordare terapeutică diferită de cea a pacienților cu PCID fără paraproteină.

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

Sindroamele paraneoplazice reprezentate de sindromul miastenic Eaton-Lambert şi neuromiotonia sunt considerate cele care răspund cel mai bine la terapie imunosupresoare. Există un singur raport care arată beneficiul pe termen scurt al IgIv în ceea ce priveşte forța musculară [81] (clasa II de evidență). O analiză Cochrane recentă a arătat că date limitate dintr-un studiu placebo-controlat au

indicat îmbunătățirea forței musculare după IgIv [82]. Răspunsul la IgIv probabil nu este diferit la pacienții cu sindrom Eaton-Lambert paraneoplazic şi la cei cu sindrom Eaton-Lambert non-paraneoplazic. Un singur raport de caz descrie îmbunătățirea clinică după IgIv în neuromiotonie [83], în timp ce altul demonstrează înrăutățirea bolii după IgIv [84]. Simptomele din sindromul paraneoplazic opsoclonus-ataxie la copii cu neuroblastom se pare că se îmbunătățesc la terapia cu IgIv, deşi nu există date despre beneficiile pe termen lung [85] (clasa IV de evidență). La pacienții adulți, răspunsul imunosupresor este mai diminuat, deşi se pare că IgIv grăbesc recuperarea (clasa IV de evidență) [86]. Există prea puține date despre utilizarea IgIv în degenerescentă cerebeloasă paraneoplazica, encefalită limbică sau neuropatiă senzitivă paraneoplazică. În rapoartele publicate, pacienții au fost tratați cu o combinatie de imunosupresoare sau imnunomodulatoare, inclusiv IgIv, cu răspuns slab [87] (clasa IV de evidență).

Recomandări

IgIv pot fi încercate în sindromul miastenic Eaton-Lambert paraneoplazic şi în sindromul opsoclonus-ataxie la pacienții pediatrici cu neuroblastom (recomandare de bună practică medicală). Nu se pot face recomandări clare despre utilizarea IgIv în neuromiotonia paraneoplazică, degenerescentă cerebeloasă paraneoplazică, encefalita limbică sau neuropatia senzitivă paraneoplazică.

MIOPATIILE INFLAMATORII

Trei categorii de miopatii inflamatorii sunt revizuite în ceea ce priveşte terapia cu IgIv: dermatomiozita, polimiozită şi miozită cu corpi de incluzie.

Dermatomiozita

Datele publicate aici se bazează pe un studiu randomizat controlat, pe un studiu nonrandomizat controlat, unul retrospectiv şi patru serii de cazuri. Un studiu randomizat pe 3 luni a comparat terapia cu IgIv şi Prednison cu placebo şi Prednison la 15 pacienți rezistenti terapeutic [88]. Pacienții care au primit IgIv au prezentat o ameliorare semnificativă pe scara simptomelor (P=0.035) şi o modificare a scalei MRC (P=0.018) (clasa II de evidență). Un studiu retrospectiv [89] şi două serii de cazuri [90,91] au încercat IgIv că terapie adițională (clasa III de evidență), 82% dintre aceşti pacienți prezentând ameliorare clinică. Un studiu non-randomizat şi o serie de caz au inclus pacienți cu dermatomiozita sau polimiozita [92,93]. Rezultatele au fost pozitive în ambele situații (clasa IV de evidență).

Recomandări

IgIv sunt recomandate că opțiune terapeutică secundară în combinație cu Prednisonul la pacienții cu dermatomiozita care nu au răspuns suficient la terapia cu steroizi (nivelul B de recomandare). IgIv sunt recomandate împreună cu medicația imunosupresoare că o măsură de a putea scădea doza de corticosteroizi în dermatomiozita (nivelul C de recomandare). IgIv nu sunt recomandate că monoterapie în dermatomiozita (recomandare de bună practică medicală). În formele severe de dermatomiozita, IgIv pot fi considerate ca opțiune terapeutică de prima linie în asociere cu medicație imunosupresoare (recomandare de bună practică medicală).

MIOZITA CU CORPI DE INCLUZIE

Trei studii randomizat controlate cu număr mic de pacienți au fost publicate. Două au fost studii încrucişate care au comparat IgIv cu placebo la 19 pacienți [94] şi 22 pacienți [95] (clasa II de evidență). Rezultatele au fost negative chiar dacă efecte pozitive simptomatice au fost înregistrate. Într-un alt studiu randomizat controlat, IgIv plus prednison au fost comparate cu placebo plus Prednison la 35 de pacienți [96] (clasa II de evidență). Rezultatele au fost de asemenea negative.

Recomandări

IgIv nu sunt recomandate în tratamentul miozitei cu corpi de incluzie sporadica (nivelul A de recomandare).

POLIMIOZITA

Un singur studiu non-randomizat [97] (clasa III de evidență) şi două serii de caz (clasa IV de evidență) despre terapia IgIv în polimiozita au fost publicate. Doar primul a folosit IgIv exclusiv la pacienții cu polimiozita. Acest studiu a raportat ameliorare clinică la 71% dintre pacienți cu îmbunătățirea semnificativă a forței musculare, a dizabilității musculare şi a nivelului de CK (P<0.01). Dozele de steroizi au putut fi scăzute după terapia cu IgIv (P<0.05).

IgIv pot fi considerate că terapie alternativă la pacienții care nu răspund la terapia imunosupresoare convențională. Dozele şi durata sunt cele recomandate pentru dermatomiozita.

Recomandări

IgIv pot fi considerate o opțiune terapeutică pentru pacienții cu polimiozita care nu răspund la tratamentul imunosupresor (nivelul C de recomandare).

MIASTENIA GRAVIS

Miastenia gravis este cauzată de autoanticorpi directionați împotriva unor antigene situate pe mebrană postsinaptica a joncțiunii neuromusculare; pentru majoritatea pacienților, aceşti anticorpi sunt directionați contra receptorilor de acetilcolina (AchR), în 5% dintre cazuri sunt directionați contra tirozin-kinazei muscular specifice (MuSK), iar în alte 5% împotriva unor antigene necunoscute. S-a demonstrat că aceşti anticorpi au o influența directă asupra slăbiciunii musculare. Plasmafereza cu îndepărtarea autoanticorpilor are un efect pozitiv bine documentat [98].

O ameliorare a slăbiciunii musculare în MG a fost indusă de IgIv, fapt documentat de 5 studii controlate, prospective, cuprinzând 338 de pacienți (cele 3 studii mai mari reprezintă clasa I de evidență [99-101], iar cele 2 mai mici reprezină clasa II de evidență [102,103]). Un singur studiu placebo-controlat care a inclus 51 de pacienți cu evoluție progresivă, a studiat efectul IgIv pe termen scurt. S-a obținut o îmbunătățire cantitativă importantă a forței musculare. Efectul pozitiv a apărut după 2 săptămâni şi a durat 4 săptămâni. Celelalte patru studii au arătat că IgIv au aceeaşi eficacitate terapeutică în faza acută de exacerbare a bolii, că şi plasmafereză (clasa I de evidență). S-a înregistrat o uşoară întârziere a instalării efectului în terapia cu IgIv față de plasmafereză, dar cu mai puține reacții adverse. Nu s-a dovedit a fi o diferență importantă între doza de 2g/kg timp de 2 zile fata de 1g/kg într-o zi (doză mai mare are însă o uşoară superioritate) [100]. Variația titrului de anticorpi antiAchR nu a fost semnificativă [99,102].

Există câteva rapoarte retrospective sau prospective la pacienții cu MG tratați cu IgIv în fazele de exacerbare, unele dintre ele făcând comparația cu alte terapii (clasa III de evidență şi clasa IV de evidență). Doza utilizată cel mai frecvent a fost de 2g/kg. Aceste studii au aratat o importanță ameliorare clinică după IgIv în toate grupele musculare, ameliorarea începând după 3-6 zile [104-109].

Există raportări despre efectul pozitiv al IgIv şi la pacienții cu MG şi anticorpi antiMuSK [110,111]. În singurul studiu prospectiv placebo-controlat, au fost incluşi 14 pacienți cu anticorpi antiMuSK şi 13 pacienți fără anticorpi decelabili [101]. Nu au fost raportate rezultatele în funcție de tipul de anticorpi, dar s-a demonstrat că IgIv au avut efect benefic la pacienții cu anticorpi nonAchR (clasa IV de evidență).

Un ghid EFNS recent şi două analize Cochrane au concluzionat că utilizarea IgIv este bine documentată în terapia de scurtă durată pentru exacerbările acute şi formele severe de MG [98,112]. S-a pus în discuție dacă plasmafereza are un efect mai rapid decât IgIv în criza miastenică, dar acest lucru nu a putut fi dovedit în studiile controlate.

IgIv sunt frecvent folosite la pacienții cu MG înainte de timectomie sau alte intervenții chirurgicale. Această terapie se recomandă celor cu slăbiciune musculară severă, simptome bulbare, funcție respiratorie deprimată sau cu timoame. Nu există însă studii controlate pentru această practică. Efectul pozitiv bine documentat al IgIv în exacerbările acute de boală, este util şi în stările postoperatorii (recomandare de bună practică medicală). IgIv sunt recomandate în MG severă sau în exacerbările acute ale MG la gravide sau înainte de naştere. IgIv au fost recomandate şi pentru MG neonatală [113] (recomandare de bună practică medicală).

IgIv au fost propuse şi pentru terapia de lungă durată a MG severe. Există însă prea puține studii care au inclus un număr prea mic de pacienți; aceste studii au înregistrat îmbunătățire clinică importantă care a apărut după câteva zile şi s-a menținut până la 2 ani [114-116] (clasa IV de evidență). Doza de întreținere de IgIv a fost administrată la 1-4 luni. Majoritatea pacienților din aceste studii au primit simultan şi terapie imunosupresoare sau simptomatică. De aceea, se consideră că nu există suficiente date pentru a recomanda utilizarea IgIv în terapia de lungă durată a pacienților cu MG 98, [112,113].

Recomandări

IgIv au efect pozitiv în tratamentul exacerbărilor acute ale MG şi în formele severe de boală (nivelul

A de recomandare). Au efect similar cu plasmafereza. Terapia cu IgIv este sigura a se folosi la copii, gravide şi vârstnici cu alte patologii importante. Nu există suficiente date pentru a recomanda IgIv în terapia cronică a MG (asociate sau nu cu alte imunomodulatoare).

SINDROMUL POST-POLIO

Sindromul postpolio (SPP) se caracterizează prin slbiciune musculară nouă, atrofie musculară, fatigabilitate şi durere, apărute la câțiva ani după poliomielita acută. Alte cauze de slăbiciune musculară nou instalată trebuie excluse [117,118]. Prevalența sindromului postpolio la pacienții cu antecedente de poliomielita a fost de 20-60% (depinde de regiunea geografică). În Europa, ultima mare epidemie a fost în anii '50 şi a afectat mai ales copii mici. Prevalența sechelelor poliomielitei este de 50-200/100.000.

Sindromul post-polio este cauzat de degenerarea unităților motorii, iar neuronii motori nu pot menține toate terminațiile lor nervoase. Markeri imunologici şi inflamatori au fost depistați în LCR şi țesutul nervos central [119].

Există două studii randomizate controlate în ceea ce priveşte tratamentul cu IgIv în SPP (clasa I de evidență) [120,121] care au inclus 155 de pacienți. În plus, mai există un studiu necontrolat de 14 pacienți [122] şi un raport de caz [123] (clasa IV de evidență). În studiul cel mai important, s-a remarcat îmbunătățirea forței musculare în 8.3% dintre cazuri după două cure de IgIv timp de 3 luni. S-a înregistrat, de asemenea, creşterea activității fizice şi îmbunătățirea clinică subiectivă [121]. Cel mai mic studiu a inclus 20 de pacienți şi un singur ciclu de IgIv care a scăzut durerea dar nu a îmbunătățit forța musculară şi fatigabilitatea [120]. Există un raport de caz al unui pacient cu progresie rapidă a slăbiciunii musculare care a prezentat o ameliorare marcată după administrarea de IgIv [123]. IgIv reduc citokinele proinflamatorii din LCR [119,120].

Sindromul post-polio este o afecțiune cronică. Deşi a fost descris efectul modest al IgIv în evoluția bolii pe termen scurt, nu se ştie nimic depre efectul lor pe termen lung. Nu se cunosc relațiile dintre răspunsul clinic la tratamentul cu IgIv şi severitatea SPP, modificările inflamatorii din LCR sau modificările LCR după administrarea IgIv. Doza optimă de IgIv şi frecvența administrării nu au putut fi stabilite. Nu a putut fi evaluat raportul cost/beneficiu. În ghidurile EFNS au fost evaluate terapii non-IgIv pentru SPP 117].

Recomandări

IgIv au un efect pozitiv minor până la moderat asupra forței musculare şi calității vieții în SPP (clasa I de evidență). Efectul de lungă durată, doza şi raportul cost/beneficiu nu se cunosc, de aceea utilizarea de rutină a IgIv în SPP nu este recomandată (recomandare de bună practică medicală). La câțiva pacienți cu o progresie rapidă a slăbiciunii şi atrofiei musculare (mai ales dacă s-a evidențiat o inflamație la nivelul măduvei spinării) IgIv pot fi încercate în cazul în care pot fi urmărite riguros forța musculară şi calitatea vieții (recomandare de bună practică medicală).

SCLEROZA MULTIPLĂ

Până recent, patru studii randomizate dublu-orb au arătat un efect benefic pe activitatea bolii în scleroză multiplă forma recurent-remisivă (SMRR) [124-127]. Toate cele 4 studii au fost incluse în clasa II de evidență datorită limitărilor în metodologie sau dimensiune. IgIv în doza de 0.15-0.2g/kg la fiecare 4 săptămâni timp de 2 ani au determinat o scădere pronunțată în rata de racădere în două studii placebo-controlate (59% în studiul lui Fazekas et al. [125] şi 63% în studiul lui Achion et al.) [124]. Cel mai mare studiu, cu o durată de 2 ani, care a inclus 150 de pacienți, a arătat un efect benefic semnificativ pe scala EDSS fața de baza comparând cu placebo (P=0.008) [125]. Un studiu mic ce a utilizat două doze diferite de IgIv (0,2g/kg şi 0,4g/kg la fiecare 4 săptămâni) a arătat o scădere semnificativă a ratei de recădere în comparație cu placebo, dar nicio diferență între cele două doze de IgIv [126]. Un studiu încrucişat ce a inclus pacienți cu SMRR a arătat un efect benefic al IgIv (2g/kg la fiecare 4 săptămâni) față de placebo, pe leziunile captatante de gadoliniu evidențiate la RM [127].

O metaanaliză ce a cuprins 4 studii a arătat o reducere importantă a ratei anuale de recădere (P=0.00003) şi a progresiei bolii (P=0.04) (clasa I de evidență) [128].

Bazându-ne pe aceste date, recomandăm utilizarea IgIv că opțiune terapeutică secundară, dacă alte terapii injectabile nu au fost tolerate [129]. IgIv

nu au putut fi incluse în terapia de primă linie datorită datelor limitate de evidență a eficacității clinice şi pentru că doza optimă de IgIv nu a putut fi stabilită.

Recent, studiul PRIVIG (127 de pacienți cu SMRR) de preventie a recăderilor prin terapia cu IgIv 0.2g/kg şi 0.4g/kg lunar, a eşuat să demonstreze efectul poztiv asupra ratei de recădere şi a activității leziunilor evidențiate prin RM [130].

Într-un studiu cu 91 de pacienți cu sindroame clinice izolate, IgIv au redus semnificativ rata de conversie la scleroza multiplă clinic definită (P=0.03) şi au scăzut leziunile noi T2 evidențiate la RM, comparativ cu placebo (clasa II de evidență) [131].

În scleroza multiplă secundar-progresivă, un studiu larg placebo-controlat cu 318 pacienți care au primit IgIv 1g/kg lunar, a eşuat să demonstreze un efect pozitiv asupra ratei de recădere, deteriorării scalei EDSS şi volumului leziunilor T2 (clasa I de evidență). Singurul efect benefic a fost reducerea atrofiei cerebrale [132]. Foarte recent, un studiu placebo-controlat cu 231 de pacienți (cu scleroza multiplă primar-34 sau secundar-197 progresivă) care au primit 0,4g/kg lunar timp de 2 ani, a arătat o întârziere în progresia EDSS (P=0.04) deşi efectul a fost limitat la pacienții cu scleroză multiplă primar progresivă (clasa II de evidență) [133]. Studii mici au arătat că IgIv pot reduce rata de recădere la femei după naştere (clasa IV de evidență) [134-136].

Două studii de 76 şi 19 pacienți cu exacerbări acute de boală au arătat că IgIv nu au avut efect asupra recuperării din fazele acute de boală când au fost asociate Metilprednisolonului iv. (clasa II de evidență) [137,138]. Deficitele cronice vizuale sau motorii nu au fost afectate de adiministrarea de IgIv comparativ cu placebo (clasa I de evidență) [139-141].

Recomandări

IgIv pot fi considerate ca opțiune terapuetică secundară sau terțiară în SMRR dacă terapia convențională imunomodulatoare nu este tolerată din cauza efectelor adverse sau patologiei asociate (nivelul B de recomandare) şi, în mod particular, în sarcină, unde alte terapii nu pot fi utilizate (recomandare de bună practică medicală). IgIv nu sunt recomandate pentru tratamentul SM secundar progresive (nivelul A de recomandare). IgIv nu par să aibă valoare ca terapie adițională Metilprednisolonului în exacerbările acute (nivelul B de recomandare) şi nu sunt recomandate pentru simptomele cronice ale SM (nivelul A de recomandare). Pentru sindroamele clinice izolate şi SM primar progresivă, nu există suficiente date pentru a face recomandări.

ALTE BOLI DEMIELINIZANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Neuromielita optică (boala Devic) este o boală demielinizantă a măduvei spinării şi nervilor optici care se manifestă prin atacuri recurente şi tendință la prognostic prost. Există un singur studiu de caz care sugerează că administrarea lunară de IgIv a fost asociată cu reducerea recăderilor (clasa IV de evidență) [142].

Scleroza concentrică Balo este o boală severă demielinizantă cu prognostic prost. Există un raport de caz care sugerează că IgIv (0.4g/kg/zi timp de 5 zile) şi Interferonul beta-1a administrat postpartum pot determină ameliorare neurologică parțială (clasa IV de eidență) [143].

Encefalomielita acută diseminată (EMAD) este o boală demielinizantă monofazică mediată imun care afectează sistemul nervos central şi se asociază cu morbiditate şi mortalitate importante. Studii controlate despre terapia în EMAD nu există. Tratamentul standard este cu corticosteroizi în doze mari. Utilizarea IgIv (0.4g/kg/zi timp de 5 zile sau 1g/kg/zi timp de 2 zile) a fost raportată că putând avea efect favorabil când este terapie inițială, atât la adult cât şi la copil (clasa IV de evidență) 144-148]. IgIv pot avea efecte benefice că terapie de a doua linie (clasa IV de evidență) [149-152] mai ales la pacienții care nu au răspuns la terapia cu steroizi (clasa IV de evidență) [153-155] sau la pacienții cu implicarea sistemului nervos periferic şi eşuarea terapiei cortizonice (clasa IV de evidență). Combinația alternativă de IgIv şi steroizi (clasa IV de evidență) [156-161] sau de IgIv, plasmafereza şi steroizi ar putea avea efect favorabil dacă este adminstrată precoce în cursul bolii (clasa IV de evidență) [162,163].

Recomandări

IgIv pot avea efect favorabil în EMAD şi de aceea ar trebui încercate (0,4g/kg/zi timp de 4-5 zile) la pacienții care nu răspund la doze mari de steroizi (recomandare de bună practică medicală). Curele

pot fi repetate. Plasmafereza trebuie şi ea luată în considerare la pacienții care nu răspund la corticoterapie.

SINDROMUL STIFF-MAN

Date publicate sunt valabile dintr-un studiu randomizat dublu-orb, placebo-controlat, încrucişat (clasa I de evidență) [164], din opiniile unor experți naționali (clasa IV de evidență) [165], din 3 studii necontrolate (clasa IV de evidență) [166-168], două serii de caz (clasa IV de evidență) [169,170], 16 raportări de caz (clasa IV de evidență) şi 5 analize retrospective din studii clinice randomizate controlate (clasa I de evidență) [171-175].

Studiul randomizat [164] a înrolat 16 pacienți care au fost tratați cu 2g/kg de IgIv (împărțite în două doze timp de 2 zile) sau placebo pentru 3 luni. După o lună fără terapie, fiecare pacient a trecut la terapia alternativă pentru încă 3 luni. Toți pacienții au fost urmăriți cel puțin 3 luni după infuzii. Rezultatele au arătat un declin semnificativ al scorului de rigiditate pentru cei care au primit IgIv şi rebound când au fost trecuți la terapia cu placebo. 11 dintre cei 16 pacienți care au primit IgIv au fost capabili să meargă fără ajutor. Durata beneficiului a fost de 6-12 săptămâni până la un an. Titrul seric de anticorpi antiGAD a scăzut după administrarea de IgIv, dar nu şi după placebo. Acest studiu a demonstrat că terapia cu IgIv este sigura şi eficientă pentru pacienții cu sindrim stiffman.

Studiile necontrolate au arătat că IgIv au îmbunătățit calitatea vieții la 6 pacienți cu sindrom stiffman [166], iar la alte 2 grupuri (compuse fiecare din 3 pacienți) au determinat ameliorare obiectivă [167,168]. Două serii de caz au arătat ameliorare clinică la 5 din 6 pacienți tratați cu IgIv [169,170].

Recomandări

Se recomandă a se folosi IgIv (2g/kg în 2-5 zile) la pacienții cu sindrom stiffman care răspund incomplet la Diazepam sau Baclofen şi au dizabilitate importantă din cauza rigidității trunchiului (nivelul A de recomandare) (clasa I de evidență).

EPILEPSIA REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Epilepsia infantilă rezistentă la tratament include mai multe boli, cum ar fi: sindromul Landau-Kleffner, sindromul West, sindromul Lennox-Gastaut, epilepsia mioclonica severă sau epilepsii rezistente care se manifestă tipic în copilărie sau adolescență şi se caracterizează prin disfuncție neurologică progresivă. Tratamentul standard pentru epilepsia rezistentă constă în antiepileptice, doze ari de steroizi sau plasmafereza. Tratamentul chirurgical trebuie luat în considerare. Raportări de cazuri au arătat că uneori epilepsia rezistentă poate răspunde la IgIv (clasa IV de evidență) [176,177].

Aproximativ 100 de pacienți cu sindrom West sau Lennox-Gastaut au fost tratați cu IgIv cu rezultate variabile [177,178]. Terapia a determinat reducerea crizelor cu îmbunătățirea aspectului EEG în aproape jumătate dintre cazuri. Efectele pozitive au durat de la câteva zile la câteva săptămâni sau luni. Recăderile au fost frecvente.

Utilizarea cu succes că monoterapie inițială în sindromul Landau-Kleffner a fost raportată în câteva studii de caz [179,180], iar la câțiva pacienți după terapia inițială cu steroizi sau antiepileptice cu steroizi [182,183,184].

Studiile de caz despre folosirea IgIv în epilepsia rezistentă au sugerat că administrarea lunară de IgIv (0,4g/kg pentru 5 zile la interval de 4 săptămâni) poate ameliora boala în cazul pacienților refractari la antiepileptice, steroizi sau plasmafereză [186].

Recomandări

IgIv par să aibă un efect favorabil în epilepsia rezistentă şi pot fi încercate la pacienții refractari la alte terapii (recomandare de bună practică medicală). IgIv au fost administrate în doze de 0,4g/kg/zi timp de 4-5 zile, iar curele pot fi repetate la 2-6 săptămâni.

EFECTE SECUNDARE ALE IGIV

Efectele secundare ale plasmaferezei şi terapiei cu IgIv au fost raportate în mai multe studii. Acestea au evidențiat mai frecvent pneumonia, atelectazia, tromboza şi efectele hemodinamice în terapia prin plasmafereză. Reacțiile adverse ale IgIv au inclus: hipotensiunea, dispneea, febra, hematuria, greața, vărsătura, meningismul, acutizarea insuficienței renale cronice, infactul miocardic acut, eritemul dureros.

Efectele adverse ale IgIv în tratamentul bolilor autoimune neurologice au fost studiate prospectiv în timpul a 84 de cure terapeutice cu un total de 341 de administrări în condiții clinice de rutină

[187]. Cefaleea a apărut în 30% dintre cazuri. Efecte adverse severe care să nu permită continuarea terapiei au apărut în 4% dintre cazuri. Acestea au inclus: tromboza de vena jugulară, reacții alergice şi senzație de presiune retrosternală. Modificările de laborator au inclus: anomalii ale enzimelor hepatice şi modificări de hemoleucograma (leucocite, eritrocite, hematocrit, hemoglobină). Nici una dintre acestea nu a avut relevanță clinică. Pe baza acestor date, se consideră terapia cu IgIv că fiind relativ sigură. Pentru a evita complicațiile, se recomandă monitorizarea atentă a hemoleucogramei, funcției hepatice şi funcției renale [187].

CONFLICTE DE INTERESE

Irina Elovaara a participat la un studiu despre eficacitatea IgIv în exacerbările sclerozei multiple sponsorizat de Baxter. Nici un alt membru al comitetului autor nu a raportat vreun conflict de interese.

BIBLIOGRAFIE

1. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
2. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. New England Journal of Medicine 2001; 345: 747–755.
3. Masson PL. Elimination of infectious antigens and increase of IgG catabolism as possible modes of action of IVIG. Journal of Autoimmunity 1993; 6: 683–689.
4. Asakura K, Miller DJ, Murray K, Bansal R, Pfeiffer SE, Rodriguez M. Monoclonal autoantibody SCH94.03, which promotes central nervous system remyelination, recognizes an antigen on the surface of oligodendrocytes. Journal of Neuroscience Research 1996; 43: 273–281.
5. Ciric B, Van Keulen V, Paz Soldan M, Rodriguez M, Pease LR. Antibody-mediated remyelination operates through echanism independent of immunomodulation. Journal of Neuroimmunology 2004; 146: 153–161.
6. Asakura K, Pogulis RJ, Pease LR, Rodriguez M. A monoclonal autoantibody which promotes central nervous system remyelination is highly polyreactive to multiple known and novel antigens. Journal of Neuroimmunology 1996; 65: 11–19.
7. Miller DJ, Rodriguez M. A monoclonal autoantibody that promotes central nervous system remyelination în a model of multiple sclerosis is a natural autoantibody encoded by germline immunoglobulin genes. Journal of Immunology 1995; 154: 2460–2469.
8. Stangel M, Compston A, Scolding NJ. Oligodendroglia are protected from antibody-mediated complement injury by normal immunoglobulins (''IVIG''). Journal of Neuroimmunology 2000; 103: 195–201.
9. Stangel M, Compston DAS, Scolding NJ. Polyclonal immunoglobulins for intravenous use do not influence the behaviour of cultured oligodendrocytes. Journal of Neuroimmunology 1999; 96: 228–233.
10. Aktas O, Waiczies S, Grieger U, Wendling U, Zschenderlein R, Zipp F. Polyspecific immunoglobulins (IVIG) suppress proliferation of human (auto)antigen-specific T cells without inducing apoptosis. Journal of Neuroimmunology 2001; 114: 160–167.
11. Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIG) induce apoptosis în human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIG involving the Fas apoptotic pathway. Journal of Immunology 1998; 161: 3781–3790.
12. Yuki N, Miyagi F. Possible mechanism of intravenous immunoglobulin treatment on anti-GM1 antibody- mediated neuropathies. Journal of the Neurological Sciences 1996; 139: 160–162.
13. Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barre syndrome. Annals of Neurology 2002; 51: 673–680.
14. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect în patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. Journal of Clinical Investigation 1994; 94: 1729–1735.
15. Winer JB, Hughes RAC, Osmond C. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I. Clinical

features and their prognostic value. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1988; 51: 605–612.
16. Brettle RP, Gross M, Legg NJ, Lockwood M, Pallis C. Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. Lancet 1978; 2: 1100.
17. The Guillain-Barre´ Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre´ syndrome. Neurology 1985; 35: 1096–1104.
18. Consensus Conference. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. NIH Consensus Development. The Journal of the American Medical Association 1986; 256: 1333–1337.
19. Kleyweg RP, Van der Meche´ FGA, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barre´ syndrome with high-dose gammaglobulin. Neurology 1988; 38: 1639–1641.
20. Van der Meche´ FGA, Schmitz PIM, The Dutch Guillain- Barre´ Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange în Guillain-Barre´ syndrome. New England Journal of Medicine 1992; 326: 1123–1129.
21. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange în patients with Guillain-Barre´ syndrome. Neurology 1996; 46: 100–103.
22. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre´ Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments în Guillain-Barre´ syndrome. Lancet 1997; 349: 225–230.
23. Nomura K, Hamaguchi K, Hattori T, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis în Guillain-Barre´ syndrome. Neurological Therapeutics 2001; 18: 69–81.
24. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption în Guillain-Barre´ syndrome. European Neurology 2001; 46: 107–109.
25. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC, French Guillain-Barre´ Syndrome Cooperative Group. Intravenous immune globulins în patients with Guillain-Barre´ syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2001; 71: 235– 238.
26. Gu¨ rses N, Uysal S, Cetinkaya F, Icslek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment în children with Guillain-Barre´ syndrome. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1995; 27: 241–243.
27. Wang R, Feng A, Sun W, Wen Z. Intravenous immunoglobulin în children with Guillain-Barre´ syndrome. Journal of Applied Clinical Pediatrics 2001; 16: 223–224.
28. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mo¨ ntning JS. Intravenous immunoglobulin în the treatment of childhood Guillain-Barre´ syndrome. Pediatrics 2005; 116: 8–14.
29. Kanra G, Ozon A, Vajsar J, Castagna L, Secmeer G, Topaloglu H. Intravenous immunoglobulin treatment în children with Guillain-Barre´ syndrome. European Journal of Paediatric Neurology 1997; 1: 7–12.
30. van Koningsveld R, Schmitz PIM, Van der Meche´ FGA, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre´ syndrome: randomised trial. Lancet 2004; 363: 192–196.
31. Hughes RAC. Treatment of Guillain-Barre´ syndrome with corticosteroids: lack of benefit? Lancet 2004; 363: 181.
32. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barre´ syndrome. Lancet 2005; 366: 1653–1666.
33. Jacobs BC, Van Doorn PA, Schmitz PI, et al. Campylobacter jejuni infections and anti-GM1 antibodies în Guillain-Barre´ syndrome. Annals of Neurology 1996; 40: 181–187.
33. Yuki N, Ang CW, Koga M, et al. Clinical features and response to treatment în Guillain-Barre´ syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. Annals of Neurology 2000; 47: 314–321.
34. Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Yuki N. Indicators of rapid clinical recovery în Guillain-Barre´ syndrome. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2001; 70: 560–562.
35. Ruts L, van Koningsveld R, Van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barre´ syndrome with treatment related fluctuations. Neurology 2005; 65: 138–140.
36. Hughes RAC, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, Van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barre´ syndrome:a systematic review. Brain 2007; 130: 2245–2257.
37. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial în chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Annals of Neurology 1994; 36: 838–845.
38. van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobuline for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; 2: CD001797.

39. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne DW, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment în chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A doubleblind, placebo-controlled, cross-over study. Brain 1996; 119: 1067–1077.
40. Hughes RA, Bensa S, Willison HJ, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone în chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Annals of Neurology 2001; 50:195–201.
41. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIG în untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 2001; 56: 445–449.
42. Thompson N, Choudhary PP, Hughes RAC, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin în chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Journal of Neurology 1996; 243: 280–285.
43. Vermeulen M, Van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, Jennekens FGI, Busch HFM. Intravenous immunoglobulin treatment în patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1993; 56: 36–39.
44. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurology 2008; 7: 136–144.
45. Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, et al. EFNS/PNS guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. European Journal of Neurology 2006; 13: 326–332.
46. Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1994; 57: 778–783.
47. Van Doorn PA, Dippel DWJ, Vermeulen M. Longterm iv immunoglobulin treatment în chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System 2007; 12(Suppl.): 89.
48. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. Journal of Neuroimmunology 2001; 115: 4–18.
49. Carpo M, Cappellari A, Mora G, et al. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. Neurology 1998; 50: 1480–1482.
50. Claus D, Specht S, Zieschang M. Plasmapheresis în multifocal motor neuropathy: a case report. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2000; 68: 533–535.
51. Van den Berg LH, Lokhorst H, Wokke JH. Pulsed highdose dexamethasone is not effective în patients with multifocal motor neuropathy comment]. Neurology 1997; 48: 1135.
52. van Schaik IN, Van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobuline for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; 2: CD004429.
53. Azulay J-P, Blin O, Pouget J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment în patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 1994; 44:429–432.
54. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIG: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2000; 55: 1256–1262.
55. Le´ger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy în multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebocontrolled study. Brain 2001; 124: 145–153.
56. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1995; 59: 248–252.
57. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, Van Es HW, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. Annals of Neurology 2000; 48: 919–926.
58. Le´ger JM, Viala K, Cancalon F, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIG and of its predictive criteria în 40 patients. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2008; 79: 93–96.
59. Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, Carpo M, Barbieri S, Nobile-Orazio E. How long is IVIG effective în multifocal motor neuropathy? Neurology 2004; 62: 666–668.
60. Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JHJ. The longterm effect of intravenous immunoglobulin treatment în multifocal motor

neuropathy. Brain 1998; 121: 421–428.
61. Vucic S, Black KR, Chong PST, Cros D. Multifocal motor neuropathy. Decrease în conduction blocks and reinnervation with long-term IVIG. Neurology 2004; 63: 1264–1269.
62. van Schaik IN, Bouche P, Illa I, et al. EFNS/PNS guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. European Journal of Neurology 2006; 13: 802–808.
63. Kelly JJ, Kyle RA, O_Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein în peripheral neuropathy. Neurology 1981; 31: 1480–1483.
64. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. Annals of Neurology 1995; 37(S1): S32–S42.
65. Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies în neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. Annals of Neurology 1994; 36: 416–424.
66. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin în demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. Annals of Neurology 1996; 40: 792–795.
67. Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin în IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. Journal of Neurology 2002; 249: 1370–1377.
68. Mariette X, Chastang C, Louboutin JP, Leger JM, Clavelou P, Brouet JC. A randomised clinical trial comparing interferon-a and intravenous immunoglobulin în polyneuropathy associated with monoclonal IgM. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1997; 63: 28–34.
69. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006: CD002827.
70. Cook D, Dalakas MC, Galdi A, Biondi D, Porter H. High-dose intravenous immunoglobulin în the treatment of demyelinating neuropathy associated with monoclonal gammopathy. Neurology 1990; 40: 212–214.
71. Leger JM, Ben Younes-Chennoufi A, Chassande B, et al. Human immunoglobulin treatment of multifocal motor neuropathy and polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1994; 57(Suppl.): 46–49.
72. Ellie E, Vital A, Steck A, Boiron JM, Vital C, Julien J. Neuropathy associated with ''benign'' anti-myelin-associated glycoprotein IgM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment în 33 cases. Journal of Neurology 1996; 243: 34–43.
73. Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment în 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. Neurology 1997; 48: 321–328.
74. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. Brain 2000; 123: 710–717.
75. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Treatment experience în patients with anti-myelinassociated glycoprotein neuropathy. Muscle and Nerve 2001; 24: 778–786.
76. Hadden RDM, Nobile-Orazio E, Sommer C, et al. Paraproteinaemic demyelinating neuropathy. In: Hughes R, Brainin M, Gilhus NE, eds. European Handbook of Neurological Management. Blackwell Publishing, 2006: 362–375.
77. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Efficacy of intravenous immunoglobulin în patients with IgG monoclonal gammopathy and polyneuropathy. Archives of Neurology 2002; 59: 766–772.
78. Nobile-Orazio E, Casellato C, Di Troia A. Neuropathies associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy. Revista de Neurologia (Paris) 2002; 158: 979–987.
79. Allen D, Lunn MPT, Niermeijer J, Nobile-Orazio E. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007: CD005376.
80. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies în the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 1996; 47: 678–683.
81. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (2): CD003279.
82. Alessi G, De Reuck J, De Bleecker J, Vancayzeele S. Successful immunoglobulin treatment în a patient with neuromyotonia. Clinical Neurology and Neurosurgery 2000; 102: 173–175.
83. Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, et al. Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intra-

venous immunoglobulin in a patient with Isaacs_ syndrome. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1994; 57: 840–842.
84. Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. Pediatrics 2002; 109: 86–98.
85. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ, Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study Group. Clinical outcome în adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonusmyoclonus. Brain 2001; 2: 437–443.
86. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2000; 68: 479–482.
87. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al.: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. New England Journal of Medicine 1993; 329: 1993–2000.
88. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis—Efficacy and safety. Journal of Rheumatology 2000; 27: 2498–2503.
89. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin în juvenile dermatomyositis—Four year review of nine cases. Archives of Disease în Childhood 1995; 72: 25–28.
90. Tsai MJ, Lai CC, Lin SC, et al. Intravenous immunoglobulin therapy în juvenile dermatomyositis. Zhonghua Min Guo Xiao Erke Yi Xue Hui Za Zhi 1997; 38: 111–115.
91. Cherin P, Piette JC, Wechsler B, et al.: Intravenous gamma globulin as first line therapy în polymyositis and dermatomyositis: an open study în 11 adult patients. Journal of Rheumatology 1994; 21: 1092–1097.
92. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. Annals of the Rheumatic Diseases 2002; 61: 37–41.
93. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al.: Treatment of inclusion-body myositis with IVIG: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 1997; 48: 712–716.
94. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy în sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. Journal of Neurology 2000; 247: 22–28.
95. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone în the treatment of IBM. Neurology 2001; 56: 323–327.
96. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and longterm follow up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. Arthritis and Rheumatism 2002; 46: 467–474.
97. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. European Journal of Neurology 2006; 13: 691–699.
98. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin în myasthenia gravis. Annals of Neurology 1997; 41: 789–796.
99. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin – a randomized double-blind clinical trial. Archives of Neurology 2005; 62: 1689–1693.
100. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin în patients with myasthenia gravis – a randomized controlled trial. Neurology 2007; 68: 837–841.
101. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. Artificial Organs 2001; 25: 967–973.
102. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin în myasthenia gravis. Muscle and Nerve 2002; 26: 549–552.
103. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin în the management of myasthenia-gravis. Archives of Internal Medicine 1986; 146: 1365–1368.
104. Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia-gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. Acta Neurologica Scandinavica 1991; 84: 81–84.
105. Evoli A, Palmisani MT, Bartoccioni E, Padua L, Tonali P. High-dose intravenous immunoglobulin în myasthenia-gravis. Italian Journal of Neurological Sciences 1993; 14: 233–237.
106. Perez-Nellar J, Dominguez AM, Llorens-Figueroa JA, et al. A comparative study of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis preoperatively în myasthenia. Revista de Neurologia 2001; 33: 413–416.
107. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous

immunoglobulin treatment în myasthenic crisis. Neurology 1999; 52: 629–632.
108. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hoffmann L, et al. Long-term effects of a multimodal approach including immunoadsorption for the treatment of myasthenic crisis. Artificial Organs 2006; 30: 597–605.
109. Hain B, Hanisch F, Deschauer M. Seronegative myasthenia with antibodies against muscle-specific tyrosine kinase. Nervenarzt 2004; 75: 362.
110. Takahashi H, Kawaguchi N, Nemoto Y, Hattori T. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of MUSK antibody-positive seronegative myasthenia gravis. Journal of the Neurological Sciences 2006; 247: 239–241.
111. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2).
112. Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfusion Medicine Reviews 2007; 21: S57–S107.
113. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment în refractory myasthenia gravis. Muscle and Nerve 2000; 23: 551–555.
114. Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy în myasthenia gravis. Clinical Neuropharmacology 2001; 24: 173–176.
115. Wegner B, Ahmed I. Intravenous immunoglobulin monotherapy în long-term treatment of myasthenia gravis. Clinical Neurology and Neurosurgery 2002; 105: 3–8.
116. Farbu E, Gilhus NE, Barnes MP, et al. EFNS guideline on diagnosis and management of post-polio syndrome. Report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2006; 13: 795–801.
117. Halstead LS. Assessment and differential diagnosis for post-polio syndrome. Orthopedics 1991; 14: 1209–1217.
118. Gonzalez H, Khademi M, Andersson M, et al. Prior poliomyelitis – IVIG treatment reduces proinflammatory cytokine production. Journal of Neuroimmunology 2004; 150: 139–144.
119. Farbu E, Rekand T, Vik-Mo E, Lygren H, Gilhus NE, Aarli JA. Post-polio syndrome patients treated with intravenous immunoglobulin: a double-blinded randomized controlled pilot study. European Journal of Neurology 2007; 14: 60–65.
120. Gonzalez H, Sunnerhagen KS, Sjoberg I, Kaponides G, Olsson T, Borg K. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomised controlled trial. Lancet Neurology 2006; 5: 493–500.
121. Kaponides G, Gonzalez H, Olsson T, Borg K. Effect of intravenous immunoglobulin în patients with post-polio syndrome – an uncontrolled pilot study. Journal of Rehabilitation Medicine 2006; 38: 138–140.
122. Farbu E, Rekand T, Gilhus NE, et al. Intravenous immunoglobulin în postpolio syndrome]. Tidsskrift for den Norske Laegeforening 2004; 124: 2357–2358.
123. Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al. Intravenous immunoglobulin treatment în multiple sclerosis. Effect on relapses. Neurology 1998; 50: 398–402.
124. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy în relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin în Multiple Sclerosis Study Group. Lancet 1997; 349: 589–593.
125. Lewanska M, Zajdal MS, Selmaj K. No difference în efficacy of two different doses of intarvenous immunoglobulins în MS: Clinical and MRI assessment. European Journal of Neurological 2002; 9: 565–572.
126. Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity în relapsing multiple sclerosis. Neurology 1998; 50: 1273–1281.
127. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. European Journal of Neurology 2002; 9: 557–563.
128. Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. Journal of Neurology 2004; 251: 1329–1339.
129. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Hommes OR. Intravenous immunoglobulin în MS: promise or failure? Journal of the Neurological Sciences 2007; 259: 61–66.
130. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Archives of Neurology 2004; 61: 1515–1520.
131. Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin în secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 1149–1156.
132. Pohlau D, Przuntek H, Sailer M, et al. Intravenous immunoglob-

ulin în primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. Multiple Sclerosis 2007; 13: 1107–1117.
133. Achiron A, Rotstein Z, Noy S, Mashiach S, Dulitzky M, Achiron R. Intravenous immunoglobulin treatment în the prevention of childbirth-associated acute exacerbations în multiple sclerosis: a pilot study. Journal of Neurology 1996; 243: 25–28.
134. Haas J. High dose IVIG în the post partum period for prevention of exacerbations în MS. Multiple Sclerosis 2000; 6(Suppl. 2): S18–S20.
135. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG în postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2007; 13: 900–908.
136. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses în MS. Neurology 2004; 63: 2028–2033.
137. Visser LH, Beekman R, Tijssen CC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins în combination with i.v. methylprednisolone în the treatment of relapses în patients with MS. Multiple Sclerosis 2004; 10: 89–91.
138. Noseworthy JH, O_Brien PC, Weinshenker BG, et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness în MS. Neurology 2000; 55: 1135–1143.
139. Noseworthy JH, O_Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin în inflammatory demyelinating optic neuritis. Neurology 2001; 56: 1514–1522.
140. Stangel M, Boegner F, Klatt CH, Hofmeister C, Seyfert S. Placebo controlled pilot trial to study the remyelinating potential of intravenous immunoglobulins în multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2000; 68: 89–92.
141. Bakker J, Metz L. Devic_s neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG). Canadian Journal of Neurological Sciences 2004; 31: 265–267.
142. Airas L, Kurki T, Erjanti H, Marttila RJ. Successful pregnancy of a patients with Balo_s concentric sclerosis. Multiple Sclerosis 2005; 11: 346–348.
143. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin therapy în acute disseminated encephalomyelitis. Pediatric Neurology 1999; 21: 583–586.
144. Finsterer J, Grass R, Sto¨ llberger C, Mamoli B. Immunoglobulins în acute parainfectious disseminated encephalomyelitis. Clinical Pharmacology 1998; 21: 256–261.
145. Revel-Viik S, Hurvitz H, Klar A, Virozov Y, Korn-Lubetzki I. Recurrent acute disseminated encephalomyelitis associated with acute cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection. Journal of Child Neurology 2000; 15:421–424.
146. U¨ nay B, Sarici U¨, Bulakbas¸ i N, Akin R, Go¨ kc¸ay E. Intravenous immunoglobulin therapy în acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis A infection. Pediatrics International 2004; 46: 171–173.
147. Yokoyama T, Sakurai M, Aota Y, Wakabayashi Y, Ohyashiki K. An adult case of acute disseminated encephalomyelitis accompanied with measles infection. Internal Medicine 2005; 44: 1204–1205.
148. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, Veilleux M, Francis G. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. Neurology 2000; 54: 1370–1372.
149. Kleinman M, Brunquell P. Acute disseminated encephalomyelitis: response to intravenous immunoglobulin. Journal of Child Neurology 1995; 10: 481–483.
150. Hahn JS, Siegler DJ, Enzmann D. Intravenous gammaglobulin therapy în recurrent acute disseminated encephalomyelitis. Neurology 1996; 46: 1173–1174.
151. Andersen JB, Rasmussen LH, Herning M, Parregaard A. Dramatic improvement of severe acute disseminated encephalomyelitis after treatment with intravenous immunoglobulin în a three-year-old boy. Developmental Medicine Child Neurology 2001; 43: 136–140.
152. Marchioni E, Marinou-Aktipi K, Uggetti C, Bottanelli M, Pichiecchio A, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment în adult patients with steroidresistant monophasic or recurrent acute disseminated encephalomyelitis. Journal of Neurology 2002; 249: 100–104.
153. Chandra SR, Kalpana D, Anilkumar TV, Kabeer KA, Chitra P, Bhaskaran R. Acute disseminated encephalomyelitis following leptospirosis. The Journal of the Association of Physicians of India 2004; 52: 327–329.
154. Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, Furione M, Zardini E, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. Neurology 2005; 65: 1057–1065.
155. Strassberg R, Schonfeld T, Weitz R, Karmazyn B, Harel L. Improvement of atypical acute disseminated encephalomyelitis with steroids and intravenous immunoglobulins.

Pediatric Neurology 2002; 24: 139–143.
156. Au WY, Lie AKW, Cheung RTF, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after para-influenza infection post bone arrow transplantation. Leukemia and lymphoma 2002; 43: 455–457.
157. Krishna Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis în children. Pediatrics 2002; 110; e1–e7.
158. Nakamura N, Nokura K, Zettsu T, et al. Neurologic complication associated with influenza vaccination: two adult cases. Internal Medicine 2003; 42: 191–194.
159. Sonmez FM, O¨ demis E, Ahmetoglu A, Ayvaz A. Brainstem encephalitis and acute disseminated encephalomyelitis following mumps. Pediatric Neurology 2004; 30: 132–134.
160. Bangsgaard R, Larsen VA, Milea D. Isolated bilateral optic neuritis în acute disseminated encephalomyelitis. Acta Ophthalmologica Scandinavica 2006; 84: 815–817.
161. Lu RP, Keilson G. Combination regimen of methylprednisolone, IVIG immunoglobulin and plasmapheresis earlyin the treatment of acute disseminated encephalomyelitis. Journal of Clinical Apheresis 2006; 21: 260–265.
162. Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV, et al. Acute disseminated encephalomyelitis în children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response toplasmapheresis. Pediatrics 2005; 116: 431–436.
163. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiffperson syndrome. New England Journal of Medicine 2001; 345:1870–1876.
164. Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfusion Medicine Reviews 2007; 21(Suppl. 1): S57–S107.
165. Gerschlager W, Brown P. Effect of treatment with intravenous immunoglobulin on quality of life în patients with stiff-person syndrome. Movement Disorders 2002; 17: 590–593.
166. Amato AA, Corman EW, Kissel JT. Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immunoglobulin. Neurology 1994; 44: 1652–1654.
167. Karlson EW, Sudarsky L, Ruderman E, Pierson S, Scott M, Helfgott SM. Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immune globulin. Arthritis and Rheumatism 1994; 37: 915–918.
168. Cantiniaux S, Azulay JP, Boucraut J, Poget J, Attarian S. Stiff man syndrome: clinical forms, treatment and clinical course. Revista de Neurologia (Paris) 2006; 162: 832–839.
169. Vieregge P, Branczyk B, Berrnet W, Stocker W, Soyka D, Kompf D. Stiff-man syndrome. Report of 4 cases. Nervenarzt 1994; 65: 712–717.
170. Gurcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols în autoimmune and chronic inflammatory disorders. Annals of Pharmacotherapy 2007; 41: 812–823.
171. Gold R, Strangel M, Dalakas MC. Drug insight: the use of intravenous immunoglobulin în neurology-therapeutic considerations and practical issues. Nature Clinical Practice. Neurology 2007; 3: 36–44.
172. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurological conditions: a systematic review. Transfusion 2005; 45: 1640–1657.
173. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin în the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. Pharmacology and Therapeutics 2004; 102: 177–193.
174. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin în autoimmune neuromuscular diseases. The Journal of the American Medical Association 2004; 291: 2367–2375.
175. Villani F, Avanzini G. The use of immunoglobulins în the treatment of human epilepsy. Neurological Sciences 2002; 23(Suppl. 1): s33–37.
176. Billiau An D, Witters P, Ceulemans B, Kastan A, Wouters C, et al. Intravevous immunoglobulins în refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity and cerebrospinal fluid cytokine profile. Epilepsia 2007; 48: 1739–1749.
177. Cavazzuti GB. Infantile encephalopathies. Neurological Sciences 2003; 24: S244–S245.
178. Mikati MA, Saab R. Successful use of intravenous immunoglobilin as initial monotherapy în Landau-Kleffner syndrome. Epilepsia 2000; 41: 880–886.
179. Mikati M, Saab R, Fayad MN, Choueiri RN. Efficacy of intravenous immunoglobulin în Landau-Kleffner syndrome. Pediatric Neurology 2002; 26: 298–300.
180. Lagae LG, Silberstein J, Gillis PL, Caesaer PJ. Successful use of intravenous immunoglobulins în Landau-Kleffner syndrome. Pediatric Neurology 1998; 18: 165–168.
181. Fayad MN, Choueiri R, Mikati M. Landau-Kleffner syndrome: consistent response to repeared intravenous gammaglobulin doses: a case report. Epilepsia 1997; 38:489–494.

182. Tu¨ tu¨ ncu¨ o_ glu S, Serdaro_ glu G, Kadto_ glu B. Landau-Kleffner syndrome beginning with stuttering: case report. Journal of Child Neurology 2002; 17: 785–788.
183. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. Pediatric Drugs 2005; 7: 377–389.
184. Topcu M, Turanlt G, Aynact FM, et al. Rasmussen_s encephalitis în childhood. Child_s Nervous System 1999; 15: 395–403.
185. Villani F, Spreafico R, Farina L, et al. Positive response to immunomodulatory therapy în an adult patient with Rasmussen_s encephalitis. Neurology 2001; 56: 248–250.
186. Stangel M, Kiefer R, Pette M, Smolka MR, Marx P, Gold R. Side effects of intravenous immunoglobulin in autoimmune neurological diseases. Journal of Neurology 2003; 250: 818–821.

Managementul sindroamelor neurologice paraneoplazice: raport grupului de lucru EFNS

C.A.Vedeler[a,b], J.C. Antoine[c], B.Giometto[d], F.Graus[e], W. Grisold[f], I.K. Hart[g], J. Honnorat[h], P.A.E. Sillevis Smitt[i], J.J.G.M. Verschuuren[j] and R. Volz[k] pentru Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork

[a]Department of Neurology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway;
[b]Department of Clinical Medicine, University of Bergen,Bergen, Norway;
[c]Department of Neurology, Hopital Bellevue, Saint Etienne, France;
[d]Department of Neurology and Psychiatry (2Neurologic Clinic) University of Padua, Padua, Italy;
[e]Service of Neurology, Institut d'Investigacio Biomedica August Pi i Sunyer(IDIBAPS), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain; [f]Ludwig Boltzmann Institut fur Neuroonkologie, Vienna, Linz, Austria; [g]Neuroimmunology Group, Department of Neurological Science, Liverpool, UK;
[h]Ataxia Research Center, Neurology B, Hospital Neurologique, Lyon, France; [i]Department of Neurology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; [j]Department ofNeurology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; and [k]Department of Palliative Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

Cuvinte cheie: cancer, investigație, neurologie, paraneoplazic, tratament

Sindroamele neurologice paraneoplazice (PNS) reprezintă efectele la distanță ale cancerului asupra sistemului nervos. Prezentul raport reprezinta o prezentare generala a managementului PNS clasice că encefalita limbică paraneoplazica, neuronopatia senzorială subacută, degenerescența cerebeloasă paraneoplazică, mioclonusul-opsoclonusul paraneoplazic, sindromul miastenic Lambert-Eaton şi hiperexcitabilitatea nervoasă periferică paraneoplazică. Miastenia gravis şi neuropatiile paraproteinemice nu sunt incluse în acest raport. Nu au fost posibile recomandări bazate pe dovezi dar s-a ajuns la un consens privind reguli de bună practică medicală. Sunt indicate investigațiile urgente, în special în sindroamele ce afectează sistemul nervos central, astfel încât să poată fi posibil un tratament cât mai precoce al tumorii şi să poată fi prevenite distructia neuronala progresivă şi deficitele neurologice ireversibile. Anticorpii onconeuronali sunt de mare importanță în investigarea PNS şi sunt utili în depistarea tumorii subiacente. PDG-PET este folositoare atunci când screening-ul radiologic tumoral inițial a fost negativ. Detecția şi tratamentul precoce al tumorii par să ofere cea mai mare şansă pentru stabilizarea PNS. Terapia imună nu are de obicei nici un efect sau are un efect moderat asupra sindroamelor ce implică sistemul nervos central însă acest tip de terapie este benefică pentru PNS ce afectează joncțiunea neuromusculară. Toți pacienții cu PNS ar trebui să primească tratament simptomatic.

INTRODUCERE

Sindroamele neurologice paraneoplazice (PNS) au fost inițial definite că sindroame neurologice de cauză necunoscută care de obicei antedatează diagnosticul unui cancer care stă la baza acestui sindrom şi care nu este de obicei evident clinic. în ultimele două decade, s-a descoperit că multe dintre PNS sunt asociate cu anticorpi impotriva unor antigene neuronale exprimate de tumora (anticorpi onconeuronali) ceea ce a sugerat că unele dintre SNP sunt mediate imun. PNS sunt rare şi apar la <1% dintre pacienții cu cancer. Diagnosticul şi tratamentul PNS sunt importante întrucât deficitul

Tabelul 1. Sindroame neurologice paraneoplazice şi tratamentul lor

Sindrom paraneoplazic	Tumori asociate frecvent	Anticorpi onconeurali	Răspuns la terapia simptomatică	Răspuns la terapia imunologică	Răspuns la terapia tumorală
Encefalită limbică	SCLC Cancer testicular Cancer de sân Boală Hodgkin's Timom	Hu Ma2 CV2/CRMP5 Amfifizină VGKC, dar nu sunt specifici ptr paraneoplazie	Da	Variabil. Pacienții Ma2 pozitivi şi cei fără anticorpi onconeurali par să răspundă cel mai bine	Da, pacienții se stabiliuează frecvent dacă se efectuează tratament precoce
Neuronopatie senzorială subacută	SCLC Cancer de sân Cancer ovarian Sarcoame Boală Hodgkin's	Hu CV2/CRMP5	Da	Rar	Da, în special în cazul tratamentului precoce
Degeneresccență cerebeloasă	Cancer ovarian Cancer de sân SCLC Boală Hodgkin's	Yo Hu Tr CV2/CRMP5 VGCC, dar nu sunt specifici pentru paraneoplazie	Da	Rar	Da, în special în boala Hodgkins
Opsoclonus-mioclonus	Cancer pulmonar Cancer de sân Cancere în sfera ginecologică Melanom Histiocitom Neuroblastom la copii	Ri Hu Ma2 Amfifizină De obicei, nici unul, în special la copii	Da	Ocazional la adulți Frecvent la copii	Da
Sindrom miastenic Lambert-Eaton	SCLC	VGCC, dar nu sunt specifici ptr paraneoplazie	Da	Da	Da
Hiperexcitabilitatea nervoasă periferică	Timom SCLC Non-SCLC Boală Hodgkin's Plasmocitom	VGKC, dar nu sunt specifici pentru paraneoplazie	Da	Da	Da

SCLC, cancer pulmonar cu celule mici

neurologic cauzat de aceste sindroame este de obicei sever iar diagnosticul corect poate duce la descoperirea unei tumori mici cu şansă de vindecare. Recent, criterii de diagnostic pentru PNS au fost publicate de Paraneoplastic Neurological Syndromes Euronetwork. în acest document grupul de lucru EFNS, că parte a Paraneoplastic Neurological Syndromes Euronetwork, a enuntat principii generale pentru managementul PNS clasice.

METODE

Grupul de lucru a luat în considerare diferite sindroame paraneoplazice şi a decis să se concentreze asupra celor clasice [1]: Encefalita limbică paraneoplazică (PLE), neuronopatia senzorială subacută (SSN), degenerescența cerebeloasă paraneoplazică (PCD), opsoclonusul-mioclonusul paraneoplazic (POM), sindromul miastenic Lambert-Eaton (LEMS), hiperexcitabilitatea nervoasă periferică paraneoplazică

(PPNH) (Tabelul 1). Miastenia gravis nu a fost inclusă şi va fi discutată ulterior pe larg împreună cu sindromul miastenic Lambert-Eaton şi hiperexcitabilitatea nervoasă periferică într-un raport separat al grupului de lucru privind tratamentul bolilor neuromusculare. Neuropatiile paraproteinemice au fost prezentate anterior într-un raport al unui grup de lucru EFNS. Retinopatia paraneoplazică şi dermatomiozita nu au fost incluse în acest raport. Strategiile de cercetare au inclus literatură în limba engleză din bazele de date: Cochrane, MedLine şi PubMed (data ultimei căutări a fost 15 decembrie 2004). Printre cuvintele cheie utilizate pentru căutare au fost: „encefalită limbică", „neuronopatie senzorială", „ataxie cerebeloasă", „mioclonus-opsoclonus","sindrom miastenic Lambert-Eaton", „neuromiotomie" în combinație cu „investigație" şi „terapie". Toate dovezile găsite au fost clasificate în clasa IV – rapoarte de cazuri, serii de cazuri şi opiniile experților [3]. Astfel, nu putem avea nici o recomandare de nivel A,B sau C [3]. Oricum, prin consens au fost stabilite reguli de buna practică medicală.

ENCEFALITA LIMBICĂ PARANEOPLAZICĂ

Manifestări clinice

Encefalita limbică paraneoplazică se caracterizează printr-un debut acut sau subacut al unor simptome ce sugerează afectarea sistemului limbic. Pacienții pot dezvolta pierderi de scurtă durată ale memoriei sau amnezie, pot deveni dezorientați sau pot dezvolta psihoze cu halucinații vizuale sau auditive sau obsesii cu idei paranoide. În mod obişnuit pot să apară confuzie, depresie şi anxietate. Aproximativ 50% dintre pacienți prezintă crize generalizate sau parțiale complexe. La majoritatea pacienților, simptomele antedatează, în medie cu 3-5 luni, diagnosticul unei tumori. Encefalita limbică paraneoplazică este preferențial asociată cu: cancerul pulmonar cu celule mici (SCLC) (40%), tumorile germinative primare testiculare (20%), cancerul de sân (8%), limfomul Hodgkin's, timoamele şi teratoamele imature [4].

Investigații

La pacienții cu PLE apar modificări pe imaginile de rezonanță magnetică (IRM) în aproximativ 60% din cazuri, procentul putând fi cu mult mai mare dacă sunt achiziționate şi secvențe FLAIR. Cele mai evidente modificări IRM sunt la nivelul secvențelor coronale şi în mod tipic constau în hiperintensități anormale de semnal pe secvențele T2 la nivelul unuia sau ambilor lobi temporali mediali. Pe secvențele T1 aria limbică temporală poate fi hipointensă şi atrofică şi rar poate apărea în hipersemnal când se foloseşte substanta de contrast [5]. În absența modificărilor pe IRM, examinarea FDG-PET ar trebui să arate o activitate crescută a trasorului la nivelul lobilor temporali mediali, ceea ce poate să reflecte stadiul acut al procesului inflamator [6]. La 45% dintre pacienți, EEG arată modificări epileptice la nivelului lobilor temporali, dar la majoritatea pacienților apar unde lente la nivel temporal unilateral sau bilateral. Examenul lichidului cefalorahidian arată modificări inflamatorii (ex: pleiocitoză şi benzi oligoclonale) la aproximativ 60% dintre pacienți.

La 60% dintre pacienții cu PLE pot fi găsiți anticorpi onconeuronali în lichidul cefalorahidian şi în ser. Cei mai frecvenți anticorpi onconeuronali sunt: anti-Hu, anti-Ma2 (cu sau fără anti-Ma1), anti-CV2/CRMP5 şi anti-amfifizină. 78% dintre pacienții cu PLE şi anticorpi anti-Hu au simptome sugestive pentru disfuncții în alte zone ale sistemului nervos decât sistemul limbic. De fapt, PLE poate fi afecțiunea de debut sau predominantă la pacienții cu encefalomielită paraneoplazică (PEM) sau cu sindrom „anti-Hu". Aceşti pacienți au de obicei peste 40 de ani iar tumora subiacentă este cancerul pulmonar cu celule mici.

Pacienții ce prezintă doar anticorpi Ma2 sunt de obicei bărbați, cu vârsta sub 40 de ani şi se prezintă cu simptome ce sugerează disfuncții ale diencefalului sau ale porțiunii superioare a trunchiului cerebral. Examinarea prin IRM poate arăta leziuni la nivelul lobilor temporali mediali, hipotalamusului, ganglionilor bazali, talamusului sau coliculilor cvadrigemeni superiori [7]. Anticorpii CV2/CRMP5 sunt detectați la pacienții cu timoame sau cancer pulmonar cu celule mici [8]. Anticorpii VGKC pot fi asociați cu PLE şi timoame sau cu encefalita limbică non-paraneoplazică [9-11].

Pacienții cu vârsta peste 40 de ani, fumători, ce prezintă anticorpi Hu trebuie să fie investigați pentru depistarea unui cancer pulmonar cu celule mici. De asemenea, pacienții anti-Hu pozitivi pot avea tumori extratoracice, dar acestea pot fi considerate responsabile pentru prezența PLE numai atunci când exprimă antigene Hu [12]. Absența anticorpilor Hu nu exclude prezența cancerului pulmonar cu

celule mici. La pacienții cu vârsta peste 40 de ani, fără anticorpi onconeurali, cele mai frecvent asociate tumori sunt cancerul de sân, cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici şi timoamele. Mijloacele imagistice utilizate pentru a detecta cancerul pulmonar cu celule mici includ tomografia computerizată toracică de înaltă rezoluție (CT) şi PDG-PET, dacă la CT nu s-au găsit modificări [13-14]. O atenție specială trebuie acordată ganglionilor mediastinali anormali. Bronhoscopia nu arată de obicei modificări. La bărbații cu vârsta sub 40 de ani prezența anticorpilor Ma2 sugerează prezența cancerului testicular care trebuie evaluat ultrasonografic.

Tratament

Abordarea ce oferă cea mai mare ameliorare şi stabilizare a simptomelor neurologice constă în detecția şi tratamentul precoce al tumorii subiacente. La bărbații ce au doar anticorpi Ma2 şi prezintă un risc crescut de a avea cancer testicular (prezența calcificărilor şi testicul necoborât) este indicată de elecție orhidectomia şi examinările seriate ale testiculelor pentru a exclude un carcinom în situ. Abundența dovezilor că PLE este mediată imun a dus la utilizarea terapiei imunologice. Nu există dovezi referitor la care terapie imunologică ar trebui folosită. Pacienții sunt de obicei tratați cu una sau mai multe din următoarele: imunoglobuline administrate intravenos, plasmafereză, corticoterapie [4]. Pacienții cu PLE fără anticorpi onconeuronali sau cu anticorpi Ma2 (cu sau fără Ma1) par să răspundă mai bine la terapia imunologică [4]. Terapia simptomatică la pacienții cu PLE se adresează crizelor epileptice şi simptomelor din sfera psihiatrică.

NEURONOPATIA SENZITIVĂ SUBACUTĂ (SSN)

Manifestări clinice

Deşi s-a raportat prezența mai multor neuropatii în context paraneoplazic, numai SSN este considerată a fi un sindrom neurologic paraneoplazic clasic [1]. SSN este asociată în 70-80% dintre cazuri cu cancerul pulmonar cu celule mici, dar poate apărea şi la pacienții cu cancer de sân, cancer ovarian, sarcoame şi boală Hodgkin's [15]. SSN precede manifestările clinice evidente ale cancerului subiacent în medie cu 4,5 luni. Debutul SSN este de obicei subacut şi rapid progresiv pe parcursul mai multor săptămâni, ulterior se ajunge la o fază de platou. Distribuția este frecvent multifocală şi asimetrică. Simptomele constau în durere şi parestezii [12]. Membrele superioare sunt afectate de obicei încă de la debut sau sunt aproape invariabil implicate pe parcursul evoluției. Tulburarea de sensibilitate, afectând în special sensibilitatea profundă, duce de obicei la ataxie senzorială severă iar reflexele osteotendionoase sunt absente. Pot apărea tulburări de sensibilitate şi la nivelul feței, toracelui şi abdomenului. Mulți dintre pacienți devin imobilizați la pat dar au fost raportate şi cazuri în care evoluția a fost foarte lentă [16]. SSN apare la 74% dintre pacienții cu encefalomielită paraneoplazică fiind manifestarea predominantă în 50-60% dintre cazuri şi singura manifestare în 24% din cazuri [12]. Poate apărea frecvent neuropatie autonomică manifestată prin pseudo-ocluzii la nivelul tractului digestiv.

Investigații

La analiza lichidului cefalorahidian pot apărea concentrații ridicate de proteine, pleiocitoză şi uneori benzi oligoclonale. Marca electrofiziologică este o alterare severă şi difuză a potențialelor de acțiune electrice nervoase senzoriale care sunt fie absente fie mult reduse [17]. Vitezele de conducere motorii pot fi uşor modificate. De obicei nu este nevoie de biopsie nervoasă, dar aceasta poate fi uneori de ajutor în diferențierea SSN de mononeuropatiile multiple datorate vasculitelor.

Anticorpii Hu sunt cel mai frecvent asociați cu SSN. Specificitatea lor estimată în diagnosticul cancerului la pacienții cu suspiciune de SSN este de 99%, dar sensibilitatea este de 82% [19]. Absența anticorpilor Hu nu exclude prezența unui cancer subiacent. În neuropatiile periferice pot fi prezenți şi anticorpii CV2/CRMP5 [20]. În această situație neuropatia este de obicei senzitiva sau senzitivo-motorie, membrele superioare fiind mai puțin frecvent implicate, dar se poate asocia frecvent ataxie cerebeloasă [8-21]. Pattern-ul electrofiziologic este axonal sau mixt axonal şi demielinizant. Cancerul pulmonar cu celule mici, tumorile neuroendocrine şi timoamele sunt de obicei asociate cu anticorpi CV2/CRMP5. Atunci când tomografia computerizată toracică de înaltă rezoluție nu arată modificări se recomandă efectuarea FDG-PET [13,14].

Tratament

Într-un studiu retrospectiv pe 200 de pacienți cu PEM/SSN, tratamentul tumorii a fost un predictor

independent al ameliorării şi stabilizării afecţiunii neurologice [12] ceea ce sugerează că diagnosticul precoce al cancerului reprezintă cel mai important mod de stabilizare a simptomelor neurologice. Deşi analize ocazionale arată că pacienţii cu SSN şi anticorpi Hu pot beneficia de pe urma terpiei imunosupresive, serii mai largi nu au arătat un beneficiu clar al imunoglobulinelor administrate intravenos, corticoterapiei, plasmaferezei sau ciclofosfamidei, administrate singure sau în combinaţii [22]. Tratementul simptomatic se adresează durerii neuropatice, ataxiei senzoriale şi manifestărilor autonomice (ex: hipotensiunea ortostatică).

DEGENERESCENŢA CEREBELOASĂ PARANEOPLAZICĂ (PCD)

Manifestări clinice

Degenerescenţa cerebeloasă paraneoplazică se caracterizează prin instalarea subacută a unei disfuncţii pancerebeloase severe. Semnele cerebeloase debutează de obicei cu ataxia mersului şi progresează pe parcursul mai mulor săptămâni sau luni către ataxie de obicei simetrică a trunchiului şi membrelor, cu dizartrie şi nistagmus [23]. Ocazional simptomatologia se instalează brusc, în mai puţin de câteva ore sau zile. Vertijul este obişnuit şi mulţi pacienţi se plâng de diplopie. Deficitul cerebelos de obicei se stabilizează dar pacienţii sunt intens afectaţi şi cei mai mulţi devin imobilizaţi la pat în primele trei luni de la diagnostic. PCD este asociată cu precădere cu cancerul ovarian, cancerul de sân, cancerul pulmonar cu celule mici şi boala Hodgkin's.

Investigaţii

Examinarea prin rezonanţă magnetică cerebrală nu arată modificări în stadiile precoce, ulterior, în stadiile tardive poate demonsta atrofie cerebeloasă. Analiza lichidului cefalorahidian arată semne inflamatorii fără prezenţa celulelor neoplazice (ex: pleiocitoză şi benzi oligoclonale) la aproximativ 60% dintre pacienţii cu PCD.

Cel mai frecvent asociaţi cu PCD sunt anticorpii Yo. Aceşti pacienţi sunt în majoritate femei cu o medie de vârstă de 61 de ani. Cancerele asociate sunt cel de ovar, cel de sân şi cele din sfera ginecologică. Pacienţii cu anticorpi Hu, spre deosebire de cei ce prezintă anticorpi Yo, au mai frecvent cancer pulmonar cu celule mici, sunt în egală măsură femei sau bărbaţi şi prezintă de obicei alte manifestări neurologice datorate encefomielitei paraneoplazice [12]. Neuropatia apare la 60% dintre pacienţii cu PCD şi anticorpi CV2/CRMP5 [8,21], acest tip de anticorpi apărând la aproximativ 7% dintre pacienţii cu PCD 24]. Cei cu anticorpi CV2/CRMP5 sunt în majoritate bărbaţi (70%) cu o medie de vârstă de 62 de ani. Cel mai frecvent asociat este cancerul pulmonar cu celule mici (60%). Anticorpii Tr sunt specifici pacienţilor cu PCD şi boală Hodgkin's, care este al treilea cancer că frecvenţă ce se ascociază cu PCD, după cel pulmonar cu celule mici şi cel ovarian. Spre deosebire de ceilalţi anticorpi, cei Tr dispar de obicei după tratamentul tumorii sau, la unii pacienţi, sunt găsiţi numai în lichidul cefalorahidian 25]. Anticorpii Ri sunt observaţi în principal la pacienţii cu ataxie cerebeloasă şi opsoclonus-mioclonus paraneoplazic. Cancerele asociate sunt cel de sân şi de plamân. Au fost raportate câteva cazuri de PCD la pacienţi cu anticorpi anti amfifizină, Ma2, Zic4, mGluR1 sau VGCC [1,26,27]. Absenţa anticorpilor onconeurali nu exclude diagnosticul de PCD, numai 50% dintre pacienţii cu PCD prezentând astfel de anticorpi [24].

Dacă se suspectează un cancer pulmonar cu celule mici trebuie efectuată o tomografie computerizată toracică de înaltă rezoluţie. O atenţie specială trebuie acordată ganglionilor mediastinali anormali. Bronhoscopia nu arată de obicei modificări. Utilizarea FDG-PET ar trebui rezervată pacienţilor cu anticorpi onconeurali la care imagistica convenţională nu a depistat tumora subiacentă [13,14]. La pacienţii fără anticorpi onconeurali sensibilitatea şi specificitatea FDG-PET sunt scăzute. Dacă se suspectează o tumoră în sfera ginecologică sunt recomandate o examinare atentă a regiunii mamare şi pelvine, mamografie şi tomografie computerizată pelvină. Dacă, cu ajutorul acestor explorări nu se găseşte nici o malignitate atunci sunt justificate explorarea chirurgicală şi anexectomia, în special la femeile în perioada postmenopauză ce au anticorpi Yo [23].

Tratament

Tratamentul tumorii subiacente are cele mai mari şanse de a stabiliza acest sindrom [27]. Terapia imunologică este rareori eficientă, dar sunt raportate câteva cazuri de ameliorări la pacienţi ce au

primit imunoglobuline administrate intravenos, steroizi sau plasmafereză [22,29,30]. Pacienții cu anticorpi anti-Tr şi boală Hodgkin au şanse mai mari de ameliorare decât cei cu alte tipuri de anticorpi [25]. Pentru cei cu anticorpi Yo, prognosticul este mai rezervat în cazul cancerului ovarian şi mai bun în cazul cancerului de sân 31]. Prognosticul este de asemenea mai bun la pacienții fără anticorpi onconeurali față de cei cu anticorpi Hu [24]. Tratamentul simptomatic al ataxiei cerebeloase include neuroreabilitare cu terapie logopedică şi reeducarea deglutiției. Administrarea de propranolol sau medicamente antiepileptice duce la îmbunătățiri modeste.

OPSOCLONUSUL-MIOCLONUSUL PARANEOPLAZIC (POM)

Manifestări clinice

Opsoclonusul reprezintă mişcarea involuntară a ochilor în orice direcție. Nu se remite la întuneric şi nici la închiderea ochilor şi poate apărea intermitent, sau în cazurile mai severe poate fi permanent. În POM, opsoclonusul este deseori acompaniat de semne cerebeloase că ataxia mersului şi mioclonusul membrelor, constituind aşa-numitul sindrom „dancing eyes – dancind feet" şi de encefalopatie [32-34]. În contrast cu celelalte sindroame paraneoplazice evoluția POM este fluctuentă, cu remisiuni şi recăderi [32-35].

La copii, cea mai frecvent asociată tumoră este neuroblastomul [36-37]. La adulți, sindromul se asociază frecvent cancerului pulmonar, cancerului de sân sau cancerelor din sfera ginecologică (ovar, uter) [38-40]. Sunt menționate în literatură şi cazuri singulare de asociere cu alte tipuri de cancer: melanom [41] şi histiocitom fibros malign [42].

Investigații

Examinările RM au aspect normal dar analiza lichidului cefalorahidian poate să arate pleiocitoză uşoară şi nivel crescut de proteine. Majoritatea copiilor [43,44] şi adulților nu prezintă un anticorp onconeural bine definit [38-45]. La pacienții la care totuşi se găsesc anticorpi acestia sunt de obicei anti-Hu, anti-amfifizină, anti-Ri sau anti-Ma2 [38,46-48].

La copii ar trebui să fie căutat un neuroblastom ocult cu ajutorul CT sau RM toracic şi abdominal, determinărilor de catecolamine urinare (VMA şi HVA) şi imagisticii ce foloseşte metaiodobenzilguanida [49]. Atunci când nu se depistează nici o tumoră evaluarea ar trebui repetată după câteva luni [50].

Tratament

Tratamentul tumorii este cel mai eficient tratament [38]. La copii, POM se poate ameliora după administrarea de hormon adrenocorticotrop, steroizi sau imunoglobuline, dar frecvent persistă semne ale CNS [36,50,51]. Spre deosebire de opsoclonusul-mioclonusul idiopatic, în cel paraneoplazic nu s-au demonstrat beneficii clare ale terapiei imunologice [38]. În câteva cazuri s-au descris ameliorări după administrarea de steroizi, ciclofosfamidă, azatioprină, imunoglobuline i.v., plasmafereză sau plasmafiltrare cu coloană de proteine A 35, [52-54]. Tratamentul simptomatic al nistagmusului şi oscilopsiei include utilizarea medicamentelor anti-epileptice, a baclofenului sau a propranololului [34]. Mioclonusul poate fi tratat cu medicamente antiepileptice.

SINDROMUL MIASTENIC LAMBERT-EATON

Manifestări clinice

La mai mult de 90% dintre pacienți, la debut apare deficit motor crural proximal. Slabiciunea musculară se poate extinde ulterior şi la alți muşchi scheletici în sens caudo-cranial, dar foarte rar duce la necesitatea folosirii suportului ventilator. Ptoza şi oftalmoplegia tind să fie mai atenuate decât în miastenia gravis [54]. Disfuncția autonomă se caracterizează prin prezența uscăciunii gurii, uscăciunii ochilor, vederii înceţoşate, impotenței, constipației, disfuncției sudoripare şi a hipotensiunii ortostatice [55]. Disfuncția autonomă este în majoritatea cazurilor uşoară-moderată, în contrast cu alte SSN/PEM în care această disfuncție este sever dizabilitantă. În cazuri rare, pacienții cu LEMS şi cancer pulmonar cu celule mici dezvoltă PCD [24-28].

Investigații

Studiile electrofiziologice arată o amplitudine redusă a potențialului de acțiune muscular după stimulare nervoasă cu o scădere de peste 10% atunci când se foloseşte stimularea cu frecvențe mici (3Hz) şi cu o creştere de peste 100% după contracția musculară voluntară maximă pentru o perioadă de 15 secunde. Stimularea cu frecvențe înalte >20Hz produce o creştere importantă, dar este dureroasă şi de obicei nu este necesară.

Anticorpii anti VGCC de tip P/Q sunt prezenți în ser la peste 85% dintre pacienți [56]. Aceşti anticorpi apar în ambele forme de LEMS, cu sau fară prezența cancerului pulmonar cu celule mici. S-au găsit în ser şi anticorpi VGCC de tip N, dar contribuția lor la slabiciunea musculară sau disfuncția autonomică este probabil mică; nu sunt folosiți în scop diagnostic.

La jumătate dintre pacienții cu LEMS va fi diagnosticat cancerul pulmonar cu celule mici în mai puțin de doi ani. Un studiu retrospectiv pe 77 de pacienți cu LEMS a arătat că pacienții fumători (actuali sau foşti), HLA-B8 negativi au avut o şansă de 69% de a dezvolta cancer pulmonar cu celule mici. În contrast, nici unul dintre cei 24 de pacienți, care nu au fumat niciodată şi erau HLA-B8-pozitivi, nu au dezvoltat acest tip de cancer [57]. Oricum, se recomandă că toți pacienții să fie examinați prin tomografie computerizată toracică de înaltă rezoluție, bronhoscopie atunci când este cazul şi, dacă tomografia nu arată modificări, prin PDG-PET. Acest protocol de investigație este important în mod special pentru pacienții cu risc crescut (fumători, HLA-B8 negativi). Pacienții ar trebui urmăriți pentru o perioadă de 4 ani prin efectuarea tomografiilor la fiecare 6 luni.

Tratament

La pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici este importantă terapia oncologică. Rezultatele desprinse dintr-un studiu retrospectiv pe o serie mică de pacienții arată că după tratamentul specific al tumorii, sindromul neurologic s+a remis în 6-12 luni 58]. Un pacient la care s-au efectuat rezecție locală şi radioterapie nu a avut recăderi timp de 12 ani. Chimioterapia, care este prima opțiune de tratament, are efect imunosupresiv în LEMS. S-a demonstrat că prezența LEMS la pacienții cu cacncer pulmonar cu celule mici creşte supraviețuirea 59]. Tratamentul simptomatic constă în administrarea de 3,4-diaminopiridină [60] şi dacă se adaugă şi piridostigmină se poate obține un efect terapeutic adițional. Dacă această terapie nu este suficientă pot fi luate în considerare steroizii, azatioprina, plasmafereza şi imunoglobulinele administrate intravenos.

HIPEREXCITABILITATEA NERVOASĂ PERIFERICĂ PARANEOPLAZICĂ (PPNH)

Manifestări clinice

Cea mai obişnuită formă de hiperexcitabilitate nervoasă periferică (PNH) (numită şi neuromiotonie sau sindrom Isaacs) este autoimună şi este cauzată de obicei de anticorpii VGKC [61]. PPNH apare la până la 25% dintre pacienți şi poate antedata detecția tumorii cu până la 4 ani [62]. Într-un studiu pe 60 de pacienți, şapte (12%) au avut timom şi miastenia gravis, doi (3%) au avut timom fără a avea şi miastenia gravis, patru (7%) au avut cancer pulmonar cu celule mici şi unul (2%) a avut adenocarcinom pulmonar [62]. PPNH poate să apară şi la pacienții cu boală Hodgkin's [63,64] sau la cei cu plasmocitom [65].

Caracteristica hiperexcitabilității nervoase periferice este hiperactivitatea spontană şi continuă a muşchilor scheletici, de obicei sub formă de mioclonii şi crampe dureroase uneori acompaniate de variate combinații de rigiditate, pseudomiotonie, pseudotetanie şi slăbiciune [66]. Aproximativ 33% dintre pacienți au şi tulburări de sensibilitate şi până la 50% au hiperhidroză sugerând afectarea sistemului nervos autonom. Poate fi afecatat şi sistemul nervos central, cu apariția tulburărilor de personalitate, insomniei, psihozei cu idei iluzorii, halucinațiilor şi disfuncției autonomice (Sindromul Morvan's).

Investigații

Electromiografia este utilă în confirmarea diagnosticului de hiperexcitabilitate nervoasă periferică şi în excluderea altor cauze de hiperactivitate musculară continuă că sindromul „stiff" al membrelor. Studiul conducerii nervoase poate să evidențieze o neuropatie periferică subiacentă [62,66].

Nu există nici un anticorp care să indice dacă hiperexcitabilitatea nervoasă periferică este de origine paraneoplazică. Anticorpii VGKC sunt prezenți la 35% dintre pacienții cu hieprexcitabilitate nervoasă periferică dobândită, acest procent crescând la 80% la cei cu timoame [61]. Aceşti anticorpi sunt prezenți şi la cei cu PLE şi timom fără PNH şi la cei cu encefalită limbică non-paraneoplazică [9-11]. Anticorpii Hu pot fi de ajutor în cazul în care un pacient cu PPNH a avut cancer pulmonar cu celule mici [67]. Căutarea paraproteinelor în ser şi urină poate ajuta la identificarea plasmocitoamelor [65].

Este indicat examenul computer tomografic mediastinal cu contrast întrucât până la 15% dintre pacienți au un timom, uneori în absența miasteniei gravis sau a anticorpilor AchR [62]. Este utilă şi efectuarea unuei examinări tomografice toracice de

înaltă rezoluție întrucât aproximativ 10% dintre pacienții cu PNH au cancer pulmonar cu celule mici sau adenocarcinom pulmonar 62]. Examinarea CT poate de asemenea identifica pacienții cu boală Hodgkins [63,64]. PDG-PET este investigația de elecție atunci când există suspiciunea unei malignități dar investigațiile inițiale nu o detectează. La cei ce au risc crescut de cancer pulmonar este indicată urmărirea pe o perioadă de până la 4 ani [62].

Tratament

PPNH se ameliorează de obicei sau se poate chiar remite după tratamentul oncologic adecvat [63,65-67]. Observația că majoritatea cazurilor de PPNH sunt autoimune a dus la încercarea administrării medicamentelor imunomodulatoare, inclusiv la câțiva pacienți cu timoame 66,68] ale căror simptome erau dizabilitante sau refractare la terapia simptomatică. Plasmafereza produce de obicei o ameliorare clinic semnificativă ce durează în medie 6 săptămâni şi este însoțită de o scădere a activității electromiografice [66] şi de o scădere a titrurilor de anticorpi VGKC [69]. Experiența sugerează că şi imunoglobulinele administrate intravenos pot ajuta [70] deşi s-a raportat agravarea PNH la un pacient după administrarea lor şi eficiență inferioară plasmaferezei la altul [72]. Prin analogie cu LEMS, anumiți pacienți cu PPNH refractară la alte forme de tratament pot beneficia de şedințe repetate de terapie imunomodulatorie la fiecare 6-8 săptămâni.

Prednisolonul, cu sau fără azatioprină, a fost util la unii pacienți cu PNH autoimună [66,73], inclusiv la câțiva pacienți cu PPNH asociată timomului a căror simptomatologie nu s-a îmbunătățit după timectomie [66]. Toate formele de hiperexcitabilitate nervoasă periferică, inclusiv cele paraneoplazice, se ameliorează de obicei după tratamentul simptomatic cu medicamente anti-epileptice [66].

RECOMANDĂRI DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

- Pacienții cu PNS prezintă de obicei simptome neurologice înainte de detecția tumorii subiacente. Anticorpii onconeurali ar trebui să fie căutați seriat la pacienții cu suspiciune de PNS. Anticorpii sunt importanți pentru diagnosticul şi localizarea tumorii.
- Sunt importante investigațiile radiologice pentru detecția tumorii (ex: examinarea tomografică de înaltă rezoluție pentru cancerul pulmonar cu celule mici), dar acestea ar trebui urmate de PDG-PET dacă nu se găseşte tumora.
- Pacienții trebuie urmăriți la intervale regulate, de exemplu la fiecare 6 luni pe o perioadă de până la 4 ani, cu scopul de a detecta tumora atunci când screening-ul inițial a fost negativ.
- Cea mai de succes abordare în vederea stabilizării PNS este detecția şi tratamentul precoce al tumorii subiacente. Aceasta presupune colaborarea cu oncologi, pneumologi, ginecologi sau pediatri, în funcție de tipul tumorii asociate.
- Terapia imunologică (steroizi, plasmafereză, imunoglobuline administrate intravenos) nu are de obicei nici un efect sau are un efect modest în PLE, SSN şi PCD.
- Copiii cu POM pot răspunde bine la terapie imunologică; la adulții cu POM însă, nu există dovezi clare ale eficienței acestei terapii.
- Terapia imunologică la pacienții cu LEMS sau PPNH duce la ameliorarea simptomatologiei.
- Toți pacienții cu PNS ar trebui să beneficieze de tratament simptomatic.

DECLARAȚIE

Accest studiu a fost finanțat prin Grant-ul Uniunii Europene cu numărul QLG1-CT-2002-01756.

BIBLIOGRAFIE

1. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2004; 75: 1135–1140.
2. Willison HJ, Ang W, Gilhus NE, et al. EFNS Task force report: a questionnaire-based survey on the service provision and quality assurance for determination of diagnostic autoantibody tests în European neuroimmunology centres. European Federation of Neurological Societies. European Journal of Neurology 2000; 7: 625–628.
3. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, et al. Guidance for the preparation of neurological

management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
4. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association în 50 patients. Brain 2000; 123: 1481–1494.
5. Dirr LY, Elster AD, Donofrio PD, Smith M. Evolution of brain abnormalities în limbic encephalitis. Neurology 1990; 40: 1304–1306.
6. Provenzale JM, Barboriak DP, Coleman RE. Limbic encephalitis: comparison of FDG PET and MRI findings. American Journal of Roentgenology 1998; 18: 1659–1660.
7. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain 2004; 127: 1831–1844.
8. Yu Z, Kryzer TJ, Grisemann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymomarelated autoimmunity. Annals of Neurology 2001; 49: 146–154.
9. Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies în two patients with reversible limbic encephalitis. Annals of Neurology 2001; 50: 74–79.
10. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al. Voltage-gated potassium channel antibodies în limbic encephalitis. Annals of Neurology 2003; 54: 530–533.
11. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium
12. channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of encephalitis. Brain 2004; 127: 701–712.
13. Graus F, Keime-Guibert F, Renˇe R, et al. Anti-Huassociated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001; 124: 1138–1148.
14. Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibodypositive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. Neurology 2004; 63:282–286.
15. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumour detection în patients with paraneoplastic neurological syndromes. Brain 2004; 127: 2331–2338.
16. Horwich MS, Cho L, Porro RS, Posner JB. Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. Annals of Neurology 1977; 2: 7–19.
17. Graus F, Bonaventura I, Uchya M, et al. Indolent anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy. Neurology 1994; 44: 2258–2261.
18. Camdesssanche JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. Brain 2002; 125: 166–175.
19. Younger DS, Dalmau J, Inghirami G, et al. Anti-Huassociated peripheral nerve and muscle microvasculitis. Neurology 1994; 44: 181–183.
20. Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, et al. Utility of anti-Hu antibodies în the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. Annals of Neurology 1998; 4: 976–980.
21. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. Annals of Neurology 2001; 49:214–221.
22. Honnorat J, Antoine JC, Derrington E, et al. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein în patients with paraneoplastic neurological syndromes. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1996; 61: 270–278.
23. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2000; 68: 479–482.
24. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB.Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurology 1992; 42: 1931–1937.
25. Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer,paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert–Eaton myasthenic syndrome. Brain 1997; 120: 1279–1300.
26. Bernal F, Shamsı´ li S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. Neurology 2003; 60: 230–234.
27. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q type calcium channel antibodies în paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. Neurology 2002; 59: 764–766.
28. Shamsı´ li S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. Brain 2003; 126: 1409–1418.
29. Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels în the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert–Eaton myasthenic syndrome. Annals of Neurology 2003; 53: 21–28.

30. Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S, Stevens GH. Response to intravenous immunoglobulin în anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of the literature. Journal of Neuro-Oncology 2003; 63: 187–190.
31. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, et al. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. Neurooncol 2004; 6: 55–62.
32. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. Neurology 2000; 55: 713–715.
33. Anderson NE, Budde-Steffen C, Rosenblum MK, et al. Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and encephalopathy în adults with cancer: a distinct paraneoplastic syndrome. Medicine 1988; 67: 100–109.
34. Buttner U, Straube A, Handke V. Opsoclonus and ocular flutter. Nervenarzt 1997; 68: 633–637.
35. Straube A, Leigh RJ, Bronstein A, et al. EFNS task forcetherapy of nystagmus and oscillopsia. European Journal of Neurology 2004; 11: 83–89.
36. Dropcho EJ, Kline LB, Riser J. Antineuronal (anti-Ri) antibodies în a patient with steroid-responsive opsoclonus-myoclonus. Neurology 1993; 43: 207–211.
37. Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. Pediatrics 2002; 109: 86–98.
38. Gambini C, Conte M, Bernini G, et al. Neuroblastic tumors associated with opsoclonus-myoclonus syndrome: histological, immunohistochemical and molecular features of 15 Italian cases. Virchows Archiv 2003; 442: 555–562.
39. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome în adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonusmyoclonus. Brain 2001; 124: 437–443.
40. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. Lancet Neurology 2002; 1: 294–305.
41. Darnell JC, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. New England Journal of Medicine 2003; 349: 1543–1554.
42. Berger JR, Mehari E. Paraneoplastic opsoclonusmyoclonus secondary to malignant melanoma. Journal of Neuro-Oncology 1999; 41: 43–45.
43. Zamecnik J, Cerny R, Bartos A, et al. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome associated with malignant fibrous histiocytoma: neuropathological findings.Ceskoslovenska Patologie 2004; 40: 63–67.
44. Antunes NL, Khakoo Y, Matthay KK, et al. Antineuronal antibodies în patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. Journal of Pediatric Hematology/oncology 2000; 22: 315–320.
45. Pranzatelli MR, Tate ED, Wheeler A, et al. Screening for autoantibodies în children with opsoclonus-myoclonusataxia. Pediatric Neurology 2002; 27: 384–387.
46. Bataller L, Rosenfeld MR, Graus F, et al. Autoantigen diversity în the opsoclonus-myoclonus syndrome. Annals of Neurology 2003; 53: 347–353.
47. Prestigiacomo CJ, Balmaceda C, Dalmau J. Anti-Riassociated paraneoplastic opsoclonus-ataxia syndrome în a man with transitional cell carcinoma. Cancer 2001; 91:1423–1428.
48. Wong AM, Musallam S, Tomlinson RD, et al. Opsoclonus în three dimensions: oculographic, neuropathologic and modelling correlates. Journal of the Neurological Sciences 2001; 189: 71–81.
49. Wirtz PW, Sillevis Smitt PA, Hoff JI, et al. Anti-Ri antibody positive opsoclonus-myoclonus în a male patient with breast carcinoma. Journal of Neurology 2002; 249: 1710–1712.
50. Swart JF, de Kraker J, van der Lely N. Metaiodobenzylguanidine total-body scintigraphy required for revealing occult neuroblastoma în opsoclonus-myoclonus syndrome. European Journal of Pediatrics 2002; 161: 255–258.
51. Hayward K, Jeremy RJ, Jenkins S, et al. Long-term neurobehavioral outcomes în children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: relationship to MRI findings and anti-neuronal antibodies. Journal of Pediatrics 2001; 139: 552–559.
52. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, et al. Opsoclonusmyoclonus-ataxia syndrome în neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. Medical and Pediatric Oncology 2001; 36: 612–622.
53. Jongen JL, Moll WJ, Sillevis Smitt PA, et al. Anti-Ri positive opsoclonus-myoclonus-ataxia în ovarian duct cancer. Journal of Neurology 1988; 245: 691–692.
54. Nitschke M, Hochberg F, Dropcho E. Improvement of paraneoplastic opsoclonus-myoclonus after protein A column therapy. New England Journal of Medicine 1995; 332: 192.
55. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijnuis M, et al. Difference în distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert–Eaton myasthenic syndrome. Journal of Neurol-

ogy, Neurosurgery and Psychiatry 2002; 73: 766–768.
56. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert–Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases.Brain 1988; 111: 577–596.
57. Motomura M, Johnston I, Lang B, et al. An improved diagnostic assay for Lambert–Eaton myasthenic syndrome. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1995; 58: 85–87.
58. Wirtz PW, Willcox N, van der Slik AR, et al. HLA and smoking în prediction and prognosis of small cell lung cancer în autoimmune Lambert–Eaton myasthenic syndrome. Journal of Neuroimmunology 2005; 159: 230–237.
59. Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, O'Neill JH, Spiro SG. Response of the Lambert–Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. Neurology 1990; 40: 1552–1556.
60. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis în Lambert–Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. Lancet 1999; 353: 117–118.
61. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine în the treatment of Lambert–Eaton myasthenic syndrome. New England Journal of Medicine 1989; 321: 1567–1571.
62. Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed potassium channels are implicated în neuromyotonia. Annals of Neurology 1997; 41: 238–246.
63. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al. Phenotypic variants of peripheral nerve hyperexcitability. Brain 2002; 125: 1887–1895.
64. Caress JB, Abend WK, Preston DC, Logigian EL. A case of Hodgkin's lymphoma producing neuromyotonia.Neurology 1997; 49: 258–259.
65. Lahrmann H, Albrecht G, Drlicek M, et al. Acquired neuromyotonia and peripheral neuropathy în a patient with Hodgkin's disease. Muscle and Nerve 2001; 24: 834–838.
66. Zifko U, Drlicek M, Machacek E, et al. Syndrome of continuous muscle fiber activity and plasmacytoma with IgM paraproteinemia. Neurology 1994; 44: 560–561.
67. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs_ syndrome). Report of five cases and literature review. Brain 1993; 116: 453–469.
68. Toepfer M, Schroeder M, Unger JM, et al. Neuromyotonia, myoclonus, sensory neuropathy and cerebellar symptoms în a patient with antibodies to neuronal nucleoproteins (anti-Hu-antibodies). Clinical Neurology and Neurosurgery 1999; 101: 207–209.
69. Hayat GR, Kulkantrakorn K, Campbell WW, Giuliani MJ. Neuromyotonia: autoimmune pathogenesis and response to immune modulating therapy. Journal of the Neurological Sciences 2000; 181: 38–43.
70. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, et al. Acquired neuromyotonia:Evidence for autoantibodies directed against K+ channels of peripheral nerves. Annals of Neurology 1995; 38: 714–722.
71. Alessi G, De Reuck J, De Bleecker J, Vancayzeele S. Successful immunoglobulin treatment în a patient with neuromyotonia. Clinical Neurology and Neurosurgery 2000; 102: 173–175.
72. Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, et al. Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin în a patient with Isaacs_ syndrome. Journal of Neurology, Neurosurgergy, and Psychiatry 1994; 57: 840–842.
73. van den Berg JS, van Engelen BG, Boerman RH, de Baets MH. Acquired neuromyotonia: superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin. Journal of Neurology 1999; 246: 623–625.
74. Nakatsuji Y, Kaido M, Sugai F, et al. Isaacs_ syndrome successfully treated by immunoadsorption plasmapheresis. Acta Neurologica Scandinavica 2000; 102: 271–273.

Ghidul EFNS de diagnostic şi tratament al metastazelor cerebrale: raportul Grupului de Lucru al EFNS

R. Soffietti[a], P. Cornu[b], J.Y. Delattre[c], R. Grant[d], F. Graus[e], W. Grisold[f], J. Heimans[g], J. Hildebrand[h], P. Hoskin[i], M. Kalljo[j], P. Krauseneck[k], C. Marosi[l], T. Siegal[m] and C. Vecht[n]

[a]Department of Neurology and Oncology, San Giovanni Battista Hospital and University, Torino, Italy; [b]Department of Neurosurgery, Pitie-Salpetriere and University, Paris; [c]Department of Neurology, Pitie-Salpetriere, Paris, France; [d]Department of Neurology, Western General Hospital and University, Edinburgh, UK; [e]Service of Neurology, Hospital Clinic, Villaroel, Barcelona Spain; [f]Department of Neurology, Kaiser-Franz-Josef Spital, Vienna, Austria; [g]Department of Neurology, Academisch Ziekenhuis V.U., Amsterdam, The Netherlands; [h]Consultant Neurologist, Brussels, Belgium; [i]Department of Radiotherapy, Mount Vernon Hospital and University, Northwood, Middlesex, UK; [j]Department of Neurology, University Hospital, Helsinki, Finland; kNeurologische Clinic, Bamberg, Germany; [l]Division Oncology, Vienna General Hospital and University, Vienna, Austria; [m]Neuro-Oncology Clinic, Hadassah Hebrew University, Jerusalem, Israel; and [n]Department of Neurology, Med Center Haaglanden, The Hague, The Netherlands

Cuvinte cheie: metastaze cerebrale, diagnostic, ghiduri bazate pe dovezi, tratament.

Obiectivul Grupului de Lucru a fost de a elabora ghiduri bazate pe dovezi şi de a identifica eventualele controverse în tratarea pacienților cu metastaze cerebrale. Datele ştiințifice au fost adunate prin consultarea Librăriei Cochrane, a bazelor de date bibliografice, a articolelor de sinteza şi a ghidurilor precedente elaborate de diverse societăți şi organizații ştiințifice. Atunci când tumora primară este necunoscută sau când imagistica cerebrală prin CT (computer tomografie)/IRM (imagistica prin rezonanta magnetica) arată aspect atipic, sunt necesare biopsia şi examenul histopatologic. Dexametazona este corticosteroidul de elecție la pacientul cu metastaze cerebrale. Anticonvulsivantele nu trebuie prescrise profilactic. Tratamentul chirurgical se ia în considerare atunci când pacienții au până la trei metastaze cerebrale, prelungind supravieţuirea atunci cand boala sistemica este absentă sau controlată iar statusul functional al pacientului este inalt. Radiochirurgia stereotaxică se poate efectua atunci când metastazele au un diametru maxim de 3-3,5 cm. Rolul radioterapiei cerebrale globale după chirurgie sau radio-chirurgie este în dezbatere: în cazul în care cancerul sistemic este controlat/absent şi Scorul de Performanta Karnofsky este mai mare sau egal cu 70, radioterapia cerebrală globala se poate fie temporiza, fie efectua precoce, cu fracționare convențională pentru evitarea neurotoxicitatii tardive. Radioterapia cerebrală globala că terapie unica reprezintă tratamentul de elecție al pacienților cu o singura metastază cerebrală sau al celor cu metastaze cerebrale multiple care nu pot fi abordate chirurgical sau radiochirurgical. Chimioterapia poate fi tratamentul inițial al pacienților cu metastaze cerebrale secundare unor tumori chimiosensibile.

INTRODUCERE

Metastazele cerebrale reprezintă o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate a pacienților cu cancer. Metastazele cerebrale sunt mai frecvente decât tumorile cerebrale primare. Incidența lor a crescut în timp că urmare a creşterii supravieţuirii

globale în multe tipuri de cancer şi a detecţiei crescute, datorate folosirii imagisticii prin rezonanţă magnetică (IRM). Metastazele cerebrale apar la 20-40% dintre pacienţii cu cancer, fiind simptomatice intravitam în aproximativ 60-75% dintre cazuri. La adult, tumorile primare cu potenţialul cel mai ridicat de a da metastaze cerebrale sunt localizate, în ordine descrescatoare, în plămân (minim 50%), săn (15-25%), piele (melanomul) (5-20%), colon-rect şi rinichi, dar în principiu orice tumoră malignă poate să dea metastaze cerebrale. Localizarea primară este necunoscută în până la 15% dintre pacienţi. Metastazele cerebrale sunt diagnosticate mai frecvent la pacienţii cu tumori maligne cunoscute (prezentare metacronă). Mai rar (în până la 30% dintre cazuri), metastazele cerebrale sunt descoperite fie la momentul diagnosticului tumorii primare (prezentare sincronă), fie înaintea descoperirii acesteia (prezentare precoce). Cei mai importanţi factori de prognostic favorabil sunt statusul funcţional crescut (fig. 1), prezenţa metastazei cerebrale unice, absenţa metastazelor sistemice, tumora primară controlată şi vârsta sub 60-65 ani [1,2]. Pe baza acestor factori, Grupul de Radioterapie Oncologica (S.U.A.) a identificat diferite subgrupuri de pacienţi cu prognostice diferite Recursive Partitioning Analysis-RPA clasele I, II şi III] [1]. Funcţiile neurocognitive reprezintă de asemenea un factor de prognostic important [3,4]. Prognosticul este similar atât pentru pacienţii cu tumoră primară cunoscută cât şi pentru cei cu tumora necunoscuta [5].

STRATEGIA DE CĂUTARE

Pentru documentare s-au folosit următoarele baze de date: Librăria Cochrane actualizată la momentul căutării; Medline-Ovid (din ianuarie 1966 până la data căutării); Medline-ProQuest; Medline-EIFL; Embase-Ovid (din ianuarie 1990 până la data căutării); CancerNet; Science Citation Index (ISI). S-au folosit cuvinte cheie specifice şi sensibile şi combinaţii ale acestora, ca şi publicaţiile în oricare dintre limbile ţărilor reprezentate în Grupul de Lucru. Au mai fost utilizate ghidurile societăţilor ştiinţifice naţionale şi ale societăţilor şi grupurilor de lucru europene multidisciplinare de neuro-oncologie (din Italia, Franţa, Olanda, Belgia, Germania şi Marea Britanie). În plus s-au trimis chestionare (prin e-mail) cu privire la atitudinile membrilor Grupului de Lucru asupra mai multor chestiuni critice, pentru a reflecta atât diferenţele în situaţiile naţionale (10 ţări) cât şi diferitele specializări ale membrilor (11 neurologi, un neurochirurg, un radioterapeut oncolog şi un oncolog medical).

METODA DE ATINGERE A CONSENSULUI

Datele ştiinţifice colectate din literatură au fost evaluate şi clasificate conform Ghidurilor EFNS [6], iar recomandările au fost date conform aceluiaşi document. Atunci când nu au existat suficiente dovezi pentru a elabora recomandări de grad A-C, s-a dat o recomandare de „Bună Practică Medicală", cu condiţia că toţi membrii grupului de lucru să fie de acord cu ea. În orice stadiu al analizei rezultatelor şi al elaborării recomandărilor, diferenţele de opinie au fost rezolvate prin discutare; dacă ele au persistat, au fost consemnate ca atare în text.

REZULTATE

Diagnostic

Cele mai frecvente simptome de prezentare sunt cefaleea (40-50%), deficitele neurologice focale (30-40%%) şi crizele epileptice (15-20%). O mică parte din pacienţi au un debut acut al simptomelor asemănător unui AVC, cel mai adesea legat de o hemoragie intratumorală (melanom, coriocarcinom şi carcinom renal). Pacienţii cu metastaze cerebrale multiple şi/sau hipertensiune intracraniană pot prezenta alterarea stării mentale sau o tulburare cognitivă asemănătoare celor dintr-o encefalopatie metabolică. IRM cu substanţă de contrast este mai sensibilă decât CT cu contrast (inclusiv cea cu administrare de contrast în doză dublă şi examinare întârziată) şi decât IRM nativ în detectarea metastazelor cerebrale, mai ales a celor localizate în fosa posterioară sau de dimensiuni foarte mici [7] (recomandare de Clasa a II-a). Dozele duble sau triple de substanţă de contrast pe baza de gadolinium sunt mai bune decât doza unică, însă creşterea dozelor poate duce la creşterea numărului de rezultate fals-pozitive [8] (recomandare de clasa a III-a).

La examenul CT sau IRM, metastazele cerebrale nu au trăsături patognomonice care să le diferenţieze de tumorile cerebrale primare (mai frecvent glioame maligne şi limfoame) sau de alte suferinţe non-neoplazice (abcese, infecţii, boli demielinizante şi leziuni vasculare). Localizarea periferică, forma

rotundă, captarea inelară cu edem perilezional important şi leziunile multiple sunt toate sugestive pentru boala metastatică; aceste caracteristici sunt utile dar nu şi diagnostice, chiar şi pentru pacienţii cu un istoric pozitiv de cancer. Examenul IRM de difuzie poate fi util pentru diagnosticul diferenţial al leziunilor cerebrale cu captare inelară (aspect de restricţie de difuzie în abcese comparativ cu aspect fără restricţie de difuzie în glioblastoame chistice sau necrotice sau în metastaze cerebrale), însă aceste trăsături sunt nespecifice [9,10] (recomandare de clasa a III-a). Pentru pacienţii cu metastaze cerebrale confirmate histopatologic sau suspectate imagistic şi cu istoric negativ pentru cancer, CT toracic este mai sensibil decât radiografia pulmonară simplă în detectarea unei tumori pulmonare sincrone (mai frecvent un cancer non-celule mici) (recomandare de clasa a III-a). CT abdominal identifică ocazional un cancer nesuspicionat. Investigaţiile ulterioare sunt aproape întotdeauna lipsite de rezultate, în absenţa unui istoric pozitiv al pacientului sau a semnelor sugestive pentru localizarea primară a bolii la examenul fizic [11] (recomandare de clasa a III-a). Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) a întregului corp este o metodă sensibilă pentru detectarea unei tumori primare „probabile", prin vizualizarea unor focare de captare anormală, cel mai adesea în plămân [12] (recomandare de clasa a III-a), dar specificitatea în diferenţierea unei leziuni tumorale maligne de una benignă sau de o leziune inflamatorie este relativ mică.

Tratamentul suportiv

Majoritatea neurologilor folosesc dexametazona pentru controlul edemului cerebral, în mare parte datorită efectului sau mineralocorticoid minim şi a timpului de înjumătăţire lung. Dozele iniţiale sunt în general de 4-8 mg pe zi [13] (recomandare de clasa a II-a). Până la 75% dintre pacienţii cu metastaze cerebrale prezintă o ameliorare neurologică marcată în primele 24-72 de ore de la iniţierea tratamentului cu dexametazonă. Orice alt corticosteroid este eficient dacă se administrează în doze echipotente. Efectele secundare ale administrării cronice de dexametazonă, inclusiv miopatia, sunt frecvente şi contribuie la invaliditate. Când este folosită că singura formă de tratament, dexametazona produce o remisiune a simptomelor de aproximativ o lună şi creşte uşor supravieţuirea mediană la 4 la 6 săptămâni, comparativ cu pacienţii care nu primesc nici un tratament [14].

Nevoia de tratament anticonvulsivant este certă pentru pacienţii care au avut deja o criză convulsivă până la momentul diagnosticului tumorii lor cerebrale. Deşi mulţi clinicieni prescriu de rutină tratament anticonvulsivant profilactic pacienţilor cu metastaze cerebrale, dovezile (de clasa I) nu susţin această practică. Subcomitetul pentru Standarde de Calitate al Academiei Americane de Neurologie (AAN) a emis un raport cu privire la profilaxia anticonvulsivantă la pacienţii cu tumori cerebrale nou diagnosticate, inclusiv metastaze cerebrale [15]. Capacitatea profilaxiei cu anticonvulsivante (fenitoin, fenobarbital, acid valproic) de a preveni o prima criză a fost investigată în 12 studii, fie studii randomizate controlate, fie studii de cohortă, însă nici unul nu a demonstrat eficacitatea acestei terapii. Pacienţii cu tumori cerebrale au avut extrem de frecvent nivele subterapeutice de anticonvulsivante, iar severitatea efetelor adverse a fost mai mare (20-40%) prin comparaţie cu populaţia generală care primeşte antiepileptice, probabil datorita interacţiunilor medicamentoase (recomandare de clasa a II-a). Fenitoinul, carmabazepina şi fenobarbitalul stimulează sistemul citocromului P 450 şi astfel accelereaza metabolismul corticosteroizilor şi al chimioterapeuticelor de tip nitrozouree, paclitaxel, ciclofosfamidă, topotecan, irinotecan, tiothepa, adriamicină şi metotrexat, reducandu-le astfel eficienta. Rolul profilaxiei anticonvulsivante rămâne să fie investigat specific pe subgrupuri de pacienţi cu risc crescut de a dezvolta crize epileptice, cum ar fi cei cu melanom metastatic, leziuni hemoragice şi metastaze multiple. Pentru pacienţii care au suferit o intervenţie neurochirurgicală, eficacitatea profilaxiei nu a fost demonstrată [16] (recomandare de clasa a II-a); AAN recoamandă retragerea tratamentului antiepileptic la o săptămână de la intervenţia chirurgicală. Eficacitatea noilor antiepileptice (levetiracetam, topiramat, gabapentin, oxcarbazepin şi lamotrigin) în controlul crizelor epileptice nu a fost investigată extensiv.

Tratamentul anticoagulant este terapia standard recomandată pacienţilor cu tromboembolism venos acut şi cancer. În terapia iniţială, heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) sunt la fel de eficiente şi de sigure că şi heparina nefracţionată administrată intravenos [17] (recomandare de clasa

I). HGMM sunt mai eficiente decât tratamentul anticoagulant oral (warfarin) în prevenția recurentei tromboembolismului venos la pacienții cu cancer [18] (recomandare de clasa I). Durata tratamentului anticoagulant nu a fost specific investigată la pacienții cu cancer. Tratamentul profilactic, fie cu heparina nefracționată, fie cu HGMM, reduce riscul de tromboembolism venos al pacienților cu cancer supuși unor intervenții chirurgicale majore (recomandare de clasa a II-a).

TRATAMENTUL METASTAZEI CEREBRALE UNICE

Tratamentul chirurgical

Rezecția chirurgicală urmată de Radioterapie cerebrală Globala (RCG) a fost comparată cu tratamentul doar prin RCG în 3 studii clinice randomizate [19-21]. Primele două studii au arătat un beneficiu în supraviețuirea pacienților care au primit tratamentul combinat (supraviețuire mediana de 9-10 luni vs. 3-6 luni). În studiul Patchell, pacienții tratați chirurgical au prezentat o rată mai mica de recidive locale (20% vs. 52 %) şi un timp mai lung de independență funcțională. Cel de al treilea studiu, care a inclus mai multi pacienți cu boala sistemică activă şi cu indice Karnofsky scăzut, nu a arătat nici un beneficiu prin adăugarea tratamentului chirurgical. Astfel, există dovezi de clasa I că beneficiul în termeni de supraviețuire al rezecției chirurgicale a metastazei cerebrale este limitat la subgrupul de pacienți cu boală sistemică ce e controlată şi cu indice funcțional Karnofsky bun. Rezecția chirurgicală permite majorității pacienților o ameliorare imediată a simptomatologiei de hipertensiune intracraniană, o diminuare a deficitelor neurologice focale şi a crizelor, că şi posibilitatea reducerii rapide a dozelor de corticosteroid. Sistemele contemporane de ghidaj imagistic, că IRM-ul funcțional preoperator şi neuronavigația şi mapping-ul cortical intraoperatorii, permit rezecția totală macroscopic a metastazelor cerebrale cu o morbiditate mai mică [22] (recomandare de clasa a IV-a). Rezecția combinată a unei metastaze cerebrale unice şi a carcinomului pulmonar sincron non-celule mici (în stadiile I şi II) se face din ce în ce mai frecvent, permițând o supraviețuire mediană de cel puțin 12 luni şi o supraviețuire la 5 ani a 10-30% dintre pacienți [23] (recomandare de clasa a III-a). La pacienți selecționați cu recidivă locală a metastazei cerebrale unice şi status funcțional bun, reintervenția chirurgicală permite o ameliorare a simptomelor neurologice şi o prelungire a supraviețuirii [22] (recomandare de clasa a III-a).

Radiochirurgia stereotaxică

Radiochirurgia stereotaxică (RS) permite livrarea unei doze unice şi mari de radiație asupra unei ținte de 3-3,5 cm diametru maxim, prin folosirea ''gamma-knife'' (surse de cobalt multiple) sau a acceleratorului linear (Linac) printr-un dispozitiv de stereotaxie. Reducerea rapidă a dozei de RS minimalizează riscul de lezare a țesutului nervos normal înconjurător. Pacienții nou diagnosticați cu metastaze cerebrale beneficiază, prin această metodă, de o scădere a simptomatologiei, de controlul tumorii locale (definit că micşorare sau lipsă de creştere) la 1 an de aproximativ 80-90% şi de o supraviețuire mediană de 6-12 luni [24,25] (recomandare de clasa a II-a). Metastazele tumorilor radiorezistente, cum ar fi melanomul, carcinomul renal şi cancerul de colon, răspund la RS la fel de bine că şi metastazele tumorilor radiosensibile. Radiochirurgia permite tratamentul metastazelor cerebrale cu aproape orice localizare. Tipul de procedură radiochirurgicală, gamma-knife sau Linac, nu are impact asupra rezultatelor [26]. Un studiu randomizat a arătat că RS combinată cu RCG (potențare radiochirurgicală) este superioară RCG singure în privința supraviețuirii [27] (recomandare de clasa a II-a). Supraviețuirea după radiochirurgie este comparabilă cu cea obținută după chirurgia clasică [24, 25] (recomandare de clasa a II-a). RS este mai puțin invazivă decât chirurgia clasică şi poate fi realizată în regim ambulator, oferind astfel avantaje suplimentare de cost-eficiență comparativ cu aceasta; pe de altă parte, pacienții cu leziuni mari pot necesita tratament corticosteroid cronic. Radiochirurgia este eficientă pentru pacienții cu metastaze cerebrale recidivate după RCG convențională [28] (recomandare de clasa a II-a). Radioterapia stereotaxică hipofracționată poate fi o alternativă la RS.

Complicațiile acute (precoce) şi cronice (tardive) ale radiochirurgiei metastazelor cerebrale sunt relativ modeste [29]. Reacțiile acute (datorate edemului) apar la 7-10% dintre pacienți, mai frecvent în primele 2 săptămâni de la tratament, şi includ cefalee, greață şi vărsături, înrăutățirea deficitelor neurologice preexistente şi crize

epileptice. Aceste reacţii sunt în general reversibile la tratamentul cu steroizi. Complicaţiile cronice constau în hemoragie şi radionecroză (1-17%), necesitând reintervenţie chirurgicală la până la 4% dintre pacienţi. Progresia tumorală nu poate fi diferenţiată radiologic de creşterea tranzitorie a dimensiunilor leziunii iradiate, cu creşterea edemului cerebral şi a efectului de masă, cu sau fără radionecroză; FdG-PET (PET cu fluorodeoxiglucoza) [30] şi spectroscopia IRM [31] pot furniza informa'ii aditionale.

Necesitatea RCG adjuvante după rezecţia chirurgicală completă sau radiochirurgie rămâne o problemă controversată; ratiunea ei ar fi aceea de a distruge depozitele metastatice microscopice situate la sediul tumoral original sau în locatii intracraniene la distanţă de acesta. Principalele argumente impotriva RCG constau în caracterul consumator de timp al terapiei fractionate, potenţialul neurotoxic pe termen lung şi disponibilitatea tratamentelor eficiente de salvare în cazul recidivei. RCG adjuvantă după rezecţia chirurgicală completă reduce semnificativ recidivele locale şi la distanţă în SNC (18% vs. 70%), fără a modifica supravieţuirea globala sau supravieţuirea cu independentă funcţională [32] (recomandare de clasa I). Subsetul pacienţilor fără dovezi de boala extracraniană a prezentat un beneficiu modest pe supravieţuire prin adăugarea RCG [33]. RCG combinata cu radiochirugia îmbunătăţesc controlul local şi scad riscul aparitiei de noi metastaze cerebrale la distanţă, dar majoritatea studiilor (nerandomizate) sustin ideea că o combinaţie radiochirurgie-RCG nu amelioreaza supravieţuirea globală, cu excepţia pacienţilor fără dovezi de suferinta extracraniana [26] (recomandare de clasa a II-a). RCG poate da reacţii adverse precoce (oboseală, alopecie, disfuncţia trompei lui Eustachio) şi neurotoxicitate tardivă. Supravieţuitorii la distanţă în timp după RCG dezvoltă frecvent anomalii radiologice pe CT sau IRM cerebral, incluzând aici atrofie corticală, ventriculomegalie şi hipersemnalul T2 şi FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) al substanţei albe periventriculare. Până la 11% dintre pacienţi au simptome clinice de tip tulburări de memorie progresive până la demenţă, tulburări de mers de tip frontal şi incontinenţă urinară. Riscul de neurotoxicitate tardivă este mai mare prin folosirea schemelor de radioterapie hipofracţionată (fractiuni >2 Gy) [34].

Tratamentul exclusiv prin RCG

Supravieţuirea mediană după folosirea exclusivă a RCG este de 3 până la 6 luni. Diferitele regimuri de fracţionare a dozelor, variind de la 20 Gy într-o săptămână până la 50 Gy în 4 săptămâni, au dat rezultate comparabile [35,36] (dovada de clasa a II-a). În prima fază a tratamentului pot apărea greaţă, vomă, cefalee, febră şi o agravare tranzitorie a simptomelor neurologice.

Tratamentul metastazelor cerebrale multiple

Supravieţuirea mediană după folosirea exclusivă a RCG este de 2-6 luni, cu o bună ameliorare a simptomelor, incluzând aici cefaleea, deficitele motorii, starile confuzionale şi parezele de nervi cranieni. În general se recomandă cure hipofracţionate de radiaţii, cel mai frecvent 30 Gy în 10 şedinţe sau 20

Tabelul 1. Statusul Funcţional Karnofsky

KPS 100	Normal; fără simptome; nu există dovezi de boală
KPS 90	Poate desfasura o activitate normală; semne sau simptome minime de boală
KPS 80	Poate desfasura o activitate normală cu efort; prezintă unele semne sau simptome de boală
KPS 70	Se poate îngriji singur; nu poate desfăşura o activitate normală sau să îndeplinească o muncă activă
KPS 60	Are nevoie ocazională de ajutor, dar se poate îngriji de majoritatea nevoilor personale
KPS 50	Are nevoie considerabilă de ajutor şi necesita îngrijiri medicale frecvente
KPS 40	Diazbilitate; necesită îngrijire şi asistenta de specialitate
KPS 30	Dizabilitate severă; este indicata spitalizarea, deşi decesul nu este iminent
KPS 20	Foarte bolnav; spitalizarea este necesară; are nevoie de tratament suportiv activ
KPS 10	Muribund; Evoluţie rapidă spre deces
KPS 0	Deces

Gy în 5 şedinţe. Pentru pacienţii cu factori de prognostic nefavorabil se recomandă frecvent doar îngrijire suportivă. Radiochirurgia reprezintă o alternativă a RCG pentru pacienţii cu până la 3 metastaze cerebrale. RCG în combinaţie cu radiochirurgia ameliorează semnificativ independenţă funcţională dar nu şi supravieţuirea pacienţilor cu 2 sau 3 leziuni cerebrale [27] (recomandare de clasa I). Dintre noile substanţe radiosensibilizante utilizate în asociere cu RCG standard, motexafin-gadolinium şi RSR 13 au demonstrat un beneficiu în prelungirea timpului de progresie neurologică/neurocognitivă pentru pacienţii cu metastaze cerebrale secundare cancerului pulmonar şi respectiv pentru aceia aflaţi în clasa II RPA [37,38] (recomandare de clasa a III-a). Când numărul de metastaze cerebrale este limitat (până la 3), leziunile sunt accesibile iar pacienţii sunt relativ tineri şi în bună condiţie neurologică, cu boala sistemică aflata sub control, rezecţia chirurgicală completă da rezultate comparabile cu acelea obţinute în tratamentul metastazei unice [39] (recomandare de clasa a III-a).

Rolul chimioterapiei

Chimiosensibilitatea este factorul critic ce determină răspunsul metastazelor cerebrale la agenţii chimioterapeutici [25]: metastazele cerebrale sunt adesea la fel de responsive că şi tumora primară şi metastazele extracraniene; ratele mai mari de răspuns se înregistrează la pacienţii nou diagnosticati, „naivi" din punct de vedere chimioterapeutic. Rata de răspuns a cancerului cerebral şi sistemic scade odată cu cea de a doua şi cea de a treia cură de chimioterapice. Răspunsul chimioterapeutic al metastazelor cerebrale secundare majorităţii tumorilor chimiosensibile (carcinom pulmonar cu celule mici, tumori cu celule germinative, limfoame) este de acelaşi ordin cu cel observat după radioterapie. Necesitatea penetrării barierei hemato-encefalice este factorul limitant atât pentru micrometastaze cât şi pentru agenţii terapeutici moleculari tintiţi. Combinarea radioterapiei cu chimioterapia poate îmbunătăţi rata de răspuns şi/sau supravieţuirea fără semne de progresie, dar nu şi supravieţuirea globala [40-42] (recomandare de clasa I).

Noi tratamente

Noile terapii ale metastazelor cerebrale, limitate încă la faza de investigare, includ atât abordări locale cât şi sistemice.

O metodă inovativă de iradiere locală post operatorie este Sistemul de Radioterapie Gliasite, ce constă în introducerea unui balon gonflabil, ce se umple cu o soluţie apoasă de Iod-125, în cavitatea de rezecţie la momentul degajării tumorale. Doza livrată poate ajunge până la 60 Gy la 1 cm iar dispozitivul este extras după 3-6 zile de tratament. Un studiu multicentric de fază II finalizat în SUA asupra metastazelor cerebrale unice a arătat la analiza preliminară că procedură este relativ sigură şi că rata de recidivă locală ar putea fi semnificativ redusă [43]. Un alt studiu clinic de chimioterapie locală, ce plasează polimeri biodegradabili impregnaţi cu BCNU în cavitatea de rezecţie tumorală, a fost început recent în SUA.

Au fost dezvoltate noi medicamente citotoxice, cum ar fi temozolomid, fotemustin şi capecitabin, care se află încă în fază de investigare, singure sau în combinaţie, în metastazele cerebrale datorate diferitor tipuri de tumori [25]. Dintre agenţii moleculari tintiţi, au fost raportate rezultate preliminarii încurajatoare ale tratamentului metastazelor cerebrale din cancerul pulmonar non-celule mici cu gefitinib (ZD 1839), un inhibitor oral al tirozin-kinazei asociate receptorului factorului de creştere epidermal [44]. În viitorul apropiat vor apărea şi vor fi supuşi studiilor clinice noi agenţi moleculari, ce vor avea drept ţintă mecanismele de angiogeneză şi/sau proliferare şi/sau invazie şi/sau apoptoză.

RECOMANDĂRI ŞI INDICAŢII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Diagnosticul

Atunci când apar simptome sau semne neurologice la un pacient cunoscut cu cancer sistemic, trebuie suspectată mereu prezenţa metastazelor cerebrale. Se recomandă efectuarea unei anamneze complete şi atente şi a unui examen clinic complet, îndreptate mai ales către prezenţa/activitatea bolii sistemice şi evaluarea starii fizice generale (estimarea statusului funcţional). Toate aceste recomandări reprezintă indicaţii de Bună Practică Medicală.

CT (incluzând administrare de contrast în doză dublă şi examinare întârziată) este inferioară IRM, dar suficientă atunci când arată metastaze cerebrale multiple. IRM cu substanţă de contrast este indicată atunci când:

a. Se iau în considerare chirurgia sau radiochirurgia pentru una sau două metastaze descoperite la

examenul CT cu contrast, la pacienți cu Status Functional Karnofsky ≥70;

b. CT cu substanță de contrast este negativă dar anamneza este puternic sugestivă pentru prezența de metastaze cerebrale la un pacient cu boala malignă diagnosticată, și
c. CT nu este concludentă în excluderea leziunilor non-neoplazice (abcese, infecții, boli demielinizante și leziuni vasculare).

Toate aceste recomandări sunt de nivel B. IRM cu secvență de difuzie este utilă în diagnosticul leziunilor cu captare inelară (recomandare de nivel C). EEG este indicat pacienților care prezintă crize ce nu pot fi etichetate că și crize epileptice (indicație de Bună Practică Medicală) (tabelul 1).

Diagnosticul tisular (obținut prin chirurgie stereotaxică sau deschisă) este indicat atunci când:

i. Tumora primară este necunoscută;
ii. Cancerul sistemic este bine controlat și pacientul este un supraviețuitor de lungă durată;
iii. Leziunile de la examenul IRM nu au aspect tipic de metastaze cerebrale;
iv. Există suspiciunea clinică de abces cerebral (febră, sindrom meningeal)

Aceste recomandări sunt de nivel B.

Pentru pacienții cu tumoră primară necunoscută, CT toracica/abdominală și mamografia sunt recomandate de aproape toți membrii Grupului de Lucru, dar evaluarea extensivă ulterioară nu este indicată în absența simptomelor specifice sau a indicațiilor date de biopsia cerebrală (indicație de Bună Practică Medicală). FDG-PET poate fi utilă în detectarea tumorii primare (indicație de Bună Practică Medicală). Examenele histopatologice ale metastazei cerebrale pot furniza informații valoroase, indicând un organ probabil de origine a metastazei și ghidând planul de diagnostic țintit, ulterior: impregnarea imunohistochimică pentru detecția antigenelor cu specificitate tisulară/de organ/tumorală este utilă în aceasta privință (indicație de Bună Practică Medicală). Citologia lichidului cefalorahidian este necesară atunci când se suspectează coexistența unei meningite carcinomatoase (indicație de Bună Practică Medicală).

Tratamentul suportiv

Dexametazona este corticosteroidul de elecție și administrarea ei de două ori pe zi este suficientă (indicație de Bună Practică Medicală). În majoritatea cazurilor, dozele inițiale nu trebuie să depășească 4-8 mg pe zi, dar pacienții cu simptomatologie severă, incluzând aici alterarea stării de conștiență sau alte semne de hipertensiune intracraniană, pot beneficia de doze de 16 mg pe zi sau chiar mai mult (recomandare de nivel B). Încercarea de reducere a dozei trebuie făcută în prima săptămână de la inițierea tratamentului; dacă este posibil, steroizii trebuie eliminati în primele 2 săptamâni de la debutul tratamentului. Dacă intreruperea completă nu este posibilă, trebuie păstrată cea mai mică doză posibilă. Pacienții asimptomatici nu necesită administrare de corticosteroizi. Steroizii pot reduce efectele secundare acute ale radioterapiei. Toat acestea sunt recomandări de Bună Practică Medicală.

Anticonvulsivantele nu trebuie prescrise profilactic (recomandare de nivel A). Pentru pacienții care prezintă crize epileptice și care necesită tratament concomitent cu chimioterapeutice, trebuie evitate antiepilepticele inductoare enzimatic (recomandare de nivel B).

Pentru pacienții cu tromboembolism venos, HGMM sunt eficiente și bine tolerate, atât pentru tratamentul inițial cât și pentru profilaxia secundară (recomandare de nivel A). Tratamentul anticoagulant este recomandat pe o durată de 3 până la 6 luni (indicație de Bună Practică Medicală). Se recomandă totodată profilaxia pentru pacienții programați pentru intervenție chirurgicală (recomandare de nivel B).

Tratamentul metastazei cerebrale unice

Rezecția chirurgicală trebuie luată în considerare la pacienții cu metastază cerebrală unică cu localizare accesibilă, mai ales atunci când are dimensiuni mari, efect de masă important și este prezență hidrocefalie obstructivă (indicație de Bună Practică Medicală). Chirurgia se recomandă atunci când boala sistemica este controlată/absentă și când Scorul Functional Karnofsky este ≥ 70 (recomandare de nivel A). Atunci când rezecția combinată a metastazei cerebrale solitare și a unui carcinom pulmonar non-celule mici (stadiul I și II) este posibilă, tratamentul chirurgical al metastazei cerebrale trebuie efectuat primul, cu o întârziere maximă între cele două intervenții chirurgicale de maximum 3 săptămâni (indicație de Bună Practică Medicală). Pacienții cu boală sistemică diseminată dar controlabilă (de exemplu metastaze osoase datorate unui cancer

mamar) sau cu tumoră primară radiorezistentă (melanom, carcinom renal, cancer de colon) pot beneficia de chirurgie(indicație de Bună Practică Medicală). Chirurgia recidivei este utilă pentru pacienți selecționați (recomandare de nivel C).

Radiochirurgia stereotaxică (RS) se ia în considerare pentru pacienții cu metastaze cu diametru ≤ 3-3,5 cm şi/sau localizate în arii corticale manifeste clinic, în ganglionii bazali, în trunchiul cerebral sau pentru cei cu alte comorbidități ce impiedică tratamentul chirurgical (recomandare de nivel B). Gamma-knife sau acceleratorul linear (Linac) au eficiență egala (recomandare de nivel B). RS poate fi eficientă în tratamentul recidivelor după o radioterapie inițială (recomandare de nivel B).

Rolul RCG adjuvante după chirurgie sau radiochirurgie rămâne a fi clarificat. În cazul în care pacientul are boală sistemică controlată/absentă şi Scor Functional Karnofsky ≥ 70, se poate fie temporiza inițial RCG, cu conditia unei supravegheri prin examene IRM frecvențe (la fiecare 3-4 luni), fie se poate administra RCG fracționată, cu doze de 1,8-2 Gy până la o doză totală de 40-55 Gy pentru a evita neurotoxicitatea tardivă (indicație de Bună Practică Medicală).

RCG că tratament unic este terapia de elecție pentru pacienții cu boala sistemică activă şi/sau status funcțional scăzut; trebuie folosite regimuri hipofracționate, cum ar fi 30 Gy în 10 şedințe sau 20 Gy în 5 şedințe (recomandare de nivel B). Pentru pacienții vârstnici cu status funcțional slab, RCG poate să nu se mai efectueze şi să se instituie numai tratament suportiv (indicație de Bună Practică Medicală).

Tratamentul metastazelor cerebrale multiple

Pentru pacienții cu până la 3 metastaze cerebrale, status funcțional bun (Karnofsky ≥70) şi boală sistemică controlată, RS reprezintă o alternativă la RCG (recomandare de nivel B), în timp ce rezecția chirurgicală este o opțiune atunci când leziunile sunt localizate accesibil (recomandare de nivel C). Pentru pacienții cu mai mult de 3 metastaze cerebrale, RCG cu regimuri hipofracționate reprezinta tratamentul de elecție (recomandare de nivel B). Pentru pacienții imobilizați la pat se ia în considerare oprirea radioterapiei active şi restrangerea terapiei la îngrijiri suportive (indicație de Bună Practică Medicală).

Chimioterapia

Chimioterapia poate fi tratamentul inițial pentru pacienții cu metastaze cerebrale secundare unor tumori chimiosensibile, cum ar fi carcinomul pulmonar cu celule mici, limfoamele, tumorile cu celule germinative şi cancerul mamar, în special la pacienții chimio-naivi sau dacă o schema eficientă de chimioterapie a tumorii primare este încă disponibilă (indicație de Bună Practică Medicală). Radioterapia, cu sau fără chimioterapie, rămâne tratamentul de elecție al pacienților ce necesită paliația simptomelor neurologice (indicație de Bună Practică Medicală).

Ghidurile vor fi revizuite şi adăugite cel puțin la fiecare 2 ani.

CONFLICTE DE INTERESE

Nici un membru al Grupului de Lucru, inclusiv preşedintele acestuia, nu au raportat conflicte de interese.

BIBLIOGRAFIE

1. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioninganalysis (RPA) of prognostic factors în three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain-metastases trials. International Journal of RadiationOncology, Biology, Physics 1997; 37: 745–751.
2. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, et al. Identificationof prognostic factors în patients with brain metastases:a review of 1292 patients. International Journal ofRadiation Oncology, Biology, Physics 1999; 43: 795–803.
3. Murray KJ, Scott C, Zachariah B et al. Importance of theMini-Mental Status Examination în the treatment of patientswith brain metastases: a report from the RadiationTherapy Oncology Group protocol. International Journalof Radiation Oncology, Biology, Physics 2000; 48: 59–64.
4. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A. Neurocognitive functionand progression în patients with brain metastases treatedwith whole brain radiation and motexafin gadolinium:results of a randomized phase III trial. Journal of ClinicalOncology 2004; 22: 157–165.
5. Ruda` R, Borgognone M, Benech F, et al. Brain metastasesfrom unknown primary tu-

mor. Journal of Neurology2001; 248: 394–398.
6. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for thepreparation of neurological management guidelines byEFNS scientific task forces – revised recommendations2004. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
7. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracyof MRI compared to CT în patients with brainmetastases. Journal of Neuro-Oncology 1999; 44: 275–281.
8. Sze G, Johnson C, Kawamura Y, et al. Comparison ofsingle- and triple-dose contrast material în the MRscreening of brain metastases. American Journal of Neuroradiology1998; 19: 821–828.
9. Desprechins B, Stadnik T, Koerts G, et al. Use of diffusion-weighted MR imaging în the differential diagnosisbetween intracerebral necrotic tumors and cerebralabscesses. American Journal of Neuroradiology 1999; 20:1252–1257.
10. Hartmann M, Jansen O, Heiland S, et al. Restricted diffusion-within ring enhancement is not pathognomonic forbrain abscess. American Journal of Neuroradiology 2001;22: 1738–1742.
11. Van de Pol M, van Aalst VC, Wilmink JT et al. Brainmetastases from an unknown primary tumor: whichdiagnostic procedures are indicated? Journal of Neurology,Neurosurgery and Psychiatry 1996; 61: 321–323.
12. Klee B, Law I, Hoigaard L, Kosteljanetz M. Detection ofunknown primary tumours în patients with cerebral metastases using whole-body 18F fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. European Journal of Neurology 2002; 9: 657–662.
13. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Dose-effectrelationship of dexamethasone on Karnofsky performancein metastatic brain tumors: a randomized study ofdoses of 4, 8, and 16 mg per day. Neurology 1994; 44: 675–680.
14. Cairncross JG, Posner JB. The management of brainmetastases. In: Walker MD, ed. Oncology of the NervousSystem. Boston, MA: Martinus Nijhoff, 1983: 342–377.
15. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis în patients with newlydiagnosed brain tumors. Report of the Quality StandardsSubcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 54: 1886–1893.
16. Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, et al. Effectivenessof antiepileptic prophylaxis used with supratentorialcraniotomies: a meta-analysis. Seizure 1996; 5: 291–298.
17. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Lowmolecular-weight heparins compared with unfractionatedheparin for treatment of acute deep venous thrombosis. Ameta-analysis of randomized, controlled trials. Annals ofInternal Medicine 1999; 130: 800–809.
18. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecularweightheparin versus coumarin for the prevention ofrecurrent venous thromboembolism în cancer. New EnglandJournal of Medicine 2003; 349: 146–153.
19. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomizedtrial of surgery în the treatment of single metastases to thebrain. New England Journal of Medicine 1990; 322: 494–500.
20. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al.Treatment of single brain metastasis: radiotherapy aloneor combined with neurosurgery? Annals of Neurology1993; 33: 583–590.
21. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomizedtrial to assess the efficacy of surgery în addition toradiotherapy în patients with a single cerebral metastasis.Cancer 1996; 78: 1470–1476.
22. Black PM, Johnson MD. Surgical resection for patientswith solid brain metastases: current status. Journal ofNeuro-Oncology 2004; 69: 119–124.
23. Kelly K, Bunn PA. It is time to reevaluate our approachto the treatment of brain metastases în patients with nonsmallcell lung cancer? Lung Cancer 1998; 20: 85–91.
24. Warnick RE, Darakchiev BJ, Breneman JC. Stereotacticradiosurgery for patients with solid brain metastases:current status. Journal of Neuro-Oncology 2004; 69: 125–137.
25. Soffietti R, Costanza A, Laguzzi E, et al. Radiotherapyand chemotherapy of brain metastases. Journal of Neuro-Oncology 2005; 75: 1–12.
26. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al. A multi-institutionalreview of radiosurgery alone vs. radiosurgery withwhole brain radiotherapy as the initial management ofbrain metastases. International Journal of RadiationOncology, Biology, Physics 2002; 53: 519–526.
27. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brainradiation therapy with or without stereotactic radiosurgeryboost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG randomised trial. Lancet2004; 363: 1665–1672.
28. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical-treatment of recurrent previously irradiated primarybrain

tumors and brain metastases: final report ofRTOG protocol 90–05. International Journal of RadiationOncology, Biology, Physics 2000; 47: 291–298.
29. Gelblum DY, Lee H, Bilsky M, Pinola C, Longford S,Wallner K. Radiographic findings and morbidity în patientstreated with stereotactic radiosurgery. International
30. 680 R. Soffietti et al._ 2006 EFNS European Journal of Neurology 13, 674–681 Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1998; 42:391–395.
31. Chao ST, Suh JH, Raja S, et al. The sensitivity and specificityof FDG PET în distinguishing recurrent braintumor from radionecrosis în patients treated with stereotacticradiosurgery. International Journal of Cancer 2001;96: 191–197.
32. Rock JP, Scarpace L, Hearshen D, et al. Associationsamong magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusioncoefficients, and image-guided histopatology withspecial attention to radiation necrosis. Neurosurgery 2004; 54: 1111–1117.
33. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperativeradiotherapy în the treatment of single brain metastases tothe brain. The Journal of the American Medical Association1998; 280: 1485–1489.
34. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, et al. Radiosurgery alone orin combination with whole-brain radiotherapy for brainmetastases. Journal of Clinical Oncology 1998; 16: 3563–3569.
35. De Angelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induceddementia în patients cured of brain metastases.Neurology 1989; 39: 789–796.
36. Borgelt BB, Gelber RD, Kramer S, et al. The palliation ofbrain metastases: final results of the first two studies bythe Radiation Therapy Oncology Group. InternationalJournal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1980; 6:1–9.
37. Hoskin PJ, Brada M. Radiotherapy for brain metastases.Clinical Oncology 2001; 13: 91–94.
38. Metha M, Rodrigus P, Terhaard C, et al. Survival andneurologic outcomes în a randomized trial of motexafin–gadolinium and whole-brain radiation therapy în brainmetastases. Journal of Clinical Oncology 2003; 21: 2529–2536.
39. Shaw E, Scott C, Suh J et al. RSR 13 plus cranial radiationtherapy în patients with brain metastases: comparisonwith the Radiation Therapy Oncology Grouprecursive partitioning analysis brain metastases database.Journal of Clinical Oncology 2003; 21: 2364–2371.
40. Pollock BE, Brown PD, Foote RL et al. Properly selectedpatients with multiple brain metastases may benefit fromaggressive treatment of their intracranial disease. Journalof Neuro-Oncology 2003; 61: 73–80.
41. Robinet G, Thomas P, Breton JL, et al. Results of a phaseIII study of early versus delayed whole brain radiotherapywith concurrent cisplatin and vinorelbine combination ininoperable brain metastases of non-small cell lung cancer:Groupe Francais de Pneumocancerologie (GFPC) protocol95–1. Annals of Oncology 2001; 12: 59–67.
42. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G et al. Phase 2randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapyin patients with brain metastases. Journal ofClinical Oncology 2002; 20: 3644–3650.
43. Verger E, Gil M, Yaya R et al. Temozolomide and concomitantwhole brain radiotherapy în patients with brainmetastases: a phase 2 trial. International Journal of RadiationOncology, Biology, Physics 2005; 61: 185–191.
44. Rogers LR, Rock JR, Sills A et al. Final results of a phaseII study of resection and gliasite brachytherapy for asingle brain metastasis. Neuro-Oncology 2004; 6: 363.
45. Ceresoli G, Cappuzzo F, Gregorc V et al. Gefitinib inpatients with brain metastases from non-small cell lung cancer: a prospective trial. Annals of Oncology 2004; 15:1042–1047.

Ghidul EFNS pentru diagnosticul şi managementul sindromului post-polio. Raportul comitetului EFNS.

E. Farbu[a], N. E. Gilhus[a], M.P. Barnes[b], K. Borg[c], M. de Visser[d], A. Driessen[e], R. Howard[f], F. Nollet[g], J. Opara[h] and E. Stalberg[i]

[a]Department of Neurology, Haukeland University Hospital, University of Bergen, Bergen, Norway; [b]Academic Unit of Neurological Rehabilitation, Hunters Moor Hospital, Newcastle upon Tyne, UK; [c]Department of Public Health Sciences, Division of Rehabilitation Medicine, Danderyds University Hospital, Karolinska Institutet, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden; [d]Department of Neurology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; [e]Lt. Gen. Van Heutzlaan, Baarn, The Netherlands; [f]Department of Neurology, St Thomas_ Hospital, Lambeth Palace Road, London, UK; [g]Department of Rehabilitation Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; [h]Repty Rehab Centre, ul. Sniadeckio 1, Tarnowskie Gory, Poland; and [i]Department of Clinical Neurophysiology, University Hospital, Uppsala, Sweden

Sindromul post-polio (SPP) este caracterizat de scăderea forţei musculare instalată brusc sau progresiv, atrofie, dureri musculare şi fatigabilitate la câţiva ani după o infecţie acută cu virusul polio. Scopul acestui articol este de a oferi criterii de diagnostic pentru SPP şi de a evalua dovezile existente în ceea ce priveşte manevrele terapeutice. Au fost cercetate bazele de date Medline, EMBASE şi ISI. S-a ajuns la un consens după discuţii prin poşta electronică. Se recomandă că şi criterii de diagnostic, definiţia Halstead pentru SPP ce datează din 1991. Antrenamentul aerobic supravegheat de întreţinere musculară, atât izokinetic cât şi izometric, reprezintă o metodă sigură şi eficientă pentru a preveni declinul pacienţilor cu scădere moderată a forţei musculare (nivel B). Antrenamentul determină, deasemenea, diminuarea oboselii musculare şi durerii şi îmbunătăţirea forţei musculare. Recunoaşterea disfuncţiei respiratorii şi începerea ventilaţiei non-invazive previne sau întârzie declinul funcţiei respiratorii şi necesitatea de ventilaţie invazivă (nivel C). Antrenamentul în grup, cu urmărirea regulată şi educaţia pacientului, sunt utile pentru statusul mental şi bunăstarea pacientului. Scăderea în greutate, ajustarea şi introducerea unor dispozitive de asistenţă mulate pe necesităţile pacientului sunt de luat în considerare (indicii de practică clinică corectă). S-a desfăşurat un număr mic de studii controlate pentru tratamentul potenţial specific al SPP, însă nu a fost raportat nici un efect terapeutic definit pentru agenţii terapeutici evaluaţi (piridostigmina, corticosteroizi, amantadina). Viitoarele studii randomizate ar trebui să se adreseze în principal tratamentului durerii, care este raportată în mod obişnuit de pacienţii cu SPP. Sunt necesare deasemenea studii care evaluează efectele pe termen lung ale antrenamentului muscular.

OBIECTIVE

Scopul este de a defini sindromul post-polio (SPP) şi de a evalua dovezile existente pentru eficacitatea clinică a manevrelor terapeutice şi pe această bază să asigure ghiduri clinice pentru managementul SPP.

ISTORIC

Mulţi pacienţi care anterior au prezentat o infecţie cu virusul polio prezintă la câţiva ani după episodul acut noi episoade de scădere de forţă

musculară, atrofie, fatigabilitate, dureri articulare şi musculare precum şi intoleranță la frig. În anul 1875 a fost descris de către Raymond [1] un caz de atrofie şi scădere musculară instalate la mulți ani după episodul acut, paralitic. Termenul de sindrom postpolio a fost introdus în 1985 de către Halstead pentru a cuprinde toate problemele medicale, ortopedice şi psihologice în legătură posibilă sau indirectă cu dizabilitatea pe termen lung ce apare la mulți ani după episodul acut.

Criteriile pentru SPP sunt următoarele:

1. Istoric confirmat de infecție cu virus polio.
2. Recuperare neurologică şi funcțională parțială sau completă după episodul acut.
3. Perioade de minim 15 ani de stabilitate neurologică şi funcțională.
4. Apariția a două sau mai multe dintre următoarele probleme de sănătate după o perioadă stabilă: fatigabilitate prelungită, dureri musculare şi/sau articulare, agravarea sau instalarea scăderii forței musculare, noi atrofii musculare, inabilitate funcțională şi intoleranță la frig.
5. Nu există alte explicații medicale. [2]

Halstead a revizuit criteriile în 1991 şi a adăugat la acestea că fiind criteriu necesar pentru diagnosticul SPP, cu sau fără alte simptome coexistente, „debutul brusc sau progresiv al unei noi scăderi de forță musculară" [3].

Dalakas a redefinit şi îngustat folosirea termenului de SPP în anul 1995. Acesta a combinat criteriile pentru atrofia musculară post-polio (AMPP), de exemplu atrofia musculară nou instalată la cel puțin 15 ani după infecția acută şi simptomele următoare: fatigabilitate şi toleranța scăzută, deformări scheletale progresive şi dureri articulare [4]. A fost introdus un al treilea termen în 1996 şi anume disfuncția musculară postpolio (DMPP) care respectă criteriile următoare:

1. Istoric de poliomielită paralitică confirmată sau nu; recuperare funcțională completă sau parțială.
2. Dezvoltarea unor noi disfuncții musculare: scăderea forței musculare, atrofie musculară, durere musculară şi fatigabilitate după o perioadă de minim 15 ani de stabilitate musculară.
3. Examen neurologic compatibil cu antecendentele de infecție cu virus polio: leziuni de neuron motor periferic, reflexe osteotendinoase diminuate sau absențe, fără afectare de sensibilitate, modificări compatibile la examinarea electromiografică (EMG) şi/sau imagistică, prin rezonanță magnetică [5].

Simptomele raportate pentru SPP sunt aceleaşi în toate părțile lumii, însă predomină scăderea forței musculare, atrofia, fatigabilitate generalizată, fatigabilitate după efort, dureri musculare, fasciculații, crampe, intoleranță la frig şi dureri articulare [2,6-13]. Se pare că istoricul de poliomielită paralitică creşte mortalitatea pe termen lung [14]. Prevalența SPP a fost raportată că fiind între 15 şi 80% dintre toți pacienții cu infecții anterioare cu virus polio, aceasta depinzând de criteriile aplicate pentru populația studiată [4,6,11,15-18]. În multe studii populaționale au fost folosiți termeni că „instalare tardivă a simptomelor de poliomielită", în loc de se folosi termenul de SPP. Studiile desfăşurate în mediul intraspitalicesc au folosit termenul de SPP însă este discutabil dacă lotul de pacienți aleşi este reprezentativ. Din aceste motive prevalența exactă a SPP este greu de stabilit. În cazul populației europene un studiu olandez a raportat o prevalență de aproximativ 46% a simptomelor cu debut tardiv după o infecție cu virus polio, iar un studiu desfăşurat în Edinburgh a raportat o prevalență mai mare de 60%, în Estonia s-a raportat o prevalență de 52%, în Norvegia 60% şi în Danemarca 63% [6,12,19,90]. În ceea ce priveşte tratamentul simptomatic şi obiectivele clinice, diferența dintre scăderea de forță musculară, neevolutivă după o infecție cu virus polio şi SPP este de obicei nesemnificativa. Însă ar exista un mare beneficiu atât pentru uzul clinic cât şi pentru cercetare dacă s-ar ajunge la un consens în ceea ce priveşte termenul de SPP. Toate cele trei definiții sunt bazate pe principiul excluderii unor alte cauze pentru deteriorarea şi simptomatologia recent instalată. Halstead susținea că este suficientă prezența a două simptome diferite cum ar fi durerea articulară sau intoleranța la frig pentru diagnosticul de SPP, însă mai târziu a redefinit SPP şi a introdus că şi criteriu obligatoriu pentru diagnostic scăderea forței musculare recent apărută.

Dalakas a propus o abordare neuromusculară mult mai țintită în care este esențială prezența atrofiei recente. Marea majoritate a pacienților acuză scădere de forță musculară inainte că aceasta să fie decelabilă la examenul clinic. Aceste constatări pot fi confirmate de evaluarea forței musculare izometrice şi de imagistica prin tomografie computerizată [21,22], (observații nepublicate). Atrofia reprezintă

stadiul terminal al deteriorării neuromusculare şi prin folosirea acesteia că şi criteriu necesar vor fi excluşi pacienţii aflaţi într-un stadiu precoce al afecţiunii. Sugerăm să fie utilizată definiţia lui Halstead din 1991 pentru criteriile SPP folosite în Europa şi de către European Federation of Neurological Society (EFNS), cu menţiunea că trebuie luată în considerare scăderea de forţă musculară recent instalată. Diagnosticul de SPP este un diagnostic de excludere, fără a exista o analiză sau test specific pentru SPP, iar rolul investigaţiilor este de exclude a orice alta cauză capabilă să determine apariţia de noi simptome şi deteriorare clinică [4,23].

ROLUL NEUROFIZIOLOGIEI CLINICE

Neurofiziologia clinică este folosită din 4 motive. În primul rând, pentru a stabili afectarea tipică a neuronului motor periferic (obiectivată electromiografic, cu determinări senzitive şi motorii normale, cu excepţia parametrilor ce reflectă atrofia musculară). În al doilea rând, pentru a exclude alte cauze, aceasta fiind parte a definiţiei SPP şi nu este neobişnuit să găsim pacienţi la care diagnosticul iniţial trebuie revizuit. În al treilea rând, pentru a descoperi tulburări nervoase sau musculare, cum ar fi compresiuni sau radiculopatii. În al patrulea rând, pentru a evidenţia gradul de pierdere a neuronilor motori. Aceasta nu poate fi cuantificat clinic, deoarece pierderea neuronală poate fi mascată de sprouting-ul (înmugurirea) nervos compensator şi de hipertrofia fibrelor musculare [24]. Studiile macro EMG au arătat că pierderea neuronală de până la 50% poate fi compatibilă cu un tablou clinic normal. În studii longitudinale cu macro EMG s-a demonstrat o pierdere neuronală continuă cu viteză exagerată comparativ cu degenerarea normală specifică vârstei. Scăderea de forţă musculară apare atunci când mecanismele compensatorii nu mai sunt suficiente şi când Macro MUP depăşeşte de 20 ori dimensiunea normală [25].

STRATEGIA DE CERCETARE

Au fost cercetate în perioada 1966 – 2004: Medline via Pubmed, EMBASE, ISI şi Cochrane Library. Cuvintele cheie au fost SPP/post-poliomyelitis/PPMA/PPMD/poliomyelitis în combinaţie cu termenii management, therapy, treatments, medicaments, physiotherapy şi intervention. În bazele de date cercetate nu există metaanalize în ceea ce priveşte intervenţiile pentru SPP. Datele au fost clasificate în conformitate cu nivelul ştiintific de evidenţă că şi clase I-IV 26]. Recomandările sunt date conform schemei pentru ghidurile EFNS că nivel A-C. Când au fost disponibile doar evidenţe de clasa IV dar a existat un consens, recomadările sunt făcute că indicaţii de practică clinică corectă [26]. Consensul a fost atins în principal prin corespondenţa prin poşta electronică. Membrii grupului din Olanda, Norvegia, Polonia, Suedia şi Marea Britanie au răspuns la un chestionar despre diagnostic, management şi tratament al pacienţilor cu SPP.

REZULTATE

Registrele naţionale

Nici una dintre ţările reprezentate în comitet nu aveau anterior ghiduri pentru diagnosticul sau tratamentul SPP. Criteriile de diagnostic aplicate au fost cele ale lui Halstead (Suedia), Borg (Olanda), şi Dalakas (Norvegia). Nu există centre naţionale competente în domeniu în nici una dintre ţări. Specialităţile medicale implicate erau în principal medicina fizică şi recuperatorie, neurologie, neurofiziologie clinică, pneumologie şi ortopedie. Neurologii erau implicaţi în diagnostic, iar medicii de recuperare medicală în managementul şi îngrijirea pe termen lung. În Marea Britanie, pacienţii cu SPP erau în principal îngrijiţi de către medicii de familie, cu un contact redus cu asistenţa medicală de nivel secundar.

Intervenţii terapeutice

Inhibitorii de acetilcolinesteraza, steroizii şi amantadină

Efectul piridostigminei în SPP a fost investigat în patru studii accentul fiind pus pe fatigabilitate, forţă musculară şi calitatea vieţii. Două studii pilot, deschise, au indicat un efect pozitiv asupra fatigabilităţii [27, 28], însă acest lucru nu a fost confirmat în două studii dublu orb randomizate în care s-a folosit 180 mg de piridostigmina [29, 30]. Horemans şi colaboratorii au raportat o îmbunătăţire semnificativă a mersului, dar diferenţa în ceea ce priveşte forţa cvadricepsului nu a fost semnificativă după cum au raportat Trojan şi colaboratorii. Aşadar există evidenţe de clasa I că piridostigmina nu este eficientă în managementul fatigabilităţii şi forţei musculare din SPP. Există două studii randomizate placebo cotrolate care investighează efectul dozelor crescute de

prednisolon (80 mg/zi) şi amantadină (200 mg/zi) asupra forței musculare şi fatigabilității [31,32]. În aceste studii au fost incluşi un număr mic de pacienți, 17 şi respectiv 23, şi doar Stein şi colaboratorii au folosit calcule cu putere statistică. Nu a existat efect semnificativ asupra îmbunătățirii forței musculare sau fatigabilității în oricare dintre aceste studii de clasa I.

Antrenamentul muscular

Se pare că folosirea excesivă a musculaturii şi antrenamentul pot agrava simptomele SPP şi pot determina scăderea forței musculare [33]. Marea majoritate a pacienților au fost sfătuiți să evite suprasolicitarea musculară şi antrenamentul intesiv [34,35].

Studii ale morfologiei musculare şi capacității oxidative în muşchiul tibial anterior sugerează o activitate musculară crescută datorită tulburărilor de mers şi a greutății corporale ce trebuie susținută [36,37]. Când a fost urmărit prospectiv, potențialul de acțiune motorie macro EMG (MOP), în muşchiul tibial anterior, s-a descoperit a fi crescut, însă nu au fost modificări în ceea ce priveşte amplitudinea Macro MUP în muşchiul biceps brahial [38]. Acesta indică un proces de denevare-reinervare mai pronunțat în muşchiul tibial, care poate fi datorat utilizării zilnice a acestuia şi a faptului că activitatea musculară este mai mare la nivelul membrelor inferioare. Însă nu există studii prospective care să demonstreze că activitatea musculară crescută sau antrenamentul pot determina pierderea forței musculare comparativ cu lipsa antrenamentului sau activitate musculară minimă. Dimpotrivă, pacienții cu activitate fizică regulată au prezentat mai puține simptome şi un nivel funcțional crescut față de pacienții fizic inactivi [12,39].

Un studiu randomizat a evidențiat îmbunătățirea semnificativă a forței musculare după 12 săptămâni de antrenament de tip izometric al muşchilor mâinii [40]. Studiile nerandomizate cu programe de antrenament cu durată între 6 săptămâni şi 7 luni, implicând atât antrenament izokinetic, izometric şi de anduranță, au demonstrat o creştere semnificativă a forței musculare izokinetice şi izometrice [41-44]. Nu au fost raportate efecte secundare. Există evidențe de clasă II şi III că antrenamentul supravegheat creşte forța musculară la pacienții cu SPP, însă efectele pe termen lung (ani) nu sunt documentate şi ar necesita studii prospective. În cazul pacienților ce nu prezintă boala cardio-vasculară un studiu randomizat raportează îmbunătățirea tonusului cardiovascular după programe de exerciții supravegheate folosind biciclete ergometrice [45] (clasa I). Antrenamentul aerobic al extremităților superioare a avut efecte benefice asupra consumului de oxigen, ventilației pe minut, timpului şi forței exercițiului [46] (clasa II).

Exercițiile de mers aerobic sunt utile la economisirea mişcărilor şi creşterea anduranței fără îmbunătățirea tonusului cardio-vascular [47]. Ernstoff şi colaboratorii au raportat o creştere în performanța de lucru prin reducerea frecvenței cardiace pe parcursul exercițiilor; aşadar, antrenamentul de anduranță pare să îmbunătățească tonusul cardiovascular (clasa IV). Este important să subliniem că majoritatea studiilor bazate pe exercițiul fizic au fost executate sub supraveghere, cu efort submaximal depus, pauze intermitente şi perioade de odihnă între sesiunile de exerciții pentru a preveni apariția efectelor de suprasolicitare. Acesta este un aspect important pentru orice pacient cu SPP. Supravegherea presupune terapeuți specializați care pot sfătui participanții la antrenament în ceea ce priveşte efortul necesar, tehnica, timpul efortului şi perioadele de odihnă. Majoritatea participanților la aceste studii aveau vârsta sub 60 ani. Efectul programelor de exerciții pentru subiecți cu vârsta mai mare de 60 ani este mai puțin documentat. Un studiu randomizat al pacienților cu SPP ce prezentau durere, slăbiciune musculară şi fatigabilitate la nivelul umerilor, a comparat efectul exercițiilor, cu efectul exercițiilor combinate cu modificarea stilului de viață şi cu modicarea stilului de viață [48]. Toate cele trei grupuri au înregistrat îmbunătățiri, însă există o diferență semnificativă la cele două grupuri care au practicat exerciții (clasa II). Obiectivele primare ale acestor studii au fost o combinație de mai multe simptome. Sunt necesare mai multe studii pentru a identifica îmbunătățirea unor anumite simptome înainte de a fi trase concluziile în ceea ce priveşte modificările stilului de viață.

Tratamentul în climat cald şi antrenamentele în apă

Raportările pacienților indică un efect pozitiv al climatului cald şi al antrenamentului în apă în ceea ce priveşte durerea şi fatigabilitatea. Un studiu

randomizat a evidenţiat reducerea semnificativă a durerii, a problemelor legate de sănătate şi a depresiei pentru ambele grupuri după programe de antrenament identice atât în Norvegia cât şi în Tenerife [49]. Nu au existat diferenţe semnificative între testele făcute pentru mers. Ambele grupuri şi-au îmbunătăţit abilitatea la mers, şi-au redus nivelul fatigabilităţii, depresiei, şi problemele legate de starea de sănătate. Însă efectul a avut o durată semnificativ mai lungă în grupul Tenerife (clasa I).

Exerciţiile dinamice în apă, exceptând înnotul, reduc durerea, îmbunătăţesc statusul cardiovascular într-un studiu controlat dar nerandomizat (clasa III) 50].

Un studiu-interviu calitativ (clasa IV) a indicat un efect pozitiv al încrederii în sine după antrenamentul în apă [51].

Suportul respirator

Funcţia respiratorie redusă datorată slăbiciunii muşchilor respiratori şi/sau deformărilor cutiei toracice poate apărea la pacienţii cu antecedente de infecţie polio [52,53]. Pacienţii cu deformări ale cutiei toracice au un risc crescut de hipoventilaţie nocturnă şi tulburări respiratorii în somn [52,54,55]. Prevalenţa disfuncţiei respiratorii este mai mare în cazul pacienţilor trataţi cu respiraţie artificială în faza acută [52]. Dificultatea în respiraţie este o acuză obişnuită la pacienţii cu SPP dar nu este neapărat relaţionată cu disfuncţia respiratorie. Două studii intraspitaliceşti au arătat că funcţia respiratorie a fost normală la majoritatea pacienţilor care au acuzat dificultate în respiraţie, iar decondiţionarea cardiovasculară şi suprapoderalitatea au fost cele mai obişnuite cauze ale acestui simptom [11,56]. Disfuncţia respiratorie poate apărea fără scurtarea respiraţiei şi se poate însoţi de somnolenţă diurnă, cefalee matinală şi fatigabilitate [57]. Nu există studii randomizate care să evalueze efectul suportului respirator. Rapoartele arată că introducerea precoce a antrenamentelor respiratorii noninvazive, cum ar fi ventilaţia intermitentă cu presiune pozitivă (VIPP) sau ventilatoarele bifazice cu presiune pozitivă (BIPAP) cu piesa bucală sau nazală, pot stabiliza situaţia şi preveni complicaţii precum infecţiile respiratorii, declinul funcţiei respiratorii, sau pot amâna necesitatea ventilaţiei invazive (traheostomie) [54,58] şi desemenea îmbunătăţesc capacitatea de exerciţiu [59] (Clasa IV). Dacă este necesar suportul respirator invaziv, pacienţii cu SPP cu traheostomă şi ventilaţie mecanică la domiciliu percep o stare bună de sănătate în ciuda dizabilităţii fizice severe [60] (Clasa III). În cazul pacienţilor care folosesc deja suport respirator intermitent este util antrenamentul musculaturii respiratorii [61] (clasa IV), fiind benefice precauţii generale cum ar fi renunţarea la fumat, mobilizarea secreţiilor şi asistarea tusei.

Simptome bulbare

În cazul pacienţilor cu SPP, slăbiciunea musculaturii bulbare determină disfagie, disfonie, modificări ale vocii [62,65]. Studii de caz arată că logopedia şi antrenamentul musculaturii laringiene sunt utile pentru aceşti pacienţi [65] (clasa IV).

Controlul greutăţii, dispozitive de asistare şi modificarea stilului de viaţă

A fost subliniată importanţa scăderii în greutate, adaptarea la dispozitivele de asistare şi modificarea activitaţii zilnice [35,66,67]. Dovezile ştiinţifice pentru aceste recomandări sunt limitate dar a existat un consens în grupul nostru că pacienţii cu scădere de forţă musculară beneficiază în urma scăderii în greutate, ortezelor, cârjelor şi cărucioarelor mobile, care le facilitează activitatea zilnică (indicaţii de practică clinică corectă). Participarea în programele de antrenament muscular şi antrenamentul de anduranţă duce în multe cazuri la scăderea în greutate, dar nu există nici o dovadă că scăderea în greutate poate ameliora simptomatologia. Pacienţii cu IMC (indice de masă corporală) mai mare de 25, obezi, nu au raportat mai multe simptome decât cei cu greutate normală [11]. Pe de altă parte creşterea recentă în greutate reprezintă un factor predictiv pentru SPP [68]. Tulburările de somn sunt frecvente la pacienţii cu SPP [11], şi pot fi reprezentate de apnee obstructivă în somn, fatigabilitate la trezire şi pe parcursul zilei, cefalee matinală, somnolenţă diurnă, sindromul picioarelor neliniştite şi hipoventilaţie [69,71]. Este universal acceptat faptul că obezitatea este corelată cu apneea obstructivă de somn, iar controlul greutaţii corporale este crucial [72]. A crescut numărul pacienţilor ce necesită suport ventilator la domiciliu datorită hipoventilaţiei indusă de obezitate [73]. Din această perspectivă se consideră necesară scăderea în greutate în cazul pacienţilor cu SPP (clasa IV). Un studiu pilot a

demonstrat că folosirea cârjelor metalice şi a ortezelor din carbon cu greutate mică pot fi utile în îmbunătățirea calității mersului [74]. Analiza biomecanică a modului în care pacientul se deplasează poate determina proiectarea unor orteze optime şi îmbunătățirea functionalității membrelor inferioare (clasa IV) [75]. Perioadele frecvente de odihnă, conservarea energiei şi simplificarea sarcinilor de serviciu sunt utile în cazul pacienților cu fatigabilitate [76].

Acceptatrea disabilităților, mijloace educaționale

Pierderea functionalității, creşterea dizabilității şi handicapului sunt frecvent întâlnite la pacienții cu SPP 6, [11,77]. Acestea au că urmare o alterare a bunăstării pacientului şi stress emoțional. Antrenamentul în grup cu alți pacienți ce suferă de SPP, urmărirea regulată a pacienților în clinici specializate previne declinul status-ului mental şi determină o experiență proprie pozitivă [51,78] (Clasa III). Acceptarea dispozitivelor de asistare, suportul social şi implicarea în activitățile zilnice pot facilita îndeletnicirile zilnice (Clasa III) [79].

RECOMANDĂRI

Nivel A

Au fost finalizate un număr mic de studii controlate în ceea ce priveşte potențialul tratament specific pentru SPP, însă nu a fost raportat nici un beneficiu terapeutic pentru agenții medicamentoşi evaluați (piridostigmina, steroizii şi amantadina).

Nivel B

Antrenamentul muscular supravegheat, atât izokinetic cât şi izometric, reprezintă o cale sigură şi eficientă de prevenire a declinului forței musculare în cazul pacienților cu scădere de forță musculară uşoară-moderată, şi poate reduce fatigabilitatea musculară, scăderea forței musculare şi durerii.

Nu există studii care să evalueze efectul antrenamentului muscular la pacienții cu impotență funcțională severă şi nici efectele pe termen lung ale acestuia nu sunt încă explorate. Trebuie luate măsuri pentru a evita suprasolicitarea musculară precum pauze intermitente, perioade de odihnă între seriile de exerciții fizice precum şi efectuarea unor exerciții submaximale. Antrenamentul în climat cald şi exercițiile acvatice (altele decât înnotul), sunt utile în mod particular.

Nivel C

Recunoaşterea disfuncției respiratorii şi introducerea precoce a suportului ventilator non-invaziv previne sau întârzie declinul funcției respiratorii şi necesitatea suportului ventilator invaziv. Antrenamentul musculaturii respiratorii poate îmbunătăți funcția respiratorie. Antrenamentul în grup, urmărirea regulată a pacienților şi educația acestora sunt utile pentru statusul mental al pacienților şi bunăstarea acestora.

Indicații de practică clinică corectă: scăderea în greutate, ajustarea şi introducerea unor dispozitive de asistare potrivite; pentru toate acestea nu există dovezi ştiintifice semnificative.

NECESITATEA REVIZUIRII GHIDURILOR

Există studii în desfăşurare care evaluează efectul terapiei imunomodulatoare în SPP 80], rezultatele acestora fiind diponibile în următorii 2 ani. Este util că revizuirea acestor ghiduri să se facă în acelaşi interval de timp. Studiile clinice prospective care să evalueze forța musculară şi statusul funcțional pe parcursul evoluției naturale a bolii, sunt binevenite. Sunt necesare, deasemenea, studii care să evalueze efectele antrenamentului muscular asupra pacienților cu scădere de forță musculară severă şi în plus ar fi necesare studii prospective care să evalueze efectele pe termen lung ale antrenamentului muscular. Sunt necesare studii clinice prospective suplimentare care să evalueze mijloacele terapeutice, cu focalizare asupra durerii şi fatigabilității deoarece acestea reprezintă simptome des întâlnite şi foarte incapacitante, iar dovezile privind modalitatea de tratament a acestora sunt limitate.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu au raportat nici un conflict de interese.

BIBLIOGRAFIE

1. Raymond M. Paralysie essentielle de l'enfance, atrophie musculaire consecutive. Comptes Rendus de la Societe´ de la Biologie et de ses Filiales 1875; 27: 158.
2. Halstead LS, Rossi CD. New problems în old polio patients: results of a survey of 539 polio survivors. Orthopedics 1985; 8: 845–850.
3. Halstead LS. Assessment and differential diagnosis for post-polio syndrome. Orthopedics 1991; 14: 1209–1217.
4. Dalakas MC. The post-polio syndrome as an evolved clinical entity. Definition and clinical description. Annals of the New York Academy of Sciences 1995; 753: 68–80.
5. Borg K. Post-polio muscle dysfunction 29th ENMC workshop 14–16 October 1994, Naarden, the Netherlands. Neuromuscular Disorders 1996; 6: 75–80.
6. Ivanyi B, Nollet F, Redekop WK, et al. Late onset polio sequelae: disabilities and handicaps în a population- based cohort of the 1956 poliomyelitis outbreak în the Netherlands. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1999; 80: 687–690.
7. Jubelt B, Agre JC. Characteristics and management of postpolio syndrome. JAMA 2000; 284: 412–414.
8. Chang C-W, Huang S-F. Varied clinical patterns, physical activities, muscle enzymes, electromyographic and histologic findings în patients with post-polio syndrome în Taiwan. Spinal Cord 2001; 39: 526–531.
9. Farbu E, Gilhus NE. Polio as a socioeconomic and health factor. A paired sibling study. Journal of Neurology 2001; 249: 404–409.
10. Farbu E, Gilhus NE. Education, occupation, and perception of health amongst previous polio patients compared to their siblings. European Journal of Neurology 2002; 9: 233–241.
11. Farbu E, Rekand T, Gilhus NE. Post polio syndrome and total health status în a prospective hospital study. European Journal of Neurology 2003; 10: 407–413.
12. Rekand T, Korv J, Farbu E, et al. Lifestyle and late effects after poliomyelitis. A risk factor study of two populations. Acta Neurologica Scandinavica 2004; 109: 120–125.
13. Takemura J, Saeki S, Hachisuka K, Aritome K. Prevalence of post-polio syndrome based on a cross-sectional survey în Kitakyushu, Japan. Journal of Rehabilitation Medicine 2004; 36: 1–3.
14. Nielsen NM, Rostgaard K, Juel K, Askgaard D, Aaby P. Long-term mortality after poliomyelitis. Epidemiology 2003; 14: 355–360.
15. Burger H, Marincek C. The influence of post-polio syndrome on independence and life satisfaction. Disability and Rehabilitation 2000; 22: 318–322.
16. Halstead LS, Rossi CD. Post-polio syndrome: clinical experience with 132 consecutive outpatients. Birth Defects Original Article Series 1987; 23: 13–26.
17. Halstead LS. Post-polio syndrome. Scientific American 1998; 278: 42–47.
18. Ramlow J, Alexander M, LaPorte R, Kaufmann C, Kuller L. Epidemiology of the post-polio syndrome.American Journal of Epidemiology 1992; 136: 769–786.
19. Lonnberg F. Late onset polio sequelae în Denmark –presentation and results of a nation-wide survey of 3 607 polio survivors. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine Supplementum 1993 28: 7–15.
20. Pentland B, Hellawel D, Benjamin J, Prasad R, Ainslie A. Health Bulletin 2000; 58: 267–275.
21. Ivanyi B, Redekop W, De Jongh R, De Visser M. Computed tomographic study of the skeletal musculature of the lower body în 45 postpolio patients. Muscle & Nerve 1998; 21: 540–542.
22. Lygren H, Jones KO, Grenstad T, Dreyer V, Farbu E, Rekand T. Disability, Fatigue, Pain and Muscle Strength in Poliosurvivors. Submitted.
23. Cashman NR, Maselli R, et al. Late denervation în patients with antecedent paralytic poliomyelitis. New England Journal of Medicine 1987; 317: 7–12.
24. Stalberg E, Grimby G. Dynamic electromyography and muscle biopsy changes în a 4-year follow-up: study of patients with a history of polio. Muscle & Nerve 1995; 18: 699–707.
25. Grimby G, Stalberg E, Sandberg A, Sunnerhagen KS. An 8-year longitudinal study of muscle strength, muscle fiber size, and dynamic electromyogram în individuals with late polio. Muscle & Nerve 1998; 21: 1428–1437.
26. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. European Journal of Neurology 2004; 11: 1–6.
27. Trojan DA, Gendron D, Cashman NR. Anticholinesterase-responsive neuromuscular junction transmission defects în post-poliomyelitis fatigue. Journal of Neurological Sciences 1993; 114: 170–177.

28. Trojan DA, Cashman NR. An open trial of pyridostigmine în post-poliomyelitis syndrome. Canadian Journal of Neurological Sciences 1995; 22: 223–227.
29. Trojan DA, Collet J-P, Shapiro S, et al. A mulțicenter, randomized, double-blinded trial of pyridostigmine in postpolio syndrome. Neurology 1999; 53: 1225–1233.
30. Horemans HLD, Nollet F, Beelen A, et al. Pyridostigmine în postpolio syndrome: no decline în fatigue and limited functional improvement. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2003; 74: 1655–1661.
31. Dinsmore S, Dambrosia J, Dalakas MC. A double-blind, placebo-controlled trial of high-dose prednisone for the treatment of post-poliomyelitis syndrome. Annals of the New York Academy of Sciences 1995; 753: 303–313.
32. Stein DP, Dambrosia JM, Dalakas MC. A double-blind, placebo-controlled trial of amantadine for the treatment of fatigue în patients with the post-polio syndrome. Annals of the New York Academy of Sciences 1995; 753: 296–302.
33. Bennett RL, Knowlton GC. Overwork weakness în partially denervated skeletal muscle. Clinical Orthopedics 1958; 15: 22–29.
34. Halstead LS, Gawne AC. NRH proposal for limb classification and exercise prescription. Disability & Rehabilitation 1996; 18: 311–316.
35. March of Dimes. March of Dimes International Conference on Post Polio Syndrome. Identifying Best Practices în Diagnosis and Care. White Plains, NY, USA: March of Dimes, 2000.
36. Borg K, Henriksson J. Prior poliomyelitis-reduced capillary supply and metabolic enzyme content în hypertrophic slow-twitch (type I) muscle fibres. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1991; 54: 236–240.
37. Grimby L, Tollback A, Muller U, Larsson L. Fatigue of chronically overused motor units în prior polio patients. Muscle & Nerve 1996; 19: 728–737.
38. Sandberg A, Stalberg E. Changes în macro electromyography over time în patients with a history of polio: a comparison of 2 muscles. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2004; 85: 1174–1182.
39. Veicsteinas A, Sarchi P, Mattiotti S, Bignotto M, Belleri M. Cardiorespiratory and metabolic adjustments during submaximal and maximal exercise în polio athletes. Medicina Dello Sport 1998; 51: 361–373.
40. Chan KM, Amirjani N, Sumrain M, Clarke A, Strohschein FJ. Randomized controlled trial of strength training in post-polio patients. Muscle & Nerve 2003; 27: 332–338.
41. Einarsson G. Muscle conditioning în late poliomyelitis. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1991; 72: 11–14.
42. Ernstoff B, Wetterqvist H, Kvist H, Grimby G. Endurance training effect on individuals with postpoliomyelitis. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1996; 77: 843–848.
43. Spector SA, Gordon PL, Feuerstein IM, Sivakumar K, Hurley BF, Dalakas MC. Strength gains without muscle injury after strength training în patients with postpolio muscular atrophy. Muscle & Nerve 1996; 19: 1282–1290.
44. Agre JC, Rodriquez AA, Franke TM. Strength, endurance, and work capacity after muscle strengthening exercise în postpolio subjects. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1997; 78: 681–686.
45. Jones DR, Speier J, Canine K, Owen R, Stull A. Cardiorespiratory responses to aerobic training by patients with postpoliomyelitis sequelae. JAMA 1989; 261: 3255–3258.
46. Kriz JL, Jones DR, Speier JL, Canine JK, Owen RR, Serfass RC. Cardiorespiratory responses to upper extremity aerobic training by postpolio subjects. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 1992; 73: 49–54.
47. Dean E, Ross J. Effect of modified aerobic training on movement energetics în polio survivors. Orthopedics 1991; 14: 1243–1246.
48. Klein MG, Whyte J, Esquenazi A, Keenan MA, Costello R. A comparison of the effects of exercise and lifestyle modification on the resolution of overuse symptoms of the shoulder în polio survivors: a preliminary study. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 2002; 83: 708–713.
49. Strumse YAS, Stanghelle JK, Utne L, Ahlvin P, Svendsby EK. Treatment of patients with postpolio syndrome în a warm climate. Disability & Rehabilitation 2003; 25: 77–84.
50. Willen C, Sunnerhagen KS, Grimby G. Dynamic water exercise în individuals with late poliomyelitis. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 2001; 82: 66–72.
51. Willen C, Scherman MH. Group training în a pool causes ripples on the water: Experiences by persons with late effects of polio. Journal of Rehabilitation Medicine 2002; 34: 191–197.
52. Howard RS, Wiles CM, Spencer GT. The late sequelae of poliomyelitis. The Quarterly Journal of Medicine 1988; 66: 219–232.
53. Kidd D, Howard RS, Williams AJ, Heatley FW, Panayiotopoulos CP, Spencer GT. Late functional

deterioration following paralytic poliomyelitis. QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians 1997; 90: 189–196.
54. Bergholtz B, Mollestad SO, Refsum H. Post-polio respiratory failure. New manifestations of a forgotten disease. Tidsskrift for den Norske Laegeforening 1988; 108: 2474–2475.
55. Howard R. Late post-polio functional deterioration. Practical Neurology 2003; 3: 66–77.
56. Stanghelle JK, Festvag L, Aksnes AK. Pulmonary function and symptom-limited exercise stress testing în subjects with late sequelae of poliomyelitis. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine 1993; 25: 125–129.
57. Dean E, Ross J, Road DJ, Courtenay L, Madill KJ. Pulmonary function în individuals with a history of poliomyelitis. Chest 1991; 100: 118–123.
58. Bach JR. Management of postpolio respiratory sequelae. Annals of theNew York Academy of Sciences 1995; 753: 96–102.
59. Vaz Fragoso CA, Kacmarek RM, Systrom DM. Improvement în exercise capacity after nocturnal positive pressure ventilation and tracheostomy în a postpoliomyelitis patient. Chest 1992; 101: 254–257.
60. Markstrom A, Sundell K, Lysdahl M, Andersson G, Schedin U, Klang B. Quality-of-life evaluation of patients with neuromuscular and skeletal diseases treated with noninvasive and invasive home mechanical ventilation. Chest 2002; 122: 1695–1700.
61. Klefbeck B, Lagerstrand L, Mattsson E. Inspiratory muscle training în patients with prior polio who use parttime assisted ventilation. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 2000; 81: 1065–1071.
62. Sonies BC, Dalakas MC. Dysphagia în patients with the post-polio syndrome. New England Journal of Medicine 1991; 324: 1162–1167.
63. Ivanyi B, Phoa SS, de Visser M. Dysphagia în postpolio patients: a videofluorographic follow-up study. Dysphagia 1994; 9: 96–98.
64. Driscoll BP, Gracco C, Coelho C, et al. Laryngeal function în postpolio patients. Laryngoscope 1995; 105: 35–41.
65. Abaza MM, Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Mandel S. Laryngeal manifestations of postpoliomyelitis syndrome. Journal of Voice 2001; 15: 291–294.
66. Halstead LS, Gawne AC, Pham BT. National rehabilitation hospital limb classification for exercise, research, and clinical trials în post-polio patients. Annals of the New York Academy of Sciences 1995; 753: 343–353.
67. Thorsteinsson G. Management of postpolio syndrome. Mayo Clinic Proceedings 1997; 72: 627–638.
68. Trojan DA, Cashman NR, Shapiro S, Tansey CM, Esdaile JM. Predictive factors for post-poliomyelitis syndrome. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 1994; 75: 770–777.
69. Steljes DG, Kryger MH, Kirk BW, Millar TW. Sleep în postpolio syndrome. Chest 1990; 98: 133–140.
70. Van Kralingen KW, Ivanyi B, Van Keimpema ARJ, Venmans BJW, De Visser M, Postmus PE. Sleep complaints în postpolio syndrome. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1996; 77: 609–611.
71. Hsu AA, Staats BA. _Postpolio_ sequelae and sleep-related disordered breathing. Mayo Clinic Proceedings 1998; 73: 216–224.
72. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2003; 32: 869–894.
73. Janssens J-P, Derivaz S, Breitenstein E, et al. Changing patterns în long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study în the Geneva Lake Area. Chest 2003; 123: 67–79.
74. Heim M, Yaacobi E, Azaria M. A pilot study to determine the efficiency of lightweight carbon fibre orthoses în the management of patients suffering from post-poliomyelitis syndrome. Clinical Rehabilitation 1997; 11: 302–305.
75. Perry J, Clark D. Biomechanical abnormalities of postpolio patients and the implications for orthotic management. Neurorehabilitation 1997; 8: 119–138.
76. Packer TL, Martins I, Krefting L, Brouwer B. Activity and post-polio fatigue. Orthopedics 1991; 14: 1223–1226.
77. Nollet F, Beelen A, Prins MH, et al. Disability and functional assessment în former polio patients with and without postpolio syndrome. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1999; 80: 136–143.
78. Stanghelle JK, Festvag LV. Postpolio syndrome: a 5 year follow-up. Spinal Cord 1997; 35: 503–508.
79. Thoren-Jonsson A-L. Coming to terms with the shift în one's capabilities: a study of the adaptive process in persons with poliomyelitis sequelae. Disability & Rehabilitation 2001; 23: 341–351.
80. Gonzalez H, Khademi M, Andersson M, et al. Prior poliomyelitis- Ivlg treatment reduces proinflammatory cytokine production. Journal of Neuroimmunology 2004; 150: 139–144.

Ghid de diagnostic şi tratament în distoniile primare şi sindroamele distonie-plus

O revizuire sistematică a diagnosticului şi tratamentului distoniei primare (idiopatice) şi a sindroamelor distonie-plus: Raportul Grupului de Lucru al EFNS/MDS-ES (2006)

A. Albanese (chairman)[a], M.P. Barnes[b], K.P. Bhatia[c], E. Fernandez-Alvarez[d], G. Filippini[a], T. Gasser[e], J.K. Krauss[f], A. Newton[g], I. Rektor[h], M. Savoiardo[a], J. Valls-Sole[i]

[a]Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy; [b]Hunters Moor Regional Rehabilitation Centre, Newcastle Upon Tyne, UK; [c]Institute of Neurology, University College London, Queen Square, London, UK; [d]Neuropediatric Department, Hospital San Joan de Dieu, Barcelona, Spain; [e]Department of Neurodegenerative Diseases, Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tubingen, Germany; [f]Department of Neurosurgery, Medical University of Hanover, MHH, Hannover, Germany; [g]European Dystonia Federation, Brussels, Belgium; [h]First Department of Neurology, Masaryk University, St. Anne's Teaching Hospital, Brno, Czech Republic; and [i]Neurology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Cuvinte cheie: clasificare, diagnostic, distonie, genetică, tratament.

Scopul acestui ghid este de a sintetiza datele din literatură şi de a elabora recomandări bazate pe dovezi pentru distonia primară şi distonia-plus. Distonia primară şi distonia-plus sunt afecţiuni cronice şi adesea invalidante, cu un spectru clinic larg, prezente mai ales la persoane tinere. S-a efectuat o cercetare computerizată a sintezelor din bazele de date MEDLINE şi EMBASE (1966-1967 februarie 2005). Au fost adunate citările relevante din Libraria Cochrane. Diagnosticul şi clasificarea distoniei sunt de mare importanţă pentru managementul adecvat, informarea prognostica şi consilierea genetică ale pacienţilor. Se sugerează avizul expertului. Testarea genetică pentru gena DYT-1 împreună cu consilierea genetică sunt recomandate la pacienţii cu distonie primară cu debut al bolii sub vârsta de 30 de ani şi la cei care au o rudă afectată cu boala debutată precoce. Rezultatul pozitiv al testării genetice pentru distonie (de ex. DYT-1) nu este suficient pentru stabilirea diagnosticului de distonie. Pacienţii cu mioclonii trebuie testaţi pentru gena ξ-sarcoglican (DYT-11). Fiecare pacient cu distonie cu debut precoce, fără un diagnostic alternativ, trebuie să primească un test cu levo-dopa. Imagistică cerebrală nu este necesară de rutină la pacientul adult care prezintă un diagnostic cert de distonie primară, în schimb este necesară la populaţia pediatrică. Toxină botulinică de tip A (sau de tip B dacă există rezistenţă la tipul A) poate fi privită că primă linie de tratament pentru distonia craniană primară (cu excepţia distoniei oromandibulare) sau pentru distonia cervicală şi poate fi eficace în crampa scriitorului. Nu există date actuale care să compare direct eficacitatea clinică şi siguranţa toxinei botulinice tip A(BT-A) cu cea de tip B(BT-B). Stimularea cerebrală profundă (DBS) a globului palid este considerată o opţiune bună de tratament, mai ales în distonia generalizată sau cervicală, după ce medicaţia sau toxina botulinică nu au adus o ameliorare adecvată. Denervarea periferică selectivă este o procedură sigură, indicată exclusiv în distonia cervicală. Administrarea de baclofen intratecal poate fi indicată pacienţilor la care distonia secundară se combină cu spasticitate. Eficacitatea şi tolerabilitatea absolute şi relative ale medicaţiei din distonie, inclusiv

ale anticolinergicelor şi antidopaminergicelor, nu sunt îndeajuns studiate şi nu se pot face recomandări bazate pe dovezi care să ghideze prescrierea acestor medicamente.

OBIECTIVE

Obiectivul acestui Grup de Lucru a fost de a revizui literatura cu privire la diagnosticul şi tratamentul distoniei primare şi ale distoniei-plus şi de a elabora recomandări bazate pe dovezi în aceste privinte.

INTRODUCERE

Distonia se caracterizează prin contracţii musculare susţinute, ce cauzează frecvent mişcări de torsiune repetitive sau posturi anormale [1,2]. Deşi este considerată o afecţiune rară, este probabil subdiagnosticată sau nediagnosticată din cauza lipsei criteriilor clinice specifice. Un studiu recent care a evaluat capacitatea neurologilor cu diferite nivele de experienţă în domeniul tulburărilor de mişcare de a recunoaşte o distonie focală cu debut la adult a demonstrat un important dezacord în privinţa diagnosticului, mai ales la examinatorii cu mai puţină experienţă [3].

Prevalenţa distoniei este greu de evaluat. Pe baza celor mai bune estimari de prevalenţa disponibile, prevalenţa distoniei primare este de 11,1: 100000 persoane pentru cazurile cu debut precoce la persoanele de naţionalitate iudaică Ashkenazi din zona New-York-ului, 60:100000 locuitori pentru cazurile cu debut tardiv din nordul Angliei şi de 300:100000 persoane pentru cazurile cu debut tardiv din populaţia peste 50 de ani a Italiei [4].

Distonia primară şi distonia-plus sunt boli cronice, adesea invalidante, cu un spectru clinic larg, mai ales la persoanele tinere. Domeniile de interes particular sunt diagnosticul diferenţial cu alte tulburări de mişcare, diagnosticul etiologic, tratamentul medicamentos, intervenţiile chirurgicale şi consilierea genetică.

STRATEGIA DE CĂUTARE

S-a efectuat o cercetare computerizată a bazelor de date MEDLINE şi EMBASE (1966 – februarie 2005), utilizand o combinaţie de cuvinte din text şi de termeni MeSH: „distonie“, „blefarospasm“, „torticolis“, „crampa scriitorului“, „sindrom Meige“, „disfonie“ şi „sensibilitate şi specificitate“ sau „diagnostic“, şi „studiu clinic“ sau „alocare randomizată“ sau „utilizare terapeutică“ limitate la studiile la om. Au fost evaluate Libraria Cochrane şi listele de referinţe ale tuturor articolelor primare şi de sinteză cunoscute, pentru identificarea citărilor importante. Nu s-au aplicat restricţii legate de limbă în care au fost scrise studiile. Studiile de diagnostic, testele diagnostice şi diferitele tratamente pentru pacienţii cu distonie au fost evaluate şi clasificate pe nivele A-C, în conformitate cu recomandările EFNS pentru grupurile de lucru ştiinţifice [5]. Acolo unde au existat doar dovezi de clasa IV dar s-a putut ajunge la un consens, s-au propus indicaţii de bună practică medicală.

METODA DE ATINGERE A CONSENSULUI

Rezultatele căutării în literatura au fost trimise prin e-mail fiecărui membru al Grupului de Lucru pentru comentarii. Preşedintele Grupului de Lucru a elaborat o primă variantă de manuscris, bazată pe rezultatele evaluarilor şi sintezelor datelor din literatura şi pe comentariile membrilor comisiei. Acest document şi recomandările au fost discutate de membrii Grupului de Lucru, până la atingerea unui consens, în cadrul întâlnirii care a avut loc la Milano în 11-12 februarie 2005.

REZULTATE

Diagnostic

Căutarea diagnosticului de distonie în literatura de specialitate a evidenţiat absenţa unor ghiduri sau revizuiri sistematice ale subiectului. Au fost identificate două articole de consens [1,6], două rapoarte a unor seminarii sau grupuri de lucru [7,8], 69 de studii primare asupra diagnosticului clinic şi 292 studii primare destinate acurateţii diagnostice a diverselor teste de laborator. Dintre studiile primare, au fost identificate 6 studii de cohortă, 23 de studii caz-control, 3 studii transversale şi 37 serii de cazuri clinice.

CLASIFICARE

Clasificarea distoniei se bazează pe 3 criterii: (a) etiologie; (b) vârsta la debutul simptomelor; (c) distribuţia regiunilor corpului afectate (tabelul 1). Clasificarea etiologica delimitează distonia primară (idiopatică), în care distonia este singurul semn clinic, fără alte cauze exogene sau boli ereditare sau

Tabelul 1. Clasificarea distoniilor bazată pe 3 axe

După cauză (etiologic)
Primare (idiopatice): distonia este singurul semn clinic şi nu există o cauză exogenă identificabilă, sau altă boală moştenită sau degenerativă. Ex.: distonia DYT-1
Distonia plus: distonia este un semn clinic dominant, dar se asociază cu ale anomalii motorii. Nu sunt dovezi de neurodegenerare. Ex.: distonia mioclonica DYT -11
Heredo-degenative: distonia este un semn proeminent alături de alte caracteristici neurologice ale tulburărilor neurodegenerative. Ex.: boala Wilson
Secundare: distonia este un simptom într-o condiție neurologică bine identificată, precum leziunile cerebrale focale, expunerea la medicamente sau chimicale. Ex.: distonia datorată unei tumori cebrale, distonia perioadei off din boala Parkinson
Paroxistice: distonia apare în episoade scurte, între care totul este normal. Aceste tulburări sunt clasificate că idiopatice (adesea apar cazuri familiale, dar uneori şi cazuri sporadice) sau simptomatice – determinate de o mare varietate de cauze. Se cunosc trei forme principale funcție de factorul trigger. în diskinezia paroxistica kinesigena (PKD, DYT-9) atacurile sunt induse de o miscare brusca; în distonia paroxistică indusă de efort (PED) de eforturi comune că mersul, inotul, iar în forma non-kinesigena (PNKD, DYT-8) de alcool, cafea, ceai, etc. S-a mai descris o forma familiala complexă cu PNKD şi spasticitate (DYT-10).
După vârsta de debut
Debut precoce: (definit variabil între </= 20 – 30 ani): de obicei începe la picior sau braț, apoi frecvent progresează şi implică şi alte membre şi trunchiul.
Debut tardiv: de obicei debutează la gât (incluzând laringele), la muşchii cranieni sau la un braț. Tinde să rămână localizatacu restricție a progresiei către muşchii adiacenți.
După distribuția anatomică:
Focală: o singură regiune a corpului (ex.: crampa scriitorului, blrfarospasm)
Segmentală: regiuni anatomice aflate în contiguitate (ex.: cranial şi cervical, cervical şi membrul superior)
Multifocală: regiuni anatomice aflate în non-contiguitate (membru superior şi membru inferior, cranial şi membru superior)
Generalizată: ambele membre inferioare şi cel puțin încă o altă zonă a corpului (de obicei unul sau ambele brațe)
Hemidistonia: jumătate a corpului (de obicei secundară unei leziuni structurale în ggl. bazali de partea contralaterală) parkinsonism. Distonia paroxistică este caracterizată de episoade scurte de distonie cu intervale de normalitate între ele. Distonia primară şi distonia-plus, fie ele sporadice sau familiale, sunt considerate boli de origine genetică în majoritatea cazurilor. Manifestările clinice ale distoniei reprezintă o combinație de mişcări şi posturi distonice care creează o postura de torsiune sustinuta (distonia de torsiune). Posturile distonice pot precede apariția mişcărilor distonice şi în cazuri rare pot persista fără că aceste mişcări să apară (distonie fixă) [9]. Distonia are anumite manifestări specifice care pot fi recunoscute la examenul clinic. Viteza contracțiilor din mişcările distonice poate fi lentă sau rapidă, însă în momentul maxim al mişcării, ea este susținută. Contracțiile au aproape întotdeauna un caracter direcțional sau de asumare a unei posturi stabil. Distonia se agravează în cursul mişcărilor voluntare şi poate apărea numai în cazul unor acțiuni voluntare specifice (distonie specifică unei actiuni) [10] sau poate fi ameliorată temporar de actiuni voluntare sau gesturi specifice (gesturi antagoniste, denumite şi trucuri senzoriale) [11,12]. Frecvent apare fenomenul de „over-flow" ce constă în extinderea mişcărilor distonice la alte părți ale corpului în momentul activării segmentului afectat. Distonia manifestată că şi tremor poate precede apariția posturilor cert anormale. Două articole au fost dedicate posibilitatii de diferențiere clinica între formele primare şi non-primare de distonie [13,14]. Comitetul a considerat că dovezile provenite din aceste studii (ambele de nivel IV) nu permit utilizarea criteriilor lor că şi indicatori pentru o clasificare etiologică.

degenerative identificabile de formele non-primare, în care distonia este de obicei doar unul dintre semnele clinice. Distonia-plus este definită ca distonie combinată cu alte tulburări de mişcare, de exemplu mioclonii sau parkinsonism.

RECOMANDĂRI ŞI INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

1. Diagnosticul şi clasificarea distoniei sunt foarte importante pentru managementul adecvat, informația prognostică, consilierea genetică şi

tratament (indicație de bună practică medicală).

2. Lipsa testelor diagnostice specifice face necesară opinia unui expert în domeniu. Îndrumarea c[tre un specialist în tulburări de mişcare creşte acuratețea diagnosticului [3] (indicație de bună practică medicală).
3. Distonia şi distonia-plus pot fi diagnosticate doar pe baza examenului neurologic, dar variantele forme etiologice de boli neurodegenerative şi distonii secundare nu pot fi diferențiate doar pe baza examinării neurologice (indicație de bună practică medicală).

UTILIZAREA TESTELOR GENETICE ÎN DIAGNOSTIC ŞI CONSILIERE

Doar gena DYT-1 a fost identificată pentru formele primare de distonie [15]. Distonia DYT-1 apare tipic în copilărie şi începe la nivelul unui membru, progresând treptat către o formă generalizată. Totuşi sunt descrise multe excepții de la această prezentare tipică. Alte fenotipuri de distonie primară au fost descrise: DYT-2, DYT-4, DYT-6, DYT-7 şi DYT-13 [16].

Corelațiile genotip-fenotip au fost examinate în distonia DYT-1 şi a fost publicat un studiu de clasa II [17]. Testarea DYT-1 are o specificitate de până la 100% la pacienții cu distonie cu istoric familial pozitiv şi care prezinta constant mişcări şi posturi torsionale sau direcționale. Aceasta a dus la recomandarea că investigarea genetică să se realizeze numai la pacienții cu astfel de manifestări [17,18]; aceste dovezi au fost totusi obținute de la populația iudaică Ashkenazi americana şi nu se aplică în mod necesar şi în cazul populației de origine vest-europeană 19]. Pentru pacienții cu distonie de torsiune primară, vârsta la debut sub 30 de ani, debutul la un membru şi istoricul familial pozitiv sunt cei 3 predictori cruciali ai acurateței diagnostice a testării genetice pentru DYT-1 [19-21] (dovada de clasa a III-a). Au fost descrişi purtători asimptomatici ai mutației genetice DYT-1; penetranța distoniei DYT-1 este considerata în jur de 30%.

Au fost descrise patru mari sindroame distonie-plus. Cea mai frecventă formă este distonia responsivă la levo-dopa, care este legată de gena DYT-5 (GCH1; GTP-ciclohidrolaza I). Această este o boala tratabilă şi adesea nediagnosticata, pentru care trebuie făcut efortul de asigurare a unui diagnostic corect. Fenotipul clasic constă într-o distonie cu debut în copilărie, uneori cu sindrom parkinsonian asociat şi cu răspuns susținut la doze mici de levo-dopa, cu fluctuații diurne, pacienții fiind mai puțin afectati dimineata şi mai mult în cursul serii [22]. Totuşi, au fost descrise mai multe forme atipice şi mai multe mutații distincte [23] (a se vedea baza de date a lui N. Blau şi B. Thony: http://www.bh4.org/biomdbl.html). Dacă testarea genetică pentru gena GCH-1 este negativă, trebuie luate în considerare mutațiile parkinei, deoarece cele două boli sunt uneori dificil de diferențiat [24]. Nu există nici o dovadă care să sustina ghiduri de testare genetică. S-a propus efectuarea unui test terapeutic şi diagnostic cu levo-dopa [25] (clasa IV) sau efectuarea testelor auxiliare de diagnostic. Testul de încăcare cu fenilalanină şi dozarea în LCR a metaboliților dopaminei şi a pterinei pot fi complementare pentru diagnostic [26-28], dar nu există dovezi clare cu privire la valoarea lor predictivă. Astfel, se pastreaza recomandarea că toți pacienții cu distonie cu debut precoce fără un diagnostic alternativ să efectueze un test la Levo-dopa.

Distonia mioclonică este caracterizată prin debut în copilărie; simptomele inițiale constau de obicei în clonii rapide şi distonie ce afectează în principal gâtul şi membrele superioare, cu o afectare predominantă musculaturii proximale şi progresie lentă [29]. Miocloniile şi distonia sunt ameliorate impresionant prin ingestia de alcool pentru mulți dar nu toti pacienții [30]. Când aspectul fenotipic este caracteristic şi transmiterea este de tip dominant, peste 50% dintre pacienți au mutația genei DYT-11 (gena pentru ξ-sarcoglican) [31-34].

Gena pentru DYT-12 (ATP1A3) este afectată în distonia cu parkinsonism cu debut rapid, care este o boala rară cu debut în copilărie şi la adultul tânăr, când pacienții dezvoltă distonie, bradikinezie, instabilitate posturală, dizartrie şi disfagie dealungul unei perioade de câteva ore la câtea săptămâni [35].

A fost identificată o genă pentru PNKD – „paroxismal non kinesigenic dystonia" numită DYT-8. Această boală este caracterizată prin episoade de coreo-distonie ce durează mai multe ore şi sunt induse de cafea, ceai, alcool şi oboseală [36]. Au fost descrise cazuri sporadice dar şi cazuri familiale cu frecvență mai mare şi transmitere autozomal dominantă [37]. În toate cazurile de PNKD cu fenotip tipic au fost descrise mutații în gena regulatorului 1 al miofibrilogenezei (MR-1) [38-40].

RECOMANDĂRI ŞI INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

1. testarea genetică pentru DYT-1 şi consilierea genetică sunt recomandate la pacienții cu distonie primară şi debut sub vârsta de 30 ani [20] (nivel B).
2. la pacienții cu distonie primară cu debut peste vârsta de 30 ani testarea genetică pentru DYT-1 poate fi făcută dacă în istoricul familial există o persoană cu distonie cu debut precoce [20,21] (nivel B).
3. testarea pentru DYT-1 în scop diagnostic nu este recomandată la pacienții cu debut al distoniei peste vârsta de 30 ani şi care au fie distonie cranio-cervicală focală, fie cei care nu au în istoric o rudă cu distonie cu debut precoce [20,21] (nivel B).
4. testarea pentru gena DYT-1 nu este recomandată la pacienții asimptomatici incluzând aici persoanele cu vârsta peste 18 ani care sunt rude cu un pacient cu distonie familială. Testarea genetică pozitivă pentru distonie DYT-1 nu este suficientă pentru diagnosticul de distonie decât dacă este simptomatic [20,41] (nivel B).
5. un test diagnostic cu Levo-dopa trebuie încercat la toți pacienții cu distonie cu debut precoce şi care nu au un diagnostic alternativ [25] (indicație de bună practică medicală).
6. Pacienții cu mioclonii ce afectează brațele sau gâtul trebuie testați pentru gena DYT-11 mai ales dacă au un istoric familial pozitiv de transmitere autozomal dominantă [31] (indicație de bună practică medicală).
7. Testarea genetică pentru gena PNKD (DYT-8) nu este disponibilă în mod curent dar poate deveni o posibilitate în viitorul apropiat (indicație de bună practică medicală).

UTILIZAREA STUDIILOR ELECTROFIZIOLOGICE ÎN DIAGNOSTICUL ŞI CLASIFICAREA DISTONIEI

Diverse tehnici electrofiziologice pot fi folosite în documentarea anomaliilor funcționale şi pot fi de folos în diagnosticul diferențial, evaluarea fiziopatologiei şi direcționarea injectărilor cu toxină botulinică (BoNT). Studiul electromiografic de suprafață arată co-contracția între mușchii cu funcții antagoniste fenomenul de ''overflow'' în mușchii care nu participă în mişcarea distonică şi configurația anormală a pattern-ului trifazic al mişcărilor balistice [42-46]. Studiile reflexelor spinale şi ale trunchiului arată o excitabilitate crescută a interneuronilr spinali şi din trunchiul cerebral, care este fie limitată la zona afectată fie este extinsă în arii adiacente în distonia focală [47-51]. Studiile efectuate prin stimulare magnetică transcraniană-TMS au arătat scăderea inhibiției intracorticale, scăderea duratei de linişte şi recrutare crescută, anormală a potențialelor evocate motorii prin creşterea intensității stimulării şi al gradului de contracție musculară [52-54]. Anomaliile testelor neurofiziologice efectuate pentru excitabilitate corticală au fost raportate la purtătorii de genă DYT-1 simptomatici cât şi asipmtomatici; spre deosebire de excitabilitatea corticală, anomaliile de excitabilitate spinală au fost găsite doar la pacienții simptomatici. Toate studiile neurofiziologice în distonie sunt studii de clasa IV fiind studii efectuate în condiții de caz control fără randomizare.

RECOMANDĂRI ŞI INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Testarea electrofiziologică nu este recomandată de rutină pentru diagnosticul sau clasificarea distoniei; totuşi pot fi folosite la pacienții la care manifestările clinice sunt insuficiente pentru a pune diagnosticul de distonie [43,46] (indicație de bună practică medicală).

UTILIZAREA IMAGISTICII CEREBRALE PENTRU DIAGNOSTICUL POZITIV DE DISTONIE

Majoritatea autorilor sunt de acord că studiile de imagistică prin rezonanță magnetică cerebrală convenționale sau structurale au aspect normal. Întradevăr un IRM normal poate fi un argument în plus că distonia este primară. Un studiu IRM convențional de clasa IV a arătat anomalii bilaterale de semnal T2 în nucleii lenticulari în distonia cervicală primară; aceste anomalii au fost evidențiate doar prin calcularea valorilor T2 şi nu au fost observate anomalii de semnal la inspecția vizuală a imaginilor pe secvența T2. Prin ecosonografie transcraniană au fost demonstrate hipersonorități în nucleii lenticulari, predominant în globus pallidus contralateral la pacienții cu debut tardiv al unei distonii focale [56] (clasa IV).

Prin studii cu functional IRM au fost descoperite aspecte importante pentru înțelegerea mecanismelor distoniilor primare sau secundare. Studii de

clasa IV efectuate pe serii de pacienți cu blefarospasm [57], crampa scriitorului [58,59] şi alte distonii focale ale brațului [60] au demonstrat că diverse structuri profunde şi arii corticale pot fi activate în distonia primară. Examinări prin morfometrie bazată pe voxeli au arătat o creştere în densitatea sau volumul unor arii diferite cum ar fi cerebelul, ganglionii bazali şi cortexul somatosenzitiv primar [61,62]; aceste modificări au fost interpretate că fiind modificări de neuroplasticitate secundare utilizării frecvente.

Tomografia cu emisie de pozitroni cu diverşi trasori au evidențiat informații privind ariile cu un metabolism anormal în diferite tipuri de distonie în condiții fiziologice diferite (în timpul mişcărilor involuntare sau în timpul somnului); informații care aduc în prim plan rolul cerebelului şi al structurilor subcorticale vs. ariile corticale în fiziopatologia distoniei [63,64] (clasa IV). În prezent pentru a diferenția între o distonie- plus de către pacienții cu parkinsonism şi distonie secundară se poate efectua imagistică prin SPECT folosind liganzi pentru transportatorul dopaminei; aceată metodă este mult mai ieftină decât PET-ul şi are o disponibilitate mare. Pacienții cu distonie dopa-resonsivă prezintă un aspect normal la SPECT, pe când pacienții cu boală Parkinson cu debut precoce prezintă o reducere a captării ligandului în corpul striat [65] (clasa IV).

RECOMANDĂRI ŞI INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

1. imagistica SNC nu este necesară în mod curent la un pacient cu o suspiciune mare de distonie primară, deoarece la aceşti pacienți imagistica cerebrală nu prezintă modificări [66] (indicație de bună practică medicală).
2. Imagistica cerebrală structurală este necesară pentru screening-ul diferitelor forme de distonie secundară, în special în populația pediatrică datorită unui spectru clinic larg al distoniei la aceşti pacienți [67] (indicație de bună practică medicală).
3. IRM este de preferat examenului prin tomografie computerizată cu excepția, cazurilor când se suspicionează calcificări ale creierului (indicație de bună practică medicală).
4. Nu este nici o dovadă că metodele imagistice sofisticate (morfometrie bazată pe voxeli, DWI, FMRI) au vreun rol în diagnosticul sau clasificarea distoniei (indicație de bună practică medicală).

TRATAMENT

Toxina botulinică

Tratamentul cu toxină botulinică-BoNT a fost recomandat pentru blefarospasm, disfonia spasmodică prin adducția corzilor vocale, distonia oro-mandibulară şi distonia cervicală printr-o declarație de consens a Institutului Național de Sănătate (National Institutes of Health) [68]. Tratmentul cu BoNT pentru distonia cervicală a fost analizat în patru review-uri Cochrane. Primul review a evaluat tratamentul cu BoNT-A şi a inclus rezultate din 13 studii randomizate Placebo controlate care au inclus 680 de pacienți urmăriți pe o perioadă medie de 6-16 săptămâni. Toate aceste studii au raportat un beneficiu prin administrarea unei singure injectări de BoNT-A dar nu a produs dovezi privind eficacitatea pe termen lung. Urmărind pacienții tratați anterior cu BoNT-A s-a observat că eficiența injectărilor s-a menținut pe termen lung la majoritatea pacienților. Cele mai frecvente reacții adverse secundare BoNT au fost disfagia, uscăciunea gâtului, durere la locul de injectare şi odinofagie sau uscăciunea gurii. Majoritatea acestor reacții adverse au fost minime sau moderate; nu au fost observate efecte adverse majore sau anomalii de laborator în urma injectării BoNT-A [69].

Al doilea review a evaluat serotipul B al BoNT şi a inclus 308 pacienți urmăriți pe o perioadă de 16 săptămâni (3 studii multicentrice efectuate în SUA). Toți pacienții înainte de a fi incluşi în acest studiu au primit anterior acestor studii injectări cu BoNT-A. O singură injectare cu BoNT-B la aceşti pacienți a dus la îmbunătățirea simptomatologiei distoniei cervicale [70]; o concluzie similară a fost exprimată într-un alt review care a evaluat aceste 3 studii [71].

Al treilea review a comparat injectarea cu BoNT-A vs. BoNT-B dar nu există nici un rezultat preliminar al acestui studiu [72], astfel nu există dovezi privind eficacitatea clinică şi siguranța comparării celor două serotipuri.

Ultimul review a analizat un studiu randomizat care a comparat BoNT-A şi trihexifenidilul la 66 de pacienți cu distonie cervicală şi a evidențiat superioritatea BoNT-A [73].

Pentru evidențierea eficacității BoNT-A pentru tratamentul blefarospasmului un review Cochrane

a fost început, însă autorii nu au găsit studii randomizate controlate de calitate care să demonstreze eficiența utilizării BoNT-A la aceşti pacienți [74]. Un review efectuat asupra 55 de studii deschise efectuate pe 4340 de pacienți din 28 de țări a raportat o rată de succes al toxinei botulinice serotip A în tratamentul blefarospasmului de aproximativ 90% [75].

În cazul distoniei laringiene un review Cochrane efectuat asupra unui studiu randomizat nu a putut extrage o concluzie privind eficiența tratamentului cu BoNT la aceşti pacienți pentru toate subtipurile de disfonie spasmodică [76].

O meta-analiză recentă [77] a analizat eficacitatea BoNT-A la pacienții cu crampa scriitorului şi a inclus trei studii de clasa III care au demonstrat eficiența injectării de toxină botulinică.

Un studiu randomizat de clasa II-a a comparat costurile şi eficiența administrării de toxină botulinică la domiciliul pacienților, de către asistente instruite special în acest scop față de administrarea de rutină practicată de către personalul medical dintr-o cliniă de specialitate. Pacienții incluşi în studiu aveau diferite forme de distonie: torticolis spasmodic, blefarospasm, distonii segmentare, hemidistonie sau distonie generalizată. Studiul a demonstrat că administrarea la domiciliul pacienților a toxinei botulinice de către asistent special instruite a fost la fel de eficientă şi sigură că şi administrarea prin servicul standard spitalicesc; în plus pacienții au preferat acest regim de injectare. Deşi costurile National Health System au fost mai mari pentru grupul care a efectuat injectări la domiciliu, costurile globale au fost mai mici decât prin regimul clasic intraspitalicesc. [78].

RECOMANDĂRI ŞI INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

1. Toxina botulinică serotip A (sau serotip B dacă pacientul are rezistență la seotilul A) reprezintă prima linie de tratament pentru distonia cranială (cu excepția distoniei oro-mandibulare) şi pentru distonia cervicală [74,75] (Nivel A).
2. Din cauza numărului crescut de pacienți care necesită administrări frecvente de toxină botulinică sarcina efectuării injectarilor se poate transfera asistentelor special instruite pentru acest tratament cu excepția cazurilor complexe în care este necesar ghidaj electromiografic pentru efectuarea injectărilor [78] (Nivel B).
3. BoNT-a poate fi un tratament la pacienții cu crampa scriitorului [77] (Nivel C).

Alte tratamente

Un singur review este disponibil pentru evaluarea altor tipuri de tratamente simptomatice [78].

MEDICAȚIA ANTICOLINERGICĂ

Două mici studii de clasa III au evaluat rolul trihexifenidilului comparativ cu placebo la pacienții cu distonie cu debut în copilărie sau distonii secundare [79,80]. Acestea au arătat un beneficiu de-a lungul unei perioade scurte de nouă luni de urmărire [80] şi după 2,4 ani de urmărire [79]. Spre deosebire de aceste studii, un studiu transversal efectuat la pacienții cu distonie cu debut cranial la adult [81] nu a demonstrat nici o diferență între anticolinergicele centrale, periferice şi placebo la pacienții cu distonie cervicală. Un studiu retrospectiv de clasa IV efectuat la la pacienții cu distonie cu debut tardiv [82] nu a demonstrat nici un beneficiu în urma administrării de anticolinergice la aceşti pacienți şi a concluzionat că numai o minoritate din pacienți a răspuns la tratament.

RECOMANDĂRI ŞI INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Eficacitatea absolută şi comparativă şi tolerabilitatea anticolinergicelor în tratatmentul distoniei nu este bine documentată la adulți şi nu există nici o dovadă de eficiență a acestor medicamente la adulți; astfel nu se poate face nici o recomandare cu privire la acest tratament (indicație de bună practică medicală).

TRATAMENT ANTIEPILEPTIC

Două studii randomizate transversale, dublu orb placebo-controlate ce au testat eficacitatea gamma-vinyl GABA (şase pacienți) şi acidului valproic (cinci pacienți) au fost efectuate. Aceste studii au fost considerate nereprezentative din cauza numărului mic de pacienți (clasa IV) [83,84]. Toate celelalte studii sunt reprezentate de serii de cazuri ce au evaluat efectele benzodiazepineor sau carbamazepinei în distonie.

RECOMANDĂRI ŞI INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Nu există dovezi care să susțină administrarea acestui tip de tratament (indicație de bună practică medicală)

MEDICAMENTE ANTI-DOPAMINERGICE

Nu există studii controlate care să evidenţieze efectul acestui tip de tratament. Studii de clasa IV au raportat un beneficiu simptomatic după administrarea de neuroleptice clasice cum ar fi Haloperidolul sau Pimozida [77,85].

Tetrabenazina şi-a dovedit eficienţa într-un studiu randomizat dublu-orb care a fost considerat de clasa IV din cauza numărului mic de pacienţi incluşi [86]. Eficacitatea acestui medicament a fost demonstrată din nou în serii de cazuri mari (clasa IV) de pacienţi cu diverse tulburări de mişcare incluzând distonia urmăriţi retrospectiv timp de 6,6 ano [87]. Toate studiile disponibile sunt tot de clasa IV ceea ce face insuficientă evaluarea efectului tetrabenazinei. Risperidona a fost evaluată în două studii de clasa IV la pacienţi cu duverse forme de distonie şi nu a dovedit nici un efect benefic. În mod asemănător un studiu de clasa IV care a folosit tiapridalul şi trei studii care au folosit clozapina nu au demonstrat nici un beneficiu.

RECOMANDĂRI ŞI INDICAŢII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Nu există nici o dovadă că medicaţia anti-dopaminergică are vreun beneficiu în tratamentul distoniilor (indicaţie de bună practică medicală).

TRATAMENTUL DOPAMINERGIC

Levo-Dopa reprezintă tratamentul de elecţie pentru distonia responsivă la dopamină. Nu există dovezi care să susţină folosirea Levo-Dopei la pacienţii cu alte tipuri de distonie. Pacientul cu distonie responsivă la dopamină prezintă de obicei un beneficiu pe termen lung în urma acestui tratament cu cele mai mici doze de levo-dopa posibile. Dozele la care răspund aceşti pacienţi variază considerabil: pe când unii pacienţi au nevoie de doze mici, alţii au nevoie de suplimentarea dozelor. Un studiu efectuat la pacienţii cu distonie responsivă la levo-dopa a arătat că nu există nici o diferenţă între beneficiul pe termen lung şi cel pe termen scurt [88]. Multe studii necontrolate au arătat un beneficiu simptomatic pentru reducerea sindromului parkinsonian şi a distoniei cu doze ce au variat de la 100 mg/zi 89] până la 750 mg/zi [90]. O serie de cazuri ce a investigat efectul levo-dopa la 20 pacienţi cu distonie responsivă la levo-dopa a arătat un beneficiu simptomatic la o doză medie de 343,3 mg/zi la pacienţii cu diskinezii şi la cei fără diskinezii la o doză medie de 189,1 mg/zi; a fost observată în plus o relaţie invers proporţională între doza de levo-dopa şi durata tratamentului [91].

RECOMANDĂRI ŞI INDICAŢII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

La un pacient cu distonie responsivă la levo-dopa este necesară iniţierea tratamentului cronic cu acest medicament şi ajustarea dozelor până la obţinerea unui beneficiu simptomatic [91] (indicaţie de bună practică medicală).

ALTE MEDICAMENTE

Un studiu de clasa I a evaluat efectul acut al nabilonului (agonist de receptor canabinoid) dar nu a arătat nici un beneficiu la pacienţii cu distonie [92]. Alte studii de clasa IV au evaluat efectul alcoolului, lidocainei, difenhidramină, L-Triptofan, tizanidină sau estrogeni fără vreun beneficiu semnificativ.

Tratamentul chirurgical poate fi împăţţit în următoarele categorii: DBS-deep brain stimulation, miotomie/denervare periferică selectivă, administrarea de baclofen intratecal, proceduri neurochirurgicale prin cateter de radiofrecvenţă şi alte tehnici experimentale.

STIMULAREA CEREBRALĂ PROFUNDĂ

Stimularea cerebrală profundă a talamusului sau globului palid a fost folosită la diverşi pacienţi cu forme diferite de boală, în special la cei la care tratamentul edicamentos nu şi-a mai atins eficacitatea. În prezent există un consens în care se afirmă că pacienţii cu distonie generalizată (formă famialiala/sporadică) şi cei cu distonie cervicală complexă sunt principaliii candidaţi pentru o eventuală intervenţie chirurgicală pentru stimularea cerebrală profundă 93]. DBS a fost aprobat de către FDA pentru tratamentul distoniei numai în cazuri grave în care este necesară reducerea simptomelor distoniei cu scop „umanitar” şi are indicaţie aprobata în Uniunea Europeana. Toate studiile publicate până în prezent pentru această tehnică în distonie sunt de clasa IV cu excepţia unui studiu recent de clasa III efectuat la pacienţi cu distonie generalizată 94]. După DBS a fost observată o secvenţă specifică în

evoluția distoniei: în primele ore sau zile este ameliorat tremorul distoni,miocloniile şi contracțiile fazice, pe când postura distonică (care are un caracter tonic) se ameliorează după o perioadă lungă de tratament de săptămâni [94-97].

Distonia primară vs. distonia secundară

După stimularea cerebrală profundă la pacienții cu distonie primară a fost observată o rată de ameliorare de 40-90% folosind scalele curente de severitate a distonie; în cazul distoniei secundare rata de ameliorare este mult mai mică [93,98].

Țintele tratamentului cu DBS

Globus pallidus-partea internă (GPi) este considerat ținta principală pentru DBS; pe lângă această locație au fost luate în considerare alte ținte cum ar fi talamusul ventro-lateral pentru distonia secundară. O altă țintă invocată a fost nucleul subtalamic, însă din cauza numărului mic de date despre acest subiect nu se pot face recomandări de stimulare cerebrală profundă în afară de Gpi.

Distonia generalizată

Cele mai semnificative rezultate au fost obținute folosind DBS pentru populația pediatrică cu distonie generalizată DYT-1, cu o ameliorare simtomatică obținută la 40% până la 90% dintre cazuri [99]. Deasmenea la pacienții adulți cu distonie generalizată fără genotip DYT-1 a fost observată o rată asemănătoare de ameliorare simptomatică [95-97]. Pentru a investiga beneficiul DBS asupra GPi bilateral la pacienții cu distonie generalizată a fost efectuat un studiu de clasa III în Franța, multicentric cu evaluare de tip orb a rezultatelor clinice [94]. Procentul mediu de ameliorarea a scorului obținut prin scara Burke-Fahn-Marsden după stimularea cerebrală profundă în GPi bilateral a fost de 54% şi reducerea scorului de dizabilitatea a fost de 44%.

Distonia cervicală

DBS pentru GPi a fost luată în considerare la pacienții cu distonie cervicală care nu erau candidați ideali pentru procedur de denervare periferică: pacienții cu tremor distonic al capului şi mioclonii, antecolis, laterocolis, retrocolis şi combinații de mişcări şi posturi distonice complexe. Evaluarea post-operatorie a fost făcută folosind scara „ Toronto Western Spasmodic Torticolis Rating Scale”-TWSTRS. La 1-2 doi ani ameliorarea scorului de severitate a fost în medie de 50 până la 70%, scorul de dizabilitate s-a micşorat cu 60-70% şi scorul de durere a scăzut cu 50-60% [98,100,101]. Pentru stimularea cronică se folosesc valori mai mari ale amplitudinii şi voltajului undei de stimulare dacât în boala Parkinson ceea ce înseamnă un consum mai mare de energie şi o viață mai scurtă a bateriilor care trebuiesc inlocuite la doi ani sau chiar mai repede. Pierderea puterii bateriei este urmată de reapariția unor simtome severe de distonie ce necesită adesea evaluare de urgență. Au apărut trei probleme legate de siguranța acestor dispozitive: complicații legate de intervenția chirurgicală, efecte adverse induse de stimularea creierului şi disfuncționalități ale aparaturii de stimulare.

Recomandări şi indicații de bună practică medicală

Stimularea cerebrală profundă a globului palid reprezintă o opțiune terapeutică la pacienții cu distnie cervicală sau generalizată după ce tratamentul medicamentos sau injectarea de toxină botulinică nu mai reuşesc să controleze simptomele bolii. DBS este considerată o opțiune de tratament de linia a doua pentru distonie generalizată dar nu şi pentru distonie caervicală pentru că aceasta beneficiază de tehnici chirurgicale alternative. Această procedură necesită personal specializat şi nu este lipsită de efecte adverse [94,98] (indicație de bună practică medicală).

MIOTOMIA ŞI PROCEDURILE SELECTIVE DE DENERVARE PERIFERICĂ

Institutul Național de Excelență Clinică din Marea Britanie a elaborat în 2004 un ghid privind tratamentul cu denervare periferică selectivă în distonia cervicală [102]. Denervarea periferică selectivă nu este echivalentă cu rizotomia intradurală care are o rată crescută de complicații. Denervarea selectivă periferică se practică la pacienții cu distonie cervicală la care medicația sau injectarea de toxină botulinică nu mai ameliorează simtomatologia sau la pacienții care sunt non-respondenți la BoNT. Dacă este necesar se pot efectua miotomii concomitent cu procedura de denervare periferică. Un pacient care are mişcări distonice importante fazice sau tonice sau care are tremor distonic al capului nu este un candidat pentru proceduri de denervare. La

unii pacienți denervarea periferică selectivă poate reprezenta o alternativă la injectarea de toxină botulinică. La o privire de ansamblu o treime până la două treimi din pacienții tratați au avut un beneficiu simptomatic pe termen lung, procent care a ajuns în unele studii până la 90% [103] însă nu este clar cum a fost facută urmărirea pacienților în acest ultim studiu. Denervarea la nivelul C2 produce invariabil senzație de amorțealăde-a lungul traiectului nervului occipital mare imediat în perioada post-operatorie. Pacientul trebuie informat despre această senzație de amorțeală; în cazuri rare poate apărea durere neuropată la acest nivel. Unele studii au raportat cazuri în care pacienții au prezentat tulburări de deglutiție secundar denervării. La 1-2% dintre pacienți a apărut paralizia musculaturii neafectate de distonie în special la nivelul mușchiului trapez. Trebuie avut în vedere faptul că poate apărea un fenomen de re-inervare care necesită din nou tratament chirurgical.

RECOMANDĂRI ŞI INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Denervarea periferică selectivă reprezintă o procedură sigură cu efecte adverse minime şi rare indicată exclusiv în distonia cervicală. Această procedură necesită prezența de personal specializat [102] (nivel C).

ADMINISTRAREA INTRATECALĂ DE BACLOFEN

Baclofenul administrat intratecal a fost folosit la pacienții cu simtomatologie severă de distonie generalizată, de acest tratament au beneficiat în special pacienții care asociază spasticitate importantă. Numărul de proceduri folosite a scăzut mult de când au fost raportate primele cazuri de stimulare cerebrală profundă. Toate studiile în acest domeniu au fost de clasa IV şi nu s-a folosit nici o scară standardizată de caracterizare a distoniei, din cauza acestor motive datele sunt greu de analizat. Studii controlate au fost realizate doar pentru a selecționa pacienții pentru această procedură. Nu există studii care să compare această procedură cu alte metode de tratament şi în general rezultatele au fost variabile între diferitele centre. Riscul chirurgical este mic însă reacțiile adverse sunt date de medicația folosită, infecții şi probleme ale aparaturii folosite. Administrarea de baclofen intratecal pentru distonie necesită reumpleri frecvente ale pompei şi vizite de urmărire frecvente.

RECOMANDĂRI ŞI INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Nu există date care să indice acest tratament în distonia primară. Această procedură este indicată la pacienții cu distonie secundară care asociază spasticitate importantă [104] (indicație de bună practică medicală).

LEZIUNI CEREBRALE PRIN RADIOFRECVENȚĂ

Până de curând tratamentul chirurgical preferat la pacienții cu distonie generalizată refractară şi severă constă în ablația unilaterală sau bilaterală sterotaxică prin cateter de radiofrecvență a talamusului sau globului palid. Literatura dedicată acestui subiect are erori metodologice importante şi sunt puține date disponibile care să compare beneficiul talamotomiei versus palidotomie [105, 106]. Un studiu retrospectiv efectuat asupra a 32 de pacienți cu distonie primară sau secundară a demonstrat că pacienții cu distonie primară care au efectuat palidotomie au avut un prognostic mai bun față de pacienții cu distonie primară care au beneficiat de talamotomie [107]. Pacienții cu distonie secundară au prezentat o ameliorare moderată a simptomatologiei indiferent de procedura efectuată.

RECOMANDĂRI ŞI INDICAȚII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

Ablația prin cateter de radiofrecventă este în mod curent contraindicată la pacienții cu distonie din cauza riscului chirurgical crescut şi a incidenței mari a efectelor secundare negative (indicație de bună practică medicală). Interesul în prezent este indreptat spre procedurile de DBS bilateral datorită riscului mai mic.

PROCEDURI RARE, ABANDONATE ŞI EXPERIMENTALE DE TRATAMENT

Rizotomia anterioară intradurală a reprezentat ceam mai utilizată tehnică chirurgicală în tratamentul distoniei cervicale până la apariția denervării periferice [108,109]. Au fost folosite diverse variante tehnice ale procedurii de bază. Procedura de bază era neselectivă şi avea o rată crescută de complicații iar aceste variante tehnice se foloseau pentru a izola şi denerva doar musculatura afectată de disto-

nie. Atât rata de succes cât şi numărul de complicaţii variază mult în literatura de specialitate [110]. Efectele negative constau în disfagie, slăbiciunea gâtului, fistule cefalorahidiene şi infecţii. Slăbiciune sau apariţia unui gât instabil au apărut la aproximativ 40% dintre pacienţi după rizotomie bilaterală iar disfagia tranzitorie la aproximativ 30% dintre pacienţi. A fost incercată decompresiunea microvasculară a nervului accesor pentru tratamentul distoniei cervical după acelaşi principiu că şi decompresiunea nervului facial pentru tratamentul hemispasmului facial [111]. Datele fiziopatologice nu demonstrază implicarea compresiunii microvasculare în patologia distoniei cervicale.

RECOMANDĂRI ŞI INDICAŢII DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

1. Rizotomia intradurală a fost înlocuită prin ramisectomie selectivă sau proceduri de nenervare selectivă şi miotomie. Rizotomia intradurală nu este o tehnică recomandată în tratamentul distoniei cervicale
2. Decompresiunea microvasculară a nervului accesor nu este recomandată pentru tratamentul distoniei cervicale.

MULŢUMIRI

Autorii doresc să mulţumească Dr. Antonio E. Elia care a făcut munca de căutare în literatură.

BIBLIOGRAFIE

1. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigationof dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, eds. MovementDisorders 2. London: Butterworths, 1987: 332–358.
2. Fahn S, Bressman S, Marsden CD. Classification ofdystonia. Advances în Neurology 1998; 78: 1–10.
3. Logroscino G, Livrea P, Anaclerio D, Aniello MS,Benedetto G, Cazzato G, et al. Agreement among neurologistson the clinical diagnosis of dystonia at differentbody sites. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry2003; 74: 348–350.
4. Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiologyof primary dystonia. Lancet Neurology 2004;3: 673–678.
5. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R,Selmaj K, et al. Guidance for the preparation of neurologicalmanagement guidelines by EFNS scientific taskforces–revised recommendations 2004. European Journalof Neurology 2004; 11: 577–581.
6. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the-Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc ScientificCommittee. Movement Disorders 1998; 13: 2–23.
7. Hallett M, Daroff RB. Blepharospasm: report of aworkshop. Neurology 1996; 46: 1213–1218.
8. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M,Mink JW. Classification and definition of disorderscausing hypertonia în childhood. Pediatrics 2003; 111:e89–e97.
9. Albanese A. The clinical expression of primary dystonia. Journal of Neurology 2003; 250: 1145–1151.
10. Bressman SB. Dystonia update. Clinical Neuropharmacology2000; 23: 239–251.
11. Greene PE, Bressman S. Exteroceptive and interoceptivestimuli în dystonia. Movement Disorders 1998; 13: 549–551.
12. Gomez-Wong E, Marti MJ, Cossu G, Fabregat N, TolosaES, Valls-Sole J. The _geste antagonistique_ inducestransient modulation of the blink reflex în human patientswith blepharospasm. Neuroscience Letters 1998;251: 125–128.
13. Svetel M, Ivanovic N, Marinkovic J, Jovic J, DragasevicN, Kostic VS. Characteristics of dystonic movements inprimary and symptomatic dystonias.Journal of Neurology,Neurosurgery and Psychiatry 2004; 75: 329–330.
14. Tan EK, Jankovic J. Tardive and idiopathic oromandibulardystonia: a clinical comparison. Journal of Neurology,Neurosurgery and Psychiatry 2000; 68: 186–190.Diagnosis and treatment of primary dystonia and dystonia plus syndromes 441_ 2006 EFNS European Journal of Neurology 13, 433–444
15. Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, Kwiatkowski DJ,Brin MF, Bressman SB, et al. Human gene for torsiondystonia located on chromosome 9q32-q34. Neuron 1989;2: 1427–1434.
16. de Carvalho PM, Ozelius LJ. Classification and geneticsof dystonia. Lancet Neurology 2002; 1: 316–325.
17. Bressman SB, Raymond D, Wendt K, Saunders-PullmanR, de Leon D, Fahn S, et al. Diagnostic criteria for dystoniain DYT1 families. Neurology 2002; 59: 1780–1782.
18. Bentivoglio AR, Loi M, Valente EM, Ialongo T, TonaliP, Albanese A. Phenotypic variability of

DYT1-PTD:does the clinical spectrum include psychogenic dystonia?Movement Disorders 2002; 17: 1058–1063.
19. Valente EM, Warner TT, Jarman PR, Mathen D, FletcherNA, Marsden CD, et al. The role of DYT1 în primarytorsion dystonia în Europe. Brain 1998; 121: 2335–2339.
20. Klein C, Friedman J, Bressman S, Vieregge P, Brin MF,Pramstaller PP, et al. Genetic testing for early-onsettorsion dystonia (DYT1): introduction of a simplescreening method, experiences from testing of a largepatient cohort, and ethical aspects. Genet Test 1999; 3:323–328.
21. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, de Leon D,Klein C, Kramer PL, et al. The DYT1 phenotype andguidelines for diagnostic testing. Neurology 2000; 54:1746–1752.
22. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H.Hereditary progressive dystonia with marked diurnalfluctuation. Advances în Neurology 1976; 14: 215–233.
23. Bandmann O, Wood NW. Dopa-responsive dystonia.The story so far. Neuropediatrics 2002; 33: 1–5.
24. Tassin J, Durr A, Bonnet AM, Gil R, Vidailhet M,Lucking CB, et al. Levodopa-responsive dystonia. GTPcyclohydrolase I or parkin mutations? Brain 2000; 123:1112–1121.
25. Robinson R, McCarthy GT, Bandmann O, Dobbie M,Surtees R, Wood NW. GTP cyclohydrolase deficiency;intrafamilial variation în clinical phenotype, includinglevodopa responsiveness. Journal of Neurology, Neurosurgeryand Psychiatry 1999; 66: 86–89.
26. Bandmann O, Goertz M, Zschocke J, Deuschl G, Jost W,Hefter H, et al. The phenylalanine loading test în thedifferential diagnosis of dystonia. Neurology 2003; 60:700–702.
27. Hyland K, Fryburg JS, Wilson WG, Bebin EM, ArnoldLA, Gunasekera RS, et al. Oral phenylalanine loading indopa-responsive dystonia: a possible diagnostic test.Neurology 1997; 48: 1290–1297.
28. Hyland K, Nygaard TG, Trugman JM, Swoboda KJ,Arnold LA, Sparagana SP. Oral phenylalanine loadingprofiles în symptomatic and asymptomatic gene carrierswith dopa-responsive dystonia due to dominantly inheritedGTP cyclohydrolase deficiency. Journal of InheritedMetabolic Disease 1999; 22: 213–215.
29. Asmus F, Gasser T. Inherited myoclonus-dystonia.Advances în Neurology 2004; 94: 113–119.
30. Vidailhet M, Tassin J, Durif F, Nivelon-Chevallier A,Agid Y, Brice A, et al. A major locus for several phenotypesof myoclonus–dystonia on chromosome 7q.Neurology 2001; 56: 1213–1216.
31. Valente EM, Edwards MJ, Mir P, Digiorgio A, Salvi S,Davis M, et al. The epsilon-sarcoglycan gene în myoclonicsyndromes. Neurology 2005; 64: 737–739.
32. Klein C, Schilling K, Saunders-Pullman RJ, Garrels J,Breakefield XO, Brin MF, et al. A major locus for myoclonus-dystonia maps to chromosome 7q în eight families.American Journal of Human Genetics 2000; 67:1314–1319.
33. Leung JC, Klein C, Friedman J, Vieregge P, Jacobs H,Doheny D, et al. Novel mutation în the TOR1A (DYT1)gene în atypical early onset dystonia and polymorphismsin dystonia and early onset Parkinsonism. Neurogenetics 2001; 3: 133–143.
34. Asmus F, Zimprich A, Tezenas du MS, Kabus C, DeuschlG, Kupsch A, et al. Myoclonus-dystonia syndrome:epsilon–sarcoglycan mutations and phenotype. Annals ofNeurology 2002; 52: 489–492.
35. Dobyns WB, Ozelius LJ, Kramer PL, Brashear A, FarlowMR, Perry TR, et al. Rapid-onset dystonia-Parkinsonism.Neurology 1993; 43: 2596–2602.
36. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias:clinical features and classification. Annals of Neurology1995; 38: 571–579.
37. Bhatia KP. Familial (idiopathic) paroxysmal dyskinesias:an update. Seminars în Neurology 2001; 21: 69–74.
38. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, Ming L, Bui M, PleinE, et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutationscause paroxysmal dystonic choreoathetosis. Archives ofNeurology 2004; 61: 1025–1029.
39. Lee HY, Xu Y, Huang Y, Ahn AH, Auburger GW,Pandolfo M, et al. The gene for paroxysmal non-kinesigenicdyskinesia encodes an enzyme în a stress responsepathway. Human Molecular Genetics 2004; 13: 3161–3170.
40. Chen DH, Matsushita M, Rainier S, Meaney B, Tisch L,Feleke A, et al. Presence of alanine-to-valine substitutionsin myofibrillogenesis regulator 1 în paroxysmalnonkinesigenic dyskinesia: confirmation în 2 kindreds.Archives of Neurology 2005; 62: 597–600.
41. Points to consider: ethical, legal, and psychosocialimplications of genetic testing în children and adolescents.American Society of Human Genetics Board ofDirectors, American College of Medical Genetics Boardof Directors. American Journal of Human Genetics 1995;57: 1233–1241.

42. Rothwell JC, Obeso JA, Marsden CD. Pathophysiologyof dystonias. In: Desmedt JE, ed. Motor Control Mechanismsin Health and Disease. New York: Raven, 1983:851–863.
43. Hughes M, McLellan DL. Increased co-activation of theupper limb muscles în writer's cramp. Journal of Neurology,Neurosurgery and Psychiatry 1985; 48: 782–787.
44. Cohen LG, Hallett M. Hand cramps: clinical featuresand electromyographic patterns în a focal dystonia.Neurology 1988; 38: 1005–1012.
45. van der Kamp KW, Berardelli A, Rothwell JC,Thompson PD, Day BL, Marsden CD. Rapid elbowmovements în patients with torsion dystonia. Journal ofNeurology, Neurosurgery and Psychiatry 1989; 52: 1043–1049.
46. Deuschl G, Heinen F, Kleedorfer B, Wagner M, LuckingCH, Poewe W. Clinical and polymyographic investigationof spasmodic torticollis. Journal of Neurology 1992;239: 9–15.
47. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD.Pathophysiology of blepharospasm and oromandibulardystonia. Brain 1985; 108: 593–608.442 A. Albanese et al._ 2006 EFNS European Journal of Neurology 13, 433–444
48. Rothwell JC, Day BL, Obeso JA, Berardelli A, MarsdenCD. Reciprocal inhibition between muscles of the humanforearm în normal subjects and în patients with idiopathictorsion dystonia. Advances în Neurology 1988; 50:133–140.
49. Tolosa E, Montserrat L, Bayes A. Blink reflex studies infocal dystonias: enhanced excitability of brainsteminterneurons în cranial dystonia and spasmodic torticollis.Movement Disorders 1988; 3: 61–69.
50. Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD,Shannon K, Marsden CD. Reciprocal inhibition betweenforearm muscles în patients with writer's cramp and otheroccupational cramps, symptomatic hemidystonia andhemiparesis due to stroke. Brain 1989; 112: 681–697.
51. Panizza ME, Hallett M, Nilsson J. Reciprocal inhibitionin patients with hand cramps. Neurology 1989; 39: 85–89.
52. Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes în the balance between motor corticalexcitation and inhibition în focal, task specific dystonia.Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1995;59: 493–498.
53. Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, HallettM. Abnormal cortical motor excitability în dystonia.Neurology 1996; 46: 1371–1376.
54. Chen R, Wassermann EM, Canos M, Hallett M. Impairedinhibition în writer's cramp during voluntarymuscle activation. Neurology 1997; 49: 1054–1059.
55. Schneider S, Feifel E, Ott D, Schumacher M, LuckingCH, Deuschl G. Prolonged MRI T2 times of the lentiformnucleus în idiopathic spasmodic torticollis. Neurology1994; 44: 846–850.
56. Becker G, Berg D. Neuroimaging în basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. MovementDisorders 2001; 16: 23–32.
57. Schmidt KE, Linden DE, Goebel R, Zanella FE, LanfermannH, Zubcov AA. Striatal activation duringblepharospasm revealed by fMRI. Neurology 2003; 60:1738–1743.
58. Preibisch C, Berg D, Hofmann E, Solymosi L, NaumannM. Cerebral activation patterns în patients with writer'scramp: a functional magnetic resonance imaging study.Journal of Neurology 2001; 248: 10–17.
59. Oga T, Honda M, Toma K, Murase N, Okada T, HanakawaT, et al. Abnormal cortical mechanisms of voluntarymuscle relaxation în patients with writer's cramp:an fMRI study. Brain 2002; 125: 895–903.
60. Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, BowtellR, Sawle GV. Abnormal cortical sensory activation indystonia: an fMRI study. Movement Disorders 2003; 18:673–682.
61. Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U, WinklerJ, May A. __Motor circuit'' gray matter changes în idiopathiccervical dystonia. Neurology 2003; 61: 1228–1231.
62. Garraux G, Bauer A, Hanakawa T, Wu T, Kansaku K,Hallett M. Changes în brain anatomy în focal handdystonia. Annals of Neurology 2004; 55: 736–739.
63. Hutchinson M, Nakamura T, Moeller JR, Antonini A,Belakhlef A, Dhawan V, et al. The metabolic topographyof essential blepharospasm: a focal dystonia with generalimplications. Neurology 2000; 55: 673–677.
64. Asanuma K, Ma Y, Huang C, Carbon-Correll M, EdwardsC, Raymond D, et al. The metabolic pathology ofdopa-responsive dystonia. Annals of Neurology 2005; 57:596–600.
65. Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporterimaging în routine clinical practice. Movement Disorders2003; 18: 1415–1423.
66. Rutledge JN, Hilal SK, Silver AJ, Defendini R, Fahn S.Magnetic resonance imaging of dystonic states. Advancesin Neurology 1988; 50: 265–275.
67. Meunier S, Lehericy S, Garnero L, Vidailhet M. Dystonia:lessons from brain mapping. Neuroscientist 2003; 9:76–81.

68. The National Institute of Health Consensus Development.Clinical use of botulinum toxin. NIH Consensus Statement 1990; 8: 1–20.
69. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira J, CoelhoM, Moore P, et al. Botulinum toxin type A therapy forcervical dystonia. Cochrane Database System Review2005; 1: CD003633.
70. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira J, CoelhoM, Moore P, et al. Botulinum toxin type B for cervicaldystonia. Cochrane Database System Review 2005; 1:CD004315.
71. Figgitt DP, Noble S. Botulinum toxin B: a review of itstherapeutic potential în the management of cervicaldystonia. Drugs 2002; 62: 705–722.
72. Costa J, Borges A, Espirito-Santo C, Ferreira J, CoelhoM, Moore P, et al. Botulinum toxin type A versus botulinumtoxin type B for cervical dystonia. Cochrane-Database Systems Review 2005; 1: CD004314.
73. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira J, CoelhoM, Sampaio C. Botulinum toxin type A versus anticholinergics-for cervical dystonia. Cochrane Database SystemsReview 2005; 1: CD004312.
74. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira J, CoelhoM, Moore P, et al. Botulinum toxin type A therapy forblepharospasm. Cochrane Database Systems Review2005; 1: CD004900.
75. American Academy of Ophthalmology. Botulinum toxintherapy of eye muscle disorders. Safety and effectiveness.Ophthalmology 1989; 96: 37–41.
76. Watts CC, Whurr R, Nye C. Botulinum toxin injectionsfor the treatment of spasmodic dysphonia. CochraneDatabase Systems Review 2004; 3: CD004327.
77. Balash Y, Giladi N. Efficacy of pharmacological treatmentof dystonia: evidence-based review including metaanalysisof the effect of botulinum toxin and other cureoptions. European Journal of Neurology 2004; 11: 361–370.
78. Whitaker J, Butler A, Semlyen JK, Barnes MP. Botulinum-toxin for people with dystonia treated by an outreachnurse practitioner: a comparative study between ahome and a clinic treatment service. Archives of PhysicalMedicine and Rehabilitation 2001; 82: 480–484.
79. Burke RE, Fahn S. Double-blind evaluation of trihexyphenidylin dystonia. Advances în Neurology 1983; 37:189–192.
80. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: adouble blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidil.Neurology 1986; 36: 160–164.
81. Nutt JG, Hammerstad JP, deGarmo P, Carter J. Cranialdystonia: double-blind crossover study of anticholinergics.Neurology 1984; 34: 215–217.
82. Lang AE, Sheehy MP, Marsden CD. Anticholinergics inadult-onset focal dystonia. Canadian Journal of NeurologicalSciences 1982; 9: 313–319. Diagnosis and treatment of primary dystonia and dystonia plus syndromes 443_ 2006 EFNS European Journal of Neurology 13, 433–444
83. Carella F, Girotti F, Scigliano G, Caraceni T, Joder-Ohlenbusch AM, Schechter PJ. Double-blind study oforal gamma-vinyl GABA în the treatment of dystonia. Neurology 1986; 36: 98–100.
84. Snoek JW, van Weerden TW, Teelken AW, van denKamp BW, Lakke JP. Meige syndrome: double-blindcrossover study of sodium valproate. Journal of Neurology,Neurosurgery and Psychiatry 1987; 50: 1522–1525.
85. Lang AE. Dopamine agonists and antagonists în thetreatment of idiopathic dystonia. Advances în Neurology1988; 50: 561–570.
86. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorderswith tetrabenazine: a double-blind crossover study. Annals of Neurology 1982; 11: 41–47.
87. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazinein hyperkinetic movement disorders. Neurology 1997; 48:358–362.
88. Nutt JG, Nygaard TG. Response to levodopa treatmentin dopa-responsive dystonia. Archives of Neurology 2001;58: 905–910.
89. Gherpelli JL, Nagae LM, Diament A. DOPA-sensitiveprogressive dystonia of childhood with diurnal fluctuationsof symptoms: a case report. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 1995; 53: 298–301.
90. Rajput AH, Gibb WR, Zhong XH, Shannak KS, Kish S,Chang LG, et al. Dopa-responsive dystonia: pathologicaland biochemical observations în a case. Annals of Neurology1994; 35: 396–402.
91. Hwang WJ, Calne DB, Tsui JK, Fuente-Fernandez R.The long-term response to levodopa în dopa-responsivedystonia. Parkinsonism Relative Disorders 2001; 8: 1–5.
92. Fox SH, Kellett M, Moore AP, Crossman AR, BrotchieJM. Randomised, double-blind, placebo-controlled trialto assess the potential of cannabinoid receptor stimulationin the treatment of dystonia. Movement Disorders2002; 17: 145–149.
93. Krauss JK, Yianni J, Loher TJ, Aziz TZ. Deep brainstimulation for dystonia. Journal of Clinical

Neurophysiology2004; 21: 18–30.
94. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P,Benabid AL, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulationof the globus pallidus în primary generalized dystonia.New England Journal of Medicine 2005; 352: 459–467.
95. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N,Serrat S, et al. Electrical stimulation of the globus pallidusinternus în patients with primary generalized dystonia:long-term results. Journal of Neurosurgery 2004; 101:189–194.
96. Yianni J, Bain P, Giladi N, Auca M, Gregory R, Joint C,et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation fordystonic conditions: a prospective audit. Movement Disorders2003; 18: 436–442.
97. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J,Tronnier V. Pallidal stimulation for dystonia. Neurosurgery2004; 55: 1361–1370.
98. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Poon YY, Moro E, Lang AE,Lozano AM. Pallidal deep brain stimulation în cervicaldystonia: clinical outcome în four cases. Canadian Journalof Neurological Sciences 2004; 31: 328–332.
99. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulationof the internal globus pallidus. Lancet 2000; 355:2220–2221.
100. Krauss JK, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder JM.Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatmentof cervical dystonia. Lancet 1999; 354: 837–838.
101. Parkin S, Aziz T, Gregory R, Bain P. Bilateral internalglobus pallidus stimulation for the treatment of spasmodictorticollis. Movement Disorders 2001; 16: 489–493.
102. The National Institute for Clinical Excellence. SelectivePeripheral Denervation of Cervical Dystonia. August2004, www.nice.org.uk.
103. Bertrand CM. Selective peripheral denervation for spasmodictorticollis: surgical technique, results, and observationsin 260 cases. Surgical Neurology 1993; 40: 96–103.
104. Albright AL, Barry MJ, Shafton DH, Ferson SS. Intrathecalbaclofen for generalized dystonia. DevelopmentalMedicine and Child Neurology 2001; 43: 652–657.
105. Ondo WG, Desaloms M, Krauss JK, Jankovic J,Grossman RG. Pallidotomy and thalamotomy for dystonia.In: Krauss JK, Jankovic J, Grossman RG, eds. Surgery for Parkinson's Disease and Movement Disorders. Philadelphia, PA: Lippincott, 2001: 299–306.
106. Loher TJ, Pohle T, Krauss JK. Functional stereotacticsurgery for treatment of cervical dystonia: review of theexperience from the lesional era. Stereotactic and FunctionalNeurosurgery 2004; 82: 1–13.
107. Yoshor D, Hamilton WJ, Ondo W, Jankovic J, Grossman RG. Comparison of thalamotomy and pallidotomyfor the treatment of dystonia. Neurosurgery 2001; 48:818–824.
108. Hamby WB. Schiffer S: Spasmodic torticollis; resultsafter cervical rhizotomy în 80 cases. Clinical Neurosurgery1970; 17: 28–37.
109. Friedman AH, Nashold BS, Sharp R, Caputi F, ArrudaJ. Treatment of spasmodic torticollis with intraduralselective rhizotomies. Journal of Neurosurgery 1993; 78:46–53.
110. Colbassani HJ Jr, Wood JH. Management of spasmodictorticollis. Surgical Neurology 1986; 25: 153–158.
111. Jho HD, Jannetta PJ. Microvascular decompression forspasmodic torticollis. Acta Neurochirurgica 1995; 134:21–26.444 A. Albanese et al._ 2006 EFNS European Journal of Neurology 13, 433–444

Ghidul EFNS pentru leziunea cerebrală traumatica usoara: Raportul Grupului de Lucru EFNS (2002)

P. E. Vos[a], L. Battistin[b], G. Birbamer[c], F. Gerstenbrand[c], A. Potapov[d], T. Prevec[e], Ch. A. Stepan[f], P. Traubner[g], A. Twijnstra[h], L. Vecsei[i] and K. von Wild[j]

[a]Department of Neurology, University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; [b]Clinica Neurologica I, Padova, Italy; [c]Ludwig Boltzmann Institute for Restorative Neurology and Neuromodulation, Vienna, Austria; [d]Institute of Neurosurgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; [e]University Institute of Clinical Neurophysiology, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia; [f]Neurological Hospital Rosenhu¨gel, Vienna, Austria; [g]Department of Neurology, Comenius University School of Medicine, Bratislava, Slovak Republic; [h]Department of Neurology, University Medical Centre Maastricht, Maastricht, The Netherlands; [i]Department of Neurology, Szent-Gyorgyi University Hospital, Szeged, Hungary; and [j]Neurochirurgische Klinik, Clemens Hospital, Munster, Germany

Cuvinte cheie: regula deciziei clinice, tomografie computerizată, ghid, traumatism cranian, complicație intracranienă, traumatism rebral minor, factori de risc.

În 1999 a fost constituit sub auspiciile Federației Europene a Societăților de Neurologie (EFNS) un Grup de Lucru pentru investigarea leziunii cerebrale traumatice uşoare (LCTU). Scopurile acestuia au fost de a defini această entitate şi de a propune pentru LCTU o nomenclatură uniformă şi unanim acceptată, că şi dezvoltarea unui set de reguli care să ghideze managementul inițial, în ceea ce priveşte investigațiile auxiliare, decizia de spitalizare, observarea şi urmărirea pacientului.

INTRODUCERE

Faptul că traumatismul extremității cefalice poate produce leziuni cerebrale este cunoscut de mult timp, iar termenul „commotio cerebri" era deja utilizat în secolul al XVI-lea de către Ambroise Pare (conform lui Denny-Brown şi Russel, 1941; Frowein şi Firshing, 1990). Traumatismul capului este o cauză frecventă de morbiditate şi mortalitate în țările europene. Incidența leziunii cerebrale traumatice (LCT) variază între 229 şi 1967 cazuri la 100000 locuitori pe an, cu incidența maximă la bărbați cu vârste între 15-24 ani (Jennett, 1996; Kraus şi col. 1996). LCT este principala cauză de deces a persoanelor sub 45 ani (Jennett 1996; Kraus şi col. 1996).

În mod uzual LCT se clasifică drept uşoară, moderată sau severă (Tabelul 1). Potrivit unei opinii general răspândite, pacienții cu LCTU au la internarea în spital un scor CGS (Glasgow Coma Score) de 13-15 (Teasdale şi Jennett, 1974; Williams şi colab., 1990; Gomez şi colab., 1996; Haydel şi colab., 2000; Stiell şi colab., 2001). În LCT moderate, scorul GCS la internare este de 9-12, iar în cazul LCT severe, la internare scorul GCS este ≤ 8 după resuscitare (Tabelul 1) (Bullock şi colab., 1996). Un al patrulea grad (critic) se referă la cea mai severă formă de LCT, în care apar semne de lezare a trunchiului cerebral (cu sindroame bulbare sau mezencefalice acute), cu reactii pupilare diminuate/absente şi postură de decerebrare, sau fără reacție pupilară şi motorie. Prognosticul este aproape invariabil sever (deces sau stare vegetativa/sindrom apalic traumatic) (Tabelul 1) (Gerstenbrand şi Lucking, 1970; Frowein şi Firsching, 1990; Stein şi Spettell, 1995).

Peste 95% din totalul LCT sunt considerate uşoare, în timp ce leziunile moderate şi severe

reprezinta impreuna doar 5% dintre cazuri (Meerhoff şi colab., 2000). Mortalitatea LCTU este mică (intre 0,04-0,29% cazuri) şi este aproape exclusiv cauzată de hemoragia intracraniană (Klauber şi colab., 1989). Hemoragia intracraniană (extraduralǎ sau subduralǎ) ce necesită adesea intervenție neurochirurgicală apare la 0,2-3,1% din totalul pacienților cu LCTU şi între 6,3% şi 21% dintre pacienți au alte complicații intracraniene observate la examenul CT cerebral (Shackford şi colab., 1992; Stein şi Ross, 1992; Borczuk, 1995; Culotta şi colab., 1996; Dunham şi colab., 1996; Hsiang şi colab., 1997; Haydel şi colab., 2000; Stiell şi colab., 2001).

Recunoaşterea precoce a simptomelor şi semnelor cunoscute a creşte riscul dezvoltării unei hemoragii intracraniene reprezintă aspectul cheie al evaluării inițiale a pacientului (Haydel şi colab., 2000; Stiell şi colab., 2001).

STRATEGIA DE CĂUTARE

Grupul de Lucru a căutat sistematic literatura de limba engleză din baza de date MEDLINE (1966-2001) folosind urmatoarele cuvinte cheie: traumatism cranian minor, traumatism cranian uşor, leziune cerebrală traumatica usoara, leziune cerebrală traumatica şi management. Articolele suplimentare au fost obținute din bibliografia articolelor găsite pe MEDLINE (incluzand şi pe cele în limba germana), că şi din tratate. Articolele au fost selectate dacă conțineau date asupra a cel puțin uneia din următoarele chestiuni: pacienți clasificați după unul din sistemele de clasificare cunoscute (de ex. scorul GCS de 13-15 la internare), date de prognostic (anomalii CT, indicația de intervenție neuro-chirurgicală, mortalitatea) sau informații privind managementul acestor pacienți. Articolele considerate a avea valoare istorică au fost de asemenea incluse. Pentru a alcătui acest ghid a fost strâns în final un total de 125 de articole. Informații suplimentare pot fi găsite pe site-ul EFNS. Acolo unde s-a considerat potrivit, s-a furnizat o clasificare pe nivele de evidenta a intervențiilor şi testelor de diagnostic; s-au furnizat grade de recomandare pentru management conforme cu recomandările ghidurilor de management neurologic ale EFNS (Hughes şi colab., 2001).

MECANISMELE LCT

LCT este în mod obişnuit consecința impactului la nivelul capului, în timpul caruia acestuia i se transmite energie (impuls) ce determina accelerare, decelerare sau rotație bruste. Traumatismul poate fi închis, dacă craniul ramane intact, sau penetrant, dacă cutia craniană şi (frecvent) dura sunt penetrate de obiecte ascuțite (leziuni de armă de foc, cuțit, şurubelniță, săgeți) (Bayston şi colab., 2000).

Leziunea focală, sau leziunea de contact, cum ar fi fractura de craniu, hematomul extradural, hematom subdural datorat contuziei, contuzia corticală sunt produse prin forțele de impact ce acționează direct asupra craniului şi produc o compresie a țesutului subjacent locului de impact (lovitură) sau a țesutului situat la distanta de locul de impact (contralovitură) (Pudenz şi Shelden, 1946; Sellier şi Unterharnscheidt, 1963).

Impactul asupra capului per se nu produce în mod obligatoriu disfuncția creierului sau leziunea creierului. Cu excepția fracturii de craniu şi a hematomului extradural, toate tipurile de leziuni cerebrale pot fi produse prin accelerarea (unghiulară) a capului fără impact, cu condiția să existe un episod de pierdere a stării de constiență(PC) (Gennarelli şi colab.,1982). În acest mod, forțele de forfecare generate în interiorul creierului la rotatia să brusca pot leza axonii şi vasele de sânge (Houlbourn, 1943; Gennarelli, 1983; Grcevic, 1988; Gerstenbrand şi Stepan, 2001). Există controverse privind posibilitatea aparitiei disfuncției cerebrale difuze după LCTU, în absența leziunilor structurale. Spatz şi colab. au definit „commotio cerebri" că pe o tulburare funcțională fără nici o leziune cerebrală structurală (Trotter, 1924; Spatz, 1936). Această definiție are consecinte considerabile asupra terminologiei folosite şi este o sursă frecventă de probleme medico-legale şi de asigurare după LCT.

Leziunea cerebrală post-traumatică poate fi de asemenea clasificată în functie de evoluția să temporală (Teasdale, 1995; Maas şi colab.,1997). Leziunea primară apare în momentul impactului şi se presupune a fi ireversibilă. Leziunea secundară a creierului evoluează în ore sau zile după impact, că o consecință a unor complicații sistemice (predominant hipoxie şi hipotensiune) sau intracraniene (edem cerebral, hernie transtentoriala sau foraminala). Complicațiile terțiare (sepsis, complicatii tromboembolice, polineuropatie de boli critice) pot apărea la zile sau săptămâni de la traumatism, că rezultat al unui status catabolic alterat sau a trombozelor secundare imobilizării la pat, deficitelor motorii sau infecțiilor (Gerstenbrand, 1977).

Tabelul 1. Clasificarea leziunii traumatice a creierului. (GCS-scara de comă Glasgow; PC-pierderea stării de conştienţă; APT-amnezie post-traumatică.

Clasificare	Scorul GCS la internare şi caracteristicile clinice modificate functie de sistemele de clasificare American, Olandez şi Scandinav (Teasdale şi Jennett, 1974; Stein şi Spettell, 1995; Maas şi colab., 1997; Ingebrigtsen şi colab., 2000; Twijnstra şi colab., 2001)
Uşor	GCS=13-15
• Categoria 0	GCS=15, Nu există PC, APT, = leziunea capului fără leziunea creierului Nu există factori de risc.
• Categoria 1	GCS=15,PC≤30 min, APT≤1 oră Nu există factori de risc
• Categoria 2	GCS=15 şi există factori de risc
• Categoria 3	GCS=13-14 PC<30 min, APT< 1 oră Cu sau fără factori de risc prezenți
Moderat	GCS=9-12
Sever	GCS≤8
Critic	GCS=3-4, lipsa reacțiilor pupilare şi reacții motorii absente sau răspuns prin decerebrare

CLASIFICAREA LCTU

Pentru descrierea şi definirea LCTU au fost folosiți mulți termeni diferiti (Frowein şi Firsching 1990; Williams şi colab., 1990; Evans, 1992; Pople şi colab., 1993; Birbamer şi colab., 1994; Stein şi Spettell, 1995; Teasdale, 1995; Culotta şi colab., 1996; Gomez şi colab., 1996; Saab şi colab., 1996; Arienta şi colab., 1997; Ingebrigtsen şi colab., 2000 Gerstenbrand şi Stepan, 2001; von Wild şi Terwey, 2001). În acest ghid este propusă o clasificare bazată pe scorul GCS la internare, istoricul traumatismului de ex. durata PC şi a amneziei post-traumatice (APT)], semnele neurologice şi factorii de risc pentru complicații intracraniene. Au fost propuse mai multe subclasificări care să faciliteze deciziile inițiale de management (recomandare de nivel B) (Tabelul 1, şi apoi Figura 1).

Recomandări: LCTU este definită că o consecință a unui traumatism inchis (non-penetrant) cu accelerare, decelerare sau rotatie brusca a capului, cu un scor GCS la internare de 13-15. Dacă durata episodului de pierdere a stării de conştienţă este de maxim 30 minute şi dacă amnezia postraumatică durează mai puțin de 60 minute, prognosticul pacientului este considerat bun (mortalitate <1%), în special în absența factorilor de risc (mortalitatea se apropie de 0) (recomandare de nivel B) (Tabelul 1).

Scorul GCS la internare

Determinarea cât mai precisa a GCS la internare este importantă, deoarece numărul de anomalii intracraniene şi necesitatea intervențiilor neurochirurgicale sunt invers proporționale cu acesta (Culotta şi colab.,1996; Gomze şi colab., 1996). Timpul scurs între momentul accidentului şi momentul internarii în spital poate influența scorul GCS. Studiile recente au folosit limita de 24 ore că întarziere maximă admisă a internării în spital, dar această întârziere nu este frecvent menționată (Jennett, 1996; Haydel şi colab., 2000; Stiell şi colab., 2001). Scorul GCS este de asemenea cel mai frecvent folosit şi la populația pediatrică; totuşi el este mai puțin adecvat pentru copiii foarte mici, ale căror activitate motorie şi limbaj nu sunt încă dezvoltate complet; din acest motiv au fost dezvoltate scale alternative (Simpson şi colab.,1991; Durham şi colab., 2000). Scala GCS Pediatrică foloseşte scoruri maximale ajustate în funcție de vârstă, dar se bazează pe un punctaj de 14 față de scara de 15 puncte GCS (Reilly şi colab., 1988).

Durata episodului de pierdere a conştienței

Este esential că după un traumatism cranian să se evalueze prezenta unui episod de pierdere a stării de conştienţă că şi durata acetui episod, pentru că pierderea conştienței se asociază cu un risc crescut de fractură a craniului şi de complicații intracraniene (EL=Clasa a III-a) (Teasdale şi colab., 1999; Stein şi Spettell, 1995; Gomez şi colab., 1996).

Nu există un consens privind cât timp trebuie să dureze o pierdere a stării de conştienţă traumatică

pentru a fi definită că LCTU. Au fost propuse durate de 5, 10, 15-20 sau 30 minute (Rimel şi colab., 1981; Williams şi colab., 1990; Evans, 1992; Hahn şi McLone, 1993; Gomez şi colab., 1996; Jennett, 1996; Haydel şi colab., 2000; Ingebrigtsen şi colab., 2000). În mod similar, nu există o durată prestabilită a comei care să poată defini LCTU, şi astfel fiecare limită este în mod necesar arbitrară. Scopul Grupului de Lucru este acela de a armoniza acest ghid cu alte clasificări internaționale (de ex. Comitetul pentru LCTU al Congresului American de Medicină Recuperatorie, 1993). Există unele studii care demonstrează că prognosticul nu este afectat negativ de prezența unui scurt episod de pierdere a stării de conştiență. La copii, s-a arătat că prognosticul este bun în 100% dintre cazurile în care episodul de pierdere a stării de conştiență a durat mai puțin de 15 minute (Hahn şi McLone, 1993) (dovada de clasa a II-a). Într-un alt studiu, durata episodului de pierdere a conştienței după LCTU nu s-a corelat cu numărul acuzelor subiective post-traumatice, cu performanța neurocognitivă şi cu factorii de risc emoționali preexistenți (Ruff şi Jurica, 1999) (dovada de clasa a II-a). Jennett (1996) a afirmat că o durată a stării de alterare a conştienței mai mică de 15-30 minute poate fi considerată uşoară (dovada de clasa a IV-a).

Amnezia post-traumatică

Amnezia post-traumatică (anterogradă) reprezintă perioada în care pacientul nu este capabil să înregistreze amintiri în mod continuu (amnezie pentru evenimentele în desfăşurare) şi este adesea caracterizată prin confuzie (Levin şi colab., 1979; Tate şi colab., 2000). Trebuie făcută distincția între amnezie şi dezorientare, deoarece cele două simptome nu dispar întotdeauna în acelaşi timp (Tate şi colab., 2000). Prognosticul LCTU şi reluarea activității profesionale depind într-o mai mare măsură de durata amneziei post-traumatice decât de scorul GCS la internare (dovada de clasa a III-a) (van der Naalt şi colab., 1999a). Dacă durata episodului de APT este mai mică de 24 de ore, prognosticul favorabil (măsurat prin Glasgow Outcome Scale) se întâlneşte la 100% dintre pacienți (dovada de clasa a II-a) (van der Naalt şi colab., 1999). Amnezia retrogradă se referă la pierderea memoriei pentru perioada dinaintea traumatismului.

Recomandări: O durată a amneziei post-traumatice mai mică de 1 oră şi/sau o amnezie retrogradă mai mică de 30 minute sunt compatibile cu LCTU şi se asociază cu un prognostic bun (recomandare de nivel B).

Factorii de risc

Au fost identificate o serie de simptome, semne şi factori de risc care se corelează cu un risc crescut de leziuni intracraniene (nivele de evidență clasa II-III) (Masters şi colab., 1987; Chan şi colab., 1990; Arienta şi colab., 1997; Haydel şi colab., 2000).

Recomandări: Recunoaşterea acestor factori de risc este importantă; asemenea factori trebuie incluşi într-un sistem de clasificare pentru evaluarea suplimentară a riscului de complicații imediate (hematom extracerebral) (recomandare de nivel B). În plus, acesta permite evaluarea riscului de acuze pe termen lung.

COMPLICAȚII

Anomaliile intracraniene

Variatele complicații ale LCTU (craniene, extracerebrale şi intracerebrale) pot fi clasificate în complicații care necesită (adesea) intervenția neurochirurgicală (hematom extracerebral, fractură prin înfundare, extinderea liniei de fractură) şi în complicații care nu pot fi tratate neurochirurgical (zonele de contuzie, edemul cerebral, leziunea difuză, micile hemoragii, hemoragia subarahnoidiană post-traumatică, pneumocefalia) (Teasdale şi colab., 1990; Lloyd şi colab., 1997; Ingebrigtsen şi colab., 2000). Examinarea CT cerebrală este foarte sensibilă în detectarea hematomului extracerebral şi a altor anomalii intracraniene, deşi nu există nici o clasificare formala a LCTU bazata pe examenul CT cerebral, şi nici nu se cunosc sensibilitatea şi specificitatea şi variabilitatea inter- şi intraobservator a variatelor anomaliilor intracraniene observate la examenul CT cerebral. Procentul pacienților cu anomalii intracraniene variază în funcție de definițiile utilizate, criteriile de includere clinică şi metoda radiologică folosită (Stein şi Spettel, 1995; Cullota şi colab., 1996). Aceste anomalii variază între 3% şi 13% la pacienții cu scor GCS la internare de 15 şi între 25% şi 37,5% la un pacient cu scor GCS la internare de 13 (Stein şi Ross, 1992; Culotta şi colab., 1996; Dunham şi colab., 1996, Stiell şi colab., 2001).

Recomandări: termenul de complicație intracraniană cuprinde toate anomaliile craniene, extracerebrale şi intracerebrale secundare traumatismului

capului care sunt observate la examinarea CT cerebrală şi care sunt probabil rezultatul traumatismului cranian (recomandare de nivel C).

Această definiție a complicațiilor intracraniene afectează managementul pe termen scurt şi lung al pacienților şi face posibilă raportarea complicațiilor pe termen scurt şi lung ale anomaliilor intracraniene prezente după LCTU. Rezultatele examinarii CT cerebrale pot de asemenea prognoza şi absența progresiei tardive a bolii. Într-un studiu pe 2032 pacienți, nu s-a observat nici o deteriorare neurologică şi nu s-a evidentiat nici un hematom, atunci cand examinarea CT cerebrală efectuată în primele 24 ore de la traumatism a fost în limite normale (nivel de evidenta de clasa a II-a) (Dunham şi colab., 1996).

Recomandări: LCTU se poate solda cu o varietate de complicații (intra)craniene care se pot trata sau nu neurochirurgical. Examenul CT cerebral reprezintă „standardul de aur" pentru detectarea anomaliilor intracraniene şi reprezintă o metodă sigură pentru trierea pacienților care nu vor ramane internați (Livingston şi colab., 1991; Dunham şi colab., 1996) (recomandare de grad B).

Intervenția neurochirurgicală

Probabilitatea unei intervenții neurochirurgicale după LCTU variază între 0,2 şi 3,1%. În diferite studii, intervenția neurochirurgicală este definită drept craniotomie sau craniectomie exploratorii sau pentru evacuarea hematomului, cu elevarea fracturii craniene înfundate, monitorizarea presiunii intracraniene, intubația datorată leziunii cerebrale, tratament medical agresiv sau rămâne nespecificată (Stein şi Ross, 1992; Culotta şi colab., 1996; Gomez şi colab., 1996; Haydel şi colab., 2000; Stiell şi colab., 2001). Un hematom extradural sau epidural reprezintă acumularea de sânge între dură şi osul cranian, fiind adesea rezultatul rupturii arterei

Tabelul 2. Factorii de risc pentru dezvoltarea complicațiilor intracraniene după LCTU

Factorii de risc pentru dezvoltarea complicațiilor intracraniene după LCTU	Referințe
Un istoric neclar sau ambiguu al traumatismului	Masters şi colab. (1987), Vos şi colab. (2000)
Amnezia posttraumatică contnuă*	Haydel şi colab. (2000), Stiell şi colab. (2001)
Amnezie retrogradă cu durata peste 30 minute	Stiell şi colab. (2001)
Traumatism deasupra nivelului claviculeilor, inclusiv semne clinice de fractură de craniu (fractură de bază de craniu sau fractură cu înfundare)	Feuerman şi colab. (1988), Haydel şi colab. (2000), Masters şi colab. (1987), Stiell şi colab. (2001), Teasdale şi colab. (1990)
Cefalee severă	Haydel şi colab. (2000)
Vărsături	Nee şi colab. (1999), Haydel şi colab. (2000), Stiell şi colab. (2001)
Deficite neurologice focale	Masters şi colab. (1987), Teasdale şi colab. (1990)
Crize epileptice	Masters şi colab. (1987)
Vârsta sub 2 ani	Masters şi colab. (1987), Levin şi colab. (1992b)
Varsta peste 60 ani**	Gomez şi colab. (1996), Haydel şi colab. (2000), Stiell şi colab. (2001
Coagulopatii	Saab şi colab. (1996), Stein şi colab. (1992), Volans (1998)
Energie mare a impactului traumatic***	American College of Surgeons (1997), Bartlett şi colab. (1998), Stiell şi colab. (2001)
Intoxicația cu alcool/medicamente	Cardoso şi Galbraith (1985), Boyle şi colab. (1991), Kelly (1995)

**Amnezia post-traumatică persistentă poate fi interpretată că o reacție verbala de 4 la aprecierea scorului GCS şi astfel poate fi definită că având scor GCS<15.*

***Regula Canadiană de CT cerebral a descoperit că vârsta peste 65 ani poate fi un factor de risc (Stiell şi colab., 2001).*

****Un accident (de vehicul) cu energie de impact mare este definit că un accident produs la viteza inițială >64 km/h, cu deformarea majoră a autovehiculului, cu intruziune în compartimentul pasagerilor >30 cm, timp de extragere din autovehicul >20 min, cădere >6m, rostogolire, accidente auto-pietonale sau accidente de motocicletă produse la > 32 km/h sau cu separarea motociclistului de motocicletă Ghidurile de Suport Vital Avansat ale Traumei – conform Comitetului de Traumatologie al Colegiului American de Chirurgie, 1997; Bartlett şi colab., 1998)*

meningee medii în stransă legătură cu o fractură a osului temporal sau cu alte localizări, ca rezultat al torsiunii vaselor durale sau al dezlipirii de tăblia osoasă – inclusiv în fosa posterioară (Frowein şi Firsching, 1990). Deşi asemenea hematoame sunt probabil prezente din momentul impactului şi se vizualizează pe examenul CT cerebral drept colecții hematice, există adesea o întârziere (perioadă lucidă) între traumatism şi momentul în care hematomul extradural creşte în dimensiuni şi devine simptomatic (de obicei de până la 6 ore de la impact) (Knuckey şi colab., 1989; Smith şi Miller 1991). Cu cât este mai mic scorul GCS la internare, cu atât creşte riscul unui hematom extracerebral intracranian (Teasdale şi colab., 1990; Stein şi Spettell, 1995; Gomez şi colab., 1996). Frecvența hematomului extracerebral (extradural sau subdural) variază de la 1/31370 pacienți conştienți, fără istoric de pierdere de conştiență, până la 1/8 (12,7%) dintre pacienții cu scor GCS de 13 la internare (Teasdale şi colab., 1990; Culott şi colab., 1996). O meta-analiză a 10 studii în care cel puțin 50% dintre pacienți au efectuat examen CT cerebral a arătat o frecvență medie ponderată de 0,083% a hemoragiei intracraniene după LCTU 95% CI: 0,03-0,13%] (Hofman şi colab., 2000).

Mortalitatea după LCTU, după excluderea altor leziuni sistemice (multiple), este foarte redusă şi aproape exclusiv legată de un diagnostic tardiv sau ratat al deteriorării secundare unei hemoragii intracraniane (în mod specific un hematom extradural) (nivel de evidență clasa II-III) (Mendelow şi colab., 1979; Klauber şi colab.,1989; Shackford şi colab., 1992; Culotta şi colab., 1996; Dunham şi colab., 1996; Gomez şi colab., 1996; Jennett, 1996; Servadei şi colab., 2001; Stiell şi colab., 2001). Prognosticul unui hematom extradural este bun, mai ales dacă a fost detectat rapid la pacientul complet conştient şi dacă se intervine chirurgical cât mai rapid posibil pentru evacuarea lui (Paterniti şi colab., 1994; Servadei şi colab., 1995; Servadei, 1997). Totuşi, atunci când deteriorarea neurologică este rapidă sau când pacienții sunt deja în comă, mortalitatea creşte net în raport cu intervalul de timp dintre deteriorare şi momentul intervenției neurochirurgicale (nivel de evidență clasa a III-a) (Mendelow şi colab., 1979; Seeling şi colab., 1984; Servadei, 1997).

Extinderea traiectului de fractură are o frecvență foarte mică, de 0,05%-0,6%. Apare cel mai frecvent la copii mai mici de 6 ani, atunci când se produce o ruptură a durei sub un traiect de fractură craniana, iar pulsațiile sistolo-diastolice duc la lărgirea marginilor fracturii şi interpoziția leptomeningelui sau a creierului în traiectul de fractură. Reprezintă o complicație pe termen lung, ce poate apărea atunci când diagnosticul precoce şi intervenția sunt amânate.

Recomandări: hemoragia extracerebrală (hematomul extradural) care poate fi tratată neurochirurgical reprezintă potential cea mai severă complicație după LCTU (recomandare de nivel B). Un hematom extradural poate fi uşor identificat prin examen CT cerebral, care trebuie efectuat în urgență (recomandare de nivel B).

Recomandări: Scopul principal al managementului inițial în LCTU este de a identifica pacienții cu risc de a dezvolta anomalii intracraniene şi mai ales pe cei care pot necesita tratament neurochirurgical. Utilizarea unui algoritm de decizie clinică bazat pe factorii de risc poate facilita acest proces (recomandare de nivel B) (vezi figura 1).

Crizele epileptice

Pacienții cu LCTU au un risc doar uşor crescut de a dezvolta crize epileptice posttraumatice, incluzând crizele posttraumatice precoce (crize ce apar în prima săptămână) (Schiehout şi Roberts, 1997; Annegers şi colab., 1998). Tratamentul antiepileptic profilactic nu este recomandat. O trecere în revistă sistematică a studiilor randomizate controlate ce a inclus 2036 pacienți a arătat că tratamentul antiepileptic profilactic nu scade mortalitatea, invaliditatea neurologică sau apariția tardivă a crizelor (nivel de evidență de clasa a I-a) (Schierhout şi Roberts, 1998). Dacă apar crize epileptice recurente, tratamentul este probabil necesar şi trebuie luată în considerare o explicație alternativă a acestor crize (hematomul tardiv, sindrom Wernicke-Korsakoff, sevraj la alcool sau tulburări electrolitice).

Recomandări: Nu există dovezi suficiente pentru necesitatea tratamentului antiepileptic profilactic după o criza ce apare precoce după LCTU (recomandare de nivel A).

Fractura de bază de craniu

Fractura de bază de craniu sau fractura osului temporal sau o fractura deschisă cresc riscul de scurgere a LCR şi de formare a unei fistule LCR (Dagi

şi colab., 1983; Brodie, 1997; Brodie şi Thompson, 1997). Incidența raportată a fistulei LCR după o fractură de bază de craniu variază între 10% şi 20%, iar incidența meningitei bacteriene între 2% până la 50% (Leech şi Paterson, 1973; Dagi şi colab., 1983; Helling şi colab.,1988; Marion, 1991; Brodie, 1997; Brodie şi Thompson, 1997). Rolul profilaxiei antibiotice în fracturile de bază de craniu sau fracturile deschise rămâne controversat; concluziile a două metaanalize recente ce au evaluat rolul profilaxiei antibiotice au produs rezultate contradictorii (Demetriades şi colab., 1992; Brodie, 1997; Villalobos şi colab., 1998).

Recomandări: nu există dovezi suficiente care să recomande folosirea profilaxiei antibiotice a meningitei la pacienții cu semne clinice de fractură

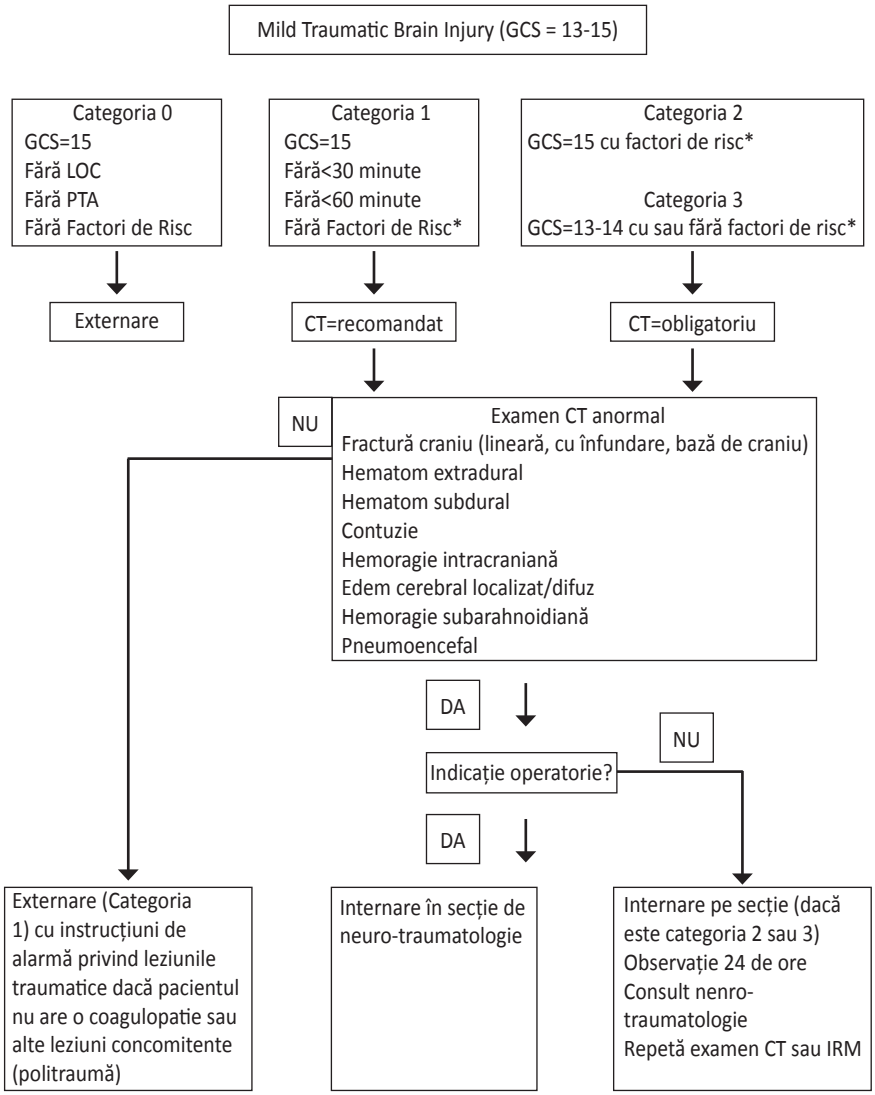


Figura 1. Algoritm de decizie pentru managementul inițial al pacienților cu LCTU *(modificat după ghidurile olandez şi scandinav) (Ingebrigtsen şi colab., 2000; Twijnstra şi colab., 2001). GCS-Scala de Comă Glasgow; LOC-pierderea stării de conştiență; PTA-amnezie posttraumatică; IRM-imagistică prin rezonanță magnetică; CT-tomografia computerizată. *Factorii de risc sunt prezentati în tabelul 2.**dacă disponibilitatea examenului CT cerebral este limitată, se poate efectua radiografie de craniu convențională, însă sensibilitatea şi specificitatea ei în detectarea anomaliilor intracraniene este scăzută.*

de baza de craniu. Este necesară studierea problemei utilizării profilaxiei antibiotice pentru fistula LCR posttraumatica (recomandare de nivel C) (Grupul de Lucru al Societății Britanice de Chimioterapie Antimicrobiană, 1994).

Pacienții sub tratament anticoagulant

Recomandări: toți pacienții cu traumatism cranian trebuie întrebați dacă folosesc tratament anticoagulant (recomandare de nivel C). Toți pacienții cu traumatism cerebral aflați sub tratament anticoagulant necesită verificarea valorii INR şi revizuirea indicației de anticoagulare (recomandare de nivel C). Aceşti pacienți trebuiesc internați şi ținuți sub supraveghere neurologică (recomandare de nivel C) (Saab şi colab., 1996). Dacă examenul CT cerebral arată un hematom intracranian, valoarea INR trebuie corectată imediat. (Supra)anticoagularea se corectează cel mai bine cu plasmă proaspătă congelată şi vitamină K. Dacă sunt prezente tulburări spontane de coagulare sau leziuni hemoragice suplimentare, trebuie consultat un specialist în probleme de coagulare (recomandare de nivel C).

INVESTIGAȚII AUXILIARE

Radiografia de craniu vs. CT cerebral

Valoarea diagnostică a radiografiei de craniu simple reprezintă un subiect de dezbatere. Deoarece studii mai vechi au arătat că prezența unei fracturi craniene pe radiografia simplă creşte riscul de hemoragie intracraniană, radiografia de craniu a fost folosită că principala metodă de triere a pacienților pe care s-au bazat deciziile de management clinic (nivel de evidență clasa a III-a) (Mendelow şi colab., 1983; Teasdale şi colab., 1990; Masters şi colab., 1987; Nee şi colab., 1990). Totuşi, studii recente care au comparat radiografia de craniu şi CT cerebrală au arătat că prezența fracturii craniene pe radiografie are o sensibilitate şi o specificitate reduse în evaluarea prezenței hemoragiei intracraniane (Borczuk, 1995). O meta-analiză a confirmat faptul că radiografia de craniu are puțină valoare în bilanțul inițial al LCTU (nivel de evidență clasa a I-a) (Hofmann şi colab., 2000). Pe baza studiilor în care cel puțin 50% dintre pacienți au efectuat CT cerebral, sensibilitatea estimată a semnelor radiologice de fractură craniană în diagnosticul de hemoragie intracranină a fost de numai 0,38, cu o specificitate corespunzătoare de 0,95 (Hofmann şi colab., 2000).

Recomandări: Radiografia de craniu are valoare insuficientă pentru detectarea anomaliilor intracraniene la pacienții cu LCTU (recomandare de Grad A).

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Două studii prospective mari au investigat rezultatele utilizării examenului CT cerebral în evaluarea necesității intervenției neurochirurgicale sau în evaluarea leziunilor cerebrale importante clinic, după LCTU (Haydel şi colab., 2000; Stiell şi colab., 2001). Un studiu prospectiv efectuat pe 1429 pacienți cu traumatism cranian minor (definit în acest studiu prin pierderea stării de conştiență şi un scor GCS la internare de 15) a arătat că, în urma analizei statistice H2 şi a determinării raporturilor de probabilitate pentru fiecare, s-au identificat şapte factori predictivi (cefalee, vomă, crize epileptice, amnezie posttraumatică, traumatism deasupra nivelului claviculei, intoxicații alcoolice sau medicamentoase acute şi vârsta peste 60 ani). Acest model a demonstrat o sensibilitate de 100% (95% CI:95-100%) pentru prezența complicațiilor intracraniene. Aplicarea acestor criterii ar fi rezultat într-o folosire a examenului CT cerebral la 78% dintre pacienți, reducând astfel nevoia de examinare prin CT cerebral la 22% dintre pacienți (Haydel şi colab., 2000).

Studiul Canadian de cohortă prospectiv a evaluat 3121 de pacienți, din care 250 (8%) au avut leziuni cerebrale importante clinic şi 31 pacienți (1%) au necesitat intervenție neurochirurgicală. Au fost identificați cinci factori de risc înalt, cu sensibilitate de 100% (95% CI: 92-100%), care au valoare predictivă asupra necesității intervenției neuro-chirurgicale (lipsa atingerii unui scor GCS de 15 în primele 2 ore, suspiciunea de fractură de craniu deschisă, orice semne de fractură de bază de craniu, mai mult de două episoade de vomă, şi vârsta peste 65 ani) (Stiell şi colab., 2001). Interesant, aceşti factori ar fi decis efectuarea de examen CT cerebral la 32% dintre pacienți. În plus, au fost identificați alți doi factori de risc cu valoare medie (amnezie pentru o perioadă dinaintea impactului > 30 minute, mecanism periculos al traumatismului), care au avut o sensibilitate de 98,4% (95% CI: 96-99%) şi o specificitate de 49,6% pentru predicția unei leziuni cerebrale clinic importante. Folosirea suplimentară a acestor doi factori de risc ar fi dus la creşterea utilizării examenului CT cerebral la 54%

pacienți. Amândouă studiile au stabilit că utilizarea examenului CT cerebral în LCTU se poate limita, în condiții de siguranță, la pacienții care prezintă anumite semne clinice (Haydel şi colab., 2000; Stiell şi colab., 2001).

Recomandări: Examenul CT cerebral reprezintă „standardul de aur" pentru detecția anomaliilor amenințătoare de viață (şi a altor anomalii intracraniene) după LCTU şi este recomandat pacienților cu pierdere de conştiență documentată şi/sau amnezie posttraumatică; el este considerat obligatoriu pentru toți pacienții cu anumite trăsături clinice (scor GCS=13-14, factori de risc prezenți) (recomandare de grad B).

IRM

IRM cerebrală nu este folosită de rutină la pacientul cu LCT, deşi în faza acută (în primele 3 zile) este mult mai sensibilă decât CT cerebral în descoperirea anomaliilor intracraniene (Wilson şi colab., 1988; Yokota şi colab., 1991; Levin şi colab., 1992a; van der Naalt şi colab., 1999b). Secvențele de difuzie (DWI) pot evidentia anomalii care nu sunt detectate de IRM convențional (Wieshmann şi colab., 1999; Rugg-Gunn şi colab., 2001).

Relația între anomaliile intracraniene observate la IRM şi evolutia pacientului nu este în întregime clară şi este nevoie de studii suplimentare (Voller şi colab., 2001). Când au fost comparate rezultatele IRM efectuate precoce (in primele 21 zile de la traumatism) şi tardiv (intre 5-18 luni de la traumatism) la pacienți cu LCT uşoară, moderată sau severă, scorurile evoluției neuropsihologice a pacienților s-au corelat doar cu rezultatele IRM tardive (Wilson şi colab., 1988).

Recomandare: IRM poate fi utilă pentru detectarea anomaliilor cerebrale structurale la pacienții fără anomalii la examinarea CT cerebrală, în special la cei cu simptomatologie persistentă timp îndelungat (recomandare de grad B).

PET şi SPECT

Folosirea tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) şi a tomografiei computerizate cu emisie de foton unic (SPECT) cu hexa-metilpropilenaminooxim-Tehneţiu99m pot arăta anomalii în stadiile acute şi cronice ale unui traumatism cerebral, la pacienți la care examenele CT şi IRM cerebrale şi examenul clinic nu evidențiază leziuni (Ichise şi colab., 1994; Jacobs şi colab., 1994; Ruff şi colab., 1994). Un examen SPECT normal în primele 1-4 săptămâni de la o LCT minoră sau moderată prevede un prognostic bun după 1 an, cu o valoare predictivă negativă de 97% (Jacobs şi colab., 1994). Specificitatea anomaliilor cerebrale a fost însă pusă sub semnul întrebării (Alexander,1998). Un aspect asemănător de hipometabolism la nivelul cortexului fronto-polar şi temporal lateral şi în ganglionii bazali a fost raportat la pacienți cu depresie dar fără traumatism (Dolan şi colab., 1994; Mayberg, 1994).

Recomandare: Nu se poate da nici o recomandare de folosirea a PET sau SPECT cerebrale în faza inițială de după o LCTU.

Markeri biochimici ai LCT

După o LCT pot fi eliberate în circulație proteine specifice cerebrale cum ar fi S100B şi enolaza specific-neuronală. Nivelele serice ale S100B sunt mai mari la pacienții cu patologie intracraniană şi se corelează cu evoluția clinică şi cu severitatea leziunilor cerebrale primare şi secundare (nivel de evidență II) (Raabe şi colab., 1999; Romner şi colab., 2000). Nivelele serice nedetectabile de S100B au valoare predictivă pentru un aspect normal al examinării CT; astfel S100B poate fi folosită pentru selecția pacienților ce vor efectua CT cerebral după LCTU (nivel de evidență de clasa a I-a) (Romner şi colab., 2000). Totuşi, aceste rezultate trebuie confirmate în studii prospective mari. În viitor, aceşti markeri pot fi importanți în context medico-legal, pentru a dovedi că simptomele şi semnele acute şi/sau invaliditatea pe temen lung sau afectarea neuropsihologica după LCTU reprezintă întradevăr consecința lezării structurale a creierului sau se datorează stresului psihologic provocat de eveniment, intoxicației etilice, bolilor preexistente, leziunilor sistemice sau altor cauze (Romner şi colab., 2000).

Recomandare: Studiul markerilor biochimici ai LCTU este de interes considerabil (în special valoarea predictivă negativă a concentrației lor serice normale pentru absența anomaliilor intracraniene), însă în prezent nu se poate face nici o recomandare şi există nevoie de studii suplimentare (recomandare de grad B).

Managementul inițial al pacientului

Conform ghidurilor de Suport Avansat al Vieții în Traumatisme (Advanced Trauma Life Support)

emise de Comitetul de Traumatologie al Colegiului American de Chirurgie, orice pacient cu traumatism cranian trebuie evaluat chirurgical (nivel de evidenţă de clasa a III-a). Triajul corect presupune evaluarea căilor aeriene, respiraţiei şi circulaţiei şi de asemenea evaluarea stării coloanei cervicale. Examenul neurologic este obligatoriu şi trebuie să cuprindă evaluarea stării de conştienţă, prezenţa amneziei anterograde sau retrograde şi/sau a dezorientării, evaluarea funcţiilor cerebrale superioare, prezenţa deficitelor neurologice focale (răspunsuri motorii sau reflexe asimetrice, pareza unilaterală sau deficit de nervi cranieni), reflexele pupilare, tensiunea arterială şi pulsul (Valadka şi Narayan, 1996; Ingebrigtsen şi colab., 2000; Tate şi colab., 2000). În plus, trebuiesc căutate activ semne de suferinţă de lob frontal, semne cerebeloase şi tulburări de sensibilitate.

Recomandare: Toţi pacienţii cu LCT trebuie să fie examinaţi neurologic, pe lângă examinarea chirurgicala. În plus, obţinerea unei anamneze detaliate (inclusiv a medicaţiei), de preferat de la un martor al accidentului sau de la personalul care a acordat primul ajutor în afara spitalului este foarte importantă în evaluarea circumstanţelor producerii accidentului şi a duratei pierderii stării de conştienţă şi a amneziei (recomandare de grad C).

Principala problemă în practica medicală curentă o reprezintă răspunsul la întrebarea dacă pacienţii trebuie internaţi de rutină, fără să efectueze neapărat examen CT cerebral sau dacă pacienţii trebuie internaţi selectiv dar să efectueze CT cerebral. pacienţii cu LCTU din categoria 2 şi 3 trebuie evaluati cu examen CT. (nivel de evidenţă de clasa a III-a) (Teasdale şi colab., 1990; Shackford şi colab., 1992; Stein şi Ross, 1992). Figura 1 prezinta un algoritm de management iniţial al pacienţilor.

Recomandări: Spitalele trebuie să pregătească un protocol de resuscitare şi triaj al pacienţilor cu LCTU (recomandare de grad C). Pacienţii aflaţi în categoria 2 şi 3 din clasificarea LCT trebuie internaţi într-un centru de neurotraumatologie. Toţi copii cu LCTU trebuie examinaţi de un pediatru sau de un neurolog pediatru (recomandare de grad C). Examenul CT cerebral este recomandat pentru pacienţii din categoria 1 şi este obligatoriu pentru toti pacienţii din categoria 2 sau 3 (a se vedea fig.1) (recomandare de grad B). Dacă CT nu este disponibil, se poate efectua radiografie de craniu convenţională, dar sensibilitatea şi specificitatea acesteia pentru anomalii intracraniene este scăzută.] Dacă examenul CT cerebral este în limite normale, pacienţii adulţi din categoria 1 pot fi externaţi. Pacientul şi membrii familiei trebuie să fie avertizati asupra semnalelor de alarmă ce pot indica eventuale leziuni cerebrale. Complianţa este mult mai bună dacă se dau instrucţiuni atât în scris cât şi verbal (nivel de evidenţă de clasa a III-a) (de Louw şi colab., 1994; Valadka şi Narayan, 1996; Ingebrigtsen şi colab., 2000).Examenul CT cerebral poate fi repetat dacă prima examinare a arătat anomalii sau dacă pacientul are factori de risc pentru complicaţii ulterioare (tabelul 2) (recomandare de grad C).

Supravegherea clinică

O altă problemă discutată o reprezintă necesitatea şi durata supravegherii neurologice a pacientului după o LCTU. Pacienţii din categoria 1 pot fi externaţi cu instrucţiuni de avertizare pentru traumatism cranian, dacă examenul CT este normal (apendix publicat pe pagina web a E.F.N.S.: http://www.efns.org) (Waren şi Kissoon, 1989; Ward şi colab., 1992, Valadka şi Narayan, 1996). Pacienţii din categoriile 2 şi 3 trebuie de preferinţă să fie internaţi pentru supraveghere, deşi această necesitate este discutabilă pentru unii pacienţii din categoria 2 (de ex. cu vârsta peste 60 ani, fără tratament anticoagulant). Ghidurile scandinave recomandă o perioadă de supraveghere de minim 12 ore, în timp ce alte ghiduri recomandă o perioadă de 24 ore sau chiar mai mare (Masters şi colab., 1987; Bartlett şi colab., 1998; Academia Americană de Pediatrie, 1999; Ingebrigtsen şi colab., 2000; Twijnstra şi colab., 2001). Scopul principal al perioadei de observaţie clinică constă în identificarea precoce a semnelor de hematom extradural sau subdural sau a edemului cerebral difuz. Un obiectiv secundar este acela de a determina durata amneziei posttraumatice. Un hematom extradural se dezvoltă de obicei în 6 ore de la traumatism şi astfel examenul CT cerebral iniţial poate fi fals negativ dacă este efectuat foarte devreme (în prima oră) (Frowein şi colab.,1989; Smith şi Miller, 1991; Servadei şi colab., 1995). Examinarea neurologică repetată (a se vedea mai sus) este deci obligatorie pentru detecţia în timp util a deteriorării clinice sau a altor deficite neurologice (deficite senzoriale, semne de lob frontal, semne cerebeloase, etc).

Recomandare: Examenul neurologic trebuie efectuat repetat, cu o frecvență ce depinde de starea clinică a pacientului şi de prezența anomaliilor CT. De exemplu, pacientul trebuie examinat la fiecare 15-30 minute şi, dacă nu apar nici o complicație sau deteriorare, la fiecare 1-2 ore. Folosirea unei liste de semne neurologice este utilă în documentarea stării neurologice a pacientului şi a evoluției acesteia. Dacă apare o deteriorare, cauzele intracraniene posibile trebuie evaluate prin examen CT cerebral (repetat) (recomandare de grad C).

Repaosul la pat

Nu există studii clinice randomizate care să evalueze valoarea şi durata repaosului la pat sau durata concediului medical după o LCTU. O evaluare a practicii din diferite spitale europene a arătat diferențe majore privind recomandarea de repaos la pat şi durata acestuia, supravegherea la domiciliu, concediul medical şi controalele ultarioare (de Kruijk şi colab., 2001). Un studiu în care pacienții au fost randomizați pentru repaos complet la pat (6 zile) față de lipsa repaosului la pat nu a arătat nici o eficacitate terapeutică în privința reducerii numărului de acuze posttraumatice şi asupra calității vieții la 6 luni de la traumatism (de Kruijk şi colab., 2001). Reînceperea gradată a activităților după externare şi controlul ulterior pot influența pozitiv procesul de recuperare (nivel de evidență de clasa a IV-a) (Alexander, 1995; Kibby şi Long, 1997; Ingebrigtsen şi colab., 1998).

Recomandare: Nu se pot da recomandări cu privire la necesitatea şi durata perioadei de repaos la pat. Reluarea gradată a activităților (inclusiv reîntoarcerea la serviciu) este probabil cea mai bună strategie (recomandare de grad B).

Urmărirea pacienților

S-a demonstrat că evaluarea de specialitate în regim de vizite ambulatorii regulate scade eficient morbiditatea socială şi severitatea simptomelor după LCTU (Wade şi colab., 1998). Un studiu randomizat controlat mare a arătat că pacienții cu amnezie posttraumatică mai scurtă de 7 zile şi care au primit o intervenție de specialitate au prezentat semnificativ mai puțină invalidare socială şi mai puține simptome posttraumatice la 6 luni de la traumatism decât cei care nu au fost supuşi acestui protocol (Wade şi colab., 1998) (nivel de evidență de clasa a II-a).

Recomandare: Se recomandă că toți pacienții cu LCTU din categoria 3 care au fost internați în spital să fie evaluați ulterior în regim ambulator cel puțin 1 dată, la aproximativ 1-2 săptămâni de la externare (recomandare de grad C) (Wade şi colab., 1998). Pacienții care sunt externați imediat, cu instrucțiuni de avertizare pentru traumatismul cranian, trebuie îşi contacteze medicul de familie. Acesta trebuie să îndrume pacientul spre medicul neurolog dacă simptomele persistă (recomandare de grad C).

Majoritatea pacienților îşi reiau activitatea în ciuda prezenței unor simptome (van der Naalt şi colab., 1999a). Simptomele tipice posttraumatice constau în cefalee, amețeală, oboseală, iritabilitate, anxietate, insomnie, fotofobie, fonofobie, tulburări de memorie şi de concentrare (Dikmen şi colab., 1986; Evans, 1992; Binder, 1997). Aceste simptome apar de obicei în primele 6-12 săptămâni de la traumatism şi tind să dispară la 6 luni; totuşi, pentru 7-8% dintre pacienți simptomele posttraumatice devin cronice (Fenton şi colab., 1993; Bohnen şi colab., 1994; Dikmen şi colab., 1994, 1995; Binder, 1997). Aceşti pacienți se adresează neurologului pentru reevaluări succesive din cauza prezenței şi persistenței simptomatologiei posttraumatice ce constă în cefalee, amețeală, scăderea capacității de concentrare şi tulburări de memorie.

Recomandare: Pentru pacienții cu simptome persistente, examinarea neuropsihologica este utila după 6 luni pentru a determina dacă aceste simptome sunt de natură organică sau reprezintă consecința unei personalități premorbide, a anxietății, a stresului psihologic reactiv la eveniment, a altor tulburări preexistente sau a altor cauze (recomandare de grad C) (Alexander, 1995).

CONCLUZII

Aceste ghiduri propun o folosire extensivă a examenului CT cerebral. În plus, folosirea unei reguli clinice de efectuare a CT şi internare în spital după LCTU poate creşte utilizarea CT cerebral, comparativ cu alte protocoale existente. În prezent nu există consens în literatură dacă pacienții cu LCTU trebuie internați selectiv în spital dar supusi examenului CT cerebral, sau dacă toți pacienții trebuie internați şi doar un număr limitat dintre ei să fie examinați prin CT (Stiell şi colab., 2001; Twijnstra şi colab., 2001). O strategie care utilizeaza examenul CT cerebral

pentru toți pacienții cu LCTU, indiferent de semnele clinice, nu este probabil cost-eficientă. Factorii de risc consacrați ai sechelelor intracraniene se bazează predominant pe studii retrospective, care nu au folosit întotdeauna examenul CT cerebral că „standard de aur". Astfel, valoarea factorilor clinici de risc că predictori ai sechelelor precoce şi tardive (simptome, tulburări neuropsihologice) trebuie validată prin studii europene prospective. De asemenea, trebuie evaluat dacă este posibil ca, prin folosirea unei reguli de predictie clinică, să se reducă utilizarea examinării CT cerebrale, fără că evoluția clinică a pacienților să fie afectată negativ. Dacă această abordare este posibilă, va creşte eficacitatea investigațiilor din punct de vedere al timpului şi costului. În studiile viitoare, prognosticul pacientului va trebui să includă nevoia de intervenție neurochirurgicală, anomaliile CT şi evoluția clinică pe termen lung (6 luni – 1 an), măsurată prin scale neuropsihologice şi/sau scale neurologice şi de apreciere a calității vieții.

Examinarea prin tomografie computerizată este metoda imagistică preferată pentru LCTU, deşi examinarea IRM este mai sensibilă. Odată cu creşterea disponibilității IRM, această metodă poate avea un rol mai mare în detectarea anomaliilor intracraniene mai subtile ale pacienților cu LCTU (Haydel şi colab., 2000; Voller şi colab., 2001). În final, este de interes explorarea în continuare a utilității marker-ilor biochimici că indicatori ai leziunii cerebrale după LCTU.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander MP (1995). Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management.Neurology 45:1253–1260.
2. Alexander MP (1998). în the pursuit of proof of brain damageafter whiplash injury. Neurology 51:336–340.
3. American Academy of Pediatrics (1999). The management ofminor closed head injury în children. Committee on Quality Improvement, American Academy of Pediatrics. Commissionon Clinical Policies and Research, American Academyof Family Physicians. Pediatrics 104:1407–1415.American College of Surgeons Committee on Trauma (1997).Advanced Trauma Life Support for Doctors 6th edn.pp. 1–444.
4. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA (1998). Apopulation-based study of seizures after traumatic braininjuries. N Engl J Med 338:20–24.Arienta C, Caroli M, Balbi S (1997). Management of headinjuredpatients în the emergency department: a practicalprotocol. Surg Neurol 48:213–219.
5. Bartlett J, Kett-White R, Mendelow AD et al. (1998).Recommendations from the Society of British NeurologicalSurgeons. Br J Neurosurg 12:349–352.
6. Bayston R, de Louvois J, Brown EM et al. (2000). Use ofantibiotics în penetrating craniocerebral injuries. 'Infectionin Neurosurgery' Working Party of British Society forAntimicrobial Chemotherapy. Lancet 355:1813–1817.
7. Binder LM (1997). A review of mild head trauma. Part II: clinical implications. J Clin Exp Neuropsychol 19:432–457.
8. Birbamer G, Gerstenbrand F, Aichner F et al. (1994).Imaging of inner cerebral trauma. Acta Neurol (Napoli)16:114–120.
9. Bohnen N, Van Zutphen W, Twijnstra A et al. (1994). Lateoutcome of mild head injury: results from a controlledpostal survey. Brain Inj 8:701–708.
10. Borczuk P (1995). Predictors of intracranial injury în patientswith mild head trauma. Ann Emerg Med 25:731–736.
11. Boyle MJ, Vella L, Moloney E (1991). Role of drugs andalcohol în patients with head injury. J Royal Soc Med84:608–610.
12. Brodie HA (1997). Prophylactic antibiotics for posttraumaticcerebrospinal fluid fistulae. A meta-analysis. Arch OtolaryngolHead Neck Surg 123:749–752.
13. Brodie HA, Thompson TC (1997). Management of complicationsfrom 820 temporal bone fractures. Am J Otol18:188–197.
14. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G et al. (1996). Guidelinesfor the management of severe head injury. Brain Trauma-Foundation. Eur J Emerg Med 3:109–127.
15. Cardoso ER, Galbraith S (1985). Posttraumatic hydrocephalus– a retrospective review. Surg Neurol 23:261–264.
16. Chan KH, Yue CP, Mann KS (1990). The risk of intracranialcomplications în pediatric head injury. Results of multivariateanalysis. Childs Nerv Syst 6:27–29.
17. Culotta VP, Sementilli ME, Gerold K, Watts CC (1996). Clinicopathological heterogeneity în the classification ofmild head injury. Neurosurgery 38:245–250.

18. Dagi TF, Meyer FB, Poletti că (1983). The incidence andprevention of meningitis after basilar skull fracture. Am JEmerg Med 1:295–298.Demetriades D, Charalambides D, Lakhoo M, PantanowitzD (1992). Role of prophylactic antibiotics în open andbasilar fractures of the skull: a randomized study. Injury23:377–380.
19. Denny-Brown D, Russell WR (1941). Experimental cerebralconcussion. Brain 64:93–163.
20. Dikmen SS, McLean A, Temkin N (1986). Neuropsychologicaland psychosocial consequences of minor head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 49:1227–1232.
21. Dikmen SS, Temkin NR, Machamer JE et al. (1994).Employment following traumatic head injuries. Arch Neurol51:177–186.
22. Dikmen SS, Ross BL, Machamer JE, Temkin NR (1995).One year psychosocial outcome în head injury. J IntNeuropsychol Soc 1:67–77.
23. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS(1994). Neuropsychological dysfunction în depression: therelationship to regional cerebral blood flow. Psychol Med24:849–857.216 P. E. Vos et al.ª 2002 EFNS European Journal of Neurology 9, 207–219
24. Dunham CM, Coates S, Cooper C (1996). Compellingevidence for discretionary brain computed tomographicimaging în those patients with mild cognitive impairmentafter blunt trauma. J Trauma 41:679–686.
25. Durham SR, Clancy RR, Leuthardt E et al. (2000). CHOPinfant coma scale ('Infant Face Scale'): a novel coma scalefor children less than two years of age. J Neurotrauma17:729–737.
26. Evans RW (1992). The postconcussion syndrome and thesequelae of mild head injury. Neurol Clin 10:815–847.
27. Fenton G, McClelland R, Montgomery A, MacFlynn G,Rutherford W (1993). The postconcussional syndrome: social antecedents and psychological sequelae. Br J Psychiatry162:493–497.
28. Feuerman T, Wackym PA, Gade GF, Becker DP (1988).Value of skull radiography, head computed tomographicscanning, and admission for observation în cases of minorhead injury. Neurosurgery 22:449–453.
29. Frowein RA, Firsching R (1990). Classification of head injury.In: Brackman R, ed. Handbook of Clinical Neurology.Elsevier Science Publishers, pp. 101–122.
30. Frowein RA, Schiltz F, Stammler U (1989). Early posttraumaticintracranial hematoma. Neurosurg Rev 12:184–187.
31. Gennarelli TA (1983). Head injury în man and experimental animals: clinical aspects. Acta Neurochir Suppl (Wien) 32:1–13.
32. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH et al. (1982). Diffuseaxonal injury and traumatic coma în the primate. AnnNeurol 12:564–574.
33. Gerstenbrand F (1977). The symptomatology of the apallicsyndrome. In: Dalle Ore G, Gerstenbrand F, Lucking CH,Peters G, Peters WH, eds. The Apallic Syndrome. Springer-Verlag, Berlin, pp. 14–21.
34. Gerstenbrand F, Lucking CH (1970). Acute traumatic brainstem lesions. Arch Psychiatrie Nervenkrankheit 213:264–281.
35. Gerstenbrand F, Stepan CH (2001). Mild traumatic braininjury. Brain Inj 15:95–97.
36. Gomez PA, Lobato RD, Ortega JM, De La Cruz J (1996).Mild head injury: differences în prognosis among patientswith a Glasgow Coma Scale score of 13–15 and analysisof factors associated with abnormal CTfindings. Br JNeurosurg 10:453–460.
37. Grcevic N (1988). The concept of inner cerebral trauma.Scand J Rehabil Med Suppl 17:25–31.
38. Hahn YS, McLone DG (1993). Risk factors în the outcome ofchildren with minor head injury. Pediatr Neurosurg 19:135–142.
39. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ et al. (2000). Indications forcomputed tomography în patients with minor head injurysee comments]. N Engl J Med 343:100–105.
40. Helling TS, Evans LL, Fowler DL, Hays LV, Kennedy FR(1988). Infectious complications în patients with severe headinjury. J Trauma 28:1575–1577.
41. Hofman PA, Nelemans P, Kemerink GJ, Wilmink JT(2000). Value of radiological diagnosis of skull fracture în themanagement of mild head injury: meta-analysis. J NeurolNeurosurg Psychiatry 68:416–422.
42. Houlbourn AHS (1943). Mechanics of head injuries. Lancet1:438–441.
43. Hsiang JN, Yeung T, Yu AL, Poon WS (1997). High-risk mildhead injury see comments]. J Neurosurg 87:234–238.
44. Hughes RA, Barnes MP, Baron JC, Brainin M (2001).Guidance for the preparation of neurological managementguidelines by EFNS scientific task forces. Eur J Neurol8:549–550.
45. Ichise M, Chung DG, Wang P et al. (1994). Technetium-99m-HMPAO SPECT, CT and MRI în the evaluation ofpatients with chronic traumatic brain injury: a correlationwith neuropsychological performance. J Nucl Med 35:217–226.
46. Ingebrigtsen T, Romner B, Kock-Jensen C (2000). Scandinavianguidelines for initial

management of minimal, mild,and moderate head injuries. The Scandinavian NeurotraumaCommittee. J Trauma 48:760–766.
47. Ingebrigtsen T, Waterloo K, Marup Jensen S, Attner E,Romner B (1998). Quantification of post-concussion symptoms3 months after minor head injury în 100 consecutivepatients. J Neurol 245:609–612.
48. Jacobs A, Put E, Ingels M, Bossuyt A (1994). Prospectiveevaluation of technetium-99m-HMPAO SPECTin mild andmoderate traumatic brain injury. J Nucl Med 35:942–947. Jennett B (1996). Epidemiology of head injury. J NeurolNeurosurg Psychiatry 60:362–369.
49. Kelly DF (1995). Alcohol and head injury: an issue revisited.J Neurotrauma 12:883–890.
50. Kibby MY, Long CJ (1997). Effective treatment of minorhead injury and understanding its neurological consequences. Appl Neuropsychol 4:34–42.
51. Klauber MR, Marshall LF, Luerssen TG et al. (1989).Determinants of head injury mortality: importance of thelow risk patient see comments]. Neurosurgery 24:31–36.
52. Knuckey NW, Gelbard S, Epstein MH (1989). The managementof 'asymptomatic' epidural hematomas. A prospectivestudy. J Neurosurg 70:392–396.
53. Kraus JF, McArthur DL, Silverman TA, Jayaraman M(1996). Epidemiology of brain injury. Neurotrauma:McGraw-Hill, New York, pp. 13–30.
54. de Kruijk JR (2001). Effectiveness of bed rest after mildtraumatic brain injury. Mild traumatic brain injury: interventionand prognosis. Thesis: Maastricht, pp. 103–119.
55. de Kruijk JR, Twijnstra A, Meerhoff S, Leffers P (2001). Management of mild traumatic brain injury: lack ofconsensus în Europe. Brain Inj 15:117–123.
56. Leech PJ, Paterson A (1973). Conservative and operativemanagement for cerebrospinalfluid leakage after closedhead injury. Lancet 1:1013–1016.
57. Levin HS, O'Donnell VM, Grossman RG (1979). TheGalveston orientation and amnesia test. A practical scaleto assess cognition after head injury. J Nerv Ment Dis167:675–684.
58. Levin HS, Williams DH, Eisenberg HM, HighWMJr, GuintoFC Jr (1992a). Serial MRI and neurobehavioural findingsafter mild to moderate closed head injury. J NeurolNeurosurg Psychiatry 55:255–262.
59. Levin HS, Aldrich EF, Saydjari C et al. (1992b). Severe headinjury în children: experience of the Traumatic Coma DataBank. Neurosurgery 31:435–443.
60. Livingston DH, Loder PA, Koziol J, Hunt CD (1991). The useof CTscanning to triage patients requiring admissionfollowing minimal head injury. J Trauma 31:483–487.
61. Lloyd DA, Carty H, Patterson M, Butcher CK, Roe D(1997). Predictive value of skull radiography for intracranialinjury în children with blunt head injury. Lancet349:821–824.
62. de Louw A, Twijnstra A, Leffers P (1994). Lack of uniformityand low compliance concerning wake-up advice followinghead trauma. Ned Tijdschr Geneeskd 138:2197–2199.
63. Guideline on mild traumatic brain injury 217ª 2002 EFNS European Journal of Neurology 9, 207–219
64. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM et al. (1997). EBICguidelinesfor management of severe head injury în adults.European Brain Injury Consortium. Acta Neurochir (Wien)139:286–294.
65. Marion DW (1991). Complications of head injury and theirtherapy. Neurosurg Clin N Am 2:411–424.
66. Masters SJ, McClean PM, Arcarese JS et al. (1987). Skullx-ray examinations after head trauma. Recommendationsby a multidisciplinary panel and validation study. N Engl JMed 316: 84–91.
67. Mayberg HS (1994). Frontal lobe dysfunction în secondarydepression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6:428–442.
68. Meerhoff SR, de Kruijk JR, Rutten J, Leffers P, Twijnstra A(2000). De incidentie van traumatisch schedel- of hersenletselin het adherentie gebied van het AcademischZiekenhuis Maastricht în 1997. Ned Tijdschr Geneeskd144:1915–1918.
69. Mendelow AD, Karmi MZ, Paul KS, Fuller GA, GillinghamFJ (1979). Extradural haematoma: effect of delayed treatment.Br Med J 1:1240–1242.
70. Mendelow AD, Teasdale GM, Jennett B et al. (1983). Risks ofintracranial haematoma în head injured adults. Br Med JClin Res Ed 287:1173–1176.
71. Mild Traumatic Brain Injury Committee (1993). Definitionof mild traumatic brain injury. J Head Trauma Rehabil8:86–87.
72. van der Naalt J, van Zomeren AH, Sluiter WJ, MinderhoudJM (1999a). One year outcome în mild to moderate headinjury: the predictive value of acute injury characteristicsrelated to complaints and return to work In ProcessCitation]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:207–213.
73. van der Naalt J, Hew JM, van Zomeren AH, Sluiter WJ,Minderhoud JM (1999b). Computed tomography andmagnetic resonance imaging în mild to moderate headinjury: early and late imaging related to outcome. AnnNeurol 46:70–78.

74. Nee PA, Hadfield JM, Yates DW, Faragher EB (1999).Significance of vomiting after head injury. J Neurol NeurosurgPsychiatry 66:470–473.
75. Paterniti S, Fiore P, Macri E et al. (1994). Extraduralhaematoma. Report of 37 consecutive cases with survival.Acta Neurochir (Wien) 131:207–210.
76. Pople IK, Stranjalis G, Nelson R (1993). Anticoagulantrelatedintracranial haemorrhage see comments]. Br J HospMed 49:428–429.
77. Pudenz RH, Shelden CH (1946). The lucite calvarium – amethod for direct observation of the brain. J Neurosurg3:487–505.
78. Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V(1999). Serum S-100B protein în severe head injury seecomments]. Neurosurgery 45:477–483.
79. Reilly PL, Simpson DA, Sprod R, Thomas L (1988).Assessing the conscious level în infants and young children:a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. ChildsNerv Syst 4:30–33.
80. Rimel RW, Giordani B, Barth JT, Boll TJ, Jane JA (1981).Disability caused by minor head injury. Neurosurgery9:221–228.
81. Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, Borgesen SE (2000). Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurementsrelated to neuroradiological findings in processcitation]. J Neurotrauma 17:641–647.
82. Ruff RM, Crouch JA, Troster AI et al. (1994). Selected casesof poor outcome following a minor brain trauma: comparingneuropsychological and positron emission tomographyassessment. Brain Inj 8:297–308.
83. Ruff RM, Jurica P (1999). în search of a unified definition formild traumatic brain injury. Brain Inj 13:943–952.
84. Rugg-Gunn FJ, Symms MR, Barker GJ, Greenwood R,Duncan JS (2001). Diffusion imaging shows abnormalitiesafter blunt head trauma when conventional magneticresonance imaging is normal. J Neurol Neurosurg Psychiatry70:530–533.
85. Saab M, Gray A, Hodgkinson D, Irfan M (1996). Warfarinand the apparent minor head injury. J Accid Emerg Med13:208–209.
86. Schierhout G, Roberts I (1997). The cochrane brain and spinalcord injury group editorial]. J Neurol Neurosurg Psychiatry63:1–3.
87. Schierhout G, Roberts I (1998). Prophylactic antiepilepticagents after head injury: a systematic review. J NeurolNeurosurg Psychiatry 64:108–112.
88. Seelig JM, Marshall LF, Toutant SM et al. (1984). Traumaticacute epidural hematoma: unrecognized high lethality incomatose patients. Neurosurgery 15:617–620.
89. Sellier K, Unterharnscheidt F (1963). Hefte zur Unfallheilkunde;Mechanik und Pathomorphologie der Hirnschadennach stumpfer gewalteinwirkung auf den schade l8–111.
90. Servadei F (1997). Prognostic factors în severely head injuredadult patients with epidural haematoma's. Acta Neurochir
91. Wien) 139:273–278.
92. Servadei F, Vergoni G, Staffa G et al. (1995). Extraduralhaematomas: how many deaths can be avoided? Protocolfor early detection of haematoma în minor head injuries.Acta Neurochir (Wien) 133:50–55.
93. Servadei F, Teasdale G, Merry G (2001). Defining acute mildhead injury în adults: a proposal based on prognosticfactors, diagnosis, and management. J Neurotrauma18:657–664.
94. Shackford SR, Wald SL, Ross SE et al. (1992). The clinicalutility of computed tomographic scanning and neurologicexamination în the management of patients with minor headinjuries see comments]. J Trauma 33:385–394.
95. Simpson DA, Cockington RA, Hanieh A, Raftos J, Reilly PL(1991). Head injuries în infants and young children: thevalue of the Paediatric Coma Scale. Review of literature andreport on a study. Childs Nerv Syst 7:183–190.
96. Smith HK, Miller JD (1991). The danger of an ultra-earlycomputed tomographic scan în a patient with an evolvingacute epidural hematoma. Neurosurgery 29:258–260.
97. Spatz H (1936). Pathologie der gedeckten Hirnverletzungunter besonderer Berueckſichtigung der Rindkontusion.Z Fur die Gesamte Neurologie Psychiatrie 78:615–616.
98. Stein SC, Ross SE (1992). Mild head injury: a plea for routineearly CTscanning. J Trauma 33:11–13.
99. Stein SC, Spettell C (1995). The Head Injury Severity Scale(HISS): a practical classification of closed-head injury. Brain Inj 9:437–444.
100. Stein SC, Young GS, Talucci RC, Greenbaum BH, Ross SE(1992). Delayed brain injury after head trauma: significanceof coagulopathy. Neurosurgery 30:160–165.
101. Stepan CH, Binder H, Gerstenbrand F (2001). Terminology ofmild traumatic brain injury, results of a survey în Austria2000 (abstract). World Congress on Traumatic Brain Injury,Torino, p. 209.
102. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K et al. (2001). TheCanadian CTHead Rule for patients with minor headinjury. Lancet

357:1391–1396.218 P. E. Vos et al.ª 2002 EFNS European Journal of Neurology 9, 207–219
103. Tate RL, Pfaff A, Jurjevic L (2000). Resolution of disorientationand amnesia during post-traumatic amnesia. J NeurolNeurosurg Psychiatry 68:178–185.
104. Teasdale GM (1995). Head injury see comments]. J NeurolNeurosurg Psychiatry 58:526–539.
105. Teasdale GM, Jennett B (1974). Assessment of coma andimpaired consciousness. A practical scale. Lancet 2:81–84.
106. Teasdale GM, Murray G, Anderson E et al. (1990). Risks ofacute traumatic intracranial haematoma în children andadults: implications for managing head injuries. Br Med J300:363–367.
107. Trotter W (1924). Annual oration on certain minor headinjuries of the brain. Lancet 1:935–939.
108. Twijnstra A, Brouwer OF, Keyser A et al. (2001). Richtlijnenvoor de diagnostiek en behandeling van patienten met lichtschedel-hersenletsel. Commissie Kwaliteitsbevordering van deNederlandse Vereniging voor Neurologie 1–26.
109. Valadka AB, Narayan RK (1996). Emergency room managementof the head-injured patient. Neurotrauma. McGraw-Hill, New York, pp. 119–135.
110. Villalobos T, Arango C, Kubilis P, Rathore M (1998). Antibiotic prophylaxis after basilar skull fractures: a meta-analysis. Clin Infect Dis 27:364–369.
111. Volans AP (1998). The risks of minor head injury în the warfarinised patient. J Accid Emerg Med 15:159–161.
112. Voller B, Auff E, Schnider P, Aichner F (2001). To do or notto do? Magnetic resonance imaging în mild traumatic braininjury. Brain Inj 15:107–115.
113. Vos PE, Zwienenberg M, O'Hannian KL, Muizelaar JP(2000). Subarachnoid haemorrhage following rupture of anophthalmic artery aneurysm presenting as traumatic braininjury. Clin Neurol Neurosurg 102:29–32.
114. Wade DT, King NS, Wenden FJ, Crawford S, Caldwell FE(1998). Routine follow up after head injury: a secondrandomised controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry65:177–183.
115. Ward AB, Boughey AM, Aung TS, Barrett K (1992). Use ofhead injury instruction cards în accident centres. ArchEmerg Med 9:314–316.
116. Warren D, Kissoon N (1989). Usefulness of head injuryinstruction forms în home observation of mild head injuries. Pediatr Emerg Care 5:83–85.
117. Wieshmann UC, Symms MR, Clark că et al. (1999). Bluntheadtrauma associated with widespread water-diffusionchanges letter]. Lancet 353:1242–1243.
118. von Wild K, Terwey S (2001). Diagnostic confusion în mildtraumatic brain injury (MTBI). Lessons from clinicalpractice and EFNS – inquiry. European Federation ofNeurological Societies. Brain Inj 15:273–277.
119. Williams DH, Levin HS, Eisenberg HM (1990). Mild headinjury classification. Neurosurgery 27:422–428.
120. Wilson JT, Wiedmann KD, Hadley DM et al. (1988). Earlyand late magnetic resonance imaging and neuropsychologicaloutcome after head injury. J Neurol NeurosurgPsychiatry 51:391–396.
121. Working Party of the British Society for AntimicrobialChemotherapy (1994). Infection în neurosurgery. Antimicrobialprophylaxis în neurosurgery and after headinjury. Lancet 344:1547–1551.
122. Yokota H, Kurokawa A, Otsuka T, Kobayashi S, NakazawaS (1991). Significance of magnetic resonance imaging inacute head injury. J Trauma 31:351–357.

Recomandări EFNS privind sindromul picioarelor neliniştite şi sindromul mişcării periodice a membrelor în somn

L. Vignatelli[a], M. Billiard[b], P. Clarenbach[c], D. Garcia-Borreguero[d], D. Kaynak[e], V. Liesiene[f], C. Trenkwalder[g] şi P. Montagna[a]

[a]Departamentul de Ştiinţe Neurologice, Şcoala Medicală Universitatea din Bologna, Italia; [b]Facultatea de Medicină, Spitalul Gui de Chauliac, Montpellier, Franţa; [c]Clinica Neurologică, EV Johannes-Krankenhaus, Bielefeld, Germania; [d]Departamentul de Neurologie, Fundaţia Jimenez Diaz, Unitatea Dereglări ale Somnului, Universitatea Autonomă din Madrid, Madrid, Spania; [e]Facultatea de Medicină Cerrahpasa, Unitatea Dereglări ale Somnului, Universitatea Istanbul, Istanbul, Turcia; [f]Facultatea de Medicină, Universitatea din Kaunas, Kaunas, Lituania; şi [g]Departamentul de Neurofiziologie Clinică, Universitatea din Goettingen, Goettingen, Germania

Cuvinte cheie: benzodiazepine, dopaminergice, indicaţii ale medicamentelor, sindromul mişcării periodice a membrelor în somn, sindromul picioarelor neliniştite

În 2003, a fost constituit un Grup de Lucru EFNS pentru a stabili recomandări privind managementul Sindromului Picioarelor Neliniştite (RLS) şi al Sindromului mişcării periodice a membrelor în somn (PLMD). După determinarea obiectivelor de management şi a strategiei de cercetare pentru RLS şi PLMD primare şi secundare, s-a desfăşurat o analiză a literaturii ştiinţifice publicate până în 2004, pentru clasele de medicamente şi procedurile folosite în tratament (medicamente ce acţionează la nivelul adrenoreceptorilor, medicamente antiepileptice, benzodiapine/hipnotice, agenţi dopaminergici, opioizi, alte tratamente). S-au consultat ghidurile anterioare. Au fost analizate toate studiile luând în considerare clasele de evidenţă şi s-au formulat recomandări în conformitate cu criteriile EFNS 2004 pentru clasificare. S-a constatat că medicaţia dopaminergică are cele mai bune dovezi de eficienţă în RLS primar. Efectele adverse raportate au fost de obicei uşoare şi reversibile; efectul de amplificare a fost o caracteristică a agenţilor dopaminergici. Nu au fost disponibile studii controlate pentru RLS la copii şi RLS în timpul sarcinii. Pot fi oferite următoarele recomandări de nivel A pentru RLS primar: cabergolina, gabapentinul, pergolidul, ropinirole, levodopa şi rotigotina administrată transdermic (ultimele două pentru uz pe termen scurt) sunt eficiente în ameliorarea simptomelor. Estradiolul transdermal este ineficient în PLMD.

CONTEXT

Sindromul Picioarelor Neliniştite (RLS) a fost identificat prima dată de Willis [1] şi analizat în formă completă monografică de către Ekbom [2]. În consecinţă, este de asemenea numit şi „sindromul Ekbom". RLS mai este cunoscut şi că „anxietas tibiarum" şi colocvial este denumit în literatura de limba engleza „leg jitters". RLS are un duplicat motor important sub forma mişcărilor recurente bruşte numite „mişcări periodice ale membrelor în somn" (PLMS, denumit anterior „nocturnal myoclonus" şi „mişcarea periodică a picioarelor în somn"). Deşi PLMS poate să apară independent de RLS că o descoperire incidentală polisomnografică, Clasificarea Internaţională a Dereglărilor Somnului

recunoaşte PLMD datorită potențialului său impact asupra calității somnului şi datorită faptului că poate fi o sursă a somnolenței excesive în timpul zilei, mai ales când PLMS este asociat cu trezirea din somn (PLMS-A) [3]. Severitatea PLMS/PLMD este evaluată cu ajutorul indexulului PLMS (PLMS I: PLMS per ora de înregistrare polisomnografică).

Grupul Internațional de Studiu al Sindromului Picioarelor Neliniştite a propus 4 criterii minimale de diagnostic clinic pentru RLS [4] revizuite în 2003 [5]: (i) nevoia imperioasă de a mişca picioarele, de obicei însoțită sau cauzată de o senzație neplăcută sau neconfortabilă la nivelul picioarelor; (ii) nevoia de mişcare sau senzațiile neplăcute încep sau se înrăutățesc în timpul perioadei de odihnă sau inactivitate cum ar fi statul întins sau statul în şezut; (iii) nevoia de mişcare sau senzațiile neplăcute sunt parțial sau total ameliorate de mişcare, cum ar fi plimbarea sau întinderea, cel puțin cât timp activitatea continuă; (iv) nevoia de mişcare sau senzațiile neplăcute se înrăutățesc seara sau noaptea mai mult decât ziua, sau apar doar seara sau noaptea.

Severitatea este măsurată pe Scala internațională de evaluare RLS, care conține 10 întrebări pentru evaluarea severității bolii [6]. Recent, a fost validată o Scală de evaluare a calității vieții la pacienții cu RLS [7]. RLS poate fi primar sau secundar [8]. RLS primar reprezintă deseori o boală familială. RLS poate fi şi secundar sarcinii, sau unor condiții patologice că neuropatiile periferice, mielopatiile, uremia, artrita reumatoidă, boala Parkinson, deficiența de fier, ADHD la copii. Implicarea disfuncției sistemului opioidelor endogene şi sistemului dopaminergic în RLS este bazată în principal pe efectele favorabile ale intervențiilor farmacologice. Dovezile cu privire la defectul dopaminergic central sunt încă controversate. Rolul fierului şi al depozitelor de fier în fiziopatologia sindromului este derivat din studiile metabolismului fierului în RLS.

Scopul tratamentului în RLS şi PLMD este de a controla simptomele. Scopul acestui ghid este de a examina cele mai bune dovezi disponibile despre eficiența fiecărui tratament în aceste afecțiuni.

OBIECTIVE

Pentru a determina eficiența şi efectul menținut al medicamentelor şi procedurilor fizice în tratamentul RLS şi PLMD, au fost testate următoarele ipoteze:

1. Orice medicament este mai eficient decât lipsa totală de tratament sau tratament cu placebo:
   a. în abolirea sau reducerea apariției RLS şi PLMS;
   b. în îmbunătățirea calității vieții.
2. O clasă sau o moleculă este mai bună decât alta.
3. Orice procedură fizică este mai eficientă decât lipsa tratamentului sau tratamentul cu placebo:
   a. în abolirea sau reducerea apariției RLS şi PLMS
   b. în îmbunătățirea calității vieții.
4. Efectele secundare ale clasei sau moleculelor şi ale tratamentelor fizice care s-au dovedit a fi eficiente, nu depăşesc efectele terapeutice.

METODE ŞI STRATEGII DE CERCETARE

S-a căutat cea mai relevantă dovadă disponibilă pentru a aborda fiecare întrebare, cu o schemă de clasificare a tipurilor de studii în conformitate cu documentul EFNS referitor la ghiduri (Clasa I-a până la Clasa a IV-a de evidență), [9]. Dacă cea mai înaltă clasă de evidență nu a fost suficientă sau necesită actualizarea literaturii, s-a extins cercetarea literaturii la clasa adiacentă inferioară. Au fost luați în calcul pacienții cu RLS şi/sau PLMD, cu orice altă comorbiditate şi medicație asociate. Criteriile explicite de diagnostic ale RLS nu au fost necesare pentru includere. Au fost incluse terapiile cu orice fel de medicamente (orice dozaj, orice regim) şi cu orice fel de proceduri fizice. S-au luat în considerare următoarele clase de medicamente: cele ce acționează asupra adrenoreceptorilor, medicamentele antiepileptice, benzodiazepinele/hipnoticele, agenții dopaminergici (levodopa, dopaminergice derivate din ergot sau nederivate din ergot), opioidele, alte tratamente. Durata tratamentului în fiecare studiu a fost împărțită în termen scurt (≤30 zile) sau termen lung (>30 zile).

Pentru RLS, rezultatele urmărite au fost din următoarele domenii:

1. Parestezii/disestezii, sau durere (prin simplă raportare subiectivă sau prin scale/chestionare subiective validate).
2. Indexuri polisomnografice ale disfuncției somnului (indexul mediu PLMS-I în somn, media PLMS-A, eficiența somnului, latența somnului, activitatea actigrafică în somn).
3. Calitatea vieții.

4. Reacţii adverse: efectul de amplificare, definit că „simptome RLS amplificate semnificativ în după-amiaza sau seara înainte de luarea următoarei dozei de noapte“, a fost clasificat printre efectele adverse, la ultima actualizare.
5. Abandon terapeutic.
6. Rata pacienţilor care au ales să continue tratamentul după finalizarea studiului.

Pentru PLMD, rezultatele urmărite au aparţinut următoarelor domenii:

1. Indexurile polisomnografice ale disfuncţiei somnului.
2. Calitatea vieţii.
3. Reacţii adverse.
4. Abandon terapeutic.

În strategia de identificare a studiilor, s-au generat termeni de căutare pentru căutarea în următoarele baze de date electronice (vezi Tabel S1 pe site): Biblioteca Cochrane, Biblioteca Naţională a Medicinei MEDLINE (din 1966), EMBASE (din 1980), CINAHL (din 1982). Ghidurile existente au fost de asemenea căutate şi analizate.

Au fost revăzute toate referinţele până la sfârşitul anului 2004 pentru a identifica potenţialele studii de inclus, şi s-a desfăşurat extragerea datelor. Pentru fiecare întrebare cheie s-a creat un tabel de evidenţă, enumerând design-ul şi clasificarea metodologică a fiecărui studiu. Pentru formularea recomandărilor de ghid, volumul evidenţelor, aplicabilitatea, generalitatea, consistenţa şi impactul clinic au fost rezumate de fiecare membru al Grupului de Lucru. Clasele de evidenţe şi nivelurile de recomandare au fost atribuite în conformitate cu Ghidul EFNS al Grupului de Lucru [9]. Dezacordurile s-au rezolvat prin discuţii. La final, fiecare membru al grupului a trebuit să declare un potenţial conflict de interese, dacă exista vreunul.

REZULTATE

Studiile de clasă I până la III sunt raportate aici şi se face referire la ele în Tabelul S2 (pe site). Studiile de clasă IV au fost luate de asemenea în considerare, dar nu se face referire la ele decât în Tabelul S3 (pe site).

Medicamente ce acţionează asupra adrenoreceptorilor

15 rapoarte au făcut referire la folosirea medicamentelor ce acţionează asupra adrenoreceptorilor (clonidină, fenoxibenzamină, propranolol, talipexol). În RLS primar, într-un studiu de clasă II [10], clonidina (doză medie 0,5 mg cu 2h înaintea debutului simptomelor) administrată timp de 2-3 săptămâni a ameliorat paresteziile şi neliniştea motorie (1,6 şi 1,7 puncte respectiv, pe o scală nevalidată) şi latenţa somnului (35,5 min), dar PLMS-I, PLMS-A, actigrafia şi eficienţa somnului au rămas neschimbate. Efectele adverse ale clonidinei (uscăciunea gurii, tulburările cognitive, constipaţia, libidoul scăzut, senzatia de „plutire”, somnolenţa, cefaleea) nu au dus la renunţări. Există dovezi de clasă III 11] conform cărora talipexolul (agonist atât al receptorilor dopaminergici D2 cât şi al autoreceptorilor adrenergici α2) în doză de 0,4-0,8 mg administrat la culcare, a îmbunătăţit simptomele şi eficienţa somnului şi a redus PLMS-I şi PLMS-A.

În RLS secundar, există dovezi de clasă III [12] conform cărora administrarea de două ori pe zi a 0,075 mg clonidină, pentru o perioadă de trei zile, la pacienţi cu uremie cronică, a dus la reducerea/atenuarea simptomelor în 9 din 10 cazuri comparativ cu unul din 10 pacienţi trataţi cu placebo.

Recomandări

Clonidina este probabil eficientă în reducerea simptomelor şi a latenţei somnului în RLS primar pe termen scurt (nivel B). Clonidina a avut mai multe efecte adverse care au fost tolerate (uscăciunea gurii, tulburări cognitive, scăderea libidoului, senzatia de „plutire”, somnolenţă, cefalee) (nivel B). Nu există suficiente dovezi pentru a emite o recomandare referitoare la talipexol, propranolol şi fenoxibenzamină şi la clonidină în RLS secundar.

Medicamente antiepileptice

22 de rapoarte au vizat utilizarea medicamentelor antiepileptice (gabapentin, carbamazepină, lamotrigină, topiramat, valproat). În RLS primar există dovezi de clasă II [13] dintr-un studiu pe termen lung (5 săptămâni) conform cărora carbamazepina în doză de 100-300 mg (doză medie 236 mg) administrată la culcare a scăzut frecvenţa simptomelor RLS reducând atacurile de la o medie de 2,9 la 1,5 pe săptămână. Efectele adverse raportate că „nefiind importante“ au apărut la 34 din 84 de pacienţi versus 20 din 90 pacienţi trataţi cu placebo. Există dovezi de clasa a II-a [14] despre efectul benefic al carbamazepinei comparativ cu placebo,

dar fără a se fi calculat semnificația statistică. Există dovezi de clasa a I-a [15] conform cărora gabapentinul administrat în doză de 1800 mg pe zi (o treime din doza totală la ora 12 şi două treimi la ora 20) versus placebo a redus simptomele RLS cu 8,4 puncte conform Scalei de Clasificare RLS, a îmbunătățit eficiența somnului cu 9,8% şi a redus PLMS-I cu 9,8 episoade, pentru o perioadă de urmărire de 6 săptămâni. Efectele adverse au fost mai frecvente la pacienții tratați cu gabapentin (48% vs 20,8%) şi au inclus stare de rău general, somnolență şi simptome gastrointestinale. Nici unul dintre efectele adverse nu a dus la întreruperea tratamentului. Studii de clasă III cu gabapentin [16-19] au raportat o îmbunătățire a simptomelor RLS pe termen lung (6-18 luni) cu efecte adverse minore (amețeală, somnolență, sporirea efectelor alcoolului şi cefalee).

Într-un studiu de clasă II pe 20 de pacienți [20], administrarea de valproat cu eliberare prelungită, într-o doză medie de 600 mg, versus placebo a redus semnificativ intensitatea simptomelor RLS cu 1,7 puncte, în conformitate cu o scală nevalidată, şi durata simptomelor RLS cu 92,3 min/24 h, dar nu a redus şi PLMS-I şi PLSM-A, pentru o perioadă de urmărire de 3 săptămâni. Cel mai frecvent efect advers a fost somnolența.

În RLS secundar la pacienții hemodializați, există evidențe de clasa a II-a [21] conform cărora gabapentinul, administrat într-o doză de 200/300 mg după fiecare şedință de hemodializă, versus placebo a redus simptomele RLS cu 2,8 puncte, pentru o perioadă de urmărire de 6 săptămâni. Doi pacienți au renunțat din cauza somnolenței şi letargiei datorate gabapentinului. Într-un studiu de clasa a III-a [22], subiecților cu RLS secundar şi abuz de heroină, în program de detoxificare rapidă, cărora li s-a administrat gabapentin în doză de 1200 mg, li s-au redus simptomele cu 2 puncte pe o scală nevalidată, la 1 h după administrare.

Recomandări

Gabapentinul, în doză de 800-1800mg/zi poate fi considerat eficient în RLS primar (nivel A) şi probabil eficient în RLS secundar după hemodializă (nivel B). Efectele adverse sunt blânde şi reversibile. Carbamazepina, în doză de 100-300mg şi valproatul cu eliberare prelungită, în doză de 600 mg/zi, pot fi considerate că probabil eficiente în RLS primar (nivel B). Nu există dovezi suficiente pentru a face recomandări despre topiramat şi lamotrigină şi despre utilizarea medicamentelor antiepileptice în PLMD.

Benzodiazepine/hipnotice

36 de rapoarte au studiat eficacitatea benzodiazepinelor/hipnoticelor (alprazolam, clonazepam, diazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam şi zolpidem).

Pentru RLS primar, există dovezi conflictuale de clasa a II-a [23,24] conform cărora clonazepamul, în doză de 0,5-2mg, a redus/eliminat sau nu semnificativ paresteziile/disesteziile comparativ cu placebo (discrepanța este legată probabil de modul diferit de administrare: înainte de culcare versus 4 doze/în timpul zilei). În ceea ce priveşte indicii polisomnografici, numai o îmbunătățire de 14% a eficienței somnului a fost raportată într-un studiu de clasa a III-a pe termen scurt cu 1mg de clonazepam administrat înainte de culcare [25]. Într-un studiu de clasa a II-a [23], 1 mg de clonazepam administrat înainte de culcare a îmbunătățit subiectiv calitatea somnului. Efectele adverse au fost absente într-un studiu de clasa a II-a dar, în alt studiu de clasa a II-a, cu clonazepam în doză de 0,5-2 mg, administrat în patru prize în timpul zilei, somnolența zilnică s-a raportat la 3 pacienți (din 6) versus unul tratat cu placebo [24].

Pentru PLMD, există dovezi de clasa a II-a conform cărora clonazepamul 1 mg nu a fost mai eficient decât temazepamul 30 mg [26] iar clonazepamul 0,5-1,5 mg nu a fost mai eficient decât terapia cognitiv-comportamentală [27]. Mai multe studii de clasa a III-a au arătat că clonazepamul 0,5-2 mg administrat la culcare a micşorat PLMS-I şi uneori PLMS-A [26,28-31]. Efectele adverse la administrarea de clonazepam 0,5 mg la culcare au fost anxietate crescută, ducând la renunțare la unul din 6 pacienți [27], studiu clasa a II-a) şi somnolență sau amețeală la 2 pacienți, unul din 10 pacienți renunțând [29], test clasa III). Există două studii de clasa a II-a conform cărora triazolamul (0,125-0,50 mg) a îmbunătățit eficiența somnului şi a redus somnolența diurnă, fără efect asupra PLMS, la urmărirea pe termen scurt [32,33]. Există teste singulare de clasa a III-a care arată că temazepamul (30 mg) [26] şi nitrazepamul (2,5-10 mg) [34] au îmbunătățit eficiența somnului, latența somnului şi PLMS-I.

Recomandări

Clonazepamul trebuie considerat probabil eficient în îmbunătățirea simptomelor în RLS primar când este administrat în doză de 1mg la culcare, şi probabil ineficient când este administrat în 4 doze pe parcursul zilei (nivel B). În PLMD, clonazepamul (0,5-2mg/zi) este probabil eficient în ameliorarea PLMS-I şi PLMS-A (nivel B) iar triazolamul (0,125-0,50mg/zi) este probabil eficient în ameliorarea eficienței somnului şi probabil ineficient în reducerea PLMS (nivel B). Efectele adverse ale benzodiazepinelor (sedare matinală, tulburări de memorie, somnolență diurnă şi slăbiciune musculară) au fost de obicei blânde, dependente de doză şi reversibile. Nu există dovezi suficiente pentru recomandări referitoare la alprazolam, nitrazepam, temazepam şi zolpidem. De asemenea nu pot fi făcute recomandări despre benzodiazepine/hipnotice în RLS secundar.

Agenți dopaminergici

Levodopa

52 de rapoarte s-au concentrat pe utilizarea levodopei. Există dovezi de clasă I [35] că în RLS primar, pe o perioadă de urmărire de 4 săptămâni, levodopa/benserazidă, administrată în doză unică la culcare (doza medie: 159/40mg) versus placebo a îmbunătățit calitatea somnului cu 0,7 puncte pe o scală de la 1 la 5, a redus latența somnului cu 26 minute, a îmbunătățit calitatea vieții şi a redus PLMS-I cu 27,8 evenimente/oră. Acest studiu nu a avut drept obiectiv ameliorarea simptomelor RLS.

Există studii de clasă II [20,36-41] care arată că pe termen scurt (1 noapte/4 săpt) levodopa, administrată în doză unică la culcare (100-200 mg), cu sau fără o doză suplimentară de 100 mg administrată la 3 ore după culcare, a redus moderat simptomele RLS, cu 0,5 puncte pe o scală de 4 puncte, cu 1,9 puncte pe o scală de 10 puncte, şi cu 29,3 puncte pe o Scală Vizuală Analoagă (VAS). Nu a mai fost demonstrat acelaşi lucru într-un alt studiu. Într-un studiu de clasa a II-a pe pacienți cu RLS s-au comparat levodopa/benserazidă cu eliberare imediată (doze de la 100/25 la 200/50 mg) cu levodopa/benserazidă cu eliberare imediată plus levodopa/benserazidă cu eliberare prelungită (doză 100/25 mg), administrate la culcare. Al doilea regim a redus simptomele RLS în a doua jumătate a nopții, a îmbunătățit subiectiv calitatea somnului şi a redus latența acestuia [40]. Efecte adverse raportate de majoritatea studiilor au fost diareea, greața, dispepsia, scăderea globală a controlului, slăbiciunea musculară, somnolența şi cefaleea. Înrăutățirea RLS a fost raportată la 2 din 37 de pacienți şi la 4 din 20 de pacienți, sau la 16,7-26,7% dintre pacienți.

Pe termen lung (2-24 luni), în studii deschise de clasa a III-a, levodopa s-a dovedit încă „eficientă" la 70,2% dintre pacienți, 29-31% dintre pacienți fiind satisfăcuți de terapie, a ameliorat simptomele RLS cu 6,0-6,5 puncte pe o scală de 7 puncte şi a redus latența percepută a somnului cu 131 minute. Renunțările au fost numeroase, 30-70% în aceste serii, iar agravarea simptomatologiei a variat între 18,6% şi 82%.

Pentru RLS secundar, la urmărirea pe termen scurt, două studii de clasa a II-a [38,42] au evaluat levodopa (plus benserazidă sau carbidopa) într-o doză unică la culcare (100-200 mg) versus placebo, la pacienții cu uremie. Într-un studiu, simptomele RLS s-au redus (îmbunătățire cu 0,9 puncte pe o scală de la 0 la 10). De aseemenea, PLMS-I şi PLMS-A s-au redus iar calitatea vieții s-a îmbunătățit. Totuşi, în studiul lui Walker et al. [42], s-a îmbunătățit doar indexul PLMS nu şi simptomele RLS.

Pentru PLMD, există studii de clasă II cu levodopa (plus benserazidă sau carbidopa; 200 mg la culcare sau 100 mg de 5 ori pe zi) versus placebo în PLMD, cu sau fără RLS [43], PLMD cu narcolepsie [44] şi PLMD la pacienții cu leziuni spinale complete [45]: PLMS-I şi PLMS-A s-au redus.

Recomandări

În RLS primar, pe termen scurt, levodopa a fost eficientă în reducerea simptomelor RLS, în ameliorarea calității somnului, în ameliorarea calității vieții şi în reducerea PLMS (nivel A). Efectele adverse au fost minore dar mai frecvente decât la placebo (nivel A). Pe termen lung, levodopa a fost probabil eficientă, dar 30—70% dintre pacienți au renunțat din cauza efectelor adverse sau lipsei eficienței (nivel C). Agravarea simptomatologiei s-a produs probabil la 20-82% dintre pacienții tratați, conducând pentru un număr încă necunoscut dintre ei, la oprirea tratamentului. În RLS secundar uremiei, pe termen scurt, levodopa a fost probabil eficientă în reducerea simptomelor, ameliorând calitatea vieții şi reducând PLMS-I şi PLMS-A (nivel B). În PLMD, pe termen scurt, levodopa a fost probabil eficientă în îmbunătățirea PLMS-I şi PLMS-A (nivel B).

Derivații de Ergotamină

39 de rapoarte au studiat utilizarea derivatelor ergotamină (α-dihidroergocriptină, bromocriptină, cabergolină, lisurid, pergolid şi tergurid).

Într-un studiu de clasă III, α-dihidroergocriptina în doză de 10-40 mg a redus subiectiv simptomele RLS primar; s-a îmbunătățit de asemenea calitatea somnului [46]. Într-un studiu de clasă II [47] bromocriptina, în doză de 7,5 mg, a adus îmbunătățiri parțiale subiective ale senzației de nelinişte şi ale paresteziilor la 5 din 6 pacienți, fără efecte adverse semnificative. Pentru cabergolină (0,5, 1 şi 2 mg o dată pe zi), un studiu de clasă I pe 86 pacienți 48] a arătat o schimbare de la situația inițială de respectiv -13,1, -13,5 şi -15,7 puncte pe Scala Internațională RLS, comparativ cu -3,3 la placebo, pentru o perioadă de urmărire de 5 săptămâni. Dispariția simptomelor s-a obsevat la 36,4% dintre pacienții grupului ce a primit 2 mg de cabergolină comparativ cu 4,4% dintre cei ce au primit placebo. Pe termen lung (1 an) tratamentul cu doze medii de 2,3 mg/zi sau 1,5 mg/zi timp de 26 săptămâni 49] a rămas eficient (clasa III). În cazul tratamentului pe termen lung, efectele adverse au dus la renunțarea a 11 pacienți din 85; S-a observat agravarea simptomelor la 11% pacienți. Pentru pergolid, există 6 studii pe termen scurt şi 5 pe termen lung. Într-un studiu de clasă I (număr total pacienți 100) pergolidul, în doze de 0,05-1,5 mg, cu o doză medie de 0,4-0,55 mg/zi, a ameliorat semnificativ severitatea RLS, a ameliorat semnificativ calitatea somnului şi a diminuat semnificativ PLMS-I şi PLMS-A [50]. Rata respondenților („mult îmbunătățit" sau „foarte mult îmbunătățit" pe Scala Globală a Impresiilor Pacientului) la 6 săptămâni a fost 68% în grupul ce a primit pergolid versus 15% în grupul ce a primit placebo. Continuarea administrării tratamentului zilnic, într-o doză medie de 0,52 mg/zi, pe o perioadă de 12 luni, a dus la scăderea semnificativă a PLMS-I şi PLMS-A (clasa a III-a). Efectele adverse au fost raportate de 40-70% dintre pacienți că fiind blânde: greață, cefalee, congestie nazală, amețeală, hipotensiune ortostatică, controlate uşor într-un studiu cu domperidone 20 mg. Nu s-au observat fenomene de rebound sau agravări ale simptomelor în studiile de clasa a I-a şi a II-a. Un studiu comparativ de clasa a II-a, ce a studiat eficiența pergolid-ului vs levodopa [51], a arătat un rezultat mai bun al tratamentului cu pergolid: pergolid 0,125 mg zilnic a atenuat complet simptomatologia la 82% dintre pacienți comparativ cu 9% în cazul administrării de levodopa 250 mg; mai mult, pergolidul a dus la o scădere cu 79% a PLMS-I față de o scădere cu 45% obținută cu levodopa. Terguride 0,25-0,5 mg/zi a îmbunătățit simptomele RLS într-un studiu de clasa a III-a.

În RLS secundar uremiei, la pacienți hemodializați, pergolide 0,05-0,25 mg administrat pe termen scurt (10 nopți) nu a modificat momentul debutului somnului, numărul trezirilor şi actigrafia pentru PLMS. Într-un studiu de clasă II s-au observat ameliorări subiective ale calității somnului şi ale simptomelor RLS la 5 din 8 pacienți, dar rezultatele nu au fost validate prin analiză statistică versus placebo [52]. Efectele adverse au fost greața la un subiect şi coşmaruri la un altul. Există dovezi de clasa a II-a că în PLMD din narcolepsie [53] bromocriptina (7,5 mg) a fost eficientă.

Recomandări

În RLS primar, s-a stabilit că pergolidul este eficient la doze medii de 0,4-0,55 mg/zi (nivel A) şi este posibil eficient pe termen lung (nivel C). PLMS-I şi PLMS-A s-au îmbunătățit şi ele după administrarea de pergolid. Cabergolina este eficientă la doze de 0,5-2mg/zi (nivel A) şi posibil eficientă pe termen lung (nivel C). Bromocriptina 7,5 mg poate fi recomandată că probabil eficientă (nivel B). În RLS secundar asocia hemodializei cronice, pergolidul administrat pe termen scurt este probabil ineficient la doza de 0,25 mg/zi (nivel B). În PLMD asociat cu narcolepsie, bromocriptina este probabil eficientă (nivel B). Cele mai frecvente efecte adverse ale agoniştilor dopaminergici derivați din ergotamină (greață, cefalee, congestie nazală, amețeală şi hipotensiune ortostatică) au fost controlate de domperidone. În studiile de clasa a I-a nu s-a evaluat agravarea simptomatologiei după administrarea de pergolid. Nu există dovezi suficiente pentru a face recomandări cu privire la α-dihidroergocriptină, lisurid şi tergurid.

Agoniști dopaminergici non-ergot derivați

39 rapoarte au studiat utilizarea agoniştilor dopaminergici non-ergotaminici (pramipexole, ropinirole, rotigotine). La momentul alcătuirii acestui document, ropinirole era cel mai studiat medicament pentru RLS în studiile de clasa a I-a. Pentru RLS primar, într-un test de clasa a I-a pe 284 pacienți

[54], tratamentul cu ropinirole, în doză medie efectivă de 1,9 mg/zilnic, a dus la o reducere semnificativă pe Scala Internațională RLS (11,04 puncte vs. 8,03 la placebo) iar calitatea vieții s-a ameliorat după 12 săptămâni. S-au obținut rezultate similare în alte două studii de clasa a I-a, unul pe 266 de pacienți tratați cu ropinirole în doză medie efectivă de 1,5 mg/zilnic (11,2 puncte reducere pe Scala Internațională RLS vs. 8,7 cu placebo) [55] şi un altul pe 22 de pacienți tratați cu ropinirole în doză medie de 4,6 mg/zilnic [56]. Efectele adverse blânde şi tranzitorii au inclus: greața, cefaleea, oboseala şi amețeala. În ce privește indicii polisomnografici ai întreruperii somnului, într-un studiu de clasa a I-a cu polisomnografie [57], ropinirole în doză medie de 1,8 mg/zilnic a ameliorat semnificativ PLMS-I (cu 76,2% vs. 14% placebo), PLMS-A şi latența somnului. Efectele adverse au fost cefaleea şi greața, şi mai puțin frecvent amețeala. Agravarea RLS, posibil din cauza efectului de amplificare, s-a observat la 4 din 59 (7%) pacienți.

În ceea ce priveşte pramipexol-ul, un studiu de clasă II (0,75-1,5 mg cu o oră înainte de culcare) pe 10 pacienți [58] a demonstrat reducerea semnificativă a scorurilor subiective RLS şi ameliorări importante ale PLMS-I. Efectele adverse (greața, constipația, pierderea apetitului la 90% din pacienți; amețeală la 40%; oboseală diurnă la 30%) au fost raportate că blânde şi tranzitorii, dar greața persistentă s-a observat la 33% dintre pacienți la doza de 1,5 mg/zi. Tratamentul îndelungat cu pramipexol s-a dovedit eficient în studiile de clasă III.

Rotigotina (patch cu eliberare continuă transdermală – 1,125, 2,25 şi 4,5 mg/zi) a ameliorat simptomele RLS (cu 10,5-15,7 puncte comparativ cu 8 la placebo) într-un studiu de clasă I pe termen scurt pe 63 de pacienți, semnificativ la doza de 4,5 mg/zi [59]. Efectele adverse şi tolerabilitatea pielii au fost similare cu placebo. Pentru că aceste date s-au obținut după 1 săptămână de studiu, rămâne de văzut care este eficiența rotigotinei pe termen mediu şi lung.

Pentru RLS secundar uremiei, la pacienții hemodializați, există un studiu de clasa a II-a pe 11 pacienți în care ropinirole 1,45 mg/zi a ameliorat simptomele mai bine că levodopa 190mg/zi [60].

Recomandări

În RLS primar, ropinirole în doză de 1,5-4,6 mg/zi are un nivel de eficiență A. Rotigotina, sub formă de patch cu eliberare transdermală, este eficientă pe termen scurt (nivel A) iar pramipexole este probabil eficient (nivel B). În RLS secundar uremiei, ropinirole este probabil eficient (nivel B). Efectele adverse au fost acelea comune tuturor agenților dopaminergici. Efectul de amplificare nu a fost bine studiat pentru niciunul dintre aceste medicamente şi a fost raportată de 7% dintre pacienții tratați cu ropinirole (clasa a I-a de evidență). Nu există probe suficiente pentru a face recomandări referitoare la utilizarea agoniştilor dopaminergici non-ergot derivați în PLMD.

Opioizii

22 de rapoarte au studiat utilizarea opioizilor (codeină şi dihidrocodeină, dextrometorfan, metadonă, morfină, oxicodon, propoxifen, tilidină şi tramadol). Pentr RLS primar există dovezi de clasă II 61] conform cărora oxicodonul pe termen scurt într-o doză medie de 11,4 mg/zi a generat o îmbunătățire cu 52% a simptomelor RLS conform scalelor subiective. În acest studiu, oxicodonul a redus mult PLMS-I (cu 34%) şi PLMS-A (cu 23%), pe lângă îmbunătățirea eficienței somnului (cu 25%). Efectele adverse au fost constipația uşoară la 2 din 11 pacienți şi letargie în timpul zilei la 1 din 11 pacienți.

Pentru PLMD, există dovezi de clasă II 43] conform cărora propoxifenul pe termen scurt, în doze de 100-200 mg, administrat la culcare, nu a îmbunătățit latența somnului, eficiența acestuia şi PLMS-I, dar a redus PLMS-A cu 28,6 evenimente/oră versus placebo. Efectele adverse au fost depresia uşoară, amețeala, greața şi unul din 6 pacienți a renunțat din cauza urticariei şi tumefacției linguale.

Recomandări

Pentru RLS primar, oxicodona în doză medie de 11,4 mg poate fi considerată probabil eficientă în ameliorarea simptomelor RLS şi PLMS-I, PLMS-A şi eficienței somnului pe termen scurt (nivel B). Efectele adverse (sedarea blândă şi rare disfuncții respiratorii nocturne atunci când este utilizată îndelungat) au fost în general blânde şi reversibile, probleme legate de dependență putând fi observate foarte rar. Pentru PLMD, propoxifenul pe termen scurt este probabil ineficient în îmbunătățirea calității somnului şi a PLMS-I (nivel B). Nu există probe suficiente pentru a face recomandări referitoare la morfină, tramadol, codeină şi dihidrocodeină,

tilidină şi metadonă şi despre o cale intratecală de administrare. Nu există probe suficiente pentru a face o recomandare referitoare la utilizarea opioizilor în RLS secundar.

Alte tratamente

82 de rapoarte au studiat utilizarea altor tratamente. Subiecte ale acestor studii au fost: intervenţiile non-farmacologice cognitive sau cu agenţi fizici, medicamentele ce produc relaxare musculară, vitaminele/mineralele, hormonii (estrogeni, melatonină, eritropoietină) şi antidepresivele. Intervenţiile chirurgicale cu stimulare cerebrală profundă în boala Parkinson, scleroterapia venoasă şi transplantul de rinichi au fost de asemenea disponibile.

Pentru RLS primar, un studiu de clasă II cu administrare de sulfat de fier, 325 mg în formă lichidă, per os, timp de 12 săptămâni (în paralel cu alte tratamente) nu a arătat nici un efect semnificativ asupra simptomelor RLS sau calităţii somnului; 7 din 28 de pacienţi au renunţat şi efecte adverse relevante au fost greaţa, constipaţia, colorarea dinţilor, scaune închise la culoare, fracturi vertebrale şi înrăutăţirea RLS [62]. Într-un studiu de clasă II nu s-a observat nici un efect al vibraţiilor [23]. S-au raportat ameliorarea severităţii RLS, a eficienţei somnului sau diminuarea PLMS-I în studii de clasă III ce au evaluat eficacitatea dextranului de fier, administrat intravenos în doză unică de 1000 mg [63], oxidului de magneziu 12,4 mmoli [64] şi amantadinei 100-300 mg/zi [65].

Pentru RLS secundar uremiei, există dovezi de clasa a II-a [66] pentru ameliorarea simptomelor RLS la administrarea intravenoasă de 1000 mg de dextran de fier; eficienţa a scăzut la 4 săptămâni după tratament. Într-un studiu de clasă III, transplantul de rinichi a dus la dispariţia simptomelor RLS pe termen scurt la toţi cei 11 pacienţi, şi la 4 din 11 pe termen lung [67].

În PLMD, un studiu de clasă I cu estradiol administrat transdermal sub formă de gel, în doză de 2,5 g/zi (sau 50µg/24 h pentru pacienţii cu vârsta peste 55 ani) nu a arătat nici un efect asupra PLMS-I şi PLMS-A la 3 luni 68]. Studii de clasă II au arătat că, în PLMD asociat narcolepsiei [69] modafinilul în doză de 200-440 mg/zi şi o şedinţă de hemodializă nocturnă [70] au fost ineficiente. În PLMD asociat insomniei, un studiu de clasă II bazat pe terapie cognitiv-comportamentală (educaţia somnului, controlul stimulilor, restricţia la somn) nu a găsit nici o diferenţă faţă de clonazepam 0,5-1,5 mg/zi [27]. Mai multe studii de clasă III bazate pe aplicarea unei presiuni pozitive nazale continue la pacienţii cu apnee obstructivă de somn au dus la rezultate conflictuale: PLMS-I fie a rămas neschimbat, fie a crescut, fie a scăzut. În PLMD ascociat insomniei din depresie, trazodonul în doză de 100 mg nu a modificat calitatea somnului sau PLMS-I, sau dimpotrivă a redus PLMS-I cu 10,8 (două studii de clasa a III-a pe durata unei noapţi) [71,72]. În studii de clasa a III-a, 5-OH-triptofanul în doză de 500 mg nu a modificat PLMS-I/PLMS-A [73], în timp ce apomorfina, în doză unică de 0,5 mg administrată fie subcutanat fie transdermic [74,75] şi exerciţiile fizice la pacienţii cu PLMD cu leziuni spinale complete [76-78] au redus PLMS-I.

Recomandări

În RLS primar, atât sulfatul de fier cât şi vibraţiile sunt probabil ineficiente (nivel B). Nu există dovezi suficiente pentru a face recomandări referitoare la administrarea dextranului de fier intravenos, oxidului de magneziu şi amantadinei. În RLS secundar uremiei, dextranul de fier, 1000 mg în doză unică întravenoasă, este probabil eficient pe termen scurt (< 1 lună) (nivel B). În PLMD, s-a stabilit că estradiolul transdermal este ineficient (nivel A) iar modafinilul şi o şedinţă de hemodializă nocturnă sunt probabil ineficiente, în timp ce terapia cognitiv-comportamentală nu este diferită faţă de clonazepam (nivel B). 5-OH-triptofanul şi trazodona sunt posibil ineficiente iar apomorfina şi exerciţiul fizic (în mielopatie) sunt posibil eficiente (nivel C).

DISCUŢII

Înainte de a furniza comentariile finale, dorim să subliniem faptul că agenţii dopaminergici sunt la momentul actual cele mai bine studiate medicamente datorită interesului crescut al companiilor farmaceutice de a obţine indicaţii oficiale de tratament în RLS. Totuşi, cum s-a efectuat numai un număr mic de studii despre compuşii non-dopaminergici, iar unele au arătat efecte terapeutice promiţătoare, sperăm că atât industia cât şi cercetătorii vor face eforturi pentru a dezvolta noi alternative de tratament. În acest sens, lipsa studiilor controlate pentru multe clase de medicamente nu trebuie privită că generatoare de dovezi negative

de ineficienţă. Punctele slabe cel mai des observate ale sus-menţionatelor studii controlate sunt defecte ale procedurilor de randomizare, absenţa obiectivului primar predefinit, folosirea peste măsură a obiectivelor primare nevalidate sau surogate în loc de obiective relevante clinic şi orientate către pacient (ex. rata remisiunii, calitatea vieţii). Astfel de probleme sunt comune în general, dar nu numai, pentru studiile anterioare anului 2000. Recent validatele scale internaţionale ale severităţii bolii şi ale calităţii vieţii în cazuri specifice de boală [6,7] vor reprezenta instrumente valoroase pentru a proiecta noi studii cu obiective primare relevante clinic. Mai mult, efectul de amplificare nu a fost evaluat adecvat în cazul multor medicamente (atât dopaminergice cât şi non-dopaminergice) şi se speră că, cu cât mai specifice şi mai de încredere sunt instrumentele în curs de dezvoltare, cu atât mai mult ele vor permite o evaluare mai bună atât al eficacităţii pe termen lung şi cât şi al efectului de amplificare.

RECOMANDĂRI

Pentru RLS primar, ropinirol-ul administrat în doze medii de 1,5-4,6 mg/zi şi pergolidul administrat în doze de 0,4-0,55 mg/zi au nivel A confirmat de eficienţă în atenuarea paresteziilor şi neliniştii motorii. Cabergolina, levodopa şi rotigotina administrată transdermal sunt considerate de asemenea eficiente, ultimele două numai pentru utilizare de scurtă durată până acum (nivel A). Dintre medicamentele antiepileptice, gabapentinul trebuie considerat eficient în RLS primar (nivel A).

Alte dopaminergice (pramipexol, bromocriptină) şi valproatul, carbamazepina, clonidina şi oxicodonul sunt considerate a fi probabil eficiente (nivel B), în timp ce clonazepamul este probabil eficient (atunci când este administrat în doză de 1 mg la culcare) şi probabil ineficient (atunci când este administrat în 4 doze/zi), în funcţie de orarul de dozelor (nivel B). Sulfatul de fier şi vibraţiile sunt probabil ineficiente (nivel B). Pe termen lung, levodopa este posibil eficientă (nivel C).

Pentru RLS secundar uremiei, levodopa, ropinirol-ul 1,45 mg/zi, gabapentinul 200-300 mg/zi şi dextranul de fier 1000 mg i.v. sunt pobabil eficiente, ultimul atunci când este utilizat pe termen scurt (nivel B). Pentru PLMD, estradiolul transdermic este ineificient (nivel A). Clonazepamul şi levodopa sunt probabil eficiente în timp ce propoxifenul, triazolamul, modafinilul şi hemodializă de o noapte sunt probabil ineficiente (nivel B). Bromocriptina este probabil eficientă în PLMD asociat narcolepsiei (nivel B). 5-OH-triptofanul şi trazodona sunt posibil ineficiente iar apomorfina şi exerciţiul fizic posibil eficiente (nivel C).

În ce priveşte efectele adverse, acestea au fost raportate în general că fiind blânde şi reversibile la întreruperea tratamentului în majoritatea studiilor. În particular, efectele secundare periferice ale dopaminergicelor au fost atenuate cu uşurinţă de domperidon. Pentru această clasă de medicamente, efectul de amplificare reprezintă un efect advers supărător; deşi este raportat în special la levodopa, este greu de obţinut date comparative de încredere, mai ales în asbsenţa unei scale de amplificare. Recent, interesul pentru derivaţii de ergotamină a crescut datorită descoperirii mai multor defecte grave cardiace multivalvulare şi pericarditei constrictive şi fibrozei pleuropulmonare după uzul îndelungat în Boala Parkinson (raportate la cabergolină, pergolid şi bromocriptină). Dozele zilnice în aceste cazuri au fost egale sau mai mari de 4 mg pentru pergolid pentru mai multe luni. Regresia spontană ecocardiografică a insuficienţei valvulare, împreună cu îmbunătăţirea marcată clinică, s-a raportat după oprirea derivatelor ergot în anumite cazuri. S-a sugerat că dozele mari ar trebui evitate şi că pacienţii trataţi cu agonişti dopaminergici ar trebui să fie evaluaţi clinic cardiologic la intervale de 3-6 luni şi dacă există vreo suspiciune trebuie evaluaţi ecocardiografic. Totuşi, fibroza cardiopulmonară, că efect secundar al derivatelor ergot a fost descrisă prea recent pentru a putea fi analizată relevant, în funcţie de diferiţii compuşi.

Comparaţia ghidurilor contradictorii deja publicate [79-81] demonstrează diferenţe minore de raţionament, parţial legate de diferitele seturi de probe utilizate. În toate ghidurile, agenţii dopaminergici sunt recomandaţi de elecţie pentru tratamentul RLS. Opioizii au o indicaţie încă discutabilă în prezentul document, iar pentru suplimentele cu fier am găsit numai studii favorabile de clasa a II-a (pe termen scurt) sau chiar dovezi de ineficienţă. Fierul a fost mai eficient la pacienţe cu deficit de fier. Din nefericire, sunt disponibile doar dovezi parţiale pentru RLS secundar, aproape toate fiind legate de RLS secundar uremiei şi de PLMD. Nu pot

fi făcute recomandări pentru RLS în timpul sarcinii sau la copii, unde sunt necesare studii de calitate.

În sfârşit, este util să subliniem faptul că aceste indicaţii nu trebuie considerate că epuizând toate metodele de tratament al RLS sau PLMD. În funcţie de particularităţile fiecărui pacient, raţionament final referitor la tipul de îngrijire necesară rămâne întotdeauna a latitudinea medicului curant.

RECOMANDĂRI FINALE DE NIVEL A

Pentru RLS primar:

- Cabergolina (0,5-2mg o dată pe zi) ajută la îmbunătăţirea scorurilor RLS.
- Gabapentinul (doză 800-1800mg/zi) reduce scorurile RLS şi îmbunătăţeşte eficienţa somnului şi PLMS-I.
- Levodopa/benserazida (doză medie 159/40 mg administrată la culcare) ameliorează simptomele RLS, calitatea somnului, latenţa acestuia, PLMS-I şi calitatea vieţii.
- Pergolidul (doze medii 0,4-0,55 mg/zi) este eficient în reducerea severităţii RLS şi în ameliorarea subiectivă a calităţii somnului.
- Ropinirole (doze medii 1,5-4,6 mg/zi) este eficient în ameliorarea scorurilor scalare RLS, a calităţii vieţii, şi în îmbunătăţirea latenţei somnului şi a PLMS-I/PLMS-A.
- Rotigotine, administrară transdermic sub formă de patch (4,5 mg) şi folosită pe termen scurt ameliorează simptomele RLS.

Pentru PLMD:

- Estradiolul administrat transdermic este ineficient.

CONFLICTE DE INTERESE

Dr. Billiard a beneficiat de o educaţie medicală continuă din partea GlaxoSmithKline. Dr. Clarenbach a fost implicat într-un studiu cu Schwarz Pharma iar Dr. Montagna în studii cu GlaxoSmithKline, Schwarz Pharma şi a primit onorarii de consultant din partea Boehringer-Ingelheim. Dr. Trenkwalder a primit grant-uri/ suport de cercetare din partea Glaxo SmithKline, este consultant pentru Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline şi Novartis, şi a primit onorariu pentru discursurile la simpozioanele educationale din partea GlaxoSmithKline, Hoffman La Roche şi Pfizer. Dr. Garcia-Borreguero a primit grant-uri de cercetare din partea Pfizer şi este consultant pentru Pfizer, GlaxoSmithKline, Schwarz Pharma şi Boehringer-Ingelheim.

MULŢUMIRI

Dorim să mulţumim pentru ajutorul doamnei A. Laffi în tehnoredactarea manuscrisului şi doamnei S. Muzzi pentru ajutorul cu bibliografia. Susţinut de MURST, 60% grant.

MATERIAL SUPLIMENTAR

Următorul material suplimentar poate fi găsit la:http://www.blackwell-synergy.com/toc/ene/13/10

Tabel S1: Strategia de cercetare pentru identificarea studiilor.

Tabel S2: Studii de Clasa a I-a, a II-a şi a III-a

Tabel S3: Studii de Clasa a IV-a.

BIBLIOGRAFIE

1. Willis T. The London Practice of Physice, 1st edn. London: Thomas Bassett and William Crooke, 1685: 404.
2. Ekbom KA. Restless legs. Acta Medica Scandinavica 1945; 158: 5–123.
3. American Academy of Sleep Medicine. Periodic limb movement disorder. International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd edn.Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine,2005: 182–186.
4. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Movement Disorders 1995; 10: 634–642.
5. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Medicine 2003; 4: 101–119.
6. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Medicine 2003; 4: 121–132.
7. Atkinson MJ, Allen RP, Du Chane J, Murray C, Kushida

C, Roth T. RLS Quality of Life Consortium.
8. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life Instrument (RLS-QLI): findings of a consortium of national experts and the RLS Foundation. Quality Life Research 2004; 13: 679–693.
9. American Academy of Sleep Medicine. Restless legs syndrome. International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd edn. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005: 178–181.
10. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
11. Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine în restless legs syndrome. Sleep 1996; 19: 52–58.
12. Inoue Y, Mitani H, Nanba K, Kawahara R. Treatment of periodic leg movement disorder and restless leg syndrome with talipexole. Psychiatry and Clinical Neurosciences 1999; 53: 283–285.
13. Ausserwinkler M, Schmidt P. Erfolgreiche Behandlung des restless legs-Syndroms bei chronischer Niereninsuffizienz mit Clonidin. Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Journal Suisse de Medecine 1989; 119:184–186.
14. Telstad W, Sorensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. British Medical Journal (Clinical Research Edition) 1984; 288: 444–446.
15. Lundvall O, Abom PE, Holm R. Carbamazepine în restless legs. A controlled pilot study. European Journal of Clinical Pharmacology 1983; 25: 323–324.
16. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, crossover study. Neurology 2002; 59: 1573–1579.
17. Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (Neurontin). Sleep 1996; 19:224–226.
18. Happe S, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. Neurology 2001; 57: 1717–1719.
19. Happe S, Sauter C, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole în the treatment of idiopathic restless legs syndrome. Neuropsychobiology 2003; 48: 82–86.
20. Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. Clinical Neuropharmacology 1997; 20: 148–151.
21. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge-Solti S, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. Journal of Neurology 2004; 251: 579–583.
22. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin în treatment of restless legs syndrome among haemodialysis patients. American Journal of Kidney Diseases 2001; 38: 104–108.
23. Freye E, Levy JV, Partecke L. Use of gabapentin for attenuation of symptoms following rapid opiate detoxification (ROD) – correlation with neurophysiological parameters. Neurophysiologie Clinique 2004; 34: 81–89.
24. Montagna P, Sassoli-de-Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration în restless legs syndrome. Acta Neurologica Scandinavica 1984; 69:428–430.
25. Boghen D, Lamothe L, Elie R, Godbout R, Montplaisir J. The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. Canadian Journal of Neurological Sciences 1986; 13: 245–247.
26. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. European Neuropsychopharmacology 2001a; 11: 153–161.
27. Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. Sleep 1986; 9: 385–392.
28. Edinger JD, Fins AI, Sullivan RJ, Marsh GR, Dailey DS, Young M. Comparison of cognitive-behavioral therapy and clonazepam for treating periodic limb movement disorder. Sleep 1996; 19: 442–444.
29. Ohanna N, Peled R, Rubin AH, Zomer J, Lavie P. Periodic leg movements în sleep: effect of clonazepam treatment. Neurology 1985; 35: 408–411.
30. Peled R, Lavie P. Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements în sleep. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1987; 50: 1679–1681.
31. Inami Y, Horiguchi J, Nishimatsu O, et al. A polysomnographic study on periodic limb movements în patients with restless legs syndrome and neuroleptic-induced akathisia. Hiroshima

Journal of Medical Sciences 1997; 46: 133–141.
32. Arens R, Wright B, Elliott J, et al. Periodic limb movement în sleep în children with Williams syndrome. Journal of Pediatrics 1998; 133: 670–674.
33. Doghramji K, Browman CP, Gaddy JR, Walsh JK. Triazolam diminishes daytime sleepiness and sleep fragmentation în patients with periodic leg movements în sleep. Journal of Clinical Psychopharmacology 1991; 11: 284–290.
34. Bonnet MH, Arand DL. Chronic use of triazolam în patients with periodic leg movements, fragmented sleep and daytime sleepiness. Aging 1991; 3: 313–324.
35. Moldofsky H, Tullis C, Quance G, Lue FA. Nitrazepam for periodic movements în sleep (sleep-related myoclonus). Canadian Journal of Neurological Sciences 1986;13: 52–54.
36. Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R. Rapid onset of action of levodopa în restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. Sleep 1999; 22: 1073–1081.
37. Akpinar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. Clinical Neuropharmacology 1987; 10:69–79.
38. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. Neurology 1988; 38: 1845–1848.
39. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome:a double-blind, crossover trial. Sleep 1995; 18: 681–688.
40. Montplaisir J, Boucher S, Gosselin A, Poirier G, Lavigne G. Persistence of repetitive EEG arousals (K-alpha complexes) în RLS patients treated with L-DOPA. Sleep 1996; 19: 196–199.
41. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa în L-doparesponsive restless legs syndrome with late-night symptoms. Neurology 1999; 52: 285–290.
42. Saletu M, Anderer P, Hogl B, et al. Acute double-blind, placebo-controlled sleep laboratory and clinical followup studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa în restless legs syndrome. Journal of Neural Transmission 2003; 110: 611–626.
43. Walker SL, Fine A, Kryger MH. L-DOPA/carbidopa for nocturnal movement disorders în uremia. Sleep 1996; 19:214–218.
44. Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements în sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. Sleep 1993; 16: 717–723.
45. Boivin DB, Montplaisir J, Poirier G. The effects of Ldopa on periodic leg movements and sleep organization în narcolepsy. Clinical Neuropharmacology 1989; 12:339–345.
46. de Mello MT, Poyares DL, Tufik S. Treatment of periodic leg movements with a dopaminergic agonist în subjects with total spinal cord lesions. Spinal Cord 1999; 37: 634–637.
47. Tergau F, Wischer S, Wolf C, Paulus W. Treatment of restless legs syndrome with the dopamine agonist alphadihydroergocryptine. Movement Disorders 2001; 16: 731–735.
48. Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo în restless legs syndrome. Annals of Neurology 1988; 24: 455–458.
49. Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, et al. Effective cabergoline treatment în idiopathic restless legs syndrome. Neurology 2004; 63: 2272–2279.
50. Benes H, Heinrich CR, Ueberall MA, Kohnen R. Longterm safety and efficacy of cabergoline for the treatment of idiopathic restless legs syndrome: results from an open-label 6-month clinical trial. Sleep 2004; 27: 674–682.
51. Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, et al. Efficacy of pergolide în treatment of restless legs syndrome: The PEARLS Study. Neurology 2004; 62: 1391–1397.
52. Staedt J, Wassmuth F, Ziemann U, Hajak G, Ruther E, Stoppe G. Pergolide: treatment of choice în restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-Dopa. Journal of Neural Transmission 1997; 104: 461–468.
53. Pieta J, Millar T, Zacharias J, Fine A, Kryger M. Effect of pergolide on restless legs and leg movements în sleep în uremic patients. Sleep 1998; 21: 617–622.
54. Boivin DB, Lorrain D, Montplaisir J. Effects of bromocriptine on periodic limb movements în human narcolepsy. Neurology 1993; 43: 2134–2136.
55. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, et al. Ropinirole în the treatment of restless legs syndrome:results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study în 10 European countries. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2004a; 75: 92–97.

56. Walters AS, Ondo W, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K, TREAT RLS 2 Study Group. Ropinirole is effective în the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. Movement Disorders 2004; 19: 1414–1423.
57. Adler CH, Hauser RA, Sethi K, et al. Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial. Neurology 2004; 62: 1405–1407.
58. Allen R, Becker PM, Bogan R, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters în patients with restless legs syndrome. Sleep 2004; 27: 907–914.
59. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. Neurology 1999; 52: 938– 943.
60. Stiasny-Kolster K, Kohen R, Schollmayer E, Moller JC, Oertel WH, Rotigotine Sp 666 Study Group. Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind, placebo-controlled pilot study. Movement Disorders 2004; 19: 1432–1438.
61. Pellecchia MT, Vitale C, Sabatini M, et al. Ropinirole as a treatment of restless legs syndrome în patients on chronic hemodialysis: an open randomized crossover trial versus levodopa sustained release. Clinical Neuropharmacology 2004; 27: 178–181.
62. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome în a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. Sleep 1993; 16: 327–332.
63. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron în restless legs syndrome. European Neurology 2000; 43: 70–75.
64. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. Sleep Medicine 2004; 5: 231–235.
65. Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. Sleep 1998; 21: 501–505.
66. Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Gwinn-Hardy K. Amantadine is beneficial în restless legs syndrome. Movement Disorders 2000; 15: 324–327.
67. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy în patients with ESRD and restless leg syndrome. American Journal of Kidney Diseases 2004; 43: 663–670.
68. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome în dialysis patients after kidney transplantation. Movement Disorders 2002; 17: 1072–1076.
69. Polo-Kantola P, Rauhala E, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Estrogen replacement therapy and nocturnal periodic limb movements: a randomized controlled trial. Obstetrics and Gynecology 2001; 97: 548–554.
70. Broughton RJ, Fleming JAE, George CFP, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil în the treatment of excessive daytime sleepiness în narcolepsy. Neurology 1997; 49: 444–451.
71. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness în patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. American Journal of Kidney Diseases 2003; 41: 403–410.
72. Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, et al. Insomnia related to dysthymia: polysomnographic and psychometric: comparison with normal controls and acute therapeutic trials with trazodone. Neuropsychobiology 2001; 44: 139–149.
73. Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, et al. Insomnia în depression: differences în objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. Progress în Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2002; 26:249–260.
74. Guilleminault C, Mondini S, Montplaisir J, Mancuso J, Cobasko D, Dement WC. Periodic leg movement, Ldopa, 5-hydroxytryptophan, and L-tryptophan. Sleep 1987; 10: 393–397.
75. Priano L, Albani G, Brioschi A, et al. Nocturnal anomalous movement reduction and sleep microstructure analysis în parkinsonian patients during 1-night transdermal apomorphine treatment. Neurological Sciences 2003; 24: 207–208.
76. Haba-Rubio J, Staner L, Cornette F, et al. Acute low single dose of apomorphine reduces periodic limb movements but has no significant effect on sleep arousals: a preliminary report. Neurophysiologie Clinique 2003; 33: 180–184.
77. de Mello MT, Lauro FAA, Silva AC, Tufik S. Incidence of periodic leg movements and of the restless legs syndrome during sleep following acute physical activity în spinal cord injury

subjects. Spinal Cord 1996; 34: 294–296.
78. de Mello MT, Silva AC, Rueda AD, Poyares D, Tufik S. Correlation between K complex, periodic leg movements (PLM), and myoclonus during sleep în paraplegic adults before and after an acute physical activity. Spinal Cord 1997; 35: 248–252.
79. de Mello MT, Silva AC, Esteves AM, Tufik S. Reduction of periodic leg movement în individuals with paraplegia following aerobic physical exercise. Spinal Cord 2002; 40:646–649.
80. Chesson AL, Jr, Wise M, Davila D, et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Sleep 1999; 22: 961–998.
81. Hening WA, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchietti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep 1999; 22: 970–999.
82. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. Sleep 2004; 27: 560–583.
83. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Effects of gabapentin on restless legs syndrome accompanied by nocturnal pain: results of a double-blind, crossover study with polysomnographic control în 24 patients. European Journal of Neurology 2002; 9: 49–50.
84. Larsen S, Telstad W, Sorensen O, Thom E, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Carbamazepine therapy în restless legs. Discrimination between responders and nonresponders. Acta Medica Scandinavica 1985; 218: 223–227.
85. Zucconi M, Coccagna G, Petronelli R, Gerardi R, Mondini S, Cirignotta F. Nocturnal myoclonus în restless legs syndrome effect of carbamazepine treatment. Functional Neurology 1989; 4: 263–271.
86. Perez-Bravo A. Utilidad del topiramato en el tratamiento del sindrome de piernas inquietas. Actas Espanolas de Psiquiatria 2004; 32: 132–137.
87. Horiguchi J, Inami Y, Sasaki A, Nishimatsu O, Sukegawa T. Periodic leg movements în sleep with restless legs syndrome: effect of clonazepam treatment. The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology 1992; 46: 727–732.
88. Wetter TC, Trenkwalder C, Stiasny K, et al. Behandlung des idiopathischen und uramischen Restless-legs-Syndrom mit L-Dopa – Eine doppelblinde Cross-over-Studie. Wiener Medizinische Wochenschrift 1995; 145: 525–527.
89. Collado-Seidel V. Treatment of the restless legs syndrome with a combination of standard and sustained release levodopa/benserazide (Madopar Depot): a double-blind controlled study. Pharmacopsychiatry 1997; 30: 158.
90. Trenkwalder C, Seidel VC, Kazenwadel J, et al. Treatment of the restless legs syndrome with a combination of standard and sustained-release levodopa/benserazide (Madopar Depot(R)): a double-blind controlled study. Journal of the Neurological Sciences 1997; 150: S204.
91. Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard MA. Restless legs syndrome and periodic movements în sleep:physiopathology and treatment with L-dopa. Clinical Neuropharmacology 1986; 9: 456–463.
92. von Scheele C. Levodopa în restless legs. Lancet 1986; 2:426–427.
93. Becker PM, Jamieson AO, Brown WD. Dopaminergic agents în restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment în 49 cases. Sleep 1993; 16: 713–716.
94. Guilleminault C, Cetel M, Philip P. Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon. Neurology 1993; 43: 445.
95. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. Sleep 1996; 19: 205–213.
96. Earley CJ, Allen RP. Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements în sleep în a consecutive series of patients. Sleep 1996; 19: 801–810.
97. Trenkwalder C, Collado-Seidel V, Kazenwadel J, et al. One-year treatment with standard and sustained-release levodopa: appropriate long-term treatment of restless legs syndrome? Movement Disorders 2003; 18: 1184–1189.
98. Garcia-Borreguero D, Serrano C, Larrosa O, Jose-Granizo J. Circadian effects of dopaminergic treatment în restless legs syndrome. Sleep Medicine 2004; 5:413–420.
99. Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Moller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia în patients with restless legs syndrome. Brain 2004; 127: 773–782.
100. Stiasny K, Moller JC, Bodenschatz R, et al. Rotigotine CDS

în the treatment of moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind placebo-controlled study. Movement Disorders 2002; 17: S241.
101. Stiasny K, Uberall M, Oertel WH. Cabergoline în restless legs syndrome (RLS) – a double-blind placebo-controlled multicenter dose-finding trial. European Journal of Neurology 2002; 9: 50.
102. Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Low-dose pramipexole în the management of restless legs syndrome. An open label trial. Neuropsychobiology 2004; 50: 65–70.
103. Stiasny K, Robbecke J, Schuler P, Oertel WH. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D2-agonist cabergoline – an open clinical trial. Sleep 2000; 23: 349–354.
104. Stiasny K. Clinical data on restless legs syndrome: a dose-finding study with cabergoline. European Neurology 2001; 46(Suppl. 1): 24–26.
105. Stiasny K. Handling the problem of augmentation în restless legs syndrome (RLS). European Journal of Neurology 2001; 8: 15.
106. Zucconi M, Oldani A, Castronovo C, Ferini-Strambi L. Cabergoline is an effective single-drug treatment for restless legs syndrome: clinical and actigraphic evaluation. Sleep 2003; 26: 815–818.
107. Trenkwalder C, Brandenburg U, Hundemer HP, et al. A randomized long-term placebo-controlled multicenter trial of pergolide în the treatment of restless legs syndrome with central evaluation of polysomnographic data. Neurology 2001; 56: A5–A6.
108. Trenkwalder C, Brandenburg U, Hundemer HP, Lledo A, Quail D, Swieca J. A long-term controlled multicenter trial of pergolide în the treatment of restless legs syndrome with central evaluation of polysomnographic data. Journal of the Neurological Sciences 2001; 187: S432.
109. Hundemer HP, Trenkwalder C, Lledo A, et al. The safety of pergolide în the treatment of restless legs syndrome (RLS): results of a randomized long-term multicenter trial of pergolide în the treatment of RLS. Neurology 2001; 56: A20.
110. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, et al. A randomized controlled study of pergolide în patients with restless legs syndrome. Neurology 1999; 52: 944–950.
111. Tagaya H, Wetter TC, Winkelmann J, et al. Pergolide restores sleep maintenance but impairs sleep EEG synchronization în patients with restless legs syndrome. Sleep Medicine 2002; 3: 49–54.
112. Staedt J, Hunerjager H, Ruther E, Stoppe G. Pergolide: treatment of choice în Restless Legs Syndrome (RLS) and Nocturnal Myoclonus Syndrome (NMS). Longterm follow up on pergolide. Short communication. Journal of Neural Transmission 1998; 105: 265–268.
113. Earley CJ, Yaffee JB, Allen RP. Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of pergolide în restless legs syndrome. Neurology 1998; 51: 1599–1602.
114. Stiasny K, Wetter TC, Winkelmann J, et al. Long-term effects of pergolide în the treatment of restless legs syndrome. Neurology 2001; 56: 1399–1402.
115. Benes H, Deissler A, Clarenbach P, Rodenbeck A, Hajak G. Lisuride în the management of restless legs syndrome. Movement Disorders 2000; 15: S134–S135.
116. Sonka K, Pretl M, Kranda K. Management of restless legs syndrome by the partial D2-agonist terguride. Sleep Medicine 2003; 4: 455–457.
117. Estivill E, de la Fuente V. Uso de ropinirol como tratamiento del sindrome de piernas inquietas. Revista de Neurologia 1999; 28: 962–963.
118. Estivill E, de la Fuente V. Eficacia del ropinirol como tratamiento del insomnio cronico secundario al sindrome de piernas inquietas: datos polisomnograficos. Revista de Neurologia 1999; 29: 805–807.
119. Ondo W. Ropinirole for restless legs syndrome. Movement Disorders 1999; 14: 138–140.
120. Saletu B, Gruber G, Saletu M, et al. Sleep laboratory studies în restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. 1. Findings on objective and subjective sleep and awakening quality. Neuropsychobiology 2000; 41: 181–189.
121. Saletu M, Anderer P, Saletu B, et al. Sleep laboratory studies în restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. 2. Findings on periodic leg movements, arousals and respiratory variables. Neuropsychobiology 2000; 41: 190–199.
122. Watts RL, Freeman A, Rye DB, Bliwise DL, Krulewicz S. Ropinirole for restless legs syndrome. Movement Disorders 2000; 15: S134.
123. Freeman A, Rye DB, Bliwise D, Chakravorty S, Krulewicz S, Watts RL. Ropinirole for restless legs syndrome (RLS): an open label and double blind placebo-controlled study. Neurology 2001; 56: A5.
124. Ahmed I. Ropinirole în restless leg syndrome. Missouri Medicine 2002; 99: 500–501.
125. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Pramipexole alleviates sensory

and motor symptoms of restless legs syndrome. Neurology 1998; 51: 311–312.
126. Becker PM, Ondo W, Sharon D. Encouraging initial response of restless legs syndrome to pramipexole. Neurology 1998; 51: 1221–1223.
127. Lin SC, Kaplan J, Burger CD, Fredrickson PA. Effect of pramipexole în treatment of resistant restless legs syndrome. Mayo Clinic Proceedings 1998; 73: 497–500.
128. Montplaisir J, Denesle R, Petit D. Pramipexole în the treatment of restless legs syndrome: a follow-up study. European Journal of Neurology 2000; 7(Suppl. 1): 27–31.
129. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Hauer C, Saletu B. Acute placebo-controlled sleep laboratory studies and clinical follow-up with pramipexole în restless legs syndrome. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 2002; 252: 185–194.
130. Manconi M, Casetta I, Govoni V, Cesnik E, Ferini-Strambi L, Granieri E. Pramipexole în restless legs syndrome. Evaluation by suggested immobilization test. Journal of Neurology 2003; 250: 1494–1495.
131. Hening W, Walters AS, Wagner ML, et al. Successful oxycodone therapy for the restless legs syndrome: a double-blind study. Canadian Journal of Neurological Sciences 1993; 20: S212.
132. Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. Journal of Clinical Psychiatry 1999; 60: 241–244.
133. van Dijk JG, Bollen EL, Slootweg J, van der Meer CM, Durian FW, Zwinderman AH. Geen verschil în werkzaamheid tussen hydrokinine en placebo bij het _restless legs_-syndroom. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1991; 135: 759–763.
134. Ausserwinkler M, Schmidt P. Clonidine is effective în the treatment of _restless leg_ syndrome în chronic uraemic patients. Nephrology, Dialysis, Transplantation 1988; 3:530.
135. Ausserwinkler M, Schmidt P. Clonidine is effective în the treatment of _restless leg_ syndrome în chronic uraemia patients. Nephrology, Dialysis, Transplantation 1989; 4:149.
136. Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, Sezer S, Saatci U, Haberal M. Gabapentin versus levodopa for the treatment of restless legs syndrome în hemodialysis patients:an open-label study. Renal Failure 2004; 26: 393–397.
137. Galvez-Jimenez N, Khan T. Ropinirole and restless legs syndrome. Movement Disorders 1999; 14: 890–892.
138. Miranda M, Fabres L, Kagi M, et al. Tratamiento del sindrome de piernas inquietas en pacientes uremicos en dialisis con pramipexole: resultados preliminares. Revista Medica de Chile 2003; 131: 700–701.
139. Miranda M, Kagi M, Fabres L, et al. Pramipexole for the treatment of uremic restless legs în patients undergoing hemodialysis. Neurology 2004; 62: 831–832.
140. Holman AJ, Neiman RA, Ettlinger RE. Preliminary efficacy of the dopamine agonist, pramipexole, for fibromyalgia: the first, open label, multicenter experience. Journal of Musculoskeletal Pain 2004; 12: 69–74.
141. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome în the elderly. Age and Ageing 1994; 23: 200–203.
142. Evidente VG. Piribedil for restless legs syndrome: a pilot study. Movement Disorders 2001; 16: 579–581.
143. Ehrenberg BL, Eisensehr I, Corbett KE, Crowley PF, Walters AS. Valproate for sleep consolidation în periodic limb movement disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 2000; 20: 574–578.
144. Nishimatsu O, Horiguchi J, Inami Y, Sukegawa T, Sasaki A. Periodic limb movement disorder în neurolepticinduced akathisia. Kobe Journal of Medical Sciences 1997; 43: 169–177.
145. Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Roth T. Efficacy of a reduced triazolam dose în elderly insomniacs. Neurobiology of Aging 1985; 6: 293–296.
146. Bonnet MH, Arand DL. The use of triazolam în older patients with periodic leg movements, fragmented sleep, and daytime sleepiness. Journal of Gerontology 1990; 45:M139–M144.
147. Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK. Double-blind comparison of L-dopa versus propoxyphene în patients with periodic limb movements în sleep. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1991; 79: 32P.
148. Bedard MA, Montplaisir J, Godbout R. Effect of Ldopa on periodic movements în sleep în narcolepsy. European Neurology 1987; 27: 35–38.
149. de Mello MT, Esteves AM, Tufik S. Comparison between dopaminergic agents and physical exercise as treatment for periodic limb movements în patients with spinal cord injury. Spinal Cord 2004; 42: 218–221.
150. Boivin DB, Montplaisir J, Lambert C. Effects of bromocriptine în human narcolepsy. Clinical Neuropharmacology 1993; 16: 120–126.
151. Hogl B, Rothdach A, Wetter TC, Trenkwalder C. The effect of

cabergoline on sleep, periodic leg movements în sleep, and early morning motor function în patients with Parkinson's disease. Neuropsychopharmacology 2003; 28:1866–1870.
152. Saletu M, Anderer P, Saletu B, et al. Sleep laboratory studies în periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. Human Psychopharmacology 2001; 16: 177–187.
153. Fantini ML, Gagnon J, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole în REM sleep behavior disorder. Neurology 2003; 61: 1418–1420.
154. Buysse DJ, Reynolds CF, III, Hoch CC, et al. Longitudinal effects of nortriptyline on EEG sleep and the likelihood of recurrence în elderly depressed patients. Neuropsychopharmacology 1996; 14: 243–252.
155. Nofzinger EA, Fasiczka A, Berman S, Thase ME. Bupropion SR reduces periodic limb movements associated with arousals from sleep în depressed patients with periodic limb movement disorder. Journal of Clinical Psychiatry 2000; 61: 858–862.
156. Grewal M, Hawa R, Shapiro C. Treatment of periodic limb movements în sleep with selegiline HCl. Movement Disorders 2002; 17: 398–401.
157. Yamashiro Y, Kryger MH. Acute effect of nasal CPAP on periodic limb movements associated with breathing disorders during sleep. Sleep 1994; 17: 172–175.
158. Briellmann RS, Mathis J, Bassetti C, Gugger M, Hess CW. Patterns of muscle activity în legs în sleep apnea patients before and during nCPAP therapy. European Neurology 1997; 38: 113–118.
159. Kotterba S, Clarenbach P, Bommel W, Rasche K. Periodic leg movements în patients with obstructive sleep apnea syndrome during nCPAP therapy. Somnologie 2000; 4: 93–95.
160. Scholle S, Scholle HC, Zwacka G. Periodic leg movements and sleep-disordered breathing în children. Somnologie 2001; 5: 153–158.
161. Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. Change în periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. Sleep 2003; 26: 717–720.
162. Guilleminault C, Flagg W. Effect of baclofen on sleeprelated periodic leg movements. Annals of Neurology 1984; 15: 234–239.
163. Bedard MA, Montplaisir J, Godbout R, Lapierre O. Nocturnal gamma-hydroxybutyrate. Effect on periodic leg movements and sleep organization of narcoleptic patients. Clinical Neuropharmacology 1989; 12: 29–36.
164. Kovacevic-Ristanovic R, Cartwright RD, Lloyd S. Nonpharmacologic treatment of periodic leg movements în sleep. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 1991; 72: 385–389.
165. Lavie P, Nahir M, Lorber M, Scharf Y. Nonsteroidal antiinflammatory drug therapy în rheumatoid arthritis patients: lack of association between clinical improvement and effects on sleep. Arthritis and Rheumatism 1991; 34: 655–659.
166. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness în hemodialysis patients (the SLEEPO study). American Journal of Kidney Diseases 1999; 34: 1089–1095.
167. Kunz D, Bes F. Exogenous melatonin în periodic limb movement disorder: an open clinical trial and a hypothesis. Sleep 2001; 24: 183–187.
168. Campos H, Tufik S, Bittencourt L, Haidar M, Baracat EC. Progeston reduces periodic leg movements în menopause. Climacteric 2002; 5: 157 (abstract).
169. Saletu A, Gritsch F, Mailath-Pokorny G, Gruber G, Anderer P, Saletu B. Objektivierung der Therapieeffizienz eines neuartigen mandibularen Protrusionsbehelfs fur Schnarchen und schlafbezogene Atmungsstorungen mittels Polysomnographie. Wiener Klinische Wochenschrift 2002; 114: 807–815.
170. Michalsen A, Schlegel F, Rodenbeck A, et al. Effects of short-term modified fasting on sleep patterns and daytime vigilance în non-obese subjects: results of a pilot study. Annals of Nutrition and Metabolism 2003; 47: 194–200.
171. Simakajornboon N, Gozal D, Vlasic V, Mack C, Sharon D, McGinley BM. Periodic limb movements în sleep and iron status în children. Sleep 2003; 26: 735–738.
172. Cicolin A, Lopiano L, Zibetti M, et al. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture în parkinsonian patients. Sleep Medicine 2004; 5: 207–210.
173. Brenning R. Enantaldehydes and furaldehydes în molimina crurum nocturna including restless legs. A comparative trial with carbacholine, inositolnicotinate, and placebo. Nordisk Medicin 1969; 81: 528–534.
174. Christiansen I. Mesionositolhexanikotinat (Hexanicit) og pentaerytritoltetraniko-

tinat (Bufon) ved restless legs. Ugeskrift for Laeger 1970; 132: 1475–1476.
175. Hurlimann F. Restless legs and crampi în the night. Double blind study with circonyl în patients with defective peripheric arterial circulation. Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis 1974; 63: 194–195.
176. Noseda A, Nouvelle M, Lanquart JR, et al. High leg motor activity în sleep apnea hypopnea patients: efficacy of clonazepam combined with nasal CPAP on polysomnographic variables. Respiratory Medicine 2002; 96: 693–699.
177. Sorensen O, Telstad W. Carbamazepin (Tegretol) ved restless legs syndrom. Tidsskrift for den Norske Laegeforening 1984; 104: 2093–2095.
178. Handwerker J-VJ, Palmer RF. Clonidine în the treatment of restless leg syndrome. New England Journal of Medicine 1985; 313: 1228–1229.
179. Bamford CR, Sandyk R. Failure of clonidine to ameliorate the symptoms of restless legs syndrome. Sleep 1987; 10: 398–399.
180. Zoe A, Wagner ML, Walters AS. High-dose clonidine în a case of restless legs syndrome. Annals of Pharmacotherapy 1994; 28: 878–881.
181. Riemann D, Gann H, Dressing H. Restless legs syndrome and periodic leg movements în sleep. TW Neurologie Psychiatrie 1995; 9: 1951.
182. Merren MD. Gabapentin for treatment of pain and tremor: a large case series. Southern Medical Journal 1998; 91: 739–744.
183. Morgan LK. Restless limbs: a commonly overlooked symptom controlled by Valium. Medical Journal of Australia 1967; 2: 589–594.
184. Matthews WB. Treatment of the restless legs syndrome with clonazepam. British Medical Journal 1979; 1: 751.
185. Boghen D. Successful treatment of restless legs with clonazepam. Annals of Neurology 1980; 8: 341.
186. Montplaisir J, Godbout R, Boghen D, DeChamplain J, Young SN, Lapierre G. Familial restless legs with periodic movements în sleep: electrophysiologic, biochemical, and pharmacologic study. Neurology 1985; 35: 130–134.
187. Tollefson G, Erdman C. Triazolam în the restless legs syndrome. Journal of Clinical Psychopharmacology 1985; 5: 361–362.
188. Scharf MB, Brown L, Hirschowitz J. Possible efficacy of alprazolam în restless leg syndrome. The Hillside Journal of Clinical Psychiatry 1986; 8: 214–223.
189. Schenck CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep în 170 adults. American Journal of Medicine 1996; 100: 333–337.
190. Stautner A, Stiasny-Kolster K, Collado-Seidel V, Bucher SF, Oertel WH, Trenkwalder C. Comparison of idiopathic and uremic restless legs syndrome: results of data base of 134 patients. Movement Disorders 1996; 11:S98.
191. Bezerra ML, Martinez JV. Zolpidem în restless legs syndrome. European Neurology 2002; 48: 180–181.
192. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. Archives of Neurology 1982; 39: 739.
193. von Scheele C, Kempi V. Long-term effect of dopaminergic drugs în restless legs. A 2-year follow-up. Archives of Neurology 1990; 47: 1223–1224.
194. Lauerma H. Nocturnal wandering caused by restless legs and short-acting benzodiazepines. Acta Psychiatrica Scandinavica 1991; 83: 492–493.
195. Oechsner M. Idiopathic restless legs syndrome: combination therapy with levodopa and ropinirole. Aktuelle Neurologie 1998; 25: 190–192.
196. Kumar VG, Bhatia M, Tripathi M, Srivastava AK, Jain S. Restless legs syndrome: diagnosis and treatment. Journal of the Association of Physicians of India 2003; 51:782–783.
197. Silber MH, Shepard J-WJ, Wisbey JA. Pergolide în the management of restless legs syndrome: an extended study. Sleep 1997; 20: 878–882.
198. Noel S, Korri H, Vanderheyden JE. Low dosage of pergolide în the treatment of restless legs syndrome. Acta Neurologica Belgica 1998; 98: 52–53.
199. Winkelmann J, Wetter TC, Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Treatment of restless leg syndrome with pergolide – an open clinical trial. Movement Disorders 1998; 13: 566–569.
200. Benes H. Idiopathisches Restless-legs-Syndrom: Behandlung mit Lisurid. Nervenheilkunde 2001; 20: 119–122.
201. Danoff SK, Grasso ME, Terry PB, Flynn JA. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. Chest 2001; 120: 313–316.
202. Bassetti C, Clavadetscher S, Gugger M, Hess CW. Pergolide-associated sleep attacks în a patient with restless legs syndrome. Sleep Medicine 2002; 3: 275–277.
203. Stiasny K, Moller JC, Oertel WH. Safety of pramipexole în patients with restless legs syndrome. Neurology 2000; 55: 1589–1590.
204. Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome augmentation and

pramipexole treatment. Sleep Medicine 2002; 3: S23–S25.
205. Teive HA, de Quadros A, Barros FC, Werneck LC. Sindrome das pernas inquietas com heranca autossomica dominante piorada pelo uso de mirtazapina: relato de caso. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2002; 60: 1025–1029.
206. Silber MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole în the management of restless legs syndrome: an extended study. Sleep 2003; 26: 819–821.
207. Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). Sleep Medicine 2004; 5: 9–14.
208. Trzepacz PT, Violette EJ, Sateia MJ. Response to opioids în three patients with restless legs syndrome. American Journal of Psychiatry 1984; 141: 993–995.
209. Hening WA, Walters A, Kavey N, Gidro-Frank S, Cote L, Fahn S. Dyskinesias while awake and periodic movements în sleep în restless legs syndrome: treatment with opioids. Neurology 1986; 36: 1363–1366.
210. Walters A, Hening W, Cote L, Fahn S. Dominantly inherited restless legs with myoclonus and periodic movements of sleep: a syndrome related to the endogenous opiates? Advances în Neurology 1986; 43: 309–319.
211. Sandyk R, Bernick C, Lee SM, Stern LZ, Iacono RP, Bamford CR. L-dopa în uremic patients with the restless legs syndrome. International Journal of Neuroscience 1987; 35: 233–235.
212. Sandyk R, Bamford CR, Gillman MA. Opiates în the restless legs syndrome. International Journal of Neuroscience 1987; 36: 99–104.
213. Montplaisir J, Lorrain D, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic leg movements în sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. European Neurology 1991; 31: 41–43.
214. Vahedi H, Kuchle M, Trenkwalder C, Krenz CJ. Peridurale Morphiumanwendung bei Restless-Legs-Status. Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie 1994; 29: 368–370.
215. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. Longterm follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. Movement Disorders 2001; 16: 1105–1109.
216. Jakobsson B, Ruuth K. Successful treatment of restless legs syndrome with an implanted pump for intrathecal drug delivery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2002; 46: 114–117.
217. Ayres SJ, Mihan R. Leg cramps (systremma) and restless legs syndrome. Response to vitamin E (tocopherol). California Medicine 1969; 111: 87–91.
218. Blattler W, Muhlemann M. Restless legs und nachtliche Beinkrampfe – Vergessenes zur Diagnose – Neues zur Therapie. Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Journal Suisse de Medecine 1982; 112: 115–117.
219. Mountifield JA. Restless leg syndrome relieved by cessation of smoking. CMAJ 1985; 133: 426–427.
220. Ha HC. Regional intravenous analgesia for restless legs syndrome. Pain Clinic 1988; 2: 121–123.
221. Sandyk R, Kwo-on-Yuen PF, Bamford CR. The effects of baclofen în the restless legs syndrome: evidence for endogenous opioid involvement. Journal of Clinical Psychopharmacology 1988; 8: 440–441.
222. Dimmitt SB, Riley GJ. Selective serotonin receptor uptake inhibitors can reduce restless legs symptoms. Archives of Internal Medicine 2000; 160: 712.
223. Hu J. Acupuncture treatment of restless leg syndrome. Journal of Traditional Chinese Medicine 2001; 21: 312–316.
224. Kapur N, Friedman R. Oral ketamine: a promising treatment for restless legs syndrome. Anesthesia and Analgesia 2002; 94: 1558–1559.
225. Lin Z. How to treat restless leg syndrome with traditional Chinese medicine? Journal of Traditional Chinese Medicine 2003; 23: 306–307.
226. Strang RR. The symptom of restless legs. Medical Journal of Australia 1967; 1: 1211–1213.
227. Lipinski JF, Zubenko GS, Barreira P, Cohen BM. Propranolol în the treatment of neuroleptic-induced akathisia. Lancet 1983; 2: 685–686.
228. Derom E, Elinck W, Buylaert W, van der Straeten M. Which beta-blocker for the restless leg? Lancet 1984; 1:857.
229. Ginsberg HN. Propranolol în the treatment of restless legs syndrome induced by imipramine withdrawal. American Journal of Psychiatry 1986; 143: 938.
230. Bastani B, Westervelt FB. Effectiveness of clonidine în alleviating the symptoms of restless legs. American Journal of Kidney Diseases 1987; 10: 326.
231. Cavatorta F, Vagge R, Solari P, Queirolo C. Risultati preliminari con clonidina nella sindrome delle gambe senza riposo în due pazienti uremici emodializzati. Minerva Urologica e Nefrologica 1987; 39: 93.
232. Novelli G, Mediati RD, Casali R, Palermo P. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. Pain Clinic 2000; 12: 61–63.
233. Read DJ, Feest TG, Nassim MA. Clonazepam: effective treatment for restless legs syndrome în uraemia. British Medical Jour-

nal (Clinical Research Edition) 1981; 283: 885–886.
234. Salvi F, Montagna P, Plasmati R, et al. Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus: initial clinical manifestation of familial amyloid polyneuropathy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1990; 53: 522–525.
235. Horiguchi J, Yamashita H, Mizuno S, et al. Nocturnal eating/drinking syndrome and neuroleptic-induced restless legs syndrome. International Clinical Psychopharmacology 1999; 14: 33–36.
236. Bruno RL. Abnormal movements în sleep as a post-polio sequelae. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 1998; 77: 339–344.
237. Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M. Dopaminergic therapy în children with restless legs/periodic limb movements în sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group. Pediatric Neurology 2000; 22: 182–186.
238. Sharif AA. Entacapone în restless legs syndrome. Movement Disorders 2002; 17: 421.
239. Scherbaum N, Stuper B, Bonnet U, Gastpar M. Transient restless legs-like syndrome as a complication of opiate withdrawal. Pharmacopsychiatry 2003; 36: 70–72.
240. Lipinski JF, Sallee FR, Jackson C, Sethuraman G. Dopamine agonist treatment of Tourette disorder în children: results of an open-label trial of pergolide. Movement Disorders 1997; 12: 402–407.
241. Brown LK, Heffner JE, Obbens EA. Transverse myelitis associated with restless legs syndrome and periodic movements of sleep responsive to an oral dopaminergic agent but not to intrathecal baclofen. Sleep 2000; 23: 591–594.
242. Hanna PA, Kumar S, Walters AS. Restless legs symptoms în a patient with above knee amputations: a case of phantom restless legs. Clinical Neuropharmacology 2004; 27: 87–89.
243. Estivill E, Fuente-Panell V, Segarra-Isern F, Albares-Tendero J. Sindrome de piernas inquietas en un paciente con amputacion de ambas piernas. Revista de Neurologia 2004; 39: 536–538.
244. Lauerma H, Markkula J, Hyvonen H, Kyyronen K. Idiopathic restless legs syndrome and psychoses. Nordic Journal of Psychiatry 1997; 51: 205.
245. Burns KE. Use of tramadol to control restless legs syndrome after orthopedic surgery. Hospital Pharmacy 2000; 35: 673.
246. Freye E, Levy J. Acute abstinence syndrome following abrupt cessation of long-term use of tramadol (Ultram): a case study. European Journal of Pain 2000; 4: 307–311.
247. Nordlander NB. Therapy în restless legs. Acta Medica Scandinavica 1953; 145: 453–457.
248. Popkin RJ. Orphenadrine citrate (Norflex) for the treatment of restless legs and related syndromes. Journal of the American Geriatrics Society 1971; 19: 76–79.
249. Morgan LK. Letter: Restless legs: precipitated by beta blockers, relieved by orphenadrine. Medical Journal of Australia 1975; 2: 753.
250. Botez MI, Fontaine F, Botez T, Bachevalier J. Folateresponsive neurological and mental disorders: report of 16 cases. Neuropsychological correlates of computerized transaxial tomography and radionuclide cisternography în folic acid deficiencies. European Neurology 1977; 16: 230–246.
251. Botez MI, Cadotte M, Beaulieu R, Pichette LP, Pison C. Neurologic disorders responsive to folic acid therapy. Canadian Medical Association Journal 1976; 115: 217–223.
252. Yatzidis H, Koutsicos D, Agroyannis B, Papastephanidis C, Plemenos M, Delatola Z. Biotin în the management of uremic neurologic disorders. Nephron 1984; 36:183–186.
253. Sandyk R. L-Tryptophan în the treatment of restless legs syndrome. American Journal of Psychiatry 1986; 143:554–555.
254. Yasuda T, Nishimura A, Katsuki Y, Tsuji Y. Restless legs syndrome treated successfully by kidney transplantation – a case report. Clinical Transplants 1986; 12: 138.
255. Sandyk R, Iacono RP, Bamford CR. Spinal cord mechanisms în amitriptyline responsive restless legs syndrome în Parkinson's disease. International Journal of Neuroscience 1988; 38: 121–124.
256. Kerr PG, van Bakel C, Dawborn JK. Assessment of the symptomatic benefit of cool dialysate. Nephron 1989; 52: 166–169.
257. O'Keeffe ST, Noel J, Lavan JN. Restless legs syndrome în the elderly. Postgraduate Medical Journal 1993; 69:701–703.
258. Kanter AH. The effect of sclerotherapy on restless legs syndrome. Dermatologic Surgery 1995; 21: 328–332.
259. Reuter I, Ellis CM, Ray-Chaudhuri K. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion în Parkinson's disease and restless legs syndrome. Acta Neurologica Scandinavica 1999; 100: 163–167.
260. Rye DB, DeLong MR. Amelioration of sensory limb discomfort of restless legs syndrome by

pallidotomy. Annals of Neurology 1999; 46: 800–801.
261. Ishizu T, Ohyagi Y, Furuya H, et al. A patient with restless legs syndrome/periodic limb movement successfully treated by wearing a lumbar corset. Rinsho Shinkeigaku. Clinical Neurology 2001; 41: 438–441.
262. Kryger MH, Otake K, Foerster J. Low body stores of iron and restless legs syndrome: a correctable cause of insomnia în adolescents and teenagers. Sleep Medicine 2002; 3: 127–132.
263. Silber MH, Richardson JW. Multiple blood donations associated with iron deficiency în patients with restless legs syndrome. Mayo Clinic Proceedings 2003; 78: 52–54.
264. McLean AJ. The use of the dopamine-receptor partial agonist aripiprazole în the treatment of restless legs syndrome. Sleep 2004; 27: 1022.
265. Ware JC, Blumoff R, Pittard JT. Peripheral vasoconstriction în patients with sleep related periodic leg movements. Sleep 1988; 11: 182–186.
266. Laschewski F, Sanner B, Konermann M, Kreuzer I, Horstensmeyer D, Sturm A. Ausgepragte Hypersomnie einer 13jahrigen bei periodic leg movement. Pneumologie 1997; 3(Suppl. 51): 725–728.
267. Staedt J, Stoppe G, Riemann H, Hajak G, Ruther E, Riederer P. Lamotrigine în the treatment of nocturnal myoclonus syndrome (NMS): two case reports. Journal of Neural Transmission 1996; 103: 355–361.
268. Oshtory MA, Vijayan N. Clonazepam treatment of insomnia due to sleep myoclonus. Archives of Neurology 1980; 37: 119–120.
269. Rousseau JJ, Debatisse DF. Etude clinique et polygraphique de deux observations de nocturnal myoclonus sensibles au clonazepam. Acta Neurologica Belgica 1985; 85: 318–326.
270. Guilleminault C, Crowe C, Quera-Salva MA, Miles L, Partinen M. Periodic leg movement, sleep fragmentation and central sleep apnoea în two cases: reduction with clonazepam. European Respiratory Journal 1988; 1: 762–765.
271. Romano TJ. Pharmacotherapy. Presence of nocturnal myoclonus în patients with fibromyalgia syndrome. American Journal of Pain Management 1999; 9: 85.
272. Malek-Ahmadi P. Bupropion, periodic limb movement disorder, and ADHD. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1999; 38: 637–638.
273. Leonhardt M, Abele M, Klockgether T, Dichgans J, Weller M. Pathological yawning (chasm) associated with periodic leg movements în sleep: cure by levodopa. Journal of Neurology 1999; 246: 621–622.
274. Picchietti DL, Walters AS. Moderate to severe periodic limb movement disorder în childhood and adolescence. Sleep 1999; 22: 297–300.
275. Rodrigues RN, Silva AA. Sonolencia diurna excessiva pos-traumatismo de cranio: associacao com movimentos periodicos de pernas e disturbio de comportamento do sono REM: relato de caso. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2002; 60: 656–660.
276. Santamaria J, Iranzo A, Tolosa E. Development of restless legs syndrome after dopaminergic treatment în a patient with periodic leg movements în sleep. Sleep Medicine 2003; 4: 153–155.
277. Kavey N, Walters AS, Hening W, Gidro-Frank S. Opioid treatment of periodic movements în sleep în patients without restless legs. Neuropeptides 1988; 11:181–184.
278. Ancoli-Israel S, Seifert AR, Lemon M. Thermal biofeedback and periodic movements în sleep: patients subjective reports and a case study. Biofeedback and Self Regulation 1986; 11: 177–188.
279. Hanly P, Zuberi N. Periodic leg movements during sleep before and after heart transplantation. Sleep 1992; 15:489–492.
280. Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg involvements associated with spinal cord lesions. Movement Disorders 1996; 11: 719–722.
281. Paradiso G, Khan F, Chen R. Effects of apomorphine on flexor reflex and periodic limb movement. Movement Disorders 2002; 17: 594–597.
282. Gulden J. Levodopa în the treatment of restless legs syndrome. Fortschritte der Medizin 1994; 112: 61–62.
283. Hain C. Development of opioid dependence în a not diagnosed restless legs syndrome. Psychiatrische Praxis 2002; 29: 321–323.
284. Horiguchi J, Inami Y, Miyoshi N, Kakimoto Y. Restless legs syndrome în four parkinsonian patients treated with amantadine. Rinsho Shinkeigaku. Clinical Neurology 1985; 25: 153–156.
285. Kastin AJ, Kullander S, Borglin NE, et al. Extrapigmentary effects of melanocyte-stimulating hormone în amenorrhoeic women. Lancet 1968; 1: 1007–1010.
286. Nassr DG. Paradoxical response to nitrazepam în a patient with hypersomnia secondary to nocturnal myoclonus. Journal of Clinical Psychopharmacology 1986; 6: 121–122.

287. Petiau C, Zamagni M, Trautmann D, Sforza E, Krieger J. Periodic movements during sleep syndrome. Journal de medecine de Strasbourg 1995; 26: 166–169.
288. Satzger-Harsch U. Current studies: therapy with Ldopa/benserazide relieves excruciating symptoms în restless leg syndrome. A¨rztliche Praxis Neurologie Psychiatrie 1998; 11: 40.
289. Schwarz J, Trenkwalder C. Restless legs syndrome:treatment with L-dopa or L-dopa slow release preparations. Aktuelle Neurologie 1996; 23: 26–29.
290. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, et al. Nachtliches Myoklonie-Syndrom (NMS) und Restless-Legs-Syndrom (RLS) – Ubersicht und Fallbeschreibung. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 1994; 62: 88–93.
291. Stiasny K. Restless legs syndrome: sometimes are hot and cold showers sufficient. A¨ rztliche Praxis Neurologie Psychiatrie 1999; 3: 38–40.
292. Trenkwalder C. Dyskinesia on dopaminergic therapy for restless legs syndrome? Internistische Praxis 2003; 43: 99–100.
293. Vaskivskyj M. Vliv hyperemizujici vodolecby na syndrom neklidnych nohou. Fysiatricky a Reumatologicky Vestnik 1973; 51: 308–309.

Raportul grupului de lucru EFNS privind managementul tulburărilor de somn la pacienții cu boli neurologice (boli neurodegenerative şi accidente vasculare cerebrale)-august 2007

P. Jennum[a], J. Santamaria[b] and Members of the Task Force*

[a]Department of Clinical Neurophysiology, Glostrup Hospital, Faculty of Health Science, University of Copenhagen, Glostrup; [b]Denmark and Servicio de Neurologia, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain;

***Members of the task force:** Chairmen: Poul Jennum – Denmark and Joan Santamaria – Spain, Claudio Bassetti – Switzerland, Peter Clarenbach – Germany, Birgit Hoogl – Austria, Isabelle Arnulf – France, Robert Poirrier – Belgium, Karel Sonka – Czech Republic, Eva Svanborg – Sweden, Leja Dolenc-Groselj – Slovenia, Derya Kaynack – Turkey, Michel Kruger – Luxembourg, Antigone Papavasiliou – Greece, Paul Reading – UK, Zahary Zahariev – Bulgaria*

Federația Societăților Neurologice Europene a desemnat un grup de lucru care să analizeze şi să elaboreze recomandări de diagnostic şi tratament pentru tulburările de somn asociate cu bolile neurodegenerative şi accidentele vasculare cerebrale. Pacienții cu boli neurologice prezintă adesea tulburări ale somnului de tipul: tulburări ale respirației asociate cu somnul (SBD-sleep breathing disorder), insomnie, tulburări comportamentale motorii şi tulburări asociate cu somnul REM, ce afectează somnul nocturn şi funcționarea individului în cursul zilei. Polisomnografia este investigația minimă ce trebuie efectuată la pacientul cu tulburări ale somnului în bolile neurologice. Un examen complet video–polisomnografic sau video-electroencefalografie-polisomnografie trebuie efectuat la un pacient cu tulburări motorii sau de comportament în cursul somnului. Polisomnografia respiratorie are o specificitate şi o sensibilitate medie la un pacient cu SBD fără patologie neurologică, însă la un pacient cu boli neurologice aceşti indici nu au fost evaluați până în prezent. Oximetria are o specificitate şi sensibilitate mică în evaluarea unei SBD. Dispozitivele de respirație cu presiune pozitivă continuă sau intermitentă sunt cel mai eficient tratament al SBD la un pacient cu boli neurologice. Nu există nevoia unor studii suplimentare pentru analiza procedurilor diagnostice şi modalităților de tratament la un pacient cu tulburări de somn şi boli neurodegenerativi şi accidente vasculare cerebrale.

OBIECTIVE

- Analizarea tipurilor de tulburări de somn care apar la pacienții cu boli neurologice (AVC şi boli neurodegenerative)
- Analizarea procedurilor de evaluare diagnostică la aceşti pacienți
- Raportarea nivelului de evidentă al procedurilor diagnostice şi tratamentelor menite să amelioreze această patologie.

Introducere

Somnul este un proces activ, generat şi modulat la nivelul sistemului nervos central, aflat sub controlul unor numeroase sisteme neuronale localizate la nivelul hipotalamusului, trunchiului cerebral şi talamusului. Somnul este perturbat în multe boli neurologice prin mai multe mecanisme: leziuni ale

zonelor ce controlează mecanismul somnului, leziuni ale sistemului nervos ce produc durere, deficite motorii sau tulburări ale motilității (tremor, rigiditate, distonie, etc) sau medicamente folosite pentru controlul simptomelor neurologice. Hipersomnolența, atacurile de somn, fragmentarea somnului, stridorul nocturn, tulburările comportamentale asociate somnului REM (RBD), crizele epileptice nocturne, sindromul picioarelor neliniştite, mişcarile periodice ale picioarelor în somn sunt manifestări din ce în ce mai des întâlnite şi asociate unor boli neurologice. În plus sindromul apneei obstructive în somn este cea mai frecventă tulburare a somnului cu o prevalență de 2-4% în populația generală adultă. La pacienții cu AVC, demențe, boală Parkinson, boli ale neuronului motor, sindroame parkinsoniene atipice, mielopatii, polineuropatii, miopatii şi boli ale plăcii neuro-musculare sindromul apneei obstructive în somn (OSAS) şi alte SBD apar foarte frecvent şi au o prevalență ce depăşeşte adesea 30% (tabelul 1). Apneea obstructivă în somn se asociază frecvent cu un risc crescut cardiovascular sau cerebrovascular şi crează frecvent probleme familiale şi sociale şi este o cauză importantă de accidente de muncă sau de maşină. Nu există nici o dovadă care să ateste că tulburările de respirație asociate somnului reduc funcționarea diurnă a pacientului şi cresc mortalitatea.

Procedurile diagnostice şi de tratament ale tulburărilor somnului s-au dezvoltat foare mult în ultimii ani. Electroencefalografia digitală, polisomnografia, înregistrările audio-vizuale, înregistrarea respirațiilor scurtate, actigrafia reprezintă câteva exemple de astfel de proceduri.

Tratamente noi au fost dezvoltate pentru multe din tulburările somnului şi includem aici hipersomnia din boala Parkinson, mişcările anormale în timpul somnului şi fragmentarea somnului. La fel pentru tulburările de respirație asociate somnului au fost dezvoltate diverse dispozitive pentru respirație: ventilație cu presiune pozitivă continuă (CPAP), CPAP auto-ajustat, presiune pozitivă variabilă (VPAP), presiune pozitivă pe două nivele la pacienții cu apnee obstructivă, pe când la pacienții cu paralizii diafragmatice au fost dezvoltate dispozitive de ventilație barometrice sau volumetrice neinvazive. CPAP reduce anomaliile respirației, ameliorează anomaliile somnului, reduce simptomele diurne şi riscul cardiovascular şi cerebrovascular. La un pacient cu scleroză laterală amiotrofica sau atrofie multisistem datele recente sugerează că ventilația non invazivă poate îmbunătății calitatea vietii şi poate creşte supraviețuirea.

Deşi tulburările de somn reprezintă o patologie importantă asociată bolilor neurologice acestea nu au fost evaluate în studii care să determine beneficiul după diagnosticarea şi tratamentul specific al acestor tulburări. Deoarece managementul tulburărilor de somn în bolile neurologice au mai fost evaluate şi de alte grupuri de lucru ale EFNS (sindromul picioarelor neliniştite, narcolepsie, epilepsie) acest document se va axa în principal pe două patologii: boli neurodegenerative şi accidente vasculare cerebrale. Principalele obiective urmărite sunt prevalența acestor afecțiuni, procedurile diagnostice, tehnici de evaluare şi modalități de tratament. Acest ghid nu îşi propune să evalueze tulburarea de somn din boli precum epilepsia, boli neuro-oncologice, cefalee, boli prionice, etc. Ghidul enumerează principalele tulburări ale somnului şi prevalența lor în bolile neurologice-insomnii, hipersomnii, parasomnii şi tulburări ale ritmului circadian. Obiectivul secundar este acela de a prezenta pe scurt principalele proceduri folosite în patologia somnului şi a clasa dovezile de eficiență a diverselor intervenții terapeutice.

Grupul de lucru a revizuit literatura din următoarele domenii:

1. Taupatiii Boală Alzheimer, Paralizie Supranucleară Progresivă şi Degenerescență Cortico-Bazală]
2. Synucleinopatii Boală Parkinson, Atrofie Multisistem, Demența cu Corpi Lewy]
3. AVC, SLA, miastenia gravis, ataxii spino-cerebeloase, distrofie miotonică.

STRATEGIA DE CĂUTARE

S-au căutat date din literatură în mai multe baze de date incluzând MEDLINE, PubMed, EMBASE, WEB OF SCIENCE, Cochrane, Clinical Trials, National LIbrary of Medicine şi National Guideline Clearinghouse. Căutarea s-a bazat pe date scrise până în octombrie 2004, în cazul diverselor patologii neurologice cu afectare a somnului cele mai importante fiind bolile neurodegenerative şi AVC-urile. În plus date suplimentare au fost colectate din tratatele de neurologie, articole sau prin contactarea diverselor centre de Medicină Paliativă şi companii farmaceutice. Literatura revizuită a fost cea publicată în limbile europene.

Tabelul 1.Frecvența de aparitie a tulburărilor de somn în bolile neurologice.

	Anamnestic tulburări de somn	**Parasomnie RBD**	**Insomnie-frag-mentarea somnului/ tulburări circadiene**	**Hipersomnie**	**SBD**
Boala Parkinson	[42-98132-135]	[30-50 136]	[30-80 133,134]	[15-51 132,137,138]	[20-66 139,140]
MSA	[70 141,142]	[70-10078, 141,142]	[52 152]	[50 132]	[19-69 30,132]
Boală Alzheimer	[>25 143,144]	[2145]	Frecvent [146]	Frecvent [146]	[43-84 24,147]
AVC		NR	[38148]	[20-40 149]	[60-70149]
Boli neuro-Musculare	NR	NR	NR		[40-77 150,151]
PSP	NR	[13-27 152]	[40-100 152,153]	[27 152]	[60 152]
Demența cu Corpi Lewy	[53 154]	[80-90 145]	[18 154]	Frecvent [154]	NR

NR-ne-raportate

Criterii de selecție

Au fost analizate pe cât posibil studii clinice randomizate la adulții cu boli neurodegenerative (boli de neuron motor, PD, MSA, CBD, AD/demențe) adresate tulburărilor de somn cum ar fi insomnia, parasomnia sau hipersomnia. Pe lângă aceste studii randomizate s-au analizat şi studii observaționale. Diverse tulburări de somn au fost descrise în bolile neurodegenerative, însă grupul de lucru a decis să nu le includă în acest ghid pentru că majoritatea studiilor sunt serii de cazuri iar unele din aceste serii nu au avut înregistrări polisomnografice. S-a efectuat o căutare suplimentară în august 2007 însă nu au fost identificate studii suplimentare în acest domeniu, care să afecteze substanțial concluziile acestui ghid.

Analiza şi colectarea datelor

Abstractele au fost selectate de către preşedintele grupului de lucru şi studiile au fost analizate individual de către membrii grupului; unde a fost necesar s-au obținut textele complete ale acestor articole. Aceste studii au fost clasificate şi ordonate conform nivelului de evidență pentru intervenții terapeutice şi metode de diagnostic [1]. Metodele de diagnostic şi intervențiile terapeutice vor fi discutate individual pentru fiecare afecțiune.

METODELE DE ASIGURAREA A UNUI CONSENS

Acolo unde datele din literatură diferă au avut loc discuții între membrii grupului de lucru pentru un consens. Datele şi puterea lor de evidență au fost analizate individual de către membrii acestui grup de lucru.

TULBURĂRILE DE SOMN

Clasificarea tulburărilor de somn

În clasificarea internațională a tulburărilor de somn (ICSD-2) sunt descrise 95 de tulburări specifice [2]. ICSD-2 are opt categorii distincte:

1. Insomnii
2. Tulburări de respirație asociate somnului
3. Hipersomii care nu sunt secundare tulburărilor de respirație asociate somnului
4. Tulburări ale ritmului circadian
5. Parasomnii
6. Tulburări de motilitate asociate somnului
7. Simptome izolate
8. Alte tulburări de somn.

În continuare vor fi descrise doar câteva din aceste tulburări de somn asociate bolilor neurologice.

Insomnia

Insomniile sunt definite că dificultâți repetate pentru inițierea, durata, consolidarea sau calitatea somnului în ciuda existenței timpului necesar şi oportunității de a dormi şi se soldează cu afectarea funcționării diurne. Simptomele insomniei includ în mod tipic dificultatea inițierii sau menținerii somnului şi presupun perioade nocturne în care

pacientul nu doarme sau perioade insuficiente alocate somnului. Insomniile tipice includ insomnia acută şi insomniile psihofiziologice cronice. Această tulburare de somn este frecvent asociată bolilor neurologice deoarece poate avea loc degenerarea sau lezarea ariilor sistemului nervos central implicate în controlul somnului, simptome motorii sau senzitive prezente în patologia neurologică (durere, reducerea motilității nocturne, activitate motorie nocturnă, etc). Aceste tulburări produc scaderea pragului de trezire din somn cu treziri frecvente sau efectele secundare ale tratamentului din bolile neurologice care pot creşte gradul de alertă al pacientului.

Tulburări de respirație asociate somnului-SBD

Acestea se caracterizează prin anomalii ale respirației ce apar în timpul somnului. O clasificare uniformă a acestori tulburări a fost efectuată de Academia Americană a Somnului şi a fost inclusă în ICSD-2:

1. Sindromul de apnee obstructivă în somn (OSAS)
2. Sindromul de apnee/hipopnee centrală în somn (CSAHS)
3. Sindromul respirațiilor tip Cheyne –Stokes (CSBS)
4. Sindroame de hipoventilație/hipoxemie asociate somnului.

Sindromul de apnee obstructivă în somn

Acest sindrom se caracterizează prin episoade recurente de obstrucție parțială (ce produce hipopnee) sau completă (ce produce apnee) aparute ţn cursul somnului terminate adesea cu trezirea pacientului. Pentru a defini acest sindrom sunt necesare cel puțin cinci episoade obstructive în cursul unei ore (index apnee hipopnee AHI>5). Apneea este definită că o incetare a ventilației pe o perioadă mai mare de 10 secunde. Hipopneea se defineşte astfel:

1. O scădere evidentă de peste 50% a fluxului aerian în timpul somnului
2. O scădere evidentă în amplitudine a respirației asociată cu o desaturare în sângele periferic de peste 3% sau care produce o trezire din somn
3. Acest eveniment trebuie să dureze peste 10 secunde.

Sindromul de apnee obstructivă în somn se asociază cu somnolență diurnă exagerată, sforăit excesiv, treziri repetate din somn, somn neodihnitor, oboseală diurnă, şi/sau scaderea capacității de concentrare şi insomnie. OSAS apare la mai mult de 2% dintre femeile şi peste 4% dintre bărbații peste vârsta de 30 ani [4] şi incidența lui creşte cu vârsta. Acest sindrom se asociază frecvent cu obezitatea, anomalii cranio-faciale sau de căi respiratorii superioare, boli cardiace, pulmonare, endocrine (acromegalie, mixedem, diabet) şi boli cerebrovasculare.

La polisomnografie se înregistrează o desaturare a oxihemoglobinei, fragmentarea somnului, scăderea perioadelor de somn REM şi scăderea stadiillor 3 şi 4 ale somnului non-REM.

Sindromul de apnee/hipopnee centrală în somn (CSAHS)

Acest sindrom este definit prin episoade recurente de apnee în timpul somnului fără prezența obstrucției căilor respiratorii. Apneea/hipopneea centrală este definită prin:

1. scăderea fluxului aerian cu peste 50%
2. absența triggerului respirator determinat prin activarea respiratorie
3. durată mai mare de 10 secunde

Aceste episoade se pot asocia cu desaturarea oxihemoglobinei, treziri frecvente şi somnolență diurnă. Sindromul de apnee centrală poate fi împărțit în: normocapnic (apneea centrală în cursul somnului idiopatică, respirații Cheyne-Stokes şi apnee centrală în cursul somnului indusă de altitudine) şi hipercapnic acesta se suprapune parțial cu sindromul de hipoventilație asociată somnului]. Sindromul de apnee centrală în cursul somnului se asociază cu somnolență diurnă excesivă, treziri nocturne frecvente şi episoade frevente de apnee centrala în somn cu frecvență de peste 5 pe oră. La trezirea din somn pacientul ar trebui să fie normocapnic. Factorii predispozanți includ creşterea răspunsului ventilator la dioxidul de carbon care poate apărea în leziuni ale trunchiului cerebral din infarcte, hemoragii, demielinizare, tumori, etc. Nu se cunosc date epidemiologice despre acest sindrom dar se pare că frecvența lui este destul de mică.

Înregistrarea polisomnografică arată episoade de apnee sau hipopnee fără activare respiratorie a mişcărilor toraco-abdominale; aceste episoade se asociază cu treziri. Apneea centrală apare mai frecvent în somnul superficial, mai puțin în stadiul 2 al somnului NREM şi somnul REM, rar în stadiul 3 şi

4 al somnului NREM. Apneea centrală poate aparea şi la un pacient cu apnee obstructivă în timpul somnului.

Sindromul respirațiilor tip Cheyne-Stokes (CSBS)

Acest sindrom se caracterizează prin fluctuații ciclice ale respirației cu perioade de apnee sau hipopnee ce alternează cu perioade de hiperpnee. Frecvența lui este de aproximativ 50% la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau boli neuroloigice în special boli cerebrovasculare acute. De obicei el apare în timpul somnului însă în cazurile grave apare şi în perioada de veghe. Frecvent se asociază cu modificări cardiovasculare, fragmentarea somnului, somnolență diurna excesivă şi un răspuns anormal la CO2. La examinarea polisomnografică apare un pattern respirator tipic în special în cursul somnului NREM.

Sindroame de hipoventilație/hipoxemie asociate somnului

Sindromul de hipoventilație/hipoxemie asociat somnului se defineşte că hipoventilația asociată scăderii ventilației alveolare care se soldează cu creşterea presiunii arteriale a CO2 şi hipoxemie. Se asociază frecvent cu eritrocitoză, hipertensiune arterială pulmonară, cord pulmonar cronic, insuficiență respiratorie şi somnolență diurnă excesivă. Pe lângă aceste manifestări pot aparea hipertensiune arterială sistemică şi aritmii cardiace.

Factorii predispozanți includ obezitatea morbidă (BMI:35 kg/m2), boli restrictive ale cutiei toracice, boli neuromusculare (SLA), leziuni ale măduvei cervicale sau bulbului, leziuni de nerv frenic, polineuropatii cronice sau acute- poliradiculo/polineuropatii demielinizante acute inflamatorii, hipoventilație alveolară centrală idiopatică, boli pulmonare obstructive cronice şi mixedem.

La inregistrarea polisomnografică se observă o creştere nocturnă a PaCO2 şi desaturarea sângelui arterial. Hipoventilația şi hipoxemia apar mai frecvent în cursul somnului REM decât NREM. În timpul perioadei de veghe presiunea arterială a oxigenului şi a dioxidului de carbon nu reflectă modificările din timpul somnului.

Hipersomnii neasociate tulburărilor de respirație din timpul somnului

Hipersomnia şi somnolența diurnă excesivă se definesc că incapacitatea individului de a rămâne alert şi treaz în cursul zilei rezultând în accese involuntare de somn. Cele mai frecvente manifestări de acest gen includ narcolepsia, sindromul picioarelor neliniştite şi sindromul miscărilor periodice ale picioarelor în cursul somnului. Hipersomnia apare frecvent în bolile neurologice şi poate apărea prin degenerarea centrilor somnului, fragmentarea somnului sau secundare medicției.

Tulburările ritmului circadian

Anomaliiie ritmului circadian se referă la nealinierea între pattern-ul de somn al pacientului şi pattern-ul de somn dorit sau privit că normă socială acceptată. Majoritatea acestor tulburări se asociază cu factori externi sociali, însă în bolile neurologice care distrug aferențele nucleului suprachiasmatic (leziuni bilaterale ale retinei, nervilor opici, chiasmei sau leziuni hipotalamice) pot apărea anomalii ale ritmului circadian.

Parasomniile

Reprezintă evenimente externe sau fizice nedorite asociate somnului şi apar la trezire, trezirea parțială şi tranziția din stadiile somnului. Ele nu cauzează modificări de genul insomniei sau somnolență excesivă insă presupun comportamente anormale apărute în somn cu frevență mai mare de apariție la copii, dar pot apărea şi la adulți. Aceste tulburări se pot clasifica în:

1. tulburări de trezire (din somnul NREM): confuzie la trezire, mers în somn, terorile nocturne („sleep terror")
2. parasomnii asociate somnului REM: tulburări de comportament-RBD, paralizie recurentă asociată somnului, coşmaruri.
3. Alte parasomnii: enuresis, catatrenie-zgomote anormale apărute țn cursul somnului.

Dintre toate aceste manifestări, RBD sunt cele mai frecvente în bolile neurodegenerative.

Tulburările comportamentale asociate somnului REM-RBD

Se caracterizează prin mişcări anormale puternice apărute în timpul somnului REM din cauza lipsei de inhibiție a tonusului muscular şi activității asociate somnului REM. Pentru diagnostic sunt necesare următoarele criterii:

1. Prezența somnului REM fără atonie: efectuarea unei electromiografii în cursul somnului arată

activitate electrică susținută sau cu creştere intermitentă a tonusului muscular sau mişcări fazice submentale şi torsiuni ale membrelor.

2. Cel puțin una dintre următoarele manifestări:

a. Traumatisme asociate somnului, comportamente cu potențial traumatic
b. Anomalii ale somnului REM documentate polisomnografic
c. Absența activității epileptiforme pe EEG-ul înregistrat în cursul somnului doar dacă RBD poate fi distins cu uşurință de alte modificari paroxistice apărute în somnul REM
d. Dacă modificarea somnului nu poate fi explicată printr-o altă patologie a somnului sau boli neurologice, medicale, psihiatrice, utilizarea de medicamente sau alte substanțe.

Pacientul sau partenerul de somn pot avea diverse traumatisme din cauza anomaliei somnului. RDB apar la o proporție importantă din pacienții cu boală Parkinson [5], MSA şi demența cu corpi Lewy [6-9], boala Machado-Joseps [10-12]. În plus pacienții cu RBD au un risc crescut de a dezvolta mai târziu boală Parkinson, demență cu corpi Lewy sau atrofie multisitem [13]. Prezența halucinațiilor în boala Parkinson a fost asociată cu prezența RDB [5] din cauza transportului redus de dopamină la nivelul striatului [14]. Un diagnostic pus corect presupune examinare polisomnografică completă asociată de preferință cu înregistrarea audiovizuală concomitentă. Deşi există un număr impresionant de comportamente motorii în RDB secundare unei boli neurologice majoritatea lor sunt minore şi numărul comportamentelor cu potențial violent este redus [15].

Tulburări de mişcare asociate somnului

Se caracterizează prin mişcări anormale relativ simple de obicei stereotipice ce apar în somn. Acestea sunt de obicei PLM, RLS, crampe ale piciorului, bruxism, tulburări de mişcare ritmică şi alte mişcări anormale. Dintre acestea RLS şi PLM apar în special în bolile neurologice însă nu vor fi discutate aici pentru că fac obiectul de studiu al altor ghiduri [16].

Tulburările de somn care apar în bolile neurologice

Taupatiile

Pacienții cu PSP, boală Alzheimer-AD, şi degenerescență cortico-bazală prezintă adesea tulburări ale ritmului circadian, ale somnului, probleme la trezirea din somn şi probleme diurne cauzate de disfuncția somnului [17-24].

1. În boala Alzheimer apar tulburări ale somnului sau probleme la trezirea din somn de genul atacurilor de somn, episoade de micro-somn (episoade scurte involuntare de pierdere a atenției asociate cu evenimente ale somnului) şi somnolență diurnă.
2. Insomnia (fragmentarea somnului, dificultate în menținerea somnului) este un fenomen comun însoțit de confuzie nocturnă şi nelinişte nocturnă, psihoze la apariția soarelui, nicturie.
3. Somnolența diurnă excesivă, atacurile de somn şi episoadele de micro-somn din timpul zilei se asociază cu probleme cognitive la aceşti pacienți.
4. Tulburările asociate somnului cum ar fi RBD, RLS, PLM, mişcări distonice nocturne sau crampele pot apărea în paralizia supranucleară progresivă, boala Alzheimer şi degenerscența cortico-bazală însă aceastea apar cu o frecvență mai mare în sinucleinopatii.
5. Tulburările de respirație asociate somnului apar frecvent în boala Alzheimer şi se asociază cu o progresie a bolii şi un prognostic negativ. Apneea obstructivă a somnului apare frecvent în AD însă importanța clinică este discutabilă.

Recomandări:

Tulburările somnului apar frecvent la pacienții cu taupatii şi clinicianul trebuie să fie conştient de aceste probleme (nivel C-V). Este o nevoie evidentă de studii controlate şi elaborarea unor tratamente pentru a putea trage o concluzie în privința acestui subiect.

Sinucleinopatii

Boala Parkinson-PD, atrofia multisistem-MSA şi demența cu corpi Lewy-DLB se asociază cu tulburări majore ale somnului şi pacienții suferă probleme frevente în timpul somnului sau în cursul zilei datorate tulburării somnului [25-31]:

1. Tulburările motorii din boala Parkinson afectează somnul şi constau în akinezie nocturnă, distonie apărută dimineața, crampe dureroase, tremor şi dificultăți la intoarcerea în pat.
2. Tulburări ale somnului legate de tratamentul PD de exemplu insomnie, halucinații şi anomalii ale motilității.

3. Simptome apărute în somn de genul halucinațiilor, coşmaruri, insomnie (fragmentarea somnului, dificultate în menținerea somnului), nicturie, atacuri de panică, psihoze.
4. Somnolență diurnă excesivă, atacuri de somn, micro-somn în timpul orelor dimineții.
5. Tulburări asociate somnului ce include RBD, RLS, PLM, crampe, tulburări de respirație asociate somnului, mişcări distonice nocturne.
6. Stridorul laringian şi apneea obstructivă de somn apare frecvent la pacienții cu atrofie multisistem; prezența stridorului se asociază cu un prognostic prost.

Recomadări: Există dovezi importante că la majoritatea pacienților cu sinucleinopatii apar una sau mai multe tulburări ale somnului. Evaluarea polisomnografică asociată de preferință cu inregistrare audio-video trebuie efectuată la aceşti pacienți mai ales când există suspiciunea unei tulburări de comportament asociate somnului REM sau tulburări de respirație ăn somn (Nivel C-V). Este nevoie în continuare de studii randomizate şi noi tratamente de investigat pentru a ajunge la o concluzie.

Accidente vasculare cerebrale

Un pacient cu un AVC, în special ischemic, suferă de tulburări de somn diferite cu o frecvență diferită funcție de deficitele neurologice apărute [32-41].

1. Tulburări ale respirației asociate somnului în special apneea obstructivă şi desaturarea nocturnă apar frecvent (peste 50%) la pacienții cu AVC. După recuperarea unui accident vascular cerebral SBD apar secundar unei leziuni ale centrilor respiratori din bulb sau unei leziuni de trunchi cerebral. Este posibil că apneea obstructivă care precede un AVC să predispună că acest pacient să facă un eveniment cerebrovascular, pentru că apneea obstructivă a fost propusă că un factor de risc cardiovascular. Deoarece apneea obstructivă se asociază frecvent cu obezitatea, diabetul zaharat, boala cardiacă ischemică şi hipertensiunea arterială, ramâne să se stabilească dacă această relație este una de cauzalitate sau factor de comorbiditate. Există modificări ale hemodinamicii cerebrale ce apar în apneea obstrutivă ce pot avea un rol în patogeneza unui AVC. SBD şi AVC sunt patologii frecvente şi se asociază cu o mortalitate şi morbiditate crescută.
2. Un pacient cu AVC poate prezenta alte tulburări de somn cum ar fi mişcările periodice în cursul somnului-PLMS.
3. Insomnia post-AVC este frecvent raportată.
4. Somnolența sau oboseala apar frecvent, mai ales în cadrul unei afectări talamice.

Recomandări: Tulburările de somn şi în special anomaliile respirației sunt frecvent întâlnite la un pacient cu AVC. Relatia dintre SBD şi un accident vascular cerebral şi efectul tratamentului tulburării de somn nu este complet elucidată. Este necesară o atenție deosebită pentru a identifica tulburarea de respirație într-un AVC (Nivel IIIC). Relația dintre aceste patologii este incomplet elucidată şi este nevoie de studii suplimentare.

Boli musculare, boli ale joncțiunii neuro-musculare, boli ale neuronului motor

Tulburări ale respirației asociate somnului apar în câteva boli neuro-musculare cum ar fi distrofia musculară, distrofia miotonică, miastenia gravis, SLA şi sindromul post-polio. Deşi există anumite diferențe, câteva caracteristici generale se pot identifică: hipoxemia în special în cursul somnului REM, hipoventilația din cursul somnului este de obicei non-obstructivă şi severitatea se asociază cu deficitul de forța a musculaturii respiratorii [42,43]. Pacienții cu SLA prezintă o deteriorare motorie progresivă cu scaderea forței respiratorii progresivă care se manifestă inițial în timpul somnului când stimularea motorie este redusă. Această manifestare apare la pacienții cu forma bulbară a bolii ce afectează coarnele anterioare C3-C5 [44,45]. Prognosticul este frecvent legat de forța musculaturii respiratorii [46] şi moartea nocturnă subită apare adesea în cursul somnului. Indicii respiratori, cum ar fi saturația nocturnă în oxigen scăzută, sunt indicatori de prognostic negativ [47,48] şi afectarea muşchiului diafragm se asociază frecvent cu scaderea perioadei somnului REM [49]. Tulburarea primară de respirație în cursul somnului la un pacient cu SLA este un sindrom de hipoventilație asociat somnului pe când apneea obstructivă este rară [45]. Pentru evaluarea unui astfel de pacient este necesară identificarea şi evidentierea activă, încă din anamneză, a tulburărilor de somn. Hipoventilatia nocturnă se asociază frecvent cu oboseală, insomnie, somn neodihnitor, cefalee apărută dimineața şi somnolența diurnă [50]. Se cosideră că

oximetria este necesară pentru identificarea sau screening-ul pacienților cu SLA [48,51]. Trebuie avut în vedere faptul că presiunea CO2 poate creşte înainte de a scădea saturația oxigenului la un pacient cu boală obstructivă cronică concomitentă. Oximetria nocturnă a fost propusă pentru screening-ul şi evaluarea tratamentului [48,45], însă nu există studii care să compare eficacitatea diagnostică a polisomnografiei, poligrafia respiratorie şi oximetria nocturnă la aceşti pacienți.

Recomandări: Polisomnografia cu înregistrarea şi monitorizarea dioxidului de carbon (expirator sau transcutanat) trebuie avută în vedere la un pacient cu hipoventilație asociată somnului. Rolul oximetriei în identificarea tulburărilor de somn asociate somnului în bolile neuro-musculare nu este stabilit [45,52] (Nivel C).

Alte boli

Diverse boli neurodegenerative sau boli genetice pot cauza tulburări ale somnului. Pacienții cu SCA3 (Machado-Joseph) pot avea manifestări ce sugerează RLS, PLM, paralizie de corzi vocale, şi RBD [10-12,53,54]. În boala Huntington mişcările involuntare tind să diminueze în timpul somnului [55], pe de altă parte apar alte tulburări de somn cum ar fi perturbarea pattern-ului obişnuit al somnului cu latență crescută în inițierea somnului, eficiență redusă a somnului, treziri nocturne frecvente şi scăderea somnului cu unde lente cu un timp crescut de stare de veghe. Aceste anomalii se corelează parțial cu durata de evoluție a bolii, severitatea formei clinice şi gradul de atrofie al nucleului caudat [56]. Cu toate acestea alte studii nu au observat o tulburare specifică a somnului la pacienții cu boală Huntington [57].

Recomandări: Unele studii sugerează că tulburări ale somnului apar în boli neurologice genetice (Nivel C-V). Nu se pot emite alte recomandări de tratament sau de diagnostic fără studii clinice suplimentare.

METODE DE DIAGNOSTIC ÎN TULBURĂRILE SOMNULUI

Metodele diagnostice includ: polisomnografia, polisomnografia parțială, poligrafia parțială şi poligrafia cu canale limitate: oximetria pentru determinarea SaO2 şi actimetria. Somnul diurn poate fi evaluat prin „multiple sleep latency test-MSLT“ sau prin testul de menținere a stării de veghe-MWT şi electroencefalografie. Aceste teste sunt trecute în revistă în tabelul 2.

Monitorizarea supravegheată sau nesupravegheată

Monitorizarea supravegheată presupune prezența în laboratorul de investigație a unei persoane sau grup de persoane instruite în momentul examinării. Avantajele constau în faptul că pacientul este monitorizat permanent, sunt posibile intervenții terapeutice, pacienții cu handicap fizic sau mental pot fi monitorizați şi este posibilă monitorizarea simultană a mai multor persoane. Dezavantajele constau în creşterea costurilor prin necesitatea de echipamente speciale, asigurarea cazării în spital şi este necesară asigurarea de personal şi timp acestor înregistrări.

Monitorizarea nesupravegheată presupune lipsa unui personal calificat pentru monitorizarea pacientului şi a înregistrării. Acest tip de înregistrare se efectuează ambulator sau într-un spital. Pacienții sunt instruiți cu privire la înregistrare şi se montează echipamentul în cursul după-amiezei zilei respective. Datele sunt analizate în ziua urmatoare. Avantajele acestei tehnici constau în scăderea necesarului de personal calificat şi economisirea timpului şi dezavantajul principal al metodei este faptul că se pot pierde date importante. Intervențiile şi înregistrarea video nu se pot efectua, şi în practica medicală numărul de variabile fiziologice urmărite este limitat. Pe lângă aceste dezavantaje este necesar că pacientul să înțeleagă şi să colaboreze pentru a obține informațiile necesare şi pentru a manipula materialul tehnic.

Tehnici de înregistrare

Polisomnografia reprezintă ''gold-standard-ul'' de diagnostic în medicina somnului [58-61]. Prin definiție polisomnografia evaluează stadiile somnului şi presupune următoarele proceduri:

- *Polisomnografia de rutină* evaluează electroencefalograma, electro-oculograma şi electromiografia bărbiei pentru măsurarea prezenței şi profunzimii somnului. În plus poate înregistra intervalul PR şi electromiografia muşchiului tibial anterior.
- *Polisomnografia extinsă* presupune derivații suplimentare pentru înregistrarea electromiografică,

electroencefalografică, a presiunii intraesofagiene, PaCO2 şi a altor variabile fiziologice.

- *Video-polisomnografia* presupune înregistrare audio-video sincron cu polisomnografia.
- *Electroencefalografia şi polisomnografia completă.* În cazuri particulare se poate obține o înregistrare electroencefalografică pe 21 de canale cu polisomnografie şi înregistrare video.
- *Poligrafie parțială.* Este o tehnică care presupune măsurători selecționate fără înregistrarea stadiilor somnului prin EEG, electro-oculogramă şi EMG. Se monitorizează un surogat al înregistrării standard (lipsa artefactelor de mişcare, sforăit, folosirea unui chestionar) şi astfel există o limitare a metodei în înregistrarea corectă a stadiilor somnului.
- *Poligrafie respiratorie şi monitorizare cardiorespiratorie.* Tehnica măsoară o combinație de mai multe variabile: efortul respirator (toracic şi/sau abdominal), fluxul aerian, puls-oximetria, electrocardiografia şi sforăitul. Principala aplicație a acestei tehnici a fost investigată în sindromul de apnee obstructivă în somn fără a fi evaluată în alte tulburări de respirație asociate somnului. O meta-analiză efectuată pentru determinarea rolului acestei tehnici la pacienții fără boli neurologice a demonstrat că specificitatea şi sensibilitatea metodei în diagnosticul OSAS comparată cu metoda ''gold-standard''-PSG sunt moderate, şi variază între 82-94% respectiv 82-100% (clasa a I-a). Până în prezent nici un studiu nu a comparat această tehnică cu polisomnografia la pacienții cu boli neurologice.
- *Oximetria* măsoară valoarea saturației oximehoglobinei (SaO2) folosind un senzor plasat de obicei pe un deget sau la nivelul lobului urechii în timpul somnului. Utilitatea metodei poate fi subdivizată astfel:

1. Pentru identificarea sindromului de apnee obstructivă în somn valoarea diagnostică este scăzută cu o sensibiltate şi specificitate ce variază între 36-100%, respectiv 23-99%. Sensibilitatea şi specificitatea sunt moderate doar în identificarea apneei de somn moderate (AHI:10/h) cu valori de 92%, respectiv 97%.
2. Oximetria singură nu poate face difența dintre apneea obstructivă şi apneea centrală.
3. Oximetria este insuficientă pentru identificarea stridorului din atrofia multisistem pentru că aceşti pacienți prezintă rar desaturare în timpul stridorului; desaturarea apare dacă există un fenomen de apnee de somn.
4. A fost evaluată oximetria în hipoventilația alveolară într-un studiu la pacienți cu SLA şi s-a descoperit că oximetria trebuie efectuată de rutină pentru a evalua saturația nocturnă (dovezi de clasa II) pentru a identifica hipoventilația alveolară şi pentru identificarea oportunității de tratament cu ventilație non-invazivă cu presiune pozitivă-NIPPV [48]. Un consens stabilit în 1999 de către Asociația Respiratorie Europeană recomandă inițierea NIPPV la pacienții cu boli neuro-musculare (incluzând aici SLA), când una din următoarele condiții sunt îndeplinite:

a. Simptomatologie (oboseală, dispnee, cefalee matinală, ortopnee) şi
b. Un criteriu din următoarele:
   i. PaCO2 peste 45 mmHg;
   ii. Oximetrie nocturnă ce demonstrează o desaturare mai mică de 88% pentru mai mult de 5 minute;
   iii. Pentru boli neuro-musculare progresive (nu este cazul SLA) presiuni maximale inspiratorii mai mici de 60 cmH2O sau
   iv. Capacitate vitală forțată <50% din valoarea prezisă [62].

Au fost definite alte criterii pentru a creşte sensibilitatea identificării insuficienței respiratorii la pacienții cu SLA, de exemplu o saturație medie nocturnă mai mică de 93%, valoare care se asociază cu o supraviețuire mai mică, ceea ce sugerează că valoarea poate avea importanță în inițierea tratamentului [47]; în plus s-au folosit pe lingă desaturare indexul apnee-hipopnee şi simptomatologia.

Utilizarea oximetriei în screeningul SBD la un pacient cu patologie neurologică este complexă. Valoarea diagnostică în diferențierea între apnee obstructivă şi apnee centrală este mică-moderată şi insuficientă pentru evaluarea stridorului. Pe de altă parte este nevoie de o metodă de screening rapidă pentru a identifica hipoventilația alveolară; oximetria se corelează în studiile efectuate până în acest moment cu severitatea bolii [48] dar este nevoie de studii suplimentare pentru a documenta rolul oximetriei în bolile neurologice.

- Actimetria presupune prezența unui senzor situat la nivelul unui membru de obicei cel non-

Tabelul 2. Metodele diagnostice folosite pentru explorarea tulburarilor de somn în bolile neurologice

Tipul metodei	Definiție	Indicație	Avantaje/dezavantaje
PSG	Multicanal, EEG, EOG, EMG submentonier, ECG, respirație +/- EMG tibial	Screening de rutină pentru tulburări de somn:SBD, PLM, insomnia	Gold-Standard Poate fi efectuat în sau în afara spitalului. Consumator de timp, preț moderat, personal calificat
PSG extinsă	PSG de rutină plus canal pt EMG, presiune esofagiana, CO_2	Refux esofagian, mioclonii, depinde de canalele selectate	
Video-PSG	PSG plus înregistrare video	Comportamente sau mişcări în timpul somnului	Prezența înregistrării video, se obține o înregistrare funcțională completă, este limitată de numărul de canale, scumpă, consumatoare de timp, personal calificat
PSG-EEG complet	EEG complet (21 canale) +PSG	Tulburări de comportament în somn, mişcări în somn, epilepsie	
Poligrafie parțială			
Poligrafie respiratorie	Monitorizarea respirației, SaO_2 + parametrii cardiaci	OSAS	Uşor de realizat, ieftină, sensibilitate şi specifictate moderată pentru OSAS, nu a fost validat pentru altă patologie
Oximetrie	Monitorizare SaO_2	SBD-screening/monitorizare	Uşor de realizat, ieftină, sensibilitate şi specificitate scăzută pentru SBD
Actigrafie	Determinarea activității motorii diurne sau nocturne	Tulburări de somn	Ieftină, utilitate clinică limitată

dominant ce măsoară prezența şi intensitatea mişcărilor pe un timp relativ lung de obicei săptâmâni. Această metodă permite măsurarea gradului de activitate (în cursul zilei) sau inactivitate (în cursul nopții) pe parcursul acestei perioade [64-66]. Actimetria are o valoare minoră în diagnosticul bolilor de somn primare însă poate avea un rol important la pacienții cu perturbări ale ciclului somn-veghe sau modificări ale motilității şi determinarea mişcărilor membrelor în cursul somnului [67].

- Numărul de nopți de înregistrare necesare stabilirii sau excuderii unui diagnostic de tulburare de somn nu a fost definit clar. Pentru diagnosticul unei tulburări de respirație asociate somnului nu există diferențe de înregistrare între prima şi a doua noapte. Acest lucru sugerează că pentru diagnosticul unei tulburări de respirație asociate somnului este necesară o înregistrare pozitivă însă este necesară atenție sporită dacă înregistrarea este negativă mai ales dacă înregistrarea a fost perturbată de procedura de înregistrare [68]. Fată de SBD nu există informații importante pentru a determina de câte nopți de inregistrare este nevoie pentru a diagnostica alte anomalii ale somnului la pacienții cu patologie neurologică cum ar fi PLM, RBD sau crizele epileptice nocturne.
- Înregistrarea în cursul zilei presupune monitorizarea PSG, MSLT/MWT şi EEG standard.
- Polisomnografia diurnă are că scop înlocuirea PSG nocturne care este costisitoare. Testul este efectuat în cursul zilei într-o perioadă de somn şi are o sensibilitate şi o specificitate slabă-moderată de 66-100% respectiv 66-100% (clasa a II-a). Până în prezent nu există date care să determine valoarea PSG diurne la un pacient cu patologie neurologică şi lipsa de dovezi nu indică faptul că testul diurn poate înlocui înregistrarea nocturnă la un pacient cu patologie neurologică şi tulburări de somn. Astfel polisomnografia diurnă la un pacient cu patologie

neurologică se bazează pe dovezi puține şi nu este recomandată.

- Test de latență multiplă a somnului „multiple sleep latency test-MSLT" şi testul de menținere a stării de veghe-MWT. Aceste teste măsoară timpul necesar pacientului să adoarmă când este plasat într-un mediu adecvat somnului. În cadrul testului MSLT pacientul este plasat într-o cameră întunecată şi ferită de zgomote fiind instruit să nu se opună somnului. Când efectuează testul MWT pacientul e plasat într-o cameră cu iluminare uşoară şi cu pacientul întins la aproximativ 30 grade şi este instruit să se opună somnului. Prin examen EEG este monitorizat debutul somnului cu un protocol de 4-5 perioade de somn efectuate la două ore începând în mod tipic la ora 9:30-10:00 după o înregistrare polisomnografică prealabilă. Testul MSLT determină capacitatea pacientului de a adormi, pe când testul MWT determină capacitatea de a rămâne în stare de veghe. Aceste două teste nu sunt asemănatoare ceea ce explică şi corelația slabă dintre ele (0,41-0,52) [69]. Criteriile de definire ale debutului şi duratei fiecărei perioade de somn cât şi valorile normale ale testului MSLT nu sunt uniforme, deşi o latență medie mai mică de 5 minute este considerată anormală. Valorile normale ale testului MWT sunt mai bine stabilite: în varianta de 20 de minute o latență mai mică de 11 minute este considerată anormală [69] (clasa a III-a). În ciuda acestor limitări testele neuro-fiziologice pot fi efectuate la pacienții cu patologie neurologică (nivel C). Totuşi majoritatea recomadărilor bazate pe dovezi elaborate până în acest moment nu au inclus pacienți cu patologie neurologică şi este nevoie de studii suplimentare la aceşti pacienți.
- EEG standard – această metodă are o indicație limitată în diagnosticul patologiei somnului asociată unei boli neurologice cu excepția epilepsiei (nivel C).

TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE SOMN

Tratamentul tulburărilor de respirație asociate somnului în bolile neurologice

Tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn

1. Presiunea pozitivă continuă – CPAP este un tratament foarte bine documentat pentru apneea obstructivă din somn (AHI>15/h) şi îmbunătățeşte anomaliile respiratorii nocturne, funcționarea diurnă şi anomaliile cognitive [70-72] (nivel A). Nu există o diferență semnificativă privind efectele tratamentului sau modificări ale parametrilor respiratori între CPAP cu presiune fixă sau CPAP cu presiune autoajustată [73] (nivel A). La unii pacienți de exemplu cei cu boli neuromusculare CPAP este greu de acceptat şi se poate folosi bi-level PAP [74] (nivel B).
2. CPAP şi bi-level PAP pot fi benefice la un pacient cu AVC şi cu anomalii de respirație 75], dar dovezile că aceasta influențează calitatea vieții, simptomele diurne, reabilitarea, mortalitatea şi morbiditatea sunt limitate. Studii recente sugerează că tratamentul cu CPAP la un pacient cu AVC şi apnee de somn poate reduce riscul unor noi evenimente vasculare [76]; totuşi un studiu controlat arată că acest efect este limitat cu excepția pacienților simptomatici [77] (nivel C).
3. Tulburarea severă de respirație asociată somnului incluzând aici stridorul laringian din MSA poate fi tratată cu CPAP sau bi-level PAP. Un studiu recent sugerează că CPAP la un pacient cu stridor laringian şi MSA are o toleranță bună, nu au apărut recurențe ale stridorului, îmbunătățire simptomatică a calității somnului şi o creştere a supraviețuirii la pacienții cu MSA ce nu asociază stridor [78,79] (Nivel C).
4. Pentru un pacient cu OSAS fără patologie neurologică sunt dovezi limitate că administrarea orală de oxigen (OA) îmbunătățeşte simptomele de somnolență şi tulburări de respirație apărute în somn comparativ cu cazurile de control (nivel B). nCPAP este aparent mai eficientă decât aplicarea orală de oxigen în ameliorarea tulburărilor respiratorii asociate somnului (nivel B). Până în momentul în care nu vor exista dovezi privind eficiența aplicării orale de oxigen trebuie să fim precauți când administram OA la un pacient cu OSAS şi patologie neurologică. OA trebuie folosită doar la pacienții care nu acceptă sau nu sunt complianți la tratamentul cu nCPAP [80,81] (Nivel C).
5. Cu toate că tratamentul chirurgical poate fi folosit în cazuri selecționate atent, numărul de studii controlate ce se adresează tratamentului

chirurgical în OSAS este limitat [82] (nivel C). Nu există nici un studiu care să arate că tratamentul chirurgical are vreun efect în OSAS şi boli neurologice (nivel C) şi este posibil să fie contraindicat.

6. Tratamentul medicamentos nu are nici un efect pozitiv în OSAS 83] (nivel A). Nu există nici un studiu disponibil care să demonstreze vreun efect al medicației asupra OSAS şi patologiei neurologice (nivel C).
7. Unii pacienți cu OSAS prezintă o greutate crescută şi un profil negativ al stilului de viață (fumat, alcool, exercițiu fizic), cu toate acestea nici un studiu nu a evaluat efectul intervenției asupra acestor factori [84] (nivel C). Nici un studiu nu a evaluat efectul intervenției asupra stilului de viață la pacienții cu OSAS şi patologie neurologică. (nivel C)

Tratamentul sindromului de apnee – hipopnee centrală în somn

Diferite serii de cazuri au arătat că tratamentul cu CPAP nu influențează răspunsul CO2 în acest sindrom cu toate că a apărut o reducere a perioadelor de apnee, o creştere a PaO2 şi reducere a somnolenței [85-87] (clasa IV). Probabil că din cauza rartății acestei boli nu există nici un studiu randomizat care să evalueze tratamentul acestui sindrom. A fost încercat tratament medical cu acetazolamidă şi teofilină [88] dar dovezile privind eficienta lor sunt limitate (nivel C).

Tratamentul sindromului respirațiilor tip Cheyne-Stokes

Inițial CPAP a fost folosit la pacienții cu apnee centrală/CSBS şi insuficiență cardiacă [89-92], dar recent a fost dovedit că ventilația adaptativă are efect benefic prin creşterea presarcinii la pacientul cu insuficiență cardiacă semnificativă şi reducerea anomaliilor respiratorii [93] (clasa a IV-a). Un studiu recent randomizat controlat placebo arată că folosirea ventilației adaptative non-invazive îmbunătățeşte funcționarea diurnă şi parametrii cardiaci şi respiratori [94] (clasa II). Experiența folosirii ventilației adaptative, CPAP sau bi-level CPAP la pacienții cu respirație tip Cheyne-Stokes datorate insuficienței respiratorii centrale prin leziunea bulbului este limitată, şi nivelul de evidență este slab (nivel C).

Tratamentul sindromului de hipoventilație în somn

Tratamentul presupune NIPPV cu bi-level PAP (bi-PAP, PAP variabil – VPAP), ventilație volumetrică noninvazivă, şi eventual ventilație invazivă sub controlul parametrilor respiratori nocturni [95] (clasa a IV-a). CPAP nu este tratamentul recomandat pentru că efortul motor al respirației este redus la acești pacienți şi CPAP poate înrăutăți tulburarea respiratorie. NIPPV poate reduce anomaliile somnului, creşte funcția cognitivă şi poate alungi perioada de timp până când traheostomia este necesară [96,97] (clasa a IV-a). Tratamentul acestui sindrom necesită implicarea unei echipe specializate şi necesită discutarea aspectelor etice ale managementului pacientului legate în special de timpul şi necesitatea traheotomiei. (nivel C)

Urmărirea pacientului

Deşi nu există nici o dovadă privind modul în care se face urmărirea pacientului cu CPAP şi NIPPV noi recomandăm evaluare frecventă cu controlul aderenței şi eficacitatea tratamentului (nivel C).

Aspecte etice

Tratamentul pacienților cu boli neurologice severe cum ar fi SLA şi MSA cu NIPPV prezintă probleme medicale şi etice care trebuie evaluate. Implicarea corectă a familiei şi pacientului şi folosirea tratamentului şi limitările acestuia trebuie discutate cu atenție. Este important să se clarifice limitele tratamentului şi trebuie discutată oportunitatea acestuia, inițierea şi oprirea lui. Apar adesea probleme etice importante cum ar fi când trebuie inițiat, oprit sau dacă trebuie aplicată ventilația invazivă [63,98].

Tratamentul medical

Tratamentul somnolenței diurne excesive în bolile neurologice

Câteva grupuri de pacienți cu boli neurologice prezintă somnolență diurnă. Etiologia acestora poate fi secundară bolii de bază, medicației (dopaminergice sau benzodiazepine), tulburări ale somnului cum ar fi apneea de somn, fenomene motorii nocturne, etc. La pacienții la care aceşti factori nu pot fi

modificați, modafinilul-un medicament care promovează trezirea, poate fi folosit. Modafinilul a fost introdus inițial pentru tratamentul somnolenței excesive diurne secundare narcolepsiei [99-104]. Serii de cazuri [105,106] şi studii clinice controlate dublu orb 107,108] sugerează că modafinilul reduce somnolența diurnă excesivă la pacienții cu boală Parkinson (clasa IIB). Modafinilul a fost studiat în SLA [109], în depresia post AVC [110,111], însă nici un studiu clinic contolat nu a fost efectuat (clasa IV). În plus modafinilul a fost folosit pentru tratamentul hipersomnolenței secundare OSAS fără boli neurologice concomitente [112]. Nu există studii care să evalueze dacă celelalte medicamente cu acțiune centrală precum metilfenidatul pot avea efecte similare.

Alte tratamente ale tulburărilor somnului în bolile neurologice

Tratamentul tulburărilor de somn în bolile neurodegenerative este adesea complex şi implică strtegii terapeutice diferite. Tratamentul unor tulburări nocturne la pacienții cu boală Parkinson poate înrăutăți simptomele nocturne datorate altor cauze şi pot creşte EDS. Simptomele motorii din boala Parkinson pot fi tratate cu agonişti dopaminergici cu durată lungă de acțiune pentru a obține o stimulare continuă a receptorilor dopaminergici în cursul nopții; atât simptomele nocturne cât şi simptomele psihiatrice pot fi secundare acestui tratament şi astfel în ambele cazuri este necesară reducerea dozelor sau oprirea tratamentului. Din moment ce pacienții cu taupatii prezintă diferite probleme ale somnului şi au deficite cognitive şi motorii severe evaluarea polisomnografică este necesară pentru evaluarea acestor simptome legate de somn. Acest lucru pune probleme clinice importante pentru că unele tulburări de somn cum ar fi RLS şi PLMS pot fi ameliorate cu agonişti dopaminergici şi alte tulburări cum ar fi insomnia şi EDS se pot ameliora prin reducerea medicației dopaminergice (nivel C). Clonazepamul şi donepezilul probabil asociate cu melatonina au fost folosite pentru tratamentul RBD în serii de cazuri însă nu există studii controlate [28,113]. Pacienții cu demență prezintă adesea anomalii ale ritmului circadian care se pot îmbunătăți prin administrarea de melatonină şi sau fototerapie [114-131]. În cazuri selecționate tratamentul cu hipnotice poate fi folosit dar nu există dovezi privind eficiența lor şi în plus există riscul abuzului cronic sau al înrăutățirii SBD. Pentru a ajunge la o concluzie este nevoie de studii controlate privind eficiența unor noi intervenții terapeutice.

RECOMANDĂRI

1. Pacienții cu boli neurologice prezintă adesea tulburări ale somnului semnificative care pot afecta atât somnul nocturn cât şi funcționarea diurnă cu o creştere a morbidității cât şi a mortalității. Multe din aceste tulburări sunt tratabile şi de aceea o cunoaştere mai bună a acestora trebuie să îndrume clinicianul să le caute activ la pacienții cu boli neurodegenerative, neuromusculare şi cerebrovasculare. Aceste recomandări nu sunt urmare a unor studii de gradul A sau B în acest domeniu.
2. Polisomnografia reprezintă modalitatea minimă de diagnostic a celor mai comune tulburări de somn la pacienții cu boli neurologice.
3. La pacienții cu tulburări motorii sau comportamentale nocturne este necesar un examen video-PSG/video-EEG-PSG.
4. Poligrafia respiratorie are o sensibilitate şi specificitatea moderată pentru diagnosticul de OSAS, dar valoarea acesteia pentru diagnosticul SBD sau OSAS în boli neurologice nu a fost evaluat comparativ cu „gold-standard"-ul -PSG.
5. Oximetria are o sensibilitate-specificitate mică pentru identificarea OSAS în bolile neurologice deoarece nu poate diferența între apneea centrală sau obstructivă şi este insuficientă în identificare stridorului. Este posibi că oximetria să aibă un rol în screening-ul hipoventilației din bolile neuromusculare şi să fie folositoare în controlul tratamentului cu CPAP.
6. Pacienții cu tulburări de respirație asociate somnului şi slăbiciune musculară şi/sau comorbidități cardiace sau pulmonare, pot prezenta un sindrom de hipoventilație în somn care se manifestă devreme în cursul evoluției prin creşterea CO2, prin urmare PaCO2 trebuie evaluată şi controlată în cursul înregistrării din timpul somnului.

7. CPAP cu presiune fixă/CPAP autoajustat este cel mai eficient tratament al pacienților cu OSAS şi probabil este eficient şi în cazul pacienților cu OSAS concomitent cu boli neurologice. Este nevoie pentru evaluarea suplimentară a efectului CPAP la aceştia din urmă.
8. Bi-level PAP/VPAP, NIPPV şi ventilația volumetrică sunt utile pentru sindromul de apnee centrală în somn, respirațiile de tip Cheyne-Stokes şi hipoventilației alveolare.
9. Este nevoie evidentă pentru efectuarea unor studii viitoare care să se adreseze procedurilor diagnostice şi modalităților de tratament la pacienții cu tulburări de somn şi patologie neurologică.

CONFLICTE DE INTERESE

Nu s-au raportat.

BIBLIOGRAFIE

Este disponibilă la adresa:
http://blacwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2007.01965.x

Editor: Dr. M.C. Popescu-Drânda
Dr. Cristian Cârstoiu

Director executiv: George Stanca
Redactori: Oana Cristina Ţăranu, Alina-Nicoleta Ilie
Prepress: AMALTEA TehnoPlus
Tehnoredactare: Gabriela Căpitănescu
Copertă: Petronella Andrei
Producţie: Mihaela Conea
Distribuţie: Mihaela Stanca

OP 13 – CP 145 Bucureşti
internet: www.amaltea.ro
email: office@amaltea.ro

Tipar: EMPIRE Print – Bucureşti
tel.: 0742 155 509
email: office@empireprint.ro