

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
CRAIOVA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**STUDIUL PARAMETRILOR  
NEUROFIZIOLOGICI ȘI  
VASCULARI CEREBRALI  
LA UN LOT DE PACIENȚI  
CU AFECȚIUNI DEMIELINIZANTE**

**TEZĂ DE DOCTORAT  
- REZUMAT -**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:  
PROF. UNIV. DR. SIMONA GUSTI**

**DOCTORAND:  
DR. AURA COTEANU**

**- CRAIOVA 2013-**

---

## CUPRINS

### PARTEA GENERALĂ - STADIUL CUNOAȘTERII

1. Noțiuni de anatomie, fiziologie și hemodinamică cerebrală.
2. Afecțiunile demielinizante și scleroza multiplă.
3. Particularitățile investigațiilor neuroimagistice și electrofiziologice în afecțiunile demielinizante.

### PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PERSONALE

4. Material și Metode.
5. Rezultate.
  - 5.1. Rezultate obținute la explorarea Extra-Cranial Doppler.
  - 5.2. Rezultate obținute la explorarea Trans-Cranial Doppler.
  - 5.3. Rezultate obținute la explorarea Trans-Cranial Doppler – funcțional.
  - 5.4. Rezultate obținute la EEG.
  - 5.5. Corelații între parametrii studiați la lotul sindrom clinic izolat.
  - 5.6. Corelații între parametrii studiați la lotul cu scleroză multiplă.
6. Discuții.
7. Concluzii.
8. Bibliografie.

---

## INTRODUCERE

Bolile demielinizante ocupă o poziție unică în neurologie datorită frecvenței și tendinței lor de a îmbolnăvi adulți tineri, a diversității de manifestări care îi pun la încercare chiar și pe cei mai experimentați clinicieni și a multitudinii de probleme fundamentale de neurobiologie, imunologie, virusologie și genetică care se pun în ceea ce privește patogeneza lor.

Lucrarea de față încearcă să evalueze modificările vasculare cerebrale ce apar în afecțiunile demielinizante și să realizeze o corelație a diversilor parametri obținuți prin metode neinvazive: explorarea vasculară cu ultrasunete Doppler și explorarea neuroelectrofiziologică, pentru a stabili eventual algoritmi practici ce pot duce la detectarea de leziuni corectabile și tratabile ale vaselor ce asigură drenajul cerebral, și astfel să poată deveni un instrument deosebit de util, cost-eficient, în diagnosticarea și tratarea precoce a afecțiunilor demielinizante, prevenind evoluția acestora spre handicapuri majore.

### PARTEA GENERALĂ - STADIUL CUNOAȘTERII

#### 1. Noțiuni de anatomie, fiziologie și hemodinamică cerebrală.

În **capitolul 1** se prezintă noțiuni generale ale anatomiei și fiziologiei circulației cerebrale, atât pentru arterele cerebrale cât și pentru venele cerebrale. Un loc aparte este rezervat mecanismelor de autoreglare la nivelul circulației cerebrale cât și conceptului de drenaj venos cerebral.

#### 2. Afecțiunile demielinizante și scleroza multiplă.

**Capitolul 2** conține date despre criteriile actuale de definire ale afecțiunilor demielinizante. De asemenea sunt prezentate progresele substanțiale ce au apărut în ultimii ani în ceea ce privește înțelegerea mecanismelor implicate în inflamație, demielinizare și neurodegenerare ce apar în scleroza multiplă, precum și conceptul de *unitate neurovasculară*, relativ recent introdus în practică, ce sugerează ideea unei abordări globale a leziunilor vasculare și neuronale, evidențiind faptul că modificările neuronale se produc ca o parte a unui mecanism complex de răspuns al creierului, al vaselor de sânge, dar și al matricei intercelulare.

#### 3. Particularitățile investigațiilor neuroimagingice și electrofiziologice în afecțiunile demielinizante.

Ultimul capitol din partea generală, **capitolul 3**, cuprinde o trecere în revistă a particularităților investigațiilor neuroimagingice și electrofiziologice în afecțiunile demielinizante, dintre acestea imagingica prin rezonanță magnetică și studiul potențialelor evocate făcând parte obligatoriu din diagnosticul pozitiv al acestor maladii dar și din excluderea unei alte patologii prin diagnostic diferențial. O parte importantă a acestui capitol descrie explorarea neinvazivă a circulației cerebrale prin ultrasonografie Doppler cerebrală, atât explorarea extra-cranial Doppler cât și trans-cranial Doppler și trans-cranial Doppler funcțional.

---

## PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PERSONALE

### *SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI.*

Scopul acestui studiu este de a stabili un algoritm diagnostic de depistare precoce și urmărirea evoluției pacienților cu afecțiuni demielinizante prin investigații neinvazive neurofiziologice și de imagistică vasculară cerebrală

Obiectivele acestei cercetări au fost următoarele:

- Cuantificarea unor parametrii neurofiziologici și vasculari cerebrali (arteriali și venoși) la un lot de pacienți cu afecțiuni demielinizante.
- Aprecierea evoluției acestor parametrii în funcție de forma clinică de boală.
- Stabilirea unor corelații între prezența modificărilor venoase cerebrale, vasoreactivitatea cerebrală și anumite pattern-uri electrofiziologice.

### **4. Material și Metode.**

S-a realizat un studiu observațional pe o perioadă de 3 ani pe un lot de 45 pacienți cu Sindrom Clinic Izolat și Scleroză Multiplă forma recurent-remisivă din județul Olt, internați în Spitalul Județean de Urgență Slatina sau aflați în dispensarizarea Cabinetului de Neurologie al Ambulatoriului Integrat al Spitalului Județean de Urgență Slatina.

Rezultatele studiului au fost comparate cu cele obținute pe un lot martor de 30 de persoane sănătoase clinic și biologic (asistente medicale, infirmiere, medici), acest lot având caracteristici demografice (grupe de vârstă și sex) asemănătoare cu lotul de pacienți.

Din cei 45 de pacienți înrolați în studiu 25 (55,5%) au fost diagnosticați cu sindrom clinic izolat, iar 20 (44,5%) cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.

Subiecții au fost împărțiți în trei grupe după cum urmează: grupul 1 pacienții cu Sindrom Clinic Izolat (CIS) (n:25); grupul 2 pacienții cu Scleroză Multiplă recurent-remisivă (SM-RR) (n:20) și grupul 3 lotul martor (n:30).

În **capitolul 4** se descriu metodele de studiu folosite, acestea au cuprins: evaluarea clinică, evaluarea paraclinică de laborator, evaluarea paraclinică vasculară și evaluarea paraclinică electrofiziologică a pacientului cu afecțiuni demielinizante.

Repartiția grupului pacienților cu sindrom clinic izolat în funcție de simptomele apărute a evidențiat că simptomul cel mai frecvent întâlnit a fost reprezentat de parestezii (32%), urmat de scăderea unilaterală a vederii (28%) și amețeală (28%) cel mai redus procent având tulburările sfincteriene și oftalmoplegia internucleară (4%). Analizând repartiția grupului de pacienți cu scleroză multiplă după simptomatologie datele obținute ne indică faptul că cei mai mulți bolnavi prezentau sindrom vestibular central (60%), urmați de cei cu parestezii (45%) și tulburări de coordonare (40%), cele mai reduse procente au fost reprezentate de dizartrie, diplopie și tulburări sfincteriene (12%).

Gradul de dizabilitate al pacienților a fost evaluat conform Expanded Disability Status Scale (EDSS), care este o scală bazată pe o examinare neurologică a opt sisteme funcționale.

---

Pacienților incluși în loturile studiate le-au fost recoltate probe de sânge venos pentru efectuarea hemoleucogramei și pentru examenele biochimice ce necesitau ser. Investigațiile imunologice s-au efectuat în vederea diagnosticului diferențial al afecțiunilor demielinizante cu alte boli autoimune sau sistemice.

Pacienții din loturile studiate au fost examinați din punct de vedere al vascularizației cerebrale prin ultrasonografie Doppler cerebrală folosind un ecograf Fukuda Denshi UF-850XTD dotat cu o sondă electronică lineară FUT-LG-386-9A pentru vasele cervicale cu frecvență selectabilă 6,0/7,5/9,0 MHz și o sondă electronică sectorială (phased array) cardiovasculară cu frecvență selectabilă 2,5/3,5/4,5 MHz.

**Explorarea Extra-Cranial-Doppler (ECD).** S-a făcut cu sonda lineară folosind frecvența de 7,5 MHz. Examinarea extracraniană a inclus examinarea în modul B (2D), examinarea color codată – color flow mapping (CFM), examinarea duplex ce combină examinarea în modul B cu examinarea pulsată – pulse wave Doppler (PWD), examinarea triplex ce combină modul B cu examinarea color codată și examinarea pulsată.

***Parametrii ECD urmăriți au fost:***

**ACSA** – diferența dintre aria secțiunii transversale măsurată în clinostatism și aria secțiunii transversale măsurată în poziție șezând.

**ACVF** – diferența dintre fluxul venos cerebral calculat în clinostatism și fluxul venos cerebral calculat în poziție șezând.

**Rv** – Refluxul venos la nivelul venei jugulare interne.

**Explorarea Trans-Cranial-Doppler (TCD).** S-a făcut cu sonda sectorială (phased array) cardiovasculară cu frecvență 2,5 MHz.

***Parametrii TCD-venoși urmăriți:***

***Viteza maximă sistolică - peak systolic velocity - (PSV).***

***Viteza maximă diastolică – peak diastolic velocity- (PDV).*** Corespunde celei mai mari viteze înregistrate în timpul expirului (diastola musculară a pompei toracice), în cazul prezenței unui reflux venos se pot înregistra și valori negative.

***Indicele de rezistență IR.***

***Raportul sistolo-diastolic.***

***Raportul PSV/IR.*** Pentru a aprecia mai bine rolul fundamental al dinamicii acțiunii musculare toracice asupra fluxului venos, pornind de la date din literatură (GUSTI S, ET AL, 2004), am propus un nou parametru: raportul dintre viteza maximă sistolică și indicele de rezistență.

Acest parametru oferă informații cvasi-cantitative cu privire la supraîncărcarea ce se produce la nivelul microcirculației venoase de întoarcere, precum și la creșterea presiunii transmurale la acest nivel.

**Explorarea Trans-Cranial-Doppler funcțional (TCD-f)**

S-a măsurat viteza medie la nivelul ACM respectiv ACP, valoare denumită viteză de flux medie bazală, apoi pacienții au executat anumite sarcini, pentru a identifica modificările de flux sangvin specifice stimulării fiecărui teritoriu vizat.

***Parametrii TCD-f urmăriți:***

S-a calculat apoi următorul raport:  $R = 100 \times (V_{stimulare} - V_{repaus}) / V_{repaus}$

---

Pacienții din loturile studiate au fost evaluați din punct de vedere electrofiziologic cu ajutorul electroencefalografiei folosind un sistem multifuncțional EEG-EP pe 28 de canale MIZAR-LIGHT, datele obținute fiind gestionate cu ajutorul softului Galileo NT PMS.

Înregistrarea EEG a fost clasificată în funcție de ritmul dominant în trei grupe:

- Grupa I ritm alfa și beta (normal)
- Grupa II ritm teta
- Grupa III ritm delta

De asemenea a fost urmărită prezența elementelor iritative de tip vârf sau vârf-undă și prezența paroxismelor de unde lente.

Analiza statistică a fost făcută cu ajutorul softurilor dedicate calculelor statistice științifice Epi Info2000 și SPSS.

Sistemul de management al datelor pacienților și prelucrarea acestor date s-a efectuat folosind programul Microsoft Excel.

## 5. Rezultate.

În **capitolul 5** sunt prezentate rezultatele obținute pentru cele două grupuri de pacienți și pentru lotul martor.

### 5.1. Rezultate obținute la explorarea Extra-Cranial Doppler.

Pentru parametrul studiat  $\Delta CSA$  la nivelul venei jugulare stângi se constată că pentru grupul pacienților cu CIS s-au obținut la 11 pacienți valori negative și la 14 valori pozitive, iar pentru pacienții din grupul cu scleroză multiplă recurent-remisivă la 11 pacienți au fost înregistrate valori negative și doar la 9 valori pozitive, obținându-se astfel diferențe semnificative statistic la compararea celor trei grupuri. La nivelul venei jugulare drepte rezultate au fost apropiate de cele înregistrate la nivelul venei jugulare stângi pentru grupul pacienților cu sindrom clinic izolat (la 10 pacienți a fost obținută o valoare negativă a  $\Delta CSA$  și la 15 pacienți o valoare pozitivă), iar în grupul pacienților cu scleroză multiplă recurent-remisivă valori negative s-au înregistrat la un număr de 12 pacienți și valori pozitive la un număr de 8 pacienți, în lotul martor doar la doi pacienți au fost rezultate negative.

Valori negative ale parametrului  $\Delta CVF$  s-au înregistrat la 15 pacienți din grupul cu sindrom clinic izolat (ceea ce reprezintă 60% din totalul grupului). În ceea ce privește pacienții din grupul cu scleroză multiplă recurent-remisivă la un număr de 13 pacienți (ce reprezintă 65%) au fost înregistrate rezultate negative. În schimb la subiecții din lotul martor doar în două cazuri au fost înregistrate valori negative ale  $\Delta CVF$ .

Al treilea parametru studiat în cadrul explorării extra-cranial Doppler venoase a fost refluxul venos (**Rv**) la nivelul venei jugulare interne. A fost notat ca reflux prezent dacă cel puțin la o venă jugulară internă (stângă sau dreaptă) s-a evidențiat un flux venos către creier cu o durată mai mare de 0,88 secunde. În grupul pacienților cu sindrom clinic izolat refluxul a fost prezent la 11 pacienți, cu o diferență semnificativă statistic față de grupul de control, de asemenea și în grupul cu scleroză multiplă recurent-remisivă refluxul venos a fost evidențiat la 12 pacienți (diferență cu semnificație statistică față de grupul de control).

---

## **5.2. Rezultate obținute la explorarea Trans-Cranial Doppler.**

Între rezultatele obținute la explorarea TCD la nivelul venei cerebrale medii stângă și dreaptă pentru cele două loturi și rezultatele obținute la grupul martor au existat diferențe cu o foarte înaltă semnificație statistică ( $p < 0,001$ ). Cele mai mari diferențe s-au înregistrat la lotul pacienților cu scleroză multiplă recurent-remisivă.

În ceea ce privește rezultatele obținute pentru parametrii TCD la nivelul sinusului drept, au existat diferențe semnificative statistic pentru toți parametrii la compararea grupului de pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă cu grupul de control.

La compararea celor două grupuri de pacienți, ca și în cazul rezultatelor obținute la nivelul venei cerebrale medii profunde, diferențe cu semnificație statistică au fost doar pentru viteza sistolică.

## **5.3. Rezultate obținute la explorarea Trans-Cranial Doppler – funcțional.**

Analizând rezultatele obținute pentru parametrii trans-cranial Doppler determinați la nivelul arterei cerebrale medii se observă că cele mai scăzute valori atât pentru viteza medie de flux bazal cât și pentru viteza medie de flux în apnee, au fost găsite în grupul pacienților cu scleroză multiplă recurent-remisivă. De asemenea am constatat că pentru parametrul R calculat la nivelul arterei cerebrale medii în grupul pacienților cu sindrom clinic izolat nu există diferență semnificativă statistic comparativ cu grupul martor.

În schimb această semnificație statistică s-a obținut pentru același raport atunci când am comparat rezultatele obținute în grupul pacienților cu scleroză multiplă recurent-remisivă cu cele obținute la lotul martor.

Atunci când am comparat rezultatele obținute pentru parametrii TCD la nivelul ACM pentru cele două grupuri de pacienți am constatat că există diferențe semnificative statistic pentru fiecare din aceștia, valorile raportului R în grupul pacienților cu scleroză multiplă recurent-remisivă fiind cu 7,6% respectiv 8,1% mai mici față de valorile din grupul pacienților cu sindrom clinic izolat.

Rezultatele obținute la examinarea TCD-f la nivelul arterei cerebrale posterioare au evidențiat că există diferențe cu semnificație statistică pentru vitezele de flux medii atât în condiții bazale cât și la stimulare, dar pentru grupul pacienților cu sindrom clinic izolat nu s-a atins pragul de semnificație pentru raportul R calculat la nivelul ACP drepte.

## **5.4. Rezultate obținute la EEG.**

În ceea ce privește pacienții din grupul cu sindrom clinic izolat rezultatele indică un procent de 76% de pacienți cu EEG normal, la 24% se evidențiază unde teta și la 12% din ei și alte modificări patologice. La pacienții din grupul cu scleroză multiplă recurent-remisivă am înregistrat unde teta la un număr de 11 pacienți, reprezentând 55%, iar la 3 pacienți au apărut și modificări de tip iritativ.

## 5.5. Corelații între parametrii studiați la lotul sindrom clinic izolat.

Analizând asocierea dintre parametrii studiați cu testul chi pătrat, considerând că valoarea prag de semnificație 95% este de 3,84 și pragul de semnificație 99% este de 6,64, am constatat că există mai multe rezultate cu semnificație statistică.

În grupul pacienților cu CIS am constatat asocierea prezenței refluxului venos cu valoarea negativă a  $\Delta CVF$  (chi-pătrat 5,69) și a  $\Delta CVF$  negativ cu  $\Delta CSA$  negativ (chi-pătrat 6,5).

În schimb parametrului PSV/IR calculat la nivelul sinusului drept se observă din tabelul 5.XIII că s-a asociat semnificativ statistic cu valorile negative obținute pentru  $\Delta CSA$ .

Asocieri cu semnificație statistică am obținut între  $\Delta CVF$  negativ și valoarea PSV/IR determinată la nivelul venei cerebrale medii profunde stângi (chi-pătrat 4,48), la nivelul venei cerebrale medii profunde drepte (chi-pătrat 6,51) și la nivelul sinusului drept (chi-pătrat 6,08).

Prezența refluxului venos jugular a fost asociată cu valoarea raportului R la nivelul ACM stângi (chi-pătrat 5,69), dar și cu valoarea raportului R la nivelul ACM drepte (chi-pătrat 7,35).

S-a obținut o asociere semnificativă statistic între valoarea parametrului PSV/IR și valoarea parametrului R calculat la nivelul ACM stângi.

O altă asociere cu semnificație statistică a fost cea dintre PSV/IR determinat la nivelul sinusului drept și valoarea raportului R calculat la nivelul ACP stângă (chi-pătrat 6,95).

La analiza asocierii rezultatelor obținute pentru parametrii ECD cu modificările EEG se constată că doar prezența refluxului venos jugular a fost asociată semnificativ statistic cu prezența undelor teta pe EEG (chi-pătrat: 7,28, semnificație statistică 99%). Prezența undelor teta s-a asociat cu raportul R calculat la nivelul ACP drept, în grupul pacienților cu sindrom clinic izolat.

## 5.6. Corelații între parametrii studiați la lotul cu scleroză multiplă.

Pentru grupul pacienților cu scleroză multiplă recurent-remisivă analizând asocierea parametrilor ECD se constată asocierea dintre prezența refluxului venos jugular și  $\Delta CVF$  negativ (chi-pătrat 6,68), de asemenea asocierea refluxului venos cu  $\Delta CSA$  (chi-pătrat 7,08), dar și asocierea  $\Delta CSA$  și  $\Delta CVF$ .

În grupul pacienților cu scleroză multiplă recurent-remisivă există o asociere cu semnificație statistică între prezența refluxului venos jugular și valoare raportului PSV/IR la nivelul venei cerebrale medii profunde stângi (chi-pătrat 4,7), între refluxul venos și PSV/IR la nivelul VCMp drepte (chi-pătrat 6,94), dar și între refluxul venos și raportul PSV/IR la nivelul sinusului drept (chi-pătrat 4,7).

În ceea ce privește asocierea raportului PSV/IR (calculat la nivelul venei cerebrale profunde medii stângi respectiv drepte și la nivelul sinusului drept) cu  $\Delta CSA$  s-a constatat că pentru VCMp dreaptă valoarea lui chi-pătrat a depășit pragul de semnificație statistică (chi-pătrat: 5,45), pentru celelalte două vase rezultatele au fost la limita semnificației statistice (chi-pătrat: 3,88).

Analizând asocierea dintre  $\Delta CVF$  și raportul PSV/IR la nivelul VCMp stângi se constată că rezultatele au fost semnificative statistic (chi-pătrat: 6,06), de asemenea și pentru VCMp drepte (chi-pătrat 8,86) dar și pentru sinusul drept (chi-pătrat 6,06).



---

Parametrii determinați prin ECD s-au corelat semnificativ statistic cu valoarea raportului R determinat prin TCD-f la nivelul arterelor cerebrale medii și posterioare

În ceea ce privește asocierea dintre parametrul PSV/IR și parametrii TCD-f am constatat că rezultate cu semnificație statistică s-au obținut pentru asocierea PSV/IR la nivelul VCMp drepte cu raportul R calculat la nivelul ACM drepte.

De asemenea și în ceea ce privește asocierea parametrului PSV/IR calculat la nivelul sinusului drept cu raportul R calculat la nivelul ACM drepte am constatat că valoarea chi-pătrat a fost de 10,42, ceea ce semnifică o puternică asociere a celor doi parametrii.

O altă asociere cu semnificație statistică a fost aceea dintre parametrul PSV/IR calculat la nivelul sinusului drept și valoarea raportului R calculat la nivelul arterei cerebrale posterioare stângi.

Asocierea semnificativă statistic între parametrii ECD și modificările EEG apărute în cadrul grupului pacienților cu scleroză multiplă există doar pentru refluxului venos jugular cu prezența undelor teta pe EEG (chi-pătrat de 7,08).

Pentru pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă atunci când am studiat asocierea modificărilor EEG cu valoarea raportului PSV/IR, am constatat că doar între parametrul ecografic calculat la nivelul venei cerebrale medii profunde drepte și prezența undelor teta pe EEG există o asociere cu semnificație statistică.

Analizând o posibilă asociere a parametrilor obținuți la examinarea TCD-f cu modificările EEG, am constatat că singura asociere a fost între prezența undelor teta și scăderea valorii raportului R pentru ACM dreaptă, obținând un scor chi-pătrat de 5,45.

## 6. Discuții.

**Capitolul 6** prezintă discuțiile referitoare la rezultatele obținute și compararea acestora cu datele din literatură.

Exploarea vasculară neinvazivă prin ultrasonografie atât la nivel cervical cât și intracranian ne-a permis să investigăm o serie de parametrii Doppler în încercarea de a stabili ce modificări apar la nivelul hemodinamicii cerebrale la pacienții cu sindrom clinic izolat și la pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă.

Datele existente în literatură sunt relativ puține și de multe ori chiar contradictorii în ceea ce privește caracterizarea unui anumit pattern vascular la pacienții cu afecțiuni demielinizante. Rezultatele obținute în acest studiu vin să confirme sau cel puțin să susțină ipoteze interesante lansate până în acest moment.

După obținerea rezultatelor pentru parametrii Doppler determinați la nivelul venelor jugulare interne și vertebrale am realizat o analiză a corelației acestor parametrii, acest lucru a dus la obținerea unor asocieri ce au căpătat semnificație statistică între prezența refluxului venos jugular și valorile negative ale  $\Delta CVF$ , precum și asocierea dintre valorile negative ale  $\Delta CVF$  cu valorile negative ale  $\Delta CSA$ . În literatură există menționate asocieri ale acestor parametrii dar în special pentru pacienții cu scleroză multiplă definită, pentru cei cu sindrom clinic izolat rezultatele nu sunt clar menționate.

Corelarea rezultatelor parametrilor ECD obținute pentru grupul de pacienți cu scleroză multiplă a arătat că există o asociere cu semnificație statistică pentru cei trei parametrii, rezultate concordante cu cele publicate de Simka și colab. (SIMKA M, ET AL, 2010)

---

Rezultatele unui studiu privind aspecte ale alterării dinamicii venoase cerebrale la pacienții cu scleroză multiplă, publicat în 2013, susțin ideea că modificările parametrilor extra-cranial Doppler descriși mai sus au o relevanță statistică în aprecierea perturbării hemodinamicii cerebrale la pacienții cu afecțiuni demielinizante. (COTEANU A, ET AL, 2013)

La nivel cerebral s-au investigat trei vase cu ajutorul ultrasonografiei trans-cranial Doppler, cele două vene cerebrale medii profunde și sinusul drept. Pornind de la datele din literatură în ceea ce privește explorarea Doppler arterială cerebrală (GUSTI S, ET AL, 2004) am introdus în acest studiu, în explorarea vasculară venoasă cerebrală un nou parametru – raportul PSV/IR – pentru a caracteriza mai bine rolul fundamental al dinamicii acțiunii musculare toracice asupra fluxului venos.

În ceea ce privește parametrul nou introdus PSV/IR am obținut reduceri de aproximativ 50% pentru venele cerebrale medii profunde pentru grupul cu sindrom clinic izolat și de 60% pentru pacienții din grupul cu scleroză multiplă, între cele două grupuri de pacienți nu a existat o reducere semnificativă statistic. Analiza rezultatelor obținute pentru acest parametru original la nivelul sinusului drept a arătat reduceri cu 30% pentru pacienții cu sindrom clinic izolat și cu 50% pentru cei cu scleroză multiplă, ambele diferențe având semnificație statistică.

Pentru parametrul  $\Delta CVF$  se constată asocieri cu valoarea raportului PSV/IR atât la nivelul venelor cerebrale medii profunde stângă și dreaptă cât și la nivelul sinusului drept, aceste corelații s-au observat pentru ambele grupuri de pacienți, ceea ce poate indica faptul că alterarea fluxului sanguin venos este o modificare precoce în cursul evoluției bolii.

Am investigat prin trans-cranial Doppler modificările ce apar la nivel arterial la pacienții cu afecțiuni demielinizante. Pentru a crește sensibilitatea rezultatelor obținute a fost examinată dinamica arterială atât în condiții de repaus cât și în condiții de stimulare.

Astfel pentru artera cerebrală medie am folosit ca stimul o perioadă de apnee, măsurând viteza de flux medie imediat post-apnee, iar pentru artera cerebrală posterioară am folosit un stimul luminos pentru a produce un răspuns.

În anul 2008 am publicat împreună cu prof. Simona Gusti un studiu privind aspecte ale irigației și vasoreactivității cerebrale la pacienții cu scleroză multiplă în care datele obținute duceau la concluzia că există o diferență a vasoreactivității cerebrale între lotul de control și loturile de bolnavi aflați în puseu, respectiv în faza de remisie a bolii, aceste modificări atrăgeau atenția asupra posibilității existenței unei relații între leziunile din scleroza multiplă și vascularizația cerebrală, și sugerau ideea că o perturbare a autoreglării vasculare ar putea fi un eveniment precoce în evoluția acestei maladii, demielinizarea putând avea și o bază ischemică. (CIOBANU A, ET AL, 2008)

Analiza corelării parametrilor ECD cu modificările la nivel arterial investigate prin TCD-f ne arată că pentru grupul pacienților cu sindrom clinic izolat există o asocieră a prezenței refluxului venos jugular cu valoarea raportului R calculat la nivelul arterei cerebrale medii.

Pentru ceilalți parametri ECD nu s-au obținut corelații și ținând cont de faptul că alterarea vasoreactivității în teritoriul anterior nu este o modificare precoce în evoluția bolii, după cum aminteam mai sus, putem concluziona că apariția tulburărilor de control postural la nivel jugular ar putea fi evenimentul ce survine inițial la pacienții cu afecțiuni demielinizante.

În schimb pentru pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă am constatat că toți parametrii ECD studiați se corelează cu valoarea raportului R, ceea ce sugerează ideea că atunci

---

când la nivel extra-cranian există o afectare mai severă a hemodinamicii venoase alterările vasoreactivității cerebrale sunt și ele avansate.

Aceste rezultate discutate mai sus pot fi interpretate ca fiind legate de evoluția temporală a modificărilor vasculare, cu declanșarea perturbărilor hemodinamicii inițial periferic, pentru ca apoi alterarea intracraniană să se producă atât pentru vasoreactivitatea cerebrală cât și pentru venele profunde cerebrale.

Modificările apărute pe înregistrarea electroencefalografică la pacienții cu afecțiuni demielinizante au fost în principal reprezentate de apariția undelor lente de tip teta, cu scăderea procentului de unde alfa și beta, în special la nivelul regiunilor fronto-temporale și apariția de descărcări la nivelul regiunii rolandice.

## **7. Concluzii.**

**Capitolul 7** prezintă concluziile studiului:

1. Cercetările s-au efectuat pe o perioadă de 3 ani pe un lot de 45 pacienți cu afecțiuni demielinizante din care 25 de pacienți (55,5%) au fost diagnosticați cu sindrom clinic izolat și 20 de pacienți (44,5%) cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă, pacienții fiind predominant de sex feminin și din mediul urban. Rezultatele studiului au fost comparate cu cele obținute pe un lot martor de 30 de persoane clinic sănătoase, acest lot având caracteristici demografice asemănătoare cu lotul de pacienți.
2. Vârsta medie a pacienților cu sindrom clinic izolat a fost de 29,5 ani ( $\pm 5,1$ ), a celor cu scleroză multiplă recurent-remisivă a fost de 37,1 ani ( $\pm 6,1$ ) iar a celor din grupul martor a fost de 34,4 ( $\pm 6,4$ ), grupurile fiind destul de omogene din acest punct de vedere. Din punct de vedere al repartiției pe grupe de vârstă a rezultat că cei mai numeroși pacienți sunt din grupa de vârstă 31-40 de ani, și anume 25 de pacienți (55,5%); această distribuție se modifică între cele două grupuri de pacienți și anume în grupul celor cu sindrom clinic izolat predomină grupa de vârstă  $< 30$  de ani, iar în grupul pacienților cu scleroză multiplă recurent remisivă grupa de vârstă 31-40 de ani.
3. Lotul de pacienți a fost evaluat clinic și paraclinic complex, s-a utilizat scorul EDSS pentru evaluarea disabilității. S-a studiat irigația cerebrală, utilizând explorarea neinvazivă cu ultrasunete Doppler atât extracraniană cât și transcraniană, cu un ecograf Fukuda Denshi UF-850XTD dotat cu o sondă electronică lineară pentru vasele cervicale cu frecvență selectabilă 6,0/7,5/9,0 MHz și o sondă electronică sectorială (phased array) cardiovasculară cu frecvență selectabilă 2,5/3,5/4,5 MHz; de asemenea am investigat modificările ce apar în timpul efectuării unor sarcini diverse ce stimulează anumite zone cerebrale prin trans-cranial Doppler funcțional. S-a efectuat evaluarea neuroelectrofiziologică cu un sistem multifuncțional EEG-EP pe 28 de canale (cu bandă largă) MIZAR-LIGHT, datele obținute fiind gestionate cu ajutorul softului Galileo NT PMS (Patient Management System).
4. Explorarea vasculară Doppler extracraniană și transcraniană a vizat venele jugulare interne, venele vertebrale, venele cerebrale medii profunde, sinusul drept și arterele cerebrale

---

medii și arterele cerebrale posterioare. S-au remarcat modificări importante, semnificativ statistic, diferite față de lotul martor la ambele loturi de pacienți studiate. Parametrii Doppler studiați au apreciat variația volumului de sânge la nivelul venei jugulare ca răspuns la schimbările de presiune hidrostatica determinate de pozițiile diferite ale corpului, fluxul total de sânge venos din circulația cerebrală, alterarea controlului postural la nivel jugular, prezența refluxului de sânge la nivel intracranian, supraîncărcarea ce se produce la nivelul microcirculației venoase de întoarcere, modificările vasoreactivității cerebrale.

**5.** De menționat, că cele mai semnificative modificări ale acestor parametri s-au înregistrat la pacienții cu scleroză multiplă, comparativ cu lotul martor, dar modificări semnificative au apărut și în grupul pacienților cu sindrom clinic izolat.

**6.** Explorarea extra-cranial Doppler efectuată atât la nivelul venelor jugulare cât și la nivelul venelor vertebrale indică faptul că prezența refluxului venos la nivelul venei jugulare interne corelată cu diferență de flux cu valoare negativă este semnificativă statistic comparativ cu lotul martor.

**7.** De asemenea și ceilalți parametrii ECD au prezentat modificări semnificative statistic în lotul pacienților cu scleroză multiplă, de remarcat apariția de diferențe negative de flux venos ce reflectă importanța unei „căi vasculare” în apariția și evoluția afecțiunilor demielinizante.

**8.** Modificările raportului PSV/IR, un parametru nou introdus pentru a aprecia mai bine rolul fundamental al dinamicii acțiunii musculare toracice asupra fluxului venos, au validat acest parametru ca fiind important în diferențierea tipurilor de afecțiuni demielinizante.

**9.** Explorarea TCD-f a dus la concluzia că modificările prezente în condiții bazale se păstrează și în cazul stimulării unor regiuni cerebrale, existând diferențe cu semnificație statistică între grupurile de pacienți, aceste modificări putând fi criterii adiționale de discriminare între diferitele tipuri de sindroame clinice izolate, ele aducând totodată și date suplimentare în înțelegerea schimbărilor ce se petrec la nivel cerebral.

**10.** Modificări difuze ale traseelor EEG au fost crescute la pacienții scleroză multiplă, deși răspunsul indus de stimularea luminoasă și frecvența medie a activității de bază au scăzut în toate grupurile studiate. Astfel s-a observat o scădere a undelor alfa și o creștere relativă a undelor teta. Modificări focale și iritative, paroxisme de unde lente au fost mai comune în scleroza multiplă versus sindromul clinic izolat.

**11.** De remarcat că există o bună corelare între parametrii Doppler determinați atât la nivel extracranian cât și la nivel intracranian cu prezența undelor teta, care în fapt se traduce printr-o deficiență a activării cuplării neuronale dată de modificările fluxului sanguin.

---

## ***CONCLUZIA FINALĂ***

- Cercetarea de față, amplă, complexă, clinico-paraclinică a unui lot de pacienți cu sindrom clinic izolat și scleroză multiplă recurent-remisivă, care utilizează metode neinvazive de explorare: explorarea vasculară cerebrală cu ultrasunete Doppler, extracranian și transcranian, precum și Doppler funcțional și electroencefalografie, este mai puțin menționată în literatura de specialitate.
- Utilizarea în acest studiu a unui nou parametru vascular Doppler (PSV/IR) care apreciază mai bine rolul fundamental al dinamicii acțiunii musculare toracice asupra fluxului venos gradul de rezistență în circulația cerebrală, este original, nemenționat în literatură.
- Corelarea modificărilor parametrilor determinați prin ECD cu explorarea Doppler transcraniană, inclusiv Doppler funcțional și metode neuroelectrofiziologice, studiu nemenționat în literatură a dus la rezultate și concluzii interesante referitoare la dezvoltarea unui pattern vascular în patogenia afecțiunilor demielinizante.
- Metodele neinvazive de explorare au permis detectarea precoce a modificărilor în circulația arterială și venoasă, la pacienții cu afecțiuni demielinizante, aceste modificări fiind cu atât mai grave cu cât numărul recidivelor a fost mai mare.
- Explorarea vasculară cerebrală cu ultrasunete Doppler ce poate detecta leziuni corectabile și tratabile ale venelor ce asigură drenajul cerebral, poate deveni un instrument deosebit de util, cost-eficient, în diagnosticarea precoce a afecțiunilor demielinizante prevenind astfel evoluția acestora spre apariția de handicapuri majore la pacienții tineri, ceea ce implică costuri socio-economice imense.

---

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bastianello S., Romani A., Viselner G., Tibaldi E.C., Giugni E., Altieri M., Cecconi P., Mendozzi L., Farina M., Mariani D., Quattrini C., Mancini M., Bresciamorra V., Lagace A., McDonald S., Bono G., Bergamaschi R., (2011) – Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: clinical correlates from a multicentre study. *BMC Neurol*, 11: 132.
2. Ciobanu A, Coteanu M., Zglimbea D., Gusti A., Gusti S., (2008) Aspects of irrigation and vasoreactivity brain in a group of patients with multiple sclerosis, *Rev. De Medicină și Farmacie*, (54):129-131.
3. Coteanu A., Gusti S., Coteanu C., (2013) The value of Doppler cerebral parameters to assess a group of patients with multiple sclerosis, *Current Health Sciences Journal*, 39(1): 31-34
4. Gusti S., Neșțianu V., Gusti A., Iancu I., (1997) – Fiziologia aparatului cardio-vascular, Ed. Aius, Craiova: 143-146.
5. Gusti S., Coteanu M., Gusti A., (2004) – Study of the cerebral vascular Doppler velocimetry and EEG in a group of 18 cases of Alzheimer's disease. *Rom J Physiol*. 41(1-2): 91-97.
6. Izawa T., Yamate J., Franklin R.J., Kuwamura M., (2010) – Abnormal iron accumulation is involved in the pathogenesis of the demyelinating dmy rat but not in the hypomyelinating mv rat. *Brain Res*, 1349: 105-114.
7. Krizanac-Bengez L., Mayberg M.R., Cunningham E., Hossain M., Ponnampalam S., Parkinson F.E., Janigro D., (2006) – Loss of shear stress induces leukocyte-mediated cytokine release and blood-brain barrier failure in dynamic in vitro blood-brain barrier model, *J Cell Physiol* 206: 68 – 77.
8. Monti L., Menci E., Olivelli M., Cerase A., Bartalini S., Piu P., Marotti N., Leonini S., Galluzzi P., Romano D.G., Casasco A.E., Venturi C., (2011) – Quantitative Colour Doppler Sonography evaluation of cerebral venous outflow: a comparative study between patients with multiple sclerosis and controls. *PLoS One*. ;6(9): e25012.
9. Simka M., Kostecki J., Zaniewski M., Majewski E., Hartel M., (2010) – Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis, *Int Angio*, 29(2):109-114.
10. Soon D., Tozer D.J., Altmann D.R., Tofts P.S., Miller D.H., (2007) – Quantification of subtle blood-brain barrier disruption in nonenhancing lesions in multiple sclerosis: a study of disease and lesion subtypes, *Multiple Sclerosis* 13: 884-894.
11. Zamboni P.,(2006) – The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med* 2006, 99:589-93.
12. Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, Galeotti R, Malagoni A, Tacconi G, Salvi F, (2007)– Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* 4:252-258.
13. Zamboni P., Menegatti E., Galeotti R., Malagoni A.M., Tacconi G., Dall'Ara S., Bartolomei I., Salvi F., (2009) – The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* [Epub ahead of print] 2009 Jan 12
14. Zamboni P., Morovic S., Menegatti E., Viselner G., Nicolaides A.N.,(2011) – Screening for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) using ultrasound - Recommendations for a protocol, *International Angiology*, 30(6): 571-597.
15. Zivadinov R., Marr K., Cutter G., Ramanathan M., Benedict R.H., Kennedy C., Elfadil M., Yeh A.E., Reuther J., Brooks C., Hunt K., Andrews M., Carl E., Dwyer M.G., Hojnacki D., Weinstock-Guttman B., (2011) – Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS, *Neurology*, 77(2): 138-144.
16. Uzuner N., Ozkan S., Gücüyener D., Ozdemir G., (2002) – Cerebral blood flow velocity changes to visual stimuli in patients with multiple sclerosis, *Mult Scler.*, 8(3): 217-221.