

## REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

### **Factori de risc implicați în etiologia tulburărilor pervazive de dezvoltare**

**COORDONATOR ȘTIINȚIFIC: PROF. UNIV. DR. FELICIA IFTENE**

**DOCTORAND: ELENA PREDESCU**

**Cuvinte cheie:** tulburări pervazive de dezvoltare, etiologie, factori de risc, factori de mediu, neuroimagistică, volume cerebrale, diagnostic precoce, instrumente de screening.

Teza are 180 de pagini și este structurată în două părți. Prima parte conține fundamentele teoretice al tulburărilor de spectru autist cu referire la date de istoric, epidemiologie, etiologie (teorii psihologice, bazele neurobiologice și genetice), diagnostic (etape, tabloul clinic, evaluarea psihologică, instrumentele de evaluare, procesul de screening, diagnostic diferențial), comorbidități, terapie (consiliere și psihoterapie, intervenție educațională, terapia farmacologică, noțiuni de intervenție precoce) și evoluție. Partea a doua conține contribuțiile personale și este alcătuită din 3 studii. Pentru toți copiii incluși în loturile de studiu am solicitat și obținut de la aparținători, acordul de folosire a datelor medicale cu asigurarea confidențialității și protecției identității subiecților. Studiile s-au desfășurat cu respectarea legislației în vigoare privind desfășurarea studiilor clinice în România, incluzând respectarea normelor etice internaționale prevăzute în Declarația Drepturilor Omului de la Helsinki, reactualizată. Am obținut aprobarea Comisiei de Etică a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca pentru derularea celor trei studii.

**Justificarea științifică a tezei de doctorat.** Sănătatea mintală, în special cea a copilului și adolescentului, reprezintă în momentul actual una dintre cele mai importante probleme medicale în întreaga lume din cauza creșterii alarmante a incidenței tulburărilor psihice. În prezent, în Europa 10-20% din tineri (între 9,5-22%) au probleme de sănătate mintală. Un copil din cinci suferă de o problemă de dezvoltare, emoțională sau comportamentală și unul din opt are o tulburare psihică. Un loc important în cadrul tulburărilor psihice ale copilului și adolescentului îl ocupă autismul. Termenul de autism a fost înlocuit în sistemele de clasificare moderne cu termenul tulburări pervazive de dezvoltare (TPD) și ulterior, cu tulburări de spectru autist (TSA). Toate sunt caracterizate de afectarea capacității de comunicare și a interacțiunilor sociale, precum și de comportamente repetitive și stereotipe. Aceste perturbări calitative afectează profund persoana, manifestându-se, în diferite grade, în toate situațiile de viață. Ele pot apare din cea mai mică copilărie și nu se remit niciodată. Prin intervenție specializată pot fi însă ameliorate semnificativ. Costurile de îngrijire pe parcursul întregii vieți pentru o persoană cu ASD sunt de aproximativ 3,2 milioane de dolari. Costurile medicale pe an sunt de la 4,1 până la 6,2 ori mai mari decât ale unei persoane fără TSA. Autism Society of America consideră că studiile din SUA, cât și cele din lume, demonstrează faptul că este vorba de o criză națională și internațională în sănătate. Evidențele științifice descriu diverse mecanisme etiologice ale TSA, însă acestea nu sunt exact determinate, iar rezultatele studiilor sunt contradictorii și insuficient replicate. Deși există dovezi clare ale implicării factorilor genetici, nu s-a stabilit modelul de interacțiune al acestora cu factorii de mediu. Nu au fost identificați cu certitudine factorii de mediu care ar putea fi asociați cu riscul apariției TSA, iar clasificarea lor în funcție de rolul declanșator,

determinant, favorizant, predispozant sau de menținere este departe de a fi clarificată. O altă abordare importantă o constituie studiile de neuroimagică care au raportat diferențe structurale cerebrale între TSA comparativ cu loturi de subiecți sănătoși la nivelul volumului cerebral total, al substanței albe, lobului frontal sau sistemului limbic. Modificările structurale și cele funcționale sunt responsabile de apariția simptomatologiei clinice, pot orienta diagnosticul și pot fi predictorii ai evoluției în timp. Diagnosticul precoce al tulburărilor de dezvoltare, și în special al TSA, precum și implicațiile lui preocupă specialiștii din întreaga lume. Studiile arată necesitatea depistării precoce a tulburărilor pervazive de dezvoltare pentru a se putea obține rezultate satisfăcătoare în terapie. Intervenția timpurie este singura care și-a dovedit eficiența și poate salva aproximativ 2 milioane de dolari pentru fiecare persoană de-a lungul vieții prin impactul asupra calității vieții. Nu a fost dezvoltat nici un instrument specific de măsurare, destinat copiilor cu TSA, care să orienteze și să susțină diagnosticul diferențial sau al comorbidităților la vârste mici. Este necesară o evaluare a scadelor comportamentale existente pentru a determina validitatea și fiabilitatea lor ca instrumente de screening al dezvoltării și ale procesului de evaluare în TSA. Dificultățile legate de mecanismele etiopatogenetice insuficient elucidate, de stabilirea diagnosticului, complexitatea tabloului clinic și posibilitățile terapeutice limitate reprezintă provocări ale cercetării în acest domeniu pe plan național și internațional.

### **Studiul nr. 1. Factori de risc pre, peri și postnatali asociați cu tulburările pervazive de dezvoltare**

**Obiective.** Am urmărit caracterizarea unei serii de factori de mediu, suspecți ca fiind factori de risc, cu o probabilitate mare de implicare în etiopatogenia tulburărilor de spectru autist. **Obiectiv principal:** identificarea unor posibili factori de risc asociați cu apariția TSA (factori de mediu, comuni și individuali, asociați perioadei pre, peri și postnatale). **Obiective secundare:** în cazul identificării unor factori de risc analiza valorii discriminative a acestora între lotul TSA și lotul de control, determinarea unei valori prag (cut-off point) optime de discriminare și compararea valorii discriminative a doi sau mai mulți factori de risc. **Ipoteze.** Factorii de risc reprezintă o prioritate a cercetărilor privind cauza TSA. Este necesară stabilirea exactă a specificității lor, dar mai ales a interacțiunii factorilor de mediu și a celor genetici în perioadele cele mai vulnerabile ale dezvoltării cum sunt sarcina și perioada neonatală. Studiile mici, focusate, sunt necesare pentru testarea ipotezelor și pentru a crea oportunitatea studiilor replicative mari. Similar cu studiile pentru condiții medicale relativ rare studiile caz control pot fi o primă linie necesară. O parte dintre factorii de mediu, asociați în studiile actuale cu un risc crescut de apariție a tulburărilor de spectru autist, au o putere discriminativă mai mare. **Metoda.** Am realizat designul unui studiu clinic, caz control, analitic, observațional, retrospectiv, direcționat spre o categorie bine definită de pacienți: copii cu tulburare de spectru autist. **Participanți.** Am alcătuit un lot de 54 de copii cu diagnostic de TSA și un lot de 54 de copii sănătoși. **Criteriile de includere** în studiu au fost: băiat sau fată cu vârsta între 1- 13 ani (inclusiv); diagnostic TSA conform criteriilor internaționale DSM IV TR și ICD-10 stabilite după interviul clinic structurat pentru tulburările sugarului, copilului și adolescentului (KID-SCID); acordul aparținătorilor de participare la studiu, după ce li s-a explicat și au înțeles scopul studiului și protocolul clinic. **Criteriile de excludere** au fost: copii cu o condiție medicală cunoscută (boală metabolică, genetică, neurologică sau boală somatică majoră), copii cu vârsta peste 13 ani, copii cu dosare medicale incomplete, copii adoptați sau aflați în centre de plasament. **Instrumente.** Pentru procedura de diagnostic am utilizat interviul clinic pentru tulburările sugarului, copilului și adolescentului (KID-SCID). Pentru inventarierea factorilor de risc am folosit un set de întrebări legate de perioada pre/peri și postnatală care au fost adresate aparținătorilor. Aceste

întrebări au vizat factori de mediu comuni și individuali. **Procedura.** Pentru toți pacienții care au îndeplinit criteriile de includere și excludere în studiu am efectuat evaluarea psihiatrică și somatică. Toți participanții din lotul clinic au satisfăcut criteriile internaționale de diagnostic DSM IV TR și ICD-10 pentru TSA. Aparținătorii au fost rugați să răspundă cât mai exact la setul de întrebări legate de perioada pre/peri și postnatală a propriului copil. **Analiza datelor.** Datele obținute au fost introduse într-o bază de date SPSS. Pentru analiza datelor am folosit pachetul statistic SPSS (versiunea 17) și programul MEDCALC. Am efectuat prelucrări statistice pentru evaluarea existenței unei legături între boală și factorul de risc și cuantificarea importanței acestei legături. Inițial am realizat o statistică simplă descriptivă a datelor comparativ între lotul TSA și lotul de control. Ulterior, am împărțit factorii de risc analizați în două categorii: 1. Factorii de risc neparametrici (măsurați pe scale categoriale) și 2. Factori de risc parametrici (măsurați pe scale de intervale sau rapoarte). Relația fiecărei categorii de factori cu TSA a fost testată prin proceduri specifice celor două tipuri de scale. Procedura de analiză utilizată în cazul factorilor neparametrici în relație cu lotul TSA a constat în utilizarea distribuției bivariate a subiecților în tabele de contingență de tipul factor de risc (categorii) X patologie (control versus TSA). Fiecare asemenea distribuție a fost însoțită de valoarea testului de asociere hi pătrat ( $\chi^2$ ) și analiza semnificației statistice a acestei valori. Întrucât valorile hi pătrat nu urmează aceeași plajă de variație ca și coeficienții de corelație parametrică (între -1 și +1), la valorile  $\chi^2$  am adăugat și coeficientul de corelație neparametrică fi ( $\phi$ ) calculat ca rădăcină pătrată din raportul dintre  $\chi^2$  și volumul eșantionului (n) pe care s-a făcut analiza. În cazul factorilor de risc parametrici, pentru testarea relației acestora cu apartenența la unul dintre cele două grupuri incluse în analiză am apelat la testul t cu eșantioane independente. Pentru a studia valoarea discriminativă a unui factor de risc între categoriile TSA și control, am apelat la analiza curbelor ROC (Receiver Operating Characteristic) descrise de fiecare dintre cele două variabile. **Rezultate.** Între grupul TSA și cel de control a fost o distribuție echilibrată în ceea ce privește sexul ( $\chi^2=0.52$   $p>0.05$ ,  $\phi=0.02$   $p>0.05$ ); mediul de proveniență ( $\chi^2= 0.20$   $p>0.05$ )  $\phi=-0.04$   $p>0.05$ ); nivelul de educație al părinților ( $\chi^2=0.54$   $p>0.05$ ,  $\phi=0.07$   $p>0.05$ ); consumul de medicamente pe parcursul sarcinii ( $\chi^2=0.98$   $p>0.05$ ,  $\phi=0.09$   $p>0.05$ ); consumul de alcool în timpul sarcinii ( $\chi^2=3.08$   $p>0.05$  respectiv  $\phi=0.16$   $p>0.05$ ); fumatul în timpul sarcinii ( $\chi^2= 0.21$   $p>0.05$  respectiv  $\phi=-0.04$   $p>0.05$ ), secțiunea cezariană ( $\chi^2= 0.07$   $p>0.05$  respectiv  $\phi=-0.02$   $p>0.05$ ). Antecedentele heredocolaterale nu s-au distribuit echilibrat și asocierea lor cu lotul TSA a fost la limita semnificativității statistice ( $\chi^2= 3.53$   $p=0.06$ ,  $\phi=-0.18$   $p=0.06$ ). Am observat o relație semnificativă statistic între lotul TSA și expunerea la poluanți pe perioada sarcinii (pesticide, solvenți volatili, metale grele) ( $\chi^2=6.27$   $p<0.05$ ,  $\phi=-0.24$   $p<0.05$ ), cu o mărime medie a efectului statistic al acestui factor de risc. Din cei 42 de subiecți cu hipoxie la naștere, 29 aparțin grupului cu TSA și doar 13 grupului de control, ceea ce sugerează existența unei relații între cele două variabile. Acest lucru este confirmat atât de valoarea testului hi pătrat ( $\chi^2= 9.97$   $p<0.05$ ) cât și de cea a coeficientului de corelație neparametrică fi ( $\phi=-0.30$   $p<0.05$ ), ambele semnificative statistic. În ceea ce privește infecțiile din perioada de nou-născut, datele arată că există o asociere între acest factor și TSA ( $\chi^2= 6.35$   $p<0.05$  respectiv  $\phi=-0.24$   $p<0.05$ ). Nu am constatat diferențe semnificative statistic între grupurile TSA și control în privința duratei sarcinii și a greutății la naștere ( $t=-0.31$   $p>0.05$  respectiv  $t=-0.32$   $p>0.05$ ). În ceea ce privește vârsta tatălui, rezultatele obținute au arătat o vârstă medie semnificativ mai mare pentru subiecții din grupul TSA ( $M = 31.00$ ,  $SD = 5.24$ ) decât pentru subiecții din grupul de control ( $M = 28.09$ ,  $SD = 4.70$ ),  $t(106) = 3.03$ ,  $p < 0.01$ . Mărimea efectului statistic în acest context, măsurată cu ajutorul coeficientului d al lui Cohen este  $d=0.58$  ceea ce înseamnă un efect mediu. În ce privește vârsta mamei, rezultatele obținute au arătat de asemenea o vârstă medie semnificativ mai mare pentru subiecții din grupul TSA ( $M =$

28.13, SD = 4.77) decât pentru subiecții din grupul de control (M = 25.93, SD = 5.10),  $t(106) = 2.31$ ,  $p < 0.05$ . Mărimea efectului statistic, măsurată de asemenea cu ajutorul coeficientului  $d$  al lui Cohen este  $d=0.44$  ceea ce înseamnă un efect mediu. Vârstei mamei discriminează semnificativ mai bine decât un test aleator, aria corespunzătoare de sub curba ROC a fost de 0.64 (din valoarea maximă AUC=1), valoare semnificativă statistic ( $Z=2.70$   $p<0.01$ ). Vârsta tatălui discriminează semnificativ mai bine decât un test aleator, aria de sub curba ROC corespunzătoare a fost de 0.66, valoare semnificativă statistic ( $Z= 3.25$   $p<0.01$ ). Curbele celor două variabile au evoluții similare, ariile de sub curbele ROC descrise de variabilele vârsta mamei și vârsta au arătat lipsa unei diferențe de valoare discriminativă. Diferența între ariile descrise de cele două curbe (0.02) nu a fost una semnificativă statistic ( $Z=0.48$   $p>0.05$ ), ceea ce înseamnă că nu există diferențe în capacitatea lor de a discrimina între grupul TSA și cel de control. **Concluzii.** **1.** Între factorii gen, mediul de proveniență, nivelul de educație al părinților, consumul de medicamente în timpul sarcinii, consumul de alcool în timpul sarcinii, fumatul în timpul sarcinii, secțiunea cezariană și lotul TSA nu am identificat relații semnificative statistic. **2.** Asocierea antecedentelor heredocolaterale de boală psihică și lotul TSA este la limita semnificativității statistice ( $\chi^2= 3.53$   $p=0.06$ ,  $\phi=-0.18$   $p=0.06$ ). **3.** Vârsta medie a tatălui în lotul TSA este semnificativ mai mare comparativ cu lotul de control ( $t(106) = 3.03$ ,  $p < 0.01$ ). Vârsta medie a mamei în lotul TSA este semnificativ mai mare comparativ cu lotul de control ( $t(106) = 2.31$ ,  $p < 0.05$ ). **4.** Vârsta mamei ( $Z=2.70$   $p<0.01$ ) și vârsta tatălui ( $Z= 3.25$   $p<0.01$ ) discriminează semnificativ mai bine decât un test aleator. Nu am decelat diferențe în capacitatea variabilelor vârstei mamei și vârsta tatălui de a discrimina între lotul TSA și cel de control ( $Z=0.48$   $p>0.05$ ). **5.** Am observat o relație semnificativă statistic între lotul TSA și expunerea la poluanți pe perioada sarcinii (pesticide, solvenți volatili, metale grele) ( $\chi^2=6.27$   $p<0.05$ ,  $\phi=-0.24$   $p<0.05$ ), cu o mărime medie a efectului statistic al acestui factor de risc. **6.** Am găsit o relație semnificativă statistic între lotul TSA și factorul hipoxie la naștere comparativ cu lotul de control ( $\chi^2= 9.97$   $p<0.05$ ,  $\phi=-0.30$   $p<0.05$ ). Mărimea efectului statistic al acestui factor de risc este una medie. Această variabilă discriminează semnificativ mai bine între cele două loturi decât un test aleator (aria =0.64, sensibilitate de 0.53 și o specificitate de 0.75,  $p<0.05$ ). **7.** Asocierea infecției neonatale, bacteriene sau virale, care a necesitat farmacoterapie, și lotul TSA a fost semnificativă statistic comparativ cu lotul de control ( $\chi^2= 6.35$   $p<0.05$ , respectiv  $\phi=-0.24$   $p<0.05$ ), dar această variabilă nu discriminează mai bine între cele două loturi decât un test aleator. **8.** Pe lângă studiile mici, tip caz martor, este necesară o abordare tip cohortă pe eşantioane largi pentru a distinge diferiți factori genetici și de mediu care pot să explice patogeneza TSA și comorbiditățile prezente frecvent.

## **Studiul nr. 2. Măsurători structurale cerebrale corelate cu riscul apariției tulburărilor pervazive de dezvoltare**

**Obiectiv principal:** măsurarea volumelor cerebrale (volumul cerebral total, volumul de substanță albă și volumul de substanță cenușie) la două grupe de patologie (TSA și întârzierile în dezvoltare) și identificarea posibilelor asemănări și deosebiri structurale cerebrale care ar putea fi considerate markeri pentru diagnosticul diferențial al celor două tulburări. **Obiectiv secundar:** identificarea relației dintre scorurile obținute la subscalele CBCL 1,5-5 ani și valorile volumelor cerebrale măsurate. **Ipoteze.** TSA și întârzierile în dezvoltare reprezintă patologii importante ale copiilor mici și preșcolari și sunt caracterizate de un pattern de dezvoltare care nu se suprapune peste cel normal corespunzător vârstei cronologice. Deși asemănările tabloului clinic sugerează existența unor mecanisme etiologice comune până la un moment dat în dezvoltare, suportul biologic, inclusiv cel referitor la structurile cerebrale este diferit. Identificarea markerilor imagistici caracteristici fiecărei tulburări ar aduce suportul paraclinic necesar diagnosticului diferențial. Evaluarea

clinică a problemelor emoționale și comportamentale, descrise frecvent în cazul ambelor tulburări (TSA și întârzierea în dezvoltare), nu este încă dublată de investigații de laborator (inclusiv imaginerie cerebrală) care să ajute la stabilirea diagnosticului. **Participanți.** Am alcătuit două loturi formate din 15 copii cu diagnostic de TSA, respectiv 10 copii cu diagnostic de întârziere în dezvoltare (retard în achiziția limbajului expresiv). **Criteriile de includere** au fost: băiat sau fată cu vârsta între 2- 8 ani (inclusiv); diagnostic TSA și de întârziere în dezvoltare (retard în achiziția limbajului expresiv) conform criteriilor internaționale DSM IV TR și ICD-10 stabilite după interviul clinic structurat pentru tulburările sugarului, copilului și adolescentului (KID-SCID); copii fără o tulburare genetică, metabolică, neurologică cunoscută (istoric medical, examen somatic, investigații de laborator), acordul aparținătorilor de participare la studiu după ce li s-a explicat și au înțeles scopul studiului și protocolul clinic. **Criteriile de excludere** au fost: copii cu deficite senzoriale (auz, văz), tulburări somatice majore, tulburări neurologice (inclusive epilepsia), copii cu implanturi metalice. **Procedura.** Datele medicale (inclusiv rezultatul examinării RMN) au fost culese din fișele de observație ale pacienților și documentele lor medicale. Pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea eligibilității de înrolare în studiu am efectuat evaluarea psihiatrică, psihologică, somatică și neurologică. Pentru excluderea condițiilor medicale majore copiii au fost consultați de un medic specialist pediatru și neurolog. Pentru toți copiii incluși în studiu părinții au completat scala CBCL 1.5-5 ani. Scala a fost aplicată cu obținerea drepturilor de autor. Grupurile au fost omogene din punct de vedere al sexului, vârstei, nivelului de dezvoltare cognitivă, mediului de proveniență, condițiilor socioeconomice. **Procesarea imaginilor.** Procedura de procesare de imagini a fost efectuată cu asigurarea protecției identității subiecților. Imaginile de rezoluție înaltă Ax 3D FSPGR, pentru fiecare subiect, au fost aliniat manual după comisura anterioară și reorientate. Segmentarea în substanță cenușie, substanță albă și lichid cerebrospinal a fost efectuată folosind VBM 5.1 (Voxel Based Morphometry), procedura toolbox “optimized VBM” în SPM5 (Statistical Parametrical Mapping <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm5.html>). Programul a fost rulat în Matlab 7.8.0 (R2009a) Math Works Inc., pe o stație de lucru 3GHz Intel Core 2 Duo 4GB RAM Linux. Originea a fost extrasă din headerul imaginilor aliniat anterior. Imaginile rezultate în urma segmentării au fost generate în spațiul normalizat și au fost modulate pentru a compensa efectele normalizării spațiale. Imaginile au fost corectate pentru a elimina artefactele provenite din imaginea craniului și a scalpului. Nu s-au folosit modele tisulare a priori. Am folosit Hidden Markov Random Field (HMRF) iterativă pentru a calcula harta Maximum a Posteriori (MAP) și o valoare cutoff implicită în frecvență de 25 mm. Valorile pentru fiecare tip de țesut segmentat au fost extrase folosind VBM 5.1 Read raw-volumes tool. **Analiza datelor.** Pentru analiza datelor am folosit pachetul statistic SPSS (versiunea 16). Datorită numărului mic de subiecți din loturi, analizele au fost focusate pe utilizarea testelor nonparametrice. Testul Mann-Whitney U-test a fost folosit pentru a compara cele două grupuri pe baza datelor sociodemografice, valorilor volumelor cerebrale și a scorurilor obținute la testul CBCL 1,5-5 ani. Corelația coeficienților Spearman`s rho a fost folosită pentru a examina relația dintre valorile volumelor cerebrale și scorurile CBCL1,5-5 ani. A fost stabilit un nivel two-tailed al semnificației statistice la un  $p < 0.05$  pentru toate analizele statistice. **Rezultate.** Comparațiile statistice au arătat diferențe nesemnificative statistic între cele două grupuri în ceea ce privește vârsta ( $t=1.73$ ,  $df=23$ ,  $p=0.1$ ), greutatea ( $t=1.5$ ,  $df=23$ ,  $p=0.15$ ), condițiile socioeconomice (Mann-Whitney  $U=59.5$ ,  $n_1=15$ ,  $n_2=10$ ,  $p < 0.34$  two-tailed), educația părinților (Mann-Whitney  $U=53$ ,  $n_1=15$ ,  $n_2=10$ ,  $p=0.19$  two-tailed) și mediul de proveniență ( $\kappa^2=0.02$ ,  $df=1$ ,  $p=0.97$ ). Valoarea mediană a volumului cerebral total în lotul TSA și cel cu Întârziere în Dezvoltare a fost de  $1458.39 \text{ cm}^3$  și respectiv de  $1369.65 \text{ cm}^3$  (Mann-Whitney  $U = 53$ ,  $n_1 = 15$ ,  $n_2 = 10$ ,  $p = 0.22$  two-tailed). Valoarea

mediană a volumului substanței cenușii a fost de 842.32 cm<sup>3</sup> pentru grupul TSA și respectiv de 788.04 cm<sup>3</sup> pentru grupul cu Întârziere în Dezvoltare (Mann–Whitney U = 55, n<sub>1</sub> = 15, n<sub>2</sub> = 10, p = 0.27 two-tailed). Valoarea mediană a volumului substanței albe a fost de 349.13 cm<sup>3</sup> pentru grupul TSA și respectiv de 294.53 cm<sup>3</sup> pentru grupul cu Întârziere în Dezvoltare (Mann–Whitney U = 45, n<sub>1</sub> = 15, n<sub>2</sub> = 10, p = 0.09 two-tailed). Pentru ambele loturi am observat o corelație semnificativă statistic între valoarea volumelor substanței cenușii și ale substanței albe și vârstă (pentru volumele de substanță cenușie Spearman`s rho=0.421, df=23, p<0.05 și pentru volumele de substanță albă Spearman`s rho=0.577, df=23, p<0.01). Pentru grupul TSA valoarea cea mai mare a coeficientului de corelație Spearman`s rho a fost pentru subscala CBCL - tulburarea opoziție-sfidare și volumele cerebrale măsurate. O corelație cu semnificație statistică mare a fost între volumul substanței albe și această subscală (r=-0.62, p=0.014). Corelațiile între volumul cerebral total și scorul la subscala tulburare opoziție-sfidare (r=-0.46, p=0.08), și între volumul de substanță cenușie și această subscală (r=-0.55, p=0.06) au fost marginal semnificative. Pentru grupul cu întârziere în dezvoltare cea mai mare valoare a coeficientului de corelație Spearman`s rho a fost găsită între valorile volumelor cerebrale măsurate și scorul la subscalele CBCL – ADHD și tulburarea opoziție-sfidare. Corelația între subscala CBCL – ADHD și valoarea volumului cerebral total a fost semnificativă cu r=0.63 (0.05). S-au determinat și două corelații cu o semnificație marginal înaltă între subscala CBCL – ADHD și volumele de substanță albă (r=0.55, p=0.1) și subscala CBCL – ADHD și volumele de substanță cenușie (r=0.55, p=0.1). **Concluzii. 1.** Valoarea mediană a volumului cerebral total a fost de 1458.39 cm<sup>3</sup> în lotul TSA, respectiv de 1369.65 cm<sup>3</sup> în lotul cu Întârziere în Dezvoltare. Distribuția în cele două grupuri nu a fost diferită semnificativ (Mann–Whitney U = 53, n<sub>1</sub> = 15, n<sub>2</sub> = 10, p = 0.22 two-tailed). **2.** Valoarea mediană a volumului substanței cenușii a fost de 842.32 cm<sup>3</sup> în lotul TSA, respectiv de 788.04 cm<sup>3</sup> în lotul cu Întârziere în Dezvoltare. Distribuția în cele două loturi nu a fost semnificativă statistic (Mann–Whitney U = 55, n<sub>1</sub> = 15, n<sub>2</sub> = 10, p = 0.27 two-tailed). **3.** Valoarea mediană a volumului substanței albe a fost de 349.13 cm<sup>3</sup> în lotul TSA, respectiv de 294.53 cm<sup>3</sup> în lotul cu Întârziere în Dezvoltare. Distribuția în cele două grupuri nu a fost semnificativă statistic (Mann–Whitney U = 45, n<sub>1</sub> = 15, n<sub>2</sub> = 10, p = 0.09 two-tailed). **4.** Nu am identificat diferențe semnificative statistic între cele două loturi în privința valorilor volumelor cerebrale măsurate, dar am observat o medie mai mare a volumelor cerebrale la lotul TSA, inclusiv volumul de substanță albă. **5.** Pentru ambele loturi am observat o corelație semnificativă statistic între valoarea volumelor substanței cenușii și ale substanței albe și vârstă (pentru lotul TSA între volumele de substanță cenușie și vârstă am obținut Spearman`s rho=0.583, df=13, p<0.01, și între volumele de substanță albă și vârstă Spearman`s rho=0.695, df=13, p<0.05). **6.** Am observat corelații între volumele cerebrale și scorurile obținute la subscalele CBCL - ADHD și tulburarea opoziție-sfidare la ambele grupuri. Acest lucru ar putea sugera modificări structurale cerebrale specifice pentru asocierea simptomelor de tipul hiperkineziei sau altor tulburări de comportament la tabloul clinic al celor două tulburări studiate. **7.** În lotul TSA am observat corelații semnificative statistic între subscala CBCL - tulburarea opoziție-sfidare și volumele cerebrale măsurate. O corelație cu semnificație statistică mare a fost între volumul substanței albe și această subscală (r=-0.62, p=0.014). Acest rezultat se suprapune peste datele din literatură care sugerează, la copii cu TSA, existența unor patternuri anormale ale traseului developmental cerebral în primii ani de viață, în special la nivelul substanței albe. Este posibil ca aceste modificări structurale să fie diferite în funcție de heterogenitatea clinică a tulburării și prezența simptomelor asociate, emoționale și comportamentale. Pentru a le confirma însă, este necesară definitivarea mappării cerebrale la copii, pe etape de vârstă, și elaborarea atlaselor cerebrale standardizate care să ofere posibilitatea unor comparații pertinente. **8.** Pentru grupul cu întârziere în dezvoltare am observat corelații între valorile volumelor

cerebrale măsurate și scorul la subscalele CBCL – ADHD și tulburarea opoziție-sfidare. O corelație cu semnificație statistică mare a fost între subscala CBCL – ADHD și valoarea volumului cerebral total ( $r=0.63$ ,  $p \leq 0.05$ ). În acest lot au fost observate numai corelații pozitive. Acest rezultat poate indica o relație între volumul cerebral total și întârzierea în dezvoltare asociată cu hiperkinezie. **Limitele studiului.** Limitele studiului sunt date de loturile cu un număr relativ mic de subiecți și de faptul că nu am comparat regiuni de interes (ROI) pentru TSA, ca cerebelul sau structuri ale sistemului limbic. În consecință rezultatele trebuie considerate preliminare și necesită replicare pe loturi extinse cu măsurarea regiunilor de interes. Ar fi utilă compararea rezultatelor cu date imagistice funcționale și, de preferat, longitudinal.

### **Studiul nr. 3. Eficiența scalei CBCL 1,5-5 ani în depistarea riscului apariției tulburărilor pervazive de dezvoltare și utilitatea ei ca instrument de screening**

**Obiectiv principal:** evaluarea eficacității și utilității scalei CBCL 1,5-5 ani în screeningul TSA și evaluarea capacității subscalelor orientate DSM de a discrimina grupul copiilor cu TSA de celelalte grupuri de copii luate în studiu (ADHD, retard în achiziția limbajului expresiv și receptiv, copii sănătoși). Lucrarea se dorește a fi un semnal de alarmă pentru necesitatea derulării proceselor de screening al TSA datorită incidenței crescute a tulburărilor psihice și în mod special a tulburărilor pervazive de dezvoltare. **Obiective secundare:** identificarea subscalelor CBCL 1,5-5 ani orientate DSM care diferențiază grupul copiilor cu TSA de grupurile copiilor cu altă patologie psihiatrică și de grupul copiilor clinic sănătoși, când sunt folosite toate subscalele ca predictorii într-o singură analiză, identificarea itemilor CBCL 1,5-5 ani ai subscalei tulburări pervazive de dezvoltare care diferențiază grupul TSA de celelalte grupuri luate în studiu. **Ipoteze.** În cazul TSA, diagnosticul diferențial sau diagnosticul comorbidităților, la copiii mici și preșcolari, este dificil și necesită un clinician experimentat precum și proceduri de evaluare corecte, validate științific. Deoarece evaluarea unui copil cu TSA de către o echipă de specialiști necesită resurse materiale și de timp importante, un model multinivelar al diagnosticului ar fi ideal. Primul nivel, cu ajutorul unor instrumente de screening standardizate, trebuie să identifice copiii la risc. La al doilea nivel aceștia pot fi supuși unei evaluări specializate în urma căreia să se stabilească diagnosticul. Nu este încă clar dacă modelul factorial al scalei CBCL 1,5-5 ani. Este necesară aplicarea unui chestionar de screening pentru toate tulburările de dezvoltare în rândul întregii populații pediatrice în timpul consultațiilor de rutină realizate de către medicul de familie. Instrumentele de screening trebuie să semnaleze simptomele TSA, dar să și diferențieze alte categorii de probleme. **Participanți.** Datele provin de la 233 de copii cu vârste între 1,5-5 ani împărțiți în 4 loturi: 1 lot de copii cu tulburare pervazivă de dezvoltare (TSA), 1 lot de copii cu tulburare cu deficit de atenție și/sau hiperkinezie (ADHD), 1 lot de copii cu retard în achiziția limbajului expresiv și receptiv, 1 lot de control cu subiecți sănătoși. Au fost selectați copiii care au avut stabilit diagnosticul de tulburare psihică conform criteriilor internaționale DSM IV și ICD 10. **Criteriile de includere** au fost: băiat sau fată cu vârsta între 1,5- 5 ani (inclusiv); cu diagnostic de TSA, ADHD sau retard în achiziția limbajului expresiv și receptiv conform criteriilor internaționale DSM IV TR și ICD-10 stabilite după interviul clinic structurat pentru tulburările sugarului, copilului și adolescentului (KID-SCID); acordul aparținătorilor de participare la studiu după ce li s-a explicat și au

înțeles scopul studiului și protocolul clinic. **Criteriile de excludere** au fost: copii cu vârsta peste 6 ani, copii adoptați sau aflați în centre de plasament, copii cu o boală somatică majoră cunoscută. **Instrumente.** The Child Behavior Checklist 1.5-5 (CBCL 1,5-5 ani), instrument care evaluează o gamă largă de simptome emoționale și comportamentale la copiii între 1,5-5 ani. **Procedura.** Testul screening CBCL 1,5-5 ani a fost aplicat aparținătorilor copiilor. Unul dintre aparținători a fost rugat să răspundă cât mai obiectiv la cei 100 de itemi ai scalei pentru propriul copil. Chestionarul a fost analizat conform instrucțiunilor precizate de autori în manualul de utilizare. Aplicarea scalei a fost condiționată de obținerea dreptului de folosință din partea autorilor. **Analiza datelor.** Softul statistic utilizat de analiză a datelor a fost programul SPSS17. Am utilizat analiza de varianță (ANOVA) și testul posthoc Scheffe pentru a testa dacă există diferențe de performanță la cele cinci subscale între cele patru loturi de subiecți incluse în cercetare. Pentru a analiza valoarea discriminativă a celor 5 subscale CBCL 1,5-5 ani, procedura la care am apelat este următoarea. Am utilizat grupul cu TSA în opoziție cu fiecare dintre celelalte trei condiții (control, ADHD, retard în achiziția limbajului expresiv și receptiv), obținând astfel o variabilă binară (TSA=1, celălalt grup=0). Pentru fiecare asemenea variabilă am desfășurat analiza în trei pași. Astfel, în pasul 1 am urmărit aspecte descriptive legate de valoarea discriminativă a fiecărei scale (AUC, senzitivitate, specificitate) și de asemenea aspecte inferențiale, testând performanța discriminativă a scalelor raportate la performanța unui test aleator. În pasul al doilea, am comparat performanța discriminativă a scalelor CBCL luate două câte două, prin intermediul comparării ariilor de sub curbele ROC descrise de fiecare scală. Acestui tip de analiză i-am atașat pentru fiecare situație în parte, graficul comparativ al curbelor ROC pentru a oferi o imagine intuitivă asupra diferențelor de performanță discriminativă. În pasul al treilea, am urmărit prin intermediul regresiei logistice multiple, valoarea predictivă a fiecărei scale CBCL asupra categoriilor de diagnostic în condițiile controlului statistic al celorlalte scale. Toate cele cinci subscale orientate DSM ale CBCL 1,5-5 ani au fost utilizate ca predictorii în 3 analize separate, fiecare comparând lotul TSA cu fiecare din celelalte loturi (ADHD, retard în achiziția limbajului expresiv și receptiv, lotul de control cu copii sănătoși). **Rezultate. Analiza comparativă a performanței** la subscalele orientate DSM CBCL 1,5-5 ani între loturile luate în studiu: În ceea ce privește subscala de afectivitate, analiza de varianță a evidențiat o valoare  $F(3, 229)=19.50$  semnificativă la un prag  $p<0.01$ . Testul posthoc Scheffe a evidențiat că diferențele semnificative se manifestă între grupele *control-ADHD* ( $p<0.01$ ) și *control-retard în achiziția limbajului expresiv și receptiv* ( $p<0.01$ ). În ce privește subscala de anxietate, ANOVA a evidențiat o valoare  $F(3, 229)=18.64$  semnificativă la un prag  $p<0.01$ , iar testul posthoc Scheffe a evidențiat că diferențele semnificative se manifestă între lotul de control ( $M=3.57$   $SD=2.49$ ) și fiecare dintre celelalte grupuri ADHD ( $M=6.46$   $SD=3.84$ ), TSA ( $M=6.64$   $SD=3.20$ ) și retard în achiziția limbajului ( $M=7.94$   $SD=4.07$ ). Toate diferențele sunt semnificative la un prag  $p<0.01$ , și indică un nivel mai redus al tulburării pentru grupul de control. Aceeași procedură s-a utilizat și în cazul subscalei de tulburare pervazivă de dezvoltare. ANOVA a evidențiat în acest caz o valoare  $F(3, 229)=86.04$  semnificativă la un prag  $p<0.01$ , iar testul posthoc Scheffe a evidențiat că, exceptând cuplul retard în achiziția limbajului-TSA, se înregistrează diferențe semnificative între toate cuplurile de grupe incluse în cercetare la un prag  $p<0.01$ . Pentru subscala ADHD, analiza de varianță a înregistrat o



valoare  $F(3, 229)=24.41$  semnificativă la un prag  $p<0.01$ . Diferențele semnificative identificate de testul Scheffe s-au înregistrat între lotul de control ( $M=4.80$   $SD=2.08$ ) și fiecare dintre celelalte trei grupuri incluse în cercetare la un prag de semnificație  $p<0.01$ , toate diferențele indicând un nivel mai redus al tulburării pentru grupul de control. Aceeași situație a evidențiat-o testul Scheffe și în cazul subscalei tulburare de opoziție-sfidare, unde valoarea  $F(3, 229)=29.76$  este semnificativă la  $p<0.01$ , iar diferențele se manifestă de asemenea între lotul de control ( $M=2.67$   $SD=2.14$ ) și fiecare dintre cele trei grupuri de patologie ( $p<0.05$ ).

**Analiza valorii discriminative a subscalelor CBCL 1,5 ani. TSA vs. control.** Ariile AUC corespunzătoare scalelor CBCL variază între 0.776 (tulburări afective) și 0.969 (tulburare pervazivă de dezvoltare), toate dovedind o performanță discriminativă semnificativ mai bună decât un test aleator (cu ariile de sub curbele ROC semnificativ mai mari decât 0.50 la un prag  $p<0.01$ ). În ceea ce privește acuratețea fiecăreia (senzitivitate și specificitate), aceasta atinge nivelul cel mai mare pentru subscala tulburări pervazive de dezvoltare ( $Se=96.12$ ,  $Sp=88.57$ ). În condițiile controlului scorurilor celorlalte scale, singurii predictorii semnificativi rămân scala de tulburare pervazivă de dezvoltare ( $B=0.90$   $p<0.01$ ) și subscala tulburări de anxietate ( $B=-0.46$   $p<0.05$ ). Valoarea OR corespunzătoare subscalei tulburări pervazive de dezvoltare a indicat faptul că la o creștere de o unitate a acesteia probabilitatea de apartenență la categoria TSA (versus control) crește cu un factor egal cu 2.47, aceasta dovedind o valoare predictivă mai bună decât cea a nivelului anxietății ( $OR=0.62$ ).

**TSA vs. ADHD.** Ariile AUC corespunzătoare subscalelor CBCL variază între 0.491 (tulburare opoziție-sfidare) și 0.874 (tulburări pervazive de dezvoltare). Au dovedit o performanță discriminativă semnificativ mai bună decât un test aleator (cu arii semnificativ mai mari decât 0.50 la un prag  $p<0.01$ ) subscala tulburări afective și subscala tulburări pervazive de dezvoltare. În ceea ce privește acuratețea fiecăreia (senzitivitate și specificitate), aceasta atinge nivelul cel mai mare pentru subscala tulburări pervazive de dezvoltare ( $Se=84.47$ ,  $Sp=84.62$ ), în timp ce pentru subscala tulburări afective aceste valori sunt mai reduse ( $Se=84.46$  respectiv  $Sp=46.15$ ). Subscala tulburări pervazive de dezvoltare discriminează semnificativ mai bine decât subscala tulburări afective, cu o diferență de AUC de 0.205 semnificativă la un prag  $p<0.01$ . În condițiile controlului celorlalte scale, singurii predictorii semnificativi sunt subscala tulburări pervazive de dezvoltare ( $B=0.67$   $p<0.01$ ) și subscala tulburări de anxietate ( $B=-0.65$   $p<0.01$ ). Valoarea OR corespunzătoare subscalei tulburări pervazive de dezvoltare a indicat faptul că la o creștere de o unitate pe această subscală probabilitatea de apartenență la categoria TSA (versus ADHD) crește cu un factor egal cu 1.97, evidențiind o valoare predictivă mai mare comparativ cu nivelul anxietății ( $OR=0.52$ ).

**TSA vs. retard în achiziția limbajului.** Singura subscală care discriminează semnificativ între cele două categorii este subscala tulburări pervazive de dezvoltare cu o arie AUC=0.735 semnificativ mai mare decât aria unui test aleator (AUC=0.50). De asemenea, această subscală are la valoarea prag optimă ( $>11$ ) o senzitivitate de 67.96, respectiv o specificitate de 67.65. În condițiile controlului scorurilor celorlalte scale, singurii predictorii semnificativi au fost subscala tulburări pervazive de dezvoltare ( $B=0.35$   $p<0.01$ ) și nivelul de anxietate ( $B=-0.27$   $p<0.01$ ). Valoarea OR corespunzătoare tulburărilor pervazive ne indică faptul că la o creștere de o unitate pe această subscală probabilitatea de apartenență la categoria TSA (versus retard în achiziția limbajului) crește cu un factor egal cu 1.42.

**Concluzii. 1.** Subscala tulburări afective a CBCL 1,5-5 ani a

semnalat un nivel crescut al acestor probleme la lotul ADHD și lotul cu retard în achiziția limbajului expresiv și receptiv comparativ cu lotul de control. Copiii cu un astfel de diagnostic asociază pe parcurs, în mod frecvent, probleme emoționale care, dacă nu sunt identificate corect și tratate, agravează tabloul clinic principal și scad semnificativ calitatea vieții copilului și familiei acestuia. **2.** Subscala tulburări de anxietate a identificat prezența simptomelor de acest tip la toate categoriile diagnostice luate în studiu comparativ cu lotul de control. În general, TSA și ADHD, asociază simptome de tip anxios. Acestea constituie ținte ale intervenției simptomatice deoarece reducerea lor facilitează complianța la tehnicile de intervenție și îmbunătățește deasemenea calitatea vieții. **3.** Rezultatele indică că scorurile obținute la subscala tulburări pervazive de dezvoltare diferențiază semnificativ copii din lotul TSA de copiii din lotul ADHD și cel de control, dar nu există diferențe semnificative de performanță la această subscală între lotul TSA și lotul copiilor cu retard pe linia limbajului expresiv și receptiv. Acest lucru este explicat de asemănările tabloului clinic la vârstă mică între cele două grupe de patologie, unul dintre cele trei simptomele nucleare ale TSA fiind întârzierea în achiziție a limbajului. **4.** Subscala ADHD și subscala opoziție-sfidare diferențiază semnificativ lotul de control de fiecare din celelalte loturi luate în studiu. Tulburările de acest tip pot apare la fiecare din grupele de patologie luate în studiu, iar rezultatele obținute confirmă eficacitatea acestei scale în depistarea lor. **5.** Între lotul TSA și cel de control am obținut o performanță discriminativă semnificativ mai bună decât a unui test aleator pentru subscala tulburări pervazive de dezvoltare (AUC=0.969, sensibilitate 96.12 și specificitate 88.57). Analiza comparativă a valorii discriminative a tuturor subscalelor a evidențiat o performanță semnificativ mai bună a acestuia decât fiecare dintre celelalte patru subscale. Deasemenea, subscala analizată are o valoare predictivă semnificativă (B=0.90  $p \leq 0.01$ , OR=2.47), scorurile mari la această subscală identifică aproape toți copiii din lotul TSA, în comparație cu lotul de control, cu o sensibilitate de 90.4%-98.9%. Mai mult, scorurile mici identifică majoritatea copiilor din lotul de control, cu o specificitate de la 78.7% la 94.9%. **6.** Rezultatele obținute între lotul TSA și lotul ADHD dovedesc o performanță discriminativă semnificativ mai bună decât un test aleator pentru subscalele tulburări pervazive de dezvoltare și tulburări afective (AUC 0.874, respectiv 0.669). Subscala tulburări pervazive de dezvoltare având o sensibilitate și specificitate mai mari (Se=84.47, Sp=84.62) diferențiază mai bine cele două grupuri față de subscala tulburări afective (Se=84.46, Sp=46.15), fapt confirmat și de matricea diferențelor de AUC corespunzătoare tuturor subscalelor (dif. AUC=0.205,  $p \leq 0.01$ ). Subscala tulburări pervazive de dezvoltare este deasemenea un predictor semnificativ al apartenenței la categoria TSA (versus ADHD) (B=0.67,  $p \leq 0.01$ , OR=1.97). Acest rezultat sugerează eficacitatea subscalei în diferențierea celor două grupe de patologie și posibilitatea utilizării ei în orientarea diagnosticului diferențial. **7.** Între lotul TSA și lotul copiilor cu retard pe linia limbajului expresiv și receptiv, subscala tulburări pervazive de dezvoltare este singura care discriminează semnificativ între aceste categorii (AUC=0.735, Se=67.96, Sp=67.65). Deasemenea reprezintă un predictor semnificativ (B=0.35  $p \leq 0.01$ ) pentru apartenența la lotul TSA (versus retard pe linia limbajului expresiv și receptiv) cu o valoare OR=1.42. **8.** Între categoriile TSA versus ADHD itemii cu o performanță discriminativă semnificativ mai bună decât un test aleator (Z semnificativ la  $p \leq 0.01$ ) au fost itemii 4, 76, 23, 98, 70, 25, 80. Între categoriile TSA versus

retard pe linia limbajului expresiv și receptiv, itemii cu o performanță discriminativă semnificativ mai bună decât un test aleator ( $Z$  semnificativ la  $p \leq 0.01$ ) au fost itemii 4, 23, 80. Aceștia se suprapun în parte peste simptomele descrise ca semne precoce ale TSA. **9.** Rezultatele obținute la cele cinci subscale orientate DSM pe cele patru loturi de studiu confirmă eficacitatea scalei ca instrument de sesizare a diverselor probleme emoționale și comportamentale care se pot asocia cu diagnosticul TSA, ADHD sau retard în achiziția limbajului. **10.** Rezultatele acestui studiu aduc suportul pentru utilizarea scalei CBCL 1,5-5 ani ca instrument de screening de linia întâi în studii clinice sau epidemiologice și ca instrument de screening la nivelul primar de sănătate, inclusiv pentru TSA. **11.** Este primul studiu din țară care a testat capacitatea de discriminare a subscalelor CBCL 1,5-5 ani și printre primele la nivel internațional. Deasemenea datele obținute pot fi considerate importante deoarece acest studiu este primul studiu din țara noastră care testează utilitatea aplicării unui instrument de screening al problemelor comportamentale și emoționale la nivelul populației pediatrice. Cu toate că testele de screening nu sunt suficiente pentru un diagnostic, ele pot indica diagnosticul posibil și ajută la orientarea copilului cu simptomatologie la risc spre un serviciu de specialitate.

## CURRICULUM VITAE

**Nume:** Predescu

**Prenume:** Elena

**Data și locul nașterii:** 27.10.1976, Dragășani, jud. Vâlcea

**Adresa:** str. Tineretului, nr. 36B, ap. 3, Florești, jud. Cluj, tel. 0264/428491,  
**email:** elenepredescu@yahoo.com.

**Cetățenie:** Română

### Studii:

1995-2001 UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca- Facultatea de Medicină, **Diploma de licență** Seria T nr 0026269

2001-2003 UBB Cluj-Napoca Facultatea de psihologie, **Master „Consiliere psihologică”** Seria C nr 0003387

2005-2007 UMF „Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Catedra de Psihiatrie Pediatrică **Master „Terapia de recuperare în psihiatria copilului și adolescentului”** Seria F nr 0041706

10.2006 Certificat **medic specialist** psihiatrie pediatrică OMS nr 1760/2006

10.2006 - **Doctorand** UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

### Experiența profesională:

01.2002- 12.2006 Medic rezident psihiatrie pediatrică Spitalul Clinic de Copii-Clinica de Psihiatrie Pediatrică

10.2006- Asistent universitar UMF „Iuliu Hațieganu”, Disciplina Psihiatrie Pediatrică

02.2007- Medic specialist psihiatrie pediatrică Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii- Clinica Psihiatrie Pediatrică

02. 2008- Psihoterapeut Psihoterapie Rațional Emotivă și Comportamentală

**Locul de muncă actual și funcția:**

Asistent universitar Disciplina Psihiatrie Pediatrică, UMF Cluj Napoca

Medic specialist Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj Napoca, Clinica de Psihiatrie Pediatrică (vechime la locul de muncă actual 8 ani)

**Membru al asociațiilor profesionale:**

Membru al Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din Romania din 2002 până în prezent, Membru Asociația de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului România din 2005 până în prezent

Premii pentru lucrari poster acordate de Societatea de Neurologie și Psihiatrie a Copilului si Adolescentului din Romania (SNPCAR) la sesiunile din cadrul manifestarilor stiintifice anuale.

Membru in comitetul de organizare:

Prima Conferința Națională de Sanatate Mintala a Copilului si Adolescentului „Relația părinte-Copil-Educator din Perspectivă Psihiatrică și Psiho-Socială», Cluj Napoca, noiembrie 2003

A III-a Conferință Națională cu participare Internațională de Sănătate Mintală a Copilului și Adolescentului „Relația Comunitate- Sănătate mintală”, Cluj Napoca, mai 2005

Al Doilea Congres National de Psihiatrie a Copilului si Adolescentului, Bistrita, iunie 2008

**Limbi straine cunoscute:** Franceza: atestat DELF B2, Engleza foarte bine

**Alte competente:**

octombrie 2004 Atestat de formare specializată în psihiatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie Angers, Franța

februarie 2008 Psihoterapeut cu practică independentă în psihoterapii cognitive și comportamentale – Asociația de Psihoterapii Cognitive și Comportamentale din România

**Specializari si calificari:** 22 de cursuri postuniversitare creditate de Colegiul Medicilor din Romania.

„Abordarea profesională a copiilor cu autism”; „Schizofrenia- dimensiuni etiopatogenetice și terapeutice”; „Copiii, Adolescenții și Consumul de Droguri”; Absolvire nivel avansat de training în Psihoterapie Rațional Emotivă și Comportamentală, Facultatea de Psihologie Cluj Napoca în asociere cu Institutul Albert Ellis New York; „Resuscitarea Cardiorespiratorie Pediatrică, Stabilizare Postresuscitare”; “EEG si EEG computerizat”; “Evolutie si comorbiditati ale ADHD”; “Initiation aux techniques de nouement therapeutiques”; “Musical interaction”; “Patologie developmentala”, “Atasament si rezilienta”, “Autismul de tip Kanner”, “Comportamentul autoagresiv la copilul mic”, Principii de tratament in tulburarile pervazive”; curs SPSS Nivel mediu si avansat, cod RSPSS1, RSPSS2, certificat nr RSPSS108101001, nr RSPSS208101301; “Modalitati de comunicare cu pacientii si apartinatorii in cazul situatiilor medicale extreme (deces, boala incurabila); “Informarea copilului pe etape de varsta despre boala incurabila si despre boala cronica”; “Aspecte legale si etice ale comunicarii unui deces, a unei boli incurabile sau a unei boli cronice”; “Informarea familiei despre deces, o boala incurabila sau despre o boala cronica a pacientului adult”; ”Tulburarea de atasament si ADHD”; “Familia copilului cu ADHD”.

**Participări la manifestări științifice naționale:** 39 de participări cu 44 de lucrari publicate in volumele de rezumate, 18 prezentări poster și 26 prezentări orale din care 17 lucrări ca prim autor.

**Participări la manifestări științifice internaționale:** 7 participări cu 6 prezentări poster publicate in volumele de rezumat.

Din tematica lucrării de doctorat:

A 28-a Întrunire Profesională; Al VI-lea Congres de Neurologie-Psihiatrie a Copilului și Adolescentului și Profesii Asociate cu Participare Internațională, Gura Humorului, „Asociere posibilă a tulburărilor de limbaj cu tulburarea hiperkinetică cu deficit atențional” Dana Herța, **Elena Predescu**, Oana Felea, „Diagnosticul psihologic prin metoda calitativă în ADHD” **Elena Predescu**, Cosmin Molnar, Felicia Iftene

Prima Conferința Natională de Neurologie, Psihiatrie dezvoltarea și Recuperare, Sibiu, prezentare orală “Psihoterapie versus medicație în ADHD” Felicia Iftene, Anca Dobrean, Daniel David, **Elena Predescu**

Simpozion „Aspecte medico-psiho-pedagogice și sociale ale copilului cu ADHD”, prezentare orală „Factori de risc în etiopatogeneza ADHD” **Elena Predescu**

Simpozion “ADHD- Actualități în diagnostic și tratament”, Sighisoara, lucrare orală “Tratamente specifice în ADHD- date de eficacitate” **Elena Predescu**

39th International Danube Symposium for Neurological Science and Continuing Education in conjunction with the 1st International Congress on ADHD from childhood to adult disease, Wurzburg, Germania

Al VIII-lea Congres SNPCAR, A 30-a Conferința națională de Neurologie-Psihiatrie a Copilului –Adolescentului și Profesii Asociate cu participare internațională, Sinaia, prezentare orală “Intervenția sistemică și holistică în terapia ADHD” Felicia Iftene, **Elena Predescu**.

Simpozion cu participare internațională “Copilul cu ADHD-diagnostic și terapie multimodală. Pedagogie curativă în psihiatria copilului”, comunicare orală “Refuzul școlar” **Elena Predescu**

Al Doilea Congres Național de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului , Bistrita, comunicare orală “Deteriorarea lanțului de acțiune în autism și posibilul rol în înțelegerea intenției” **Elena Predescu, Adina Naumenco**

Regional Medical Conference ADHD-Beyond Core Symptoms, Madrid, 2008

Simpozion “ADHD – Preocupare comună pentru medic, psiholog și comunitate”, prezentare orală “Terapia farmacologică ADHD”

Conferințele Medic.ro, Cluj Napoca, prezentare orală “ADHD- Tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție” **Elena Predescu**

Simpozion ADHD Dincolo de simptomele principale, prezentare orală “Mecanisme neurobiologice implicate în etiopatogeneza ADHD” **Elena Predescu**

Conferința “Succesul școlar la intersecția factorilor sociali”, prezentare orală “Succesul școlar și tulburările psihice la copil și adolescent” Lucia Samochis, **Elena Predescu**, Roxana Sipos, Felicia Iftene

Al X-lea Congres SNPCAR, A 32-a Conferința Națională de Neurologie-Psihiatrie a Copilului-Adolescentului și Profesii Asociate cu participare internațională, prezentări orale “Screeningul tulburărilor pervasive de dezvoltare”, “Modificări biologice în autism: cauza sau efect”,

prezentări poster “Instrumente psihometrice folosite pentru evaluarea randamentului școlar la copiii cu diagnostic de tulburare psihică”, “Metode pedagogice diferențiate pe vârste în tulburările pervasive de dezvoltare”, “Explorări paraclinice în tulburările pervazive de dezvoltare (RMN și EEG), “Tulburările pervazive și ADHD – diferențe neurobiologice”.

Simpozion “ADHD the Broad Concept: From Biology to Social Impairment”, Berlin.

**Lucrări publicate în extenso:** 20 de articole, 8 ca prim autor și 12 co-autor, 3 articole indexate ISI.

Din tematica lucrării de doctorat 5 articole, 1 articol prim autor indexat ISI, 3 articole co-autor:

Brain volumes in autism and developmental delay – A MRI study. **Elena Predescu**, Paul Șipoș, Roxana Șipoș, Felicia Iftene, Robert Balazsi. The Official Journal of the International Institute for Advanced Studies of Psychotherapy and Applied Mental Health, ASCR Press, vol X, nr 1, march 2010, pag 25-39, ISSN 1584-7101.

Diagnostic psihologic prin metoda calitativă în ADHD. Felicia Iftene, **Elena Predescu**. Revista Societății de Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți „Neurologie. Psihiatrie. Psihologie. Psihoterapie” vol. 8, nr. 2, Timișoara, 2005: 155. ISSN 145-4237.

The deterioration of Chain of actions in autism and its possible role in understanding intent. Adina Naumenco, **Elena Predescu**. Romanian Review of Child and Adolescent Psychiatry, vol 2, nr 3-4, oct 2008, pag 36-45, ISSN 1843-2999.

Terapia Specifică în tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție. Felicia Iftene, **Elena Predescu**. Revista Societății de Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți „Neurologie. Psihiatrie. Psihologie. Psihoterapie” vol. 8, nr. 4, Timișoara, 2005: 45-49. ISSN 145-4237

Asociere posibilă a tulburărilor de limbaj cu tulburarea hiperkinetică cu deficit atențional” Dana Herța, **Elena Predescu**, Oana Felea. Revista Societății de Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți „Neurologie. Psihiatrie. Psihologie. Psihoterapie” vol. 9, nr. 2, Timișoara, 2006: 145. ISSN 145-4237

### **Capitole, monografii**

**Elena Predescu**, Aura Dîrjan. „Riturile de inițiere la adolescenți” în „Relația părinte-Copil-Educator din Perspectivă Psihiatrică și Psiho-Socială” sub redacția Felicia Iftene, Cluj Napoca, 2003, ISBN: 973-693-015-5:1 33-140.

**Elena Predescu**, Cosmin Molnar, Aura Dîrjan, Ioana Morar „Fobia școlară” în „Relația părinte-Copil-Educator din Perspectivă Psihiatrică și PsihoSocială” sub redacția Felicia Iftene, Cluj Napoca, 2003, ISBN: 973-693-015-5: 307-313.

Felicia Iftene, **Elena Predescu** în “Tratat de psihopatologie a dezvoltării copilului și adolescentului”, coordonator Mircea Tiberiu, Vol. II, Ed. Artpress, Timisoara, ISBN(10)973-7836-94-4; (13)978-973-7836-94-6; (10)973-7836-93-6; (13)978-973-7836-93-9; 616.89-053.2-053.06, pag. 434- 449.

**Elena Predescu**, Felicia Iftene în “Comportamente adictive ale copiilor și adolescenților- Ghid pentru medicul de Familie”- Consilierea și psihoterapia adicțiilor, sub redacția Felicia Iftene, ed. Alma Mater, Cluj Napoca, 2007, ISBN 978-973-7898-95-1, pag 156-162

**Elena Predescu “Autismul – ghid pentru părinți, profesori, medic” ISBN 978-973-7898-96-8, ed. Alma Mater, Cluj Napoca, 2007, 105 pag.**

Lucia Samochis, **Elena Predescu**, Roxana Sipoș, Paul Teodor Haragus, Felicia Iftene “Factori ai succesului școlar în rândul copiilor și adolescenților cu tulburări psihice” în Succesul școlar la

intersecția factorilor sociali sub redacția Roth Maria, Damean Diana, Iovu Mihai-Bogdan, ed. Presa Universitară Clujeană, 2009, ISBN 978-973-610-960-7, pag 181-189.

### **Activitate de cercetare**

Membru proiect CEEX «Corelatii între markeri biologici, particularitati clinice și terapie în depresia copilului și adolescentului », Director de proiect prof. dr. Felicia Iftene, UMF Cluj Napoca.

Membru proiect CEEX «Eficacitatea psihoterapiei versus medicație nonstimulanta în ADHD la copii cu vârsta între 6 și 11 ani; un studiu clinic controlat multicentric», Director de proiect Daniel David, UBB Cluj Napoca.

Membru proiect CEEX «Caracterizarea biochimică și genetică a metabolismului homocisteinei și a statusului redox în autism », Director de proiect Maria Dronca, UMF Cluj Napoca.

Membru proiect CEEX: «Analiza neurocognitivă și dezvoltamentală a anxietății. Aplicații în optimizarea metodelor de diagnostic și psihoterapie», Director de proiect prof. dr. Mircea Miclea UBB Cluj Napoca.

Membru proiect CNMP-PC nr. 91-063/14.09.2007 "Diagnosticul social al performanței școlare prin scala socială a succesului școlar și proiectarea unor metode de intervenție validate prin cercetare", director de proiect prof. dr. Maria Roth UBB Cluj-Napoca.

## **ABSTRACT PhD Thesis**

### **Risk factors involved in the etiology of the pervasive developmental disorders**

**Key words:** Pervasive developmental disorders, etiology, risk factors, environmental factors, neuroimaging, cerebral volumes, early diagnosis, screening instruments.

The thesis are 180 pages and is divided into two parts. The first part contains the theoretical basis of autistic spectrum disorder with reference to the history, epidemiology, etiology (psychological theories, neurobiological and genetic bases), diagnosis (stages, clinical features, psychological evaluation, assessment tools, screening process, differential diagnosis), comorbidities, therapy (counseling and psychotherapy, educational intervention, pharmacological therapy, early intervention concepts) and evolution. Part two includes personal contributions and consists of 3 studies. For all children enrolled in the studies, we required and obtained from caregivers, the consent to use medical data with ensuring privacy and subjects' identity protection. The studies were conducted in conformity with current legislation regarding the conduct of clinical trials in Romania, including the agreement with international ethical standards set out in the Helsinki Declaration of Human Rights, updated. We obtained approval from the Ethics Committee of the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, to conduct the studies.

**Scientific justification of the thesis.** Mental health, especially of child and adolescent, is currently one of the most important health problems worldwide because of the alarming increase in the incidence of mental disorders. Currently, 10-20% of youth in Europe (between 9,5-22%) have mental health problems. One child in five suffers from a developmental, emotional or behavioral problem and one in eight have a mental disorder. An important role in child and adolescent mental disorders is occupied of autism. The term

autism has been replaced in modern classification systems with the term pervasive developmental disorder (PDD) and subsequently with the term autistic spectrum disorders (ASD). All are characterized by impaired communication skills and social interaction and repetitive and stereotyped behaviors. These qualitative disturbances affect profoundly a person and manifest themselves in varying degrees, in all life situations. They may occur in the earliest childhood and will never remit, but through specialized intervention can be significantly improved. Costs of lifelong care for a person with ASD are approximately 3.2 million dollars. Medical costs per year are from 4.1 to 6.2 times higher than for a person without TSA. Autism Society of America believes that studies in the U.S. and the world, shows that it is a national and international health crisis. Scientific records describe different etiological mechanisms of ASD, but these are not exactly determined, and studies results are contradictory and poorly replicated. Although there are clear evidences of the genetic factors involvement, the model of their interaction with the environmental factors has not been established. There were not clearly identified the environmental factors that might be associated with the risk of developing an ASD and their classification according to the trigger, determining, enabling, predisposing or maintenance role is far from being clarified. Another important approach is represented by the neuroimaging studies that have reported structural brain differences between ASD compared with healthy subjects groups, in the total brain, white matter, frontal lobe or limbic system volumes. Structural and functional changes are responsible for the appearance of clinical symptoms, can guide the diagnosis and may be predictors of evolution over time. Early diagnosis of the developmental disorders and in particular of ASD and its implications concern the specialists worldwide. Studies show the need for early detection of the pervasive developmental disorders in order to obtain satisfactory results in therapy. Early intervention is the only one that has been proven effective and can save about 2 million dollars for each person throughout life by the impact on quality of life. There was no specific measurement instrument developed for children with ASD, to guide and support the differential diagnosis or that of comorbidities at early ages. It is necessary to evaluate the existing behavioral scales to determine their validity and reliability as a developmental screening tool and in the evaluation process of ASD. Difficulties associated with poorly understood etiopathogenetic mechanisms, establishing the diagnosis, the complexity of the clinical picture and limited therapeutic options represent research challenges in this field, nationally and internationally.

### **Study no. 1. Pre, peri and postnatal risk factors associated with pervasive developmental disorders**

**Objectives.** We pursued the characterization of a series of environmental factors suspected as being risk factors, with a high probability of involvement in the etiopathogenesis of the autistic spectrum disorders. **Main objective:** to identify possible risk factors associated with the development of ASD (environmental factors, common and individual associated with pre, peri and postnatal periods). **Secondary objectives:** when identifying risk factors, to do the analysis of their discriminative value between ASD group and control group, determine a discrimination optimal threshold value (cut-off point) and compare the discriminative value of two or more risk factors. **Hypothesis.** Risk factors represent a research priority regarding the cause of ASD. It is necessary to establish their exact specification, especially the interaction of environmental and genetics factors in the most vulnerable periods of development such as pregnancy and neonatal period. Small focused studies are necessary to test hypotheses and to create the opportunity for greater replicated studies. As the studies for relatively rare medical conditions, case control studies may be a necessary first line. Some environmental factors, associated in current studies with an increased risk for developing autism spectrum disorders,



have a higher discriminative power. **Method.** We conducted a clinical trial, case control, analytical, observational, retrospective, directed at a well-defined category of patients: children with autistic spectrum disorder. **Participants.** We've put together a group of 54 children diagnosed with ASD and a group of 54 healthy children. **Inclusion criteria** for the study were: boy or girl aged 1 to 13 years (inclusive); ASD diagnosis according to the international diagnostic criteria of DSM IV TR and ICD-10 set after structured clinical interview for infant, child and adolescent disorders (KID-SCID); caregivers agreement to participate in the study, after being explained and understood the purpose of the study and clinical protocol. **Exclusion criteria** were: children with a known medical condition (metabolic, genetic, neurological or major somatic diseases), children aged over 13 years, children with incomplete medical records, adopted children or being in foster care. **Instruments.** For the diagnostic procedure we used the clinical interview for infant, child and adolescent disorders (KID-SCID). For inventorying the risk factors, we used a set of questions about the pre/ peri and postnatal periods that were addressed to the caregivers. These questions were focused on common and individual environmental factors. **Procedure.** For all patients who met the inclusion and exclusion criteria in the study we conducted a psychiatric and somatic evaluation. All participants in the clinical group satisfied the DSM-IV TR and ICD-10 international diagnosis criteria for an ASD. Caregivers were asked to respond as accurate as they could to the set of questions about the pre / peri and postnatal periods of their child. **Data analysis.** The data were entered into an SPSS database. For data analysis we used SPSS statistical package (version 17) and MEDCALC program. We performed statistical processing for the assessment of a existing link between the disease and the risk factor and to quantify the importance of this link. Initially we made a simple descriptive statistic comparison of the data between ASD and the control groups. Subsequently, we divided the analyzed risk factors in two categories: 1.Nonparametric risk factors (measured on categorical scales) and 2.Parametric risk factors (measured on interval scales or reports). The relationship between each category of factors with ASD was tested through specific procedures for the two types of scales. The analysis procedure used to asses the nonparametric factors in relation to the ASD group consist in using the bivariate distribution of the subjects in contingency tables such as risk factor (categories) X disease (control versus ASD). Each distribution was also accompanied by the value of hi square test of association ( $\chi^2$ ) and the analysis of this value statistical significance. Since hi square values do not vary in the same range as the parametric correlation coefficients (between -1 and 1), at  $\chi^2$  values we also added the nonparametric correlation coefficient ( $\phi$ ) calculated as the square root of the ratio between  $\chi^2$  and the sample size (N) on which the analysis was done. Regarding the parametric risk factors, for testing their relationship with the affiliation in one of the two groups included in the analysis, we used the t test with independent samples. To study the discriminative value of a risk factor between ASD and control groups, we used the ROC (Receiver Operating Characteristic) curves analysis described for each of the two variables. **Results.** Between ASD and control groups there was a balanced distribution with regard to gender ( $\chi^2 = 0.52$   $p > 0.05$ ,  $\phi = 0.02$   $p > 0.05$ ); origin environment ( $\chi^2 = 0.20$   $p > 0.05$   $\phi = -0.04$   $p > 0.05$ ); level of parents education ( $\chi^2 = 0.54$   $p > 0.05$ ,  $\phi = 0.07$   $p > 0.05$ ); drugs consumption during pregnancy ( $\chi^2 = 0.98$   $p > 0.05$ ,  $\phi = 0.09$   $p > 0.05$ ); alcohol consumption during pregnancy ( $\chi^2 = 3.08$   $p > 0.05$  respectively  $\phi = 0.16$   $p > 0.05$ ); smoking during pregnancy ( $\chi^2 = 0.21$   $p > 0.05$  respectively  $\phi = -0.04$   $p > 0.05$ ); caesarean section ( $\chi^2 = 0.07$   $p > 0.05$  and  $\phi = -0.02$   $p > 0.05$ ). The familial histories of different psychiatric disorders were not balanced distributed and their association with ASD group was of borderline statistical significance ( $\chi^2 = 3.53$   $p = 0.06$ ,  $\phi = -0.18$ ,  $p = 0.06$ ). We observed a statistically significant relationship between ASD group and the exposure to pollutants during pregnancy (pesticides, volatile solvents, heavy metals)

( $\chi^2 = 6.27$   $p < 0.05$ ,  $\phi = -0.24$   $p < 0.05$ ), with an average size of the statistical effect for this risk factor. From the 42 subjects with hypoxia at birth, 29 belong to the ASD group and only 13 to the control group, suggesting a relationship between two variables. This is confirmed by both value of hi square test ( $\chi^2 = 9.97$   $p < 0.05$ ) and non-parametric correlation coefficient fi ( $\phi = -0.30$   $p < 0.05$ ), both being statistically significant. With regard to the infections in the newborn period, the data showed that there is an association between this factor and ASD ( $\chi^2 = 6.35$   $p < 0.05$  respectively  $\phi = -0.24$   $p < 0.05$ ). We found no statistically significant differences between ASD and control groups in the duration of pregnancy and birth weight ( $t = -0.31$   $p > 0.05$  and  $t = -0.32$   $p > 0.05$ ). In terms of father age, the results showed a significantly higher mean age for ASD group subjects ( $M = 31.00$ ,  $SD = 5.24$ ) than for the control group subjects ( $M = 28.09$ ,  $SD = 4.70$ ),  $t(106) = 3.03$ ,  $p < 0.01$ . The statistical effect size in this context, measured using Cohen's d coefficient is  $d = 0.58$  which means a medium effect. With regard to the maternal age, the results also showed a significantly higher mean age for ASD group subjects ( $M = 28.13$ ,  $SD = 4.77$ ) than the control group subjects ( $M = 25.93$ ,  $SD = 5.10$ ),  $t(106) = 2.31$ ,  $p < 0.05$ . The statistical effect size, also measured using Cohen's d coefficient is  $d = 0.44$  which means a medium effect. Maternal age discriminate significantly better than a random test, the corresponding area under the ROC curve was 0.64 (from the maximum AUC = 1), statistically significant value ( $Z = 2.70$   $p < 0.01$ ). Father's age discriminate significantly better than a random test, the area under the corresponding ROC curve was 0.66, statistically significant value ( $Z = 3.25$   $p < 0.01$ ). The curves of the two variables have similar evolutions, the described areas under ROC curves by the variables maternal and father age showed lack of difference in the discriminative value. The difference between the areas described by the two curves (0.02) was not a statistically significant one ( $Z = 0.48$   $p > 0.05$ ), which means that there are no differences in their ability to discriminate between ASD and the control groups. **Conclusions. 1.** We identified no statistically significant relationships between the factors gender, origin environment, parent's education level, drugs use during pregnancy, alcohol consumption during pregnancy, smoking during pregnancy, caesarean section and ASD group. **2.** Association of family history of mental illness with ASD group is borderline statistical significant ( $\chi^2 = 3.53$   $p = 0.06$ ,  $\phi = -0.18$   $p = 0.06$ ). **3.** The mean father's age in the ASD group is significantly higher compared with that of the control subjects ( $t(106) = 3.03$ ,  $p < 0.01$ ). The mean maternal age in ASD group is significantly higher compared with that of the control subjects ( $t(106) = 2.31$ ,  $p < 0.05$ ). **4.** Maternal age ( $Z = 2.70$   $p < 0.01$ ) and father's age ( $Z = 3.25$   $p < 0.01$ ) discriminate significantly better than a random test. We detected no differences in the ability of the variables mother and father's age to discriminate between ASD and the control groups ( $Z = 0.48$   $p > 0.05$ ). **5.** We observed a statistically significant relationship between ASD group and exposure to pollutants during pregnancy (pesticides, volatile solvents, heavy metals) ( $\chi^2 = 6.27$   $p < 0.05$ ,  $\phi = -0.24$   $p < 0.05$ ), with an average size of the statistical effect for this risk factor. **6.** We found a statistically significant relationship between ASD group and hypoxia at birth factor compared with the control group ( $\chi^2 = 9.97$   $p < 0.05$ ,  $\phi = -0.30$   $p < 0.05$ ). The size of the statistical effect for this risk factor is an average one. This variable discriminate significantly better between the two groups than a random test (area = 0.64, sensitivity of 0.53 and a specificity of 0.75,  $p < 0.05$ ). **7.** Association of neonatal infection, bacterial or viral, which required pharmacotherapy, and ASD group was statistically significant compared with control subjects ( $\chi^2 = 6.35$   $p < 0.05$ , respectively  $\phi = -0.24$   $p < 0.05$ ), but this variable did not discriminate better between the two groups than a random test. **8.** In addition to case control type small studies, a cohort type approach on large samples is required in order to distinguish different genetic and environmental factors that may explain the pathogenesis of ASD and the comorbidities frequently presented. These studies should aim the development of standard

methods to collect and storage the biological samples during pregnancy and neonatal period, clinical monitoring and subjects' exposure to different environmental factors from birth, with concomitant collection of DNA samples. Also, it is important to study the influence of the disorder clinical profile, particularly in ASD subpopulations. These epidemiological studies must be interdisciplinary, made during pregnancy and neonatal period.

### **Study no. 2. Structural cerebral measures correlated to the risk of developing pervasive developmental disorders**

**Main objective:** to measure brain volumes (total brain volume, volume of white matter and the volume of gray matter) on two groups of pathology (ASD and developmental delays) and to identify the possible structural brain differences and similarities that could be considered markers for the differential diagnosis between the two disorders. **Secondary objective:** to identify the relationship between the scores obtained at CBCL 1.5-5 years subscales and the measured brain volumes values. **Hypothesis.** ASD and the developmental delays are important pathologies of the toddlers and preschool children, characterized by a pattern of development that does not overlap on the normal one for the chronological age. Although the clinical features similarities suggest common ethological mechanisms up to a certain point in development, the biological support, including that related to brain structures is different. Identifying characteristic imaging markers of each disorder would bring the necessary laboratory support for the differential diagnosis. The clinical assessment of the emotional and behavioral problems, frequently described in both disorders (ASD and developmental delays), is not yet matched by laboratory investigations (including brain imaging) to assist in establishing the diagnosis. **Participants.** We've put together two groups of 15 children with a diagnosis of ASD, and 10 children with a diagnosis of developmental delay (retardation in expressive language acquisition). **Inclusion criteria** for the study were: boy or girl aged 2 to 8 years (inclusive), diagnosis of ASD and developmental delay (retardation in expressive language acquisition) according to the DSM IV TR and ICD-10 international criteria set by the structured clinical interview for infant, child and adolescent disorders (KID-SCID); children without a genetic, metabolic, neurological known disorder (medical history, somatic examination, laboratory investigations); caregivers agreement to participate in the study, after being explained and understood the purpose of the study and clinical protocol. **Exclusion criteria** were: children with sensory deficits (hearing, sight), major somatic disorders, neurological disorders (including epilepsy), children with metal implants. **Procedure.** Medical data (including MRI examination results) were collected from patients' observation files of and their medical documents. To confirm the diagnosis and establish the eligibility for enrollment in the study we carried out the psychiatric, psychological, somatic and neurological assessment. For exclusion of major medical conditions the children have been consulted by a pediatric specialist and a neurologist. For all enrolled children in the study, parents completed the CBCL 1.5-5 years scale. The scale was applied after we obtain the accord for copyright. The groups were homogeneous in terms of gender, age, level of cognitive development, origin environment and socio-economic conditions. **Image processing.** Image processing procedure was applied with the subjects' identity protection. The high resolution Ax 3D FSPGR images for each subject were manually aligned by an expert operator (to whom we concealed the identity of the subjects) by setting the origin in the Anterior Commissure and reorienting. The segmentation in grey matter (GM), white matter (WM) and cerebral spinal fluid (CSF), was done using VBM 5.1 (Voxel Based Morphometry) "optimized VBM" procedure toolbox under SPM5 (Statistical Parametrical Mapping <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm5.html>) in Matlab 7.8.0 (R2009a) Math Works Inc. on a 3GHz Intel Core 2 Duo 4GB RAM Linux desktop workstation. The origin was

extracted from image headers which we previously aligned. The resulting segmented images were generated in normalized space and modulated to compensate the effects of spatial normalization. The images were corrected to remove scalp and skull artifacts. No tissue priors were used because ICBM tissue priors' templates match the distribution for 25 years old adult and would introduce bias in our measurements of children brains. We used iterative HMRF to compute the Maximum a posteriori (MAP) and a default 25mm warp frequency cutoff threshold. The values for each segmented tissue type GM, WM, CSF and total cerebral volume (TBV) were extracted using VBM 5.1 Read raw-volumes tool. **Data analysis.** Analyses were conducted using the SPSS statistical package (version 16). Due to the small sample size, all analyses were conducted using non-parametric tests. The Mann-Whitney U-test was used to compare the ASD and DD groups on demographic measures, measured brain volumes values and CBCL 1.5-5 scale scores. Spearman's rho correlation coefficients were used to examine the relationship between brain volumes and CBCL 1.5-5 scores. A two-tailed statistical significance level was set at  $p < 0.05$  for all analyses. **Results.** Statistical comparison showed no significant differences between the two groups in terms of age ( $t=1.73$ ,  $df=23$ ,  $p=0.1$ ), weight ( $t=1.5$ ,  $df=23$ ,  $p=0.15$ ), SES (Mann-Whitney  $U = 59.5$ ,  $n_1 = 15$ ,  $n_2 = 10$ ,  $p < 0.34$  two-tailed), parents education (Mann-Whitney  $U = 53$ ,  $n_1 = 15$ ,  $n_2 = 10$ ,  $p = 0.19$  two-tailed) and environment ( $\kappa^2=0.02$ ,  $df=1$ ,  $p=0.97$ ). Median values of total brain volumes (TBV) in ASD and DD groups were 1458.39 and 1369.65; the distributions in the two groups did not differ significantly (Mann-Whitney  $U = 53$ ,  $n_1 = 15$ ,  $n_2 = 10$ ,  $p = 0.22$  two-tailed). The same statistics for grey matter volumes (GM) were 842.32 for ASD group and 788.04 for the DD group (Mann-Whitney  $U = 55$ ,  $n_1 = 15$ ,  $n_2 = 10$ ,  $p = 0.27$  two-tailed). At last, median values of white matter volumes (WM) in ASD and DD groups were 349.13 and 294.53; the distributions in the two groups did not differ significantly (Mann-Whitney  $U = 45$ ,  $n_1 = 15$ ,  $n_2 = 10$ ,  $p = 0.09$  two-tailed). For both groups we observed a significant correlation between age and GM and WM measured volumes (for GM volumes Spearman's  $\rho=0.421$ ,  $df=23$ ,  $p < 0.05$  and for WM volumes Spearman's  $\rho=0.577$ ,  $df=23$ ,  $p < 0.01$ ). For the ASD group the highest value of Spearman correlation coefficient was found between CBCL-subscale Opposition Defiant Problems and cerebral volumetric measures. The only correlation which reach significance was that between WM volumes and this subscale ( $r=-0.62$   $p=0.014$ ). The correlation between TBV and the CBCL-subscale Opposition Defiant Problems ( $r=-0.46$ ,  $p=0.08$ ), and GM volumes and this subscale ( $r=0.55$ ,  $p=0.06$ ) was only marginally significant. For the DD group the highest values of Spearman correlation coefficient were found between the CBCL- subscales Attention deficit/ Hyperactivity Problems and Opposition Defiant Problems and volumetric measures. The correlation between CBCL- ADHD subscale and total brain volume value was significant with  $r = 0.63$  ( $0.05$ ). There were determined two correlations with marginally high significance between CBCL underscore - ADHD and volumes of white substance ( $r = 0.55$ ,  $p = 0.1$ ) and underscore CBCL - ADHD subscale and gray matter measured volumes ( $r = 0.55$ ,  $p = 0.1$ ). **Conclusions. 1.** Median value for the total brain volume was 1458.39  $cm^3$  in ASD group, respectively 1369.65  $cm^3$  in the developmental delay group. Distribution in the two groups did not differ significantly (Mann-Whitney  $U = 53$ ,  $n_1 = 15$ ,  $n_2 = 10$ ,  $p = 0.22$  two-tailed). **2.** The median value for the gray matter volume was 842.32  $cm^3$  in ASD group, respectively 788.04  $cm^3$  in the developmental delay group lot. Distribution in the two groups was not statistically significant (Mann-Whitney  $U = 55$ ,  $n_1 = 15$ ,  $n_2 = 10$ ,  $p = 0.27$  two-tailed). **3.** The median value for the white matter volume of was 349.13  $cm^3$  in ASD group, respectively 294.53  $cm^3$  in the developmental delay group. Distribution in the two groups was not statistically significant (Mann-Whitney  $U = 45$ ,  $n_1 = 15$ ,  $n_2 = 10$ ,  $p = 0.09$  two-tailed). **4.** We didn't identify statistically significant differences between the two groups regarding measured brain volumes

values, but we noticed a higher average of the measured brain volumes values in ASD group, including the white matter volume. **5.** For both groups we observed a statistically significant correlation between the value of gray matter and white matter volumes and age (for ASD group between the volumes of gray matter and age we obtained Spearman's  $\rho = 0.583$ ,  $df = 13$ ,  $p < 0.01$ , and between white matter volumes and age, Spearman's  $\rho = 0.695$ ,  $df = 13$ ,  $p < 0.05$ ). **6.** We observed correlations between brain volumes and scores obtained at CBCL - ADHD and opposition-defiant disorder subscales in both groups. This may suggest specific structural changes in brain when associating hiperkinesia symptoms type or other behavioral problems to the clinical features of the two studied disorders. **7.** In the TSA group we observed statistically significant correlations between CBCL- opposition-defiance disorder subscale and the measured brain volumes. A correlation with high statistical significance was found between the white matter volume and this subscale ( $r = -0.62$ ,  $p = 0.014$ ). This result overlaps with the literature suggestions that in children with ASD, the existence of abnormal patterns of brain developmental route in the first years of life, especially at the white matter level. It is possible that these structural changes are different depending on the clinical heterogeneity of the disorder and the presence of emotional and behavioral associated symptoms. To confirm them, however, it is necessary the completion of brain mapping in children, on age stages, and the development of standardized brain atlases that can provide accurate comparisons. **8.** For the developmental delays group we observed correlations between measured brain volumes values and scores obtained at CBCL- ADHD and opposition-defiance disorder subscales. A correlation with high statistical significance was between CBCL- ADHD subscale and the total brain volume value ( $r = 0.63$ ,  $p \leq 0.05$ ). In this group there were seen only positive correlations. This result may indicate a relationship between total brain volume and developmental delays associated with hyperkinesia. **Study limits.** Study limits are the groups with a relatively small number of subjects and the fact that we didn't compared regions of interest (ROI) for ASD, as the cerebellum or limbic system structures. Therefore the results must be considered preliminary and require replication in large groups with regions of interest measurement. It would be useful to compare the results with functional imaging data and, preferably, longitudinally.

### **Study no. 3. CBCL 1.5-5 years scale efficiency in detecting the risk of developing pervasive developmental disorders and its usefulness as a screening tool**

**Main objective:** to assess the effectiveness and utility of the CBCL 1.5-5 years scale in ASD screening and the ability of the DSM oriented subscales to discriminate the children ASD group from the other children groups studied (ADHD, retardation in the acquisition of expressive and receptive language, healthy children). This study is intended as a warning to the necessity of conducting screening processes of ASD because of the mental disorders and particularly the pervasive developmental disorders, increased incidence. **Secondary objectives:** to identify CBCL 1.5-5 oriented DSM subscales which distinguishes the group of children with ASD from the groups of children with other psychiatric pathology and the clinically healthy children group, when using all subscales as predictors in one analysis, identify the CBCL 1.5-5 years – pervasive developmental disorders scale items which distinguishes ASD group of other groups considered for the study. **Hypothesis.** For ASD, differential diagnosis and comorbidities diagnosis in toddlers and preschool children is difficult and requires an experienced clinician and accurate assessment procedures, scientifically validated. Since the assessment of a child with ASD by a team of specialists require significant time and material resources, a multilevel model of diagnosis would be ideal. The first level, using standardized screening instruments should identify children at

risk. At the second level they may be subject to special assessments from which to establish diagnosis. It is necessary to apply a screening questionnaire for all developmental disorders among all pediatric populations during the routine consultations conducted by the generalist physicians. Screening tools must report the symptoms of ASD, but also to differentiate other types of problems. **Participants.** Data were collected from 233 children aged 1,5-5 years divided into 4 groups: 1 group of children with pervasive developmental disorder (ASD), 1 group of children with attention deficit disorder and / or hyperkinesia (ADHD), 1 group of children with retardation in the acquisition of expressive and receptive language, 1 group of healthy control subjects. We selected the children diagnosed with mental disorder according to DSM IV and ICD 10 international criteria. **Inclusion criteria** for the study were: boy or girl aged 1.5 to 5 years (inclusive); with diagnosis of ASD, ADHD or retardation in the acquisition of expressive and receptive language according to the DSM IV TR and ICD-10 international criteria, set by the structured clinical interview for infant, child and adolescent disorders (KID-SCID); caregivers agreement to participate in the study after being explained and understood the purpose of the study and the clinical protocol. **Exclusion criteria** were: children over 6 years, children adopted or in foster care, children with a known major somatic disease. **Instruments.** The Child Behavior Checklist 1.5-5 (CBCL 1.5-5 years) is an instrument that assesses a wide range of emotional and behavioral symptoms in children between 1.5-5 years. **Procedure.** Screening test CBCL 1.5-5 years was applied to the children caregivers. One of the caregivers was asked to respond as accurate as he could to the 100 items of the scale, for his child. Most of the caregivers were represented by mothers. The questionnaire was analyzed according to the instructions specified by the author in the user manual. Scale application was conditioned by obtaining the copyright agreement from the authors. **Data analysis.** Statistical software used for data analysis was SPSS17 program. We used the analysis of variance (ANOVA) and Scheffe posthoc test to test the performance differences in the five subscales between the four groups of subjects included in the study. To investigate the discriminative value of the five CBCL 1.5-5 subscales, the procedure we used is as follows. We used the ASD group in opposition to each of the other three conditions (control, ADHD, retardation in the acquisition of expressive and receptive language), acquiring a binary variable (ASD = 1, the other group = 0). For each such variable we conducted the analysis in three steps. Thus, in step 1, we pursued issues related with the descriptive discriminative value of each subscale (AUC, sensitivity, specificity) and also inferential issues by testing the discriminative performance of the subscales reported to the performance of a random test. In step two, we compared the discriminative performance of the CBCL1.5-5 subscales taken two by two, through areas under ROC curves comparison described by each scale. In this way we sought if there are any significant discriminative performance differences between the 5 subscales. To this type of analysis we attached for each particular situation, the comparison chart of ROC curves to provide an intuitive image of the differences in discriminative performance. In the third step we followed through the multiple logistic regression, the predictive value of each CBCL1.5-5 subscale for the diagnostic categories, under statistical control of the other scales. All five DSM-oriented subscales of CBCL 1.5-5 years were used as predictors in 3 separate tests, each comparing ASD group with every other group (ADHD, retardation in the acquisition of expressive and receptive language, control group with healthy children). **Results.** Comparative performance analysis of DSM-oriented CBCL 1.5-5 years subscales between the groups taken in the study: In terms of affectivity subscale, analysis of variance showed a value  $F(3, 229) = 19.50$  significant at a threshold  $p < 0.01$ . Scheffe posthoc test showed that significant differences occurs between groups ADHD-control ( $p < 0.01$ ) and control-retardation in the acquisition of expressive and receptive language ( $p < 0.01$ ). With regard to the anxiety subscale, ANOVA

revealed a value  $F(3, 229) = 18.64$  significant at a threshold  $p < 0.01$  and Scheffe posthoc test showed that significant differences are evident between the control group ( $M = 3.57$   $SD = 2.49$ ) and each of the other ADHD ( $M = 6.46$   $SD = 3.84$ ), ASD ( $M = 6.64$   $SD = 3.20$ ) and retardation in language acquisition groups ( $M = 7.94$   $SD = 4.07$ ). All differences are significant at a threshold  $p < 0.01$ , and indicates a lower level of disturbance for the control group. The same procedure was used for the pervasive developmental disorder subscale. ANOVA showed in this case a value  $F(3, 229) = 86.04$  significant at a threshold  $p < 0.01$  and Scheffe posthoc test showed that, except the couple retardation in acquisition of language-ASD, there were recorded significant differences between all pairs of groups included in the study at a threshold  $p < 0.01$ . For ADHD subscale, analysis of variance has a value  $F(3, 229) = 24.41$  significant at a threshold  $p < 0.01$ . Scheffe test identified significant differences between the control group ( $M = 4.80$   $SD = 2.08$ ) and each of the other three groups included in the research at a threshold of significance  $p < 0.01$ , all differences indicating a lower level of the disorder for control group. The same situation was identified by Scheffe test for the opposition-defiant disorder subscale, where the value  $F(3, 229) = 29.76$  is significant at  $p < 0.01$ , and the differences are also evident between the control group ( $M = 2.67$   $SD = 2.14$ ) and each of the three pathology groups ( $p < 0.05$ ).

**Analysis of discriminative value of CBCL 1.5-5 years subscales. ASD vs. control.** AUC areas corresponding to CBCL 1.5-5 subscales range from 0.776 (affective disorder) and 0.969 (pervasive developmental disorder), all showing a significantly better discriminative performance than a random test (with areas under ROC curves significantly higher than 0.50 at a threshold  $p < 0.01$ ). Regarding the accuracy of each subscale (sensitivity and specificity), it reaches the highest level for pervasive developmental disorders subscale ( $SE = 96.12$ ,  $Sp = 88.57$ ). In terms of scores control of the other scales, the only significant predictors remain the scales of pervasive developmental disorder ( $B = 0.90$   $p < 0.01$ ) and anxiety disorders ( $B = -0.46$   $p < 0.05$ ). The corresponding OR value for pervasive developmental disorder subscale indicated that at a one unit increase the likelihood of belonging to the category ASD (versus control) increases by a factor equal to 2.47, this proving a better predictive value than the anxiety level ( $OR = 0.62$ ).

**ASD vs. ADHD.** The areas corresponding to AUC of CBCL 1.5-5 subscales range from 0.491 (opposition-defiant disorder) and 0.874 (pervasive developmental disorder). They showed a significantly better discriminative performance than a random test (with areas significantly higher than 0.50 at a threshold  $p < 0.01$ ) for the affective disorders and pervasive developmental disorder subscales. Regarding the accuracy of each scale (sensitivity and specificity), it reaches the highest level for pervasive developmental disorder subscale ( $SE = 84.47$ ,  $Sp = 84.62$ ), while for affective disorders subscale these values are lower ( $SE = 84.46$   $Sp = 46.15$ ). The pervasive developmental disorder subscale discriminate significantly better than affective disorder subscale with a significant difference in AUC of 0.205 to a threshold  $p < 0.01$ . With the control of the other scales, the only significant predictors are pervasive developmental disorder subscale ( $B = 0.67$   $p < 0.01$ ) and anxiety disorders subscale ( $B = -0.65$   $p < 0.01$ ). OR value corresponding to pervasive developmental disorder subscale indicated that an increase of one unit in that subscale increases the likelihood of belonging to the ASD category (versus ADHD) by a factor equal to 1.97, showing a higher predictive value compared with the level of anxiety ( $OR = 0.52$ ).

**TSA vs. retardation in language acquisition.** The only subscale that discriminate significantly between the two categories is the pervasive developmental disorder subscale with an area  $AUC = 0.735$  significantly higher than a random test area ( $AUC = 0.50$ ). Also, the subscale has at the optimal threshold value ( $> 11$ ), a sensitivity of 67.96, respectively a specificity of 67.65. In terms of the other scales scores control, the only significant predictors were the pervasive developmental disorder subscale ( $B = 0.35$   $p < 0.01$ ) and level of anxiety ( $B = -0.27$   $p < 0.01$ ). OR value corresponding

to the pervasive developmental disorder subscale indicates that an increase of one unit in that subscale increases the likelihood of belonging to the ASD category (versus retardation in language acquisition) by a factor equal to 1.42. **Conclusions.** **1.** CBCL 1.5-5 years affective disorders subscale reported an increased level of these problems in ADHD group and retardation in the acquisition of expressive and receptive language group compared with the control group. Children with such a diagnosis associate frequently emotional problems in the process, which, if are not properly identified and treated, worsens significantly the core clinical features and lower the child and family quality of life. **2.** The anxiety disorders subscale has identified the presence of such symptoms in all diagnoses categories considered in the study compared with the control group. Generally, ASD and ADHD associate anxiety type symptoms. Those are targets for the symptomatic intervention because their reduction facilitate compliance to intervention techniques and also improves quality of life. **3.** Results indicate that scores obtained at pervasive developmental disorder subscale differentiate significantly the children from ASD group of children from ADHD and control groups, but there are no significant performance differences for this scale between the ASD group and the retardation in expressive and receptive language group. This is explained by the similarities in the clinical features at early age between the two groups of pathology, one of the three nuclear symptoms in ASD being the delay in acquisition of language. **4.** ADHD and opposition-defiant disorder subscales differentiate significantly the control group from each of the other groups considered in the study. Such disturbances may occur in each of the pathology groups considered for the study, and the results confirm the effectiveness of these scales in their detection. **5.** Between the ASD and control groups, we obtained a significantly better discriminative performance than a random test for the pervasive developmental disorder subscale (AUC=0.969, sensitivity 96.12 and specificity 88.57). Comparative analysis of the discriminative value of all subscales showed a significantly better performance than each of the other four subscales. Also, the analyzed subscale has a significant predictive value ( $B = 0.90$ ,  $p \leq 0.01$ ,  $OR = 2.47$ ), high scores at that subscale identify almost all children from ASD group compared with the control group, with a sensitivity of 90.4% -98.9 %. Moreover, low scores at that subscale identify most of the children from the control group, with a specificity of 78.7% to 94.9%. **6.** The results obtained between the ASD and ADHD groups show a significantly better discriminative performance than a random test for the pervasive developmental disorder and affective disorders subscales (AUC 0.874, respectively 0.669). Pervasive developmental disorder subscale having a higher sensitivity and specificity ( $Se = 84.47$ ,  $Sp = 84.62$ ) differentiates better the two groups than the affective disorders subscale ( $SE = 84.46$ ,  $Sp = 46.15$ ), a fact confirmed also by the differences in AUC matrix corresponding to all subscales (dif. AUC = 0.205,  $p \leq 0.01$ ). Pervasive developmental disorder subscale is also a significant predictor for belonging to the ASD category (versus ADHD) ( $B = 0.67$ ,  $p \leq 0.01$ ,  $OR = 1.97$ ). This result suggests subscale efficacy in differentiating the two groups of pathology and the possibility of using it to guide the differential diagnosis. **7.** Between the ASD group and the children with retardation in acquiring the expressive and receptive language group, pervasive developmental disorder subscale is the only one that discriminate significantly between these categories (AUC = 0.735,  $SE = 67.96$ ,  $Sp = 67.65$ ). It also represents a significant predictor ( $B=0.35$ ,  $p \leq 0.01$ ) for belonging to the ASD group (versus retardation in acquiring the expressive and receptive language) at an  $OR = 1.42$ . **8.** Between the categories ADHD versus ASD, the items with a significantly better discriminative performance than a random test (Z significant at  $p \leq 0.01$ ) were items 4, 76, 23, 98, 70, 25, 80. Between the categories ASD versus retardation in acquiring the expressive and receptive language, the items with a significantly better discriminative performance than a random test (Z significant at  $p \leq 0.01$ ) were items 4, 23, 80.



They overlap in part on the symptoms described as early signs of ASD. **9.** The results obtained at the five DSM-oriented subscales for the four study groups confirm the scale effectiveness as a screening tool for the various emotional and behavioral problems associated with ASD, ADHD or retardation in language acquisition diagnosis. **10.** The results of this study support the use of CBCL 1.5-5 years scale as a first-line screening tool in clinical or epidemiological studies and as a screening tool for the primary health level, including for ASD. **11.** It is the first study in the country and among the few internationally, that tested the discriminative ability of the CBCL 1.5-5 years subscales. Also, the obtained data can be considered significant because this is the first study in our country that tests the usefulness of applying a screening tool for behavioral and emotional problems in the pediatric population. Although the screening tests are not sufficient for a diagnosis, they may indicate a possible diagnosis and help to guide the children with symptoms at-risk towards a specialized service. **Study limits.** The study was conducted on relatively small groups of subjects and need replication in larger groups of patients and comparing with other groups of pathology. The questionnaire was completed by the caregivers that were asked to answer the questions with regard to the last 2 months and the reporting accuracy could be reduced, leading to data errors. Because the ASD assessment tools considered "gold standard" (ADI-R, ADOS) are not yet validated in our country, we couldn't compare the results obtained at CBCL 1.5-5 years with them. Clinical diagnosis of the disorders was established by a clinician using DSM IV-TR and ICD 10 criteria. Future studies are needed in order to demonstrate the compatibility of CBCL 1.5 -5 years with these instruments.

## CURRICULUM VITAE

### PREDESCU ELENA

**Date and place of birth:** 27<sup>th</sup> October 1976, Drăgășani, Romania

**Nationality:** Romanian

#### **Education:**

1995-2001 University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Faculty of Medicine, MD (diploma seria T nr 0026269)

2001-2003 Masters degree in “Psychological Counseling Master”, Faculty of Psychology, „Babeș-Bolyai” University, Cluj-Napoca, Romania (seria C nr 0003387)

2005-2007 Masters degree in “Rehabilitation and treatment in Child Psychiatry”, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca (seria F nr 0041706)

10.2006 Specialty examination in Child Psychiatry, final grade 9.71/10, by the Order of the Public Health Minister no. 1760 of 2006

10.2006-PhD student “Risk Factors involved in the ethiopathogeny of autism” at the University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, Romania, coordinating professor Prof. Dr. Felicia Iftene

#### **Work experience**

January 2002 – October 2006 – Cluj-Napoca Pediatric Hospital – Resident / Intern – specializing in Child Psychiatry. Training internships completed during residency: Child Psychiatry, Medical Psychology, Pediatrics, Adult Psychiatry, Adult Neurology, Child Neurology, Endocrinology, and Neurosurgery.

May – November 2003/2004 – Internship in the Department of Adult Psychiatry, University of Medicine Angers, France, and Certificate of specialized training in psychiatry

October 2006 to present – Assistant Professor, Department of Child Psychiatry, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca, Romania

February 2007 to present – MD Child Psychiatry, Emergency Hospital for Children, Department of Pediatric Psychiatry, Cluj Napoca

February 2008 to present – Psychotherapist in Rational Emotive Behavior Psychotherapy, International Institute for the Advanced Studies of Psychotherapy and Applied Mental Health, “Babes-Bolyai” University of Cluj-Napoca, Romania

### **Current job and title**

Assistant Professor, Department of Child Psychiatry, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca, Romania

MD Pediatric Psychiatry, Emergency Hospital for Children, Department of Pediatric Psychiatry, Cluj Napoca

Member of the Romanian Association of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, Romanian Society of Child and Adolescent Psychiatry, affiliated to IACAPAP, ESCAP.

Member of the organizing board The national conference *Child – Parent – Tutor Relationship from a psychiatric and a psycho-social perspective*, The 3<sup>rd</sup> National Conference of Child and Adolescent Mental Health “The relation between Community and Mental Health”, Cluj-Napoca.

### **Languages**

French – fluent (spoken and written), DELF B2, English – fluent (spoken and written).

**Postgraduate courses and qualifications:** I graduated between 2002-2010 22 courses credited by the Romanian College of Physician.

“A professional approach on autistic children”, „Schizophrenia – an ethiopathological and therapeutically approach”, “Children, Adolescents and the use of drugs”, Advanced level Certificate in Rational Emotive Behavior Psychotherapy, Faculty of Psychology, Cluj-Napoca, Romania in association with Albert Ellis Institute of New York, “Child Cardiopulmonary Resuscitation (CPR), post-resuscitation care”, “EEG and computerized EEG”, “Evolution and co morbidities in ADHD”, “Initiation aux techniques de mouvement therapeutiques”, “Musical interaction”, “Developmental pathology”, “ Attachment and resilience”, “Kanner autism”, “Aggressive behavior in small children”, “ Principle of treatment in pervasive developmental disorders“, SPSS Course - medium and advanced level, cod RSPSS1, RSPSS2, certificate no RSPSS108101001, no RSPSS208101301, IT training.ro, Training Center IT ROMSYM, “How to communicate with the patients and their families in extreme medical situations (death, incurable illness), “ Informing the child (according to his age) about his incurable disease or chronic illness”, “Ethical and legal aspects regarding the communication of a death, incurable disease and chronic illness”, “ Informing the family about the death, incurable disease or chronic illness of an adult patient”, ”Attachment disorder and ADHD”, “The family of the child with ADHD”.

**National scientific meetings:** 39 participation with 44 papers published in the abstracts volumes, 18 oral presentations and 26 poster presentations from which 17 papers as first author.

**International scientific events:** 7 participations with 6 poster presentations published in the abstracts volumes.

Theme of doctoral thesis:

The 28<sup>th</sup> Professional Reunion, the 6<sup>th</sup> National Congress on Child and Adolescent Neurology and Psychiatry and Allied Professions (with international participation), Gura Humorului, “Possible association between language disorders and attention-deficit hyperactivity disorder” Dana Herța, Elena Predescu, Oana Felea, “Qualitative method in the diagnosis of ADHD” Elena Predescu, Cosmin Molnar, Felicia Iftene.

The First National Conference of Neurology, Developmental Psychiatry and Recovery, Sibiu, “Psychotherapy versus medication in ADHD” Felicia Iftene, Anca Dobrean, Daniel David, Elena Predescu, “Self injury behavior and suicide in children and adolescents” Elena Predescu, Dana Herta, Felicia Iftene.

Seminar “Medical, psychological, educational and social perspectives in children with ADHD” “Risk Factors involved in the etiopathogeny of ADHD”, Elena Predescu.

Symposia “ADHD- News in diagnosis and treatment”, Sighisoara, “Specific treatments in ADHD- Efficacy data” Elena Predescu.

39th International Danube Symposium for Neurological Science and Continuing Education in conjunction with the 1st International Congress on ADHD from childhood to adult disease, Wurzburg, Germania

The 8<sup>th</sup> SNPCAR Congress, The 30<sup>th</sup> National Conference of Child and Adolescent Neuropsychiatry and Allied Professions with international participation, Sinaia, “Systemic and holistic intervention in ADHD therapy” Felicia Iftene, Elena Predescu;

Symposia with international participation -“Child with ADHD- diagnosis and multimodal therapy. Curative pedagogy in child psychiatry”, “School refusal” Elena Predescu.

The 2<sup>nd</sup> National Congress of Child and Adolescent Psychiatry, Bistrita, “Deterioration of the action chain in autism and the possible role in understanding intention” Elena Predescu, Adina Naumenco.

Regional Medical Conference ADHD-Beyond Core Symptoms, Madrid

Congress of the Romanian Society of Physiological Sciences, abstract vol 18, nr 2 (58), June, 2008, ISSN 1223-2076 “Evaluation of glutathione peroxidase and malondialdehyde in autistic children”, Elena Cristina Craciun, Maria Dronca, Sergiu Pasca, R Rusu, Elena Predescu

Symposia “ADHD – Common preoccupation for the physician, psychologist and community”, “ADHD pharmacological therapy” Elena Predescu.

Medic.ro Conferences, Cluj Napoca, “ADHD- Attention deficit and/or hyperactivity disorder ” Elena Predescu.

Symposia “ADHD beyond core symptoms“, “Neurobiological mechanisms involved in ADHD etiopathogeny” Elena Predescu.

The Conference “School success at the intersection of the social factors”, “School performance and psychiatric disorders in child and adolescent” Lucia samochis, Elena Predescu, Roxana Sipos, Felicia Iftene

The 10<sup>th</sup> SNPCAR Congress, The 32<sup>nd</sup> National Conference of Child and Adolescent Neuropsychiatry and Allied Professions with international participation, “Pervasive development disorders screening”, “Biological modifications in autism: cause or effect”, Posters: “Psychometric tools used in school performance evaluation of the children with psychiatric diagnosis”, “Pedagogic methods age

differentiated in pervasive development disorders”, “Paraclinical evaluation in pervasive development disorders (MRI and EEG), “Pervasive developmental disorders and ADHD– neurobiological differences”.

Symposia “ADHD the Broad Concept: From Biology to Social Impairment”, Berlin, Germany.

Conference “Evidence Based Assessment and Intervention in Autism and Comorbid Disorders”, Cluj-Napoca, Attended the Workshop “Clinical diagnosis and management of autism” by Prof. Dr. Anthony Bailey, Oxford University. Attended the Workshop “Interventions and clinical services for people with autism and their families” by Prof. Dr. Ann Le Couteur and Dr. Kerstin Wittmeyer, Newcastle University.

**Original Articles:** 20 articles, 8 as first author and 12 co-author, 3 articles ISI indexed.

With the topic of PhD thesis: 5 articles, 1 article indexed ISI articles as first author, 3 articles co-author.

Brain volumes in autism and developmental delay – A MRI study. **Elena Predescu**, Paul Şipoş, Roxana Şipoş, Felicia Iftene, Robert Balazsi. The Official Journal of the International Institute for Advanced Studies of Psychotherapy and Applied Mental Health, ASCR Press, vol X, nr 1, march 2010, pag 25-39, ISSN 1584-7101.

The deterioration in chain of actions in autism and its possible role in understanding intent. Adina Naumenco, **Elena Predescu**. Romanian Review of Child and Adolescent Psychiatry, vol 2, nr 3-4, Oct 2008, p 36-45, ISSN 1843-2999

Qualitative method in the diagnosis of ADHD. Felicia Iftene, **Elena Predescu**. The Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry Association “Neurology, Psychiatry, Psychology, Psychotherapy” vol. 8, no. 2, Timișoara, Romania 2005: 155. ISSN 145-4237

Specific Therapy in attention deficit hyperactivity disorder. Felicia Iftene, **Elena Predescu**. The Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry Association “Neurology, Psychiatry, Psychology, Psychotherapy” vol. 8, no. 4, Timișoara, Romania 2005: 45-49. ISSN 145-4237

Possible Association between language disorders and attention-deficit hyperactivity disorder. Dana Herța, **Elena Predescu**, Oana Felea. The Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry Association “Neurology, Psychiatry, Psychology, Psychotherapy” vol. 8, no. 2, Timișoara, Romania 2005: 145. ISSN 145-4237

#### **Other scientific contributions**

Elena Predescu, Aura Dîrjan. The chapter “Initiation Rites among Adolescents” in *Child – Parent – Tutor Relationship from a psychiatric and a psycho-social perspective*, edited by Felicia Iftene, Cluj Napoca, Romania 2003, ISBN: 973-693-015-5:1 33-140.

Elena Predescu, Cosmin Molnar, Aura Dîrjan, Ioana Morar. The chapter “School phobia” in *Child – Parent – Tutor Relationship from a psychiatric and a psycho-social perspective*, edited by Felicia Iftene, Cluj Napoca, Romania 2003, ISBN: 973-693-015-5: 307-313.

Elena Predescu, Daniel David. The chapter “The Role of cognitive factors in depression”, volume *The Third National Conference of Child and Adolescent Mental Health “The relation between Community and Mental Health”, (with international participation) Cluj-Napoca, Romania*, coordinated by Felicia Iftene, published by Alma Mater, Cluj Napoca, Romania 2006:48-55. ISBN-13 978-973-7898-32-6, 300 pages.

Felicia Iftene, Elena Predescu in “Handbook of Child and Adolescent Developmental Psychopathology”, coordinated by Mircea Tiberiu, Vol. II, published by Artpress, Timisoara, Romania ISBN(10)973-7836-94-4; (13)978-973-7836-94-6; (10)973-7836-93-6; (13)978-973-7836-93-9; 616.89-053.2-053.06, p. 434- 449.

Elena Predescu, Felicia Iftene in “Addictive behaviors in children and adolescents – Guide for the general practitioner physician”- Addictions counseling and psychotherapy, Felicia Iftene editor, Alma Mater, Cluj Napoca, 2007, ISBN 978-973-7898-95-1, p 156-162

Elena Predescu “Autism – guide for the parents, teachers and physicians” ISBN 978-973-7898-96-8, Alma Mater, Cluj Napoca, 2007, p 105

Lucia Samochis, Elena Predescu, Roxana Sipos, Paul Teodor Haragus, Felicia Iftene The chapter “School performance factors in children and adolescents with psychiatric disorders” in School success at the intersection of the social factors. Roth Maria editor, Damean Diana, Iovu Mihai-Bogdan, Presa Universitara Clujeana, 2009, ISBN 978-973-610-960-7, p 181-189

### **Research activity:**

Member of the research team in Excellency Research Program, Project « Correlations between biological markers, clinical features and therapy in child and adolescent depression», project director prof. dr. Felicia Iftene, UMF Cluj Napoca

Member of the research team in « Efficacy of psychotherapy versus nonstimulant medication in ADHD in children aged 6 to 11; multicenter clinical controlled study», project director Daniel David, UBB Cluj Napoca

Member of the research team in « Biochemical and genetic characterization of the metabolism of homocystein and of the redox status in autism», project director Maria Dronca, UMF Cluj Napoca

Member of the research team in « Neurocognitive and developmental analysis of anxiety. Application in increasing the efficacy of diagnostic and psychotherapy methods», project director Mircea Miclea, UBB Cluj Napoca

Member of the research team Project PC-CNMP No.91-063/14.09.2007 "Social diagnosis of school performance by academic success and social scale and design of evidence based intervention in research”, project director prof. dr. Mary Roth UBB Cluj Napoca.