

Școala doctorală în domeniul științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: [616.857+616.853]-085.847.8(043.2)

LEAHU PAVEL

**STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ
MULTIFOCALĂ ÎN MIGRENĂ ȘI EPILEPSIE**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată în cadrul catedrei Neurologie nr. 1 și Laboratorului de neurobiologie și genetică medicală, IP Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" și departamentului de Neurologie, Epileptologie și Boli Interne al IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Conducător

Lisnic Vitalie

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



semnătura

Conducător prin cotutelă

Groppa Sergiu

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



semnătura

Membrii comisiei de îndrumare:

Groppa Stanislav

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
academician AȘM



semnătura

Ciocanu Mihail

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



semnătura

Odobescu Stela

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător



semnătura

Susținerea va avea loc la 02 iulie 2025, ora 14:00, în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 10.04.2025 (proces verbal nr. 59).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Vovc Victor

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

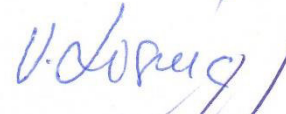


semnătura

Membrii:

Lisnic Vitalie,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



semnătura

Groppa Sergiu,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Universitatea Saarland, UKS, Homburg, Germania

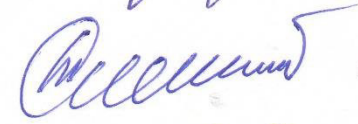


semnătura

Referenți oficiali:

Ciocanu Mihail

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



semnătura

Cuciureanu Dan,

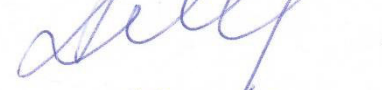
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa",
Iași, România



semnătura

Railean Gheorghe,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător



semnătura

Rotaru Lilia,

doctor în științe medicale, conferențiar cercetător



semnătura

Chiosa Vitalie,

doctor în științe medicale, conferențiar universitar



semnătura

Autor: Leahu Pavel



semnătura

© Leahu Pavel, 2025

CUPRINS

ADNOTARE	5
АННОТАЦИЯ.....	6
ANNOTATION.....	7
LISTA ABREVIERILOR	8
LISTA TABELELOR	10
LISTA FIGURILOR	11
INTRODUCERE	13
CONCEPTE ÎN DOMENIUL NEUROMODULĂRII PRIN STIMULARE MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ (TMS)	20
1.1 Înțelegerea fenomenului de inducție electromagnetică în TMS.....	20
1.2 Impactul TMS asupra excitabilității neuronale	21
1.3 Propagarea câmpului magnetic	23
1.4 Parametrii excitabilității corticale	24
1.5 Protocoale de aplicare a pulsurilor TMS	26
1.6 Plasticitatea sinaptică indusă de rTMS/ TBS	29
1.7 Profilul general de siguranță al TMS	32
STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ MULTIFOCALĂ ÎN MIGRENĂ.....	35
2.1 Introducere.....	35
2.2 Materiale și metode	36
2.3 Rezultate	48
2.4 Discuții	57
STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ THETA BURST ÎN EPILEPSIE.....	61
3.1 Introducere.....	61
3.2 Materiale și metode	65
3.3 Rezultate	76
3.4 Discuții	91
DISCUȚII DE GENERALIZARE	95
CONCLUZII.....	100
RECOMANDĂRI PRACTICE	101

Bibliografie	102
Lista anexelor	119
Recunoașterea rezultatelor cercetării.....	153
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	168
CURRICULUM VITAE	169

ADNOTARE

Leahu Pavel **“Stimularea magnetică transcraniană multifocală în migrenă și epilepsie”**. Teza pentru obținerea titlului de doctor în științe medicale, Chișinău, 2025.

Structura tezei. Lucrarea este expusă pe 88 de pagini de text de bază; include 45 figuri, 6 tabele și 16 anexe; este compusă din introducere, 3 capitole dintre care 2 – conțin material propriu, concluzii generale, recomandări practice, adnotare în limbile română, rusă și engleză și bibliografie cu 297 referințe. Rezultatele cercetării au fost publicate în 18 lucrări științifice

Cuvinte-cheie: Stimulare magnetică transcraniană, stimulare theta burst, migrenă episodică, epilepsie generalizată, prevenție, neuromodulare.

Scopul studiului. Aprecierea eficacității stimulării magnetice transcraniene multifocale în profilaxia atacurilor de migrenă la pacienți cu migrenă episodică și a crizelor epileptice la pacienți cu epilepsie generalizată.

Obiectivele studiului. (1) Evaluarea efectului stimulării magnetice transcraniene multifocale asupra zilelor cu migrenă, frecvenței și intensității crizelor de migrenă la pacienți cu migrenă episodică; (2) Determinarea impactului TMS multifocal asupra calității vieții la pacienți cu migrenă episodică; (3) Aprecierea efectului stimulării theta burst (TBS) asupra frecvenței și severității crizelor epileptice la pacienți cu epilepsie generalizată; (4) Analiza influenței TBS asupra calității vieții la pacienții cu epilepsie generalizată; (5) Aprecierea profilului de siguranță și tolerabilitate a protocoalelor experimentale de TMS (rTMS și TBS);

Originalitatea și noutatea științifică. A fost efectuat un studiu experimental care a debutat paradigma de stimulare magnetică transcraniană multifocală cu examinarea impactului terapeutic al acesteia în tratamentul preventiv al pacienților cu migrenă episodică și epilepsie generalizată.

Problema științifică rezolvată în teză constă în identificarea modalităților noi terapeutice de modulare a activității rețelelor cerebrale cortico-subcorticale prin aplicarea stimulării magnetice transcraniene multifocale, ceea ce va contribui la fundamentalizarea paradigmei multifocale de neuromodulare în cercetările științifice ulterioare.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă. Prin implementarea unei metode moderne de tratament neuromodulator a pacienților cu migrenă episodică și a celor cu epilepsie generalizată din Republica Moldova, cercetarea efectuată a fundamentalizat viziunea contemporană în algoritmul de evaluare și tratament complex la acești pacienți. Pe lângă aceasta, elaborarea și utilizarea unui protocol multifocal de TMS, inovativ nu doar pe plan național dar și internațional, a permis creșterea cunoștințelor în domeniul metodelor de neuromodulare în tratamentul tulburărilor neurologice paroxismale precum migrena și epilepsia.

Impactul practic al prezentului studiu constă în implementarea în cadrul Laboratorului de neurobiologie și genetică medicală, Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu” și a departamentului de Neurologie, Epileptologie și Boli interne, IMSP IMU a metodei inovative de neuromodulare a activității cerebrale la pacienți cu migrenă episodică și epilepsie generalizată.

АННОТАЦИЯ

Ляху Павел “Мультифокальная транскраниальная магнитная стимуляция при мигрени и эпилепсии”. Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2025.

Структура диссертации. Работа изложена на 88 страницах основного текста; включает 45 фигур, 6 таблиц и 16 приложений; Состоит из введения, 3 глав с общими выводами, практические рекомендации, аннотации на румынском, русском и английском языках и библиографию с 297 ссылками. Результаты исследований опубликованы в 18 научных статьях.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, тета-стимуляция, эпизодическая мигрень, генерализованная эпилепсия, профилактика, нейромодуляция.

Цель исследования. Оценка эффективности мультифокальной транскраниальной магнитной стимуляции в профилактике приступов мигрени у больных с эпизодической мигренью и эпилептических припадков у больных с генерализованной эпилепсией.

Задачи исследования: (1) Оценка влияния мультифокальной транскраниальной магнитной стимуляции на количество дней мигрени, частоту и интенсивность приступов мигрени у пациентов с эпизодической мигренью; (2) Определение влияния мультифокальной ТМС на качество жизни пациентов с эпизодической мигренью; (3) Оценка влияния тета-стимуляции (ТБС) на частоту и тяжесть эпилептических припадков у пациентов с генерализованной эпилепсией; (4) Анализ влияния ТБС на качество жизни пациентов с генерализованной эпилепсией; (5) Оценка профиля безопасности и переносимости экспериментальных протоколов ТМС (рТМС и ТБС);

Научная оригинальность и новизна. Проведено экспериментальное исследование, дебютировавшее с парадигмой мультифокальной транскраниальной магнитной стимуляции с изучением ее терапевтического воздействия в профилактическом лечении пациентов с эпизодической мигренью и генерализованной эпилепсией.

Научная проблема, решаемая в диссертации, заключается в выявлении новых терапевтических способов модуляции активности корково-подкорковых сетей головного мозга путем применения мультифокальной транскраниальной магнитной стимуляции, что может способствовать обоснованию парадигмы мультифокальной нейромодуляции в дальнейших научных исследованиях.

Теоретическая значимость и прикладное значение. Внедряя современный метод нейромодулирующего лечения пациентов с эпизодической мигренью и генерализованной эпилепсией в Республики Молдова, проведенное исследование закрепило современное видение алгоритма комплексного обследования и лечения этих пациентов. Помимо этого, разработка и применение мультифокального протокола ТМС, инновационного не только на национальном, но и на международном уровне, позволили расширить знания в области методов нейромодуляции при лечении пароксизмальных неврологических расстройств, какими являются мигрень и эпилепсия.

Практическая значимость настоящего исследования заключается во внедрении в лаборатории нейробиологии и медицинской генетики Государственного медико-фармацевтического университета им. Николае Тестемицану и Деапартамента неврологии, эпилептологии и внутренних болезней Института Неотложной Медицины, инновационного метода нейромодуляции у больных с эпизодической мигренью и генерализованной эпилепсией.

ANNOTATION

Leahu Pavel “Multifocal transcranial magnetic stimulation in migraine and epilepsy”.
The thesis for the degree of PhD in medical sciences, Chisinau, 2025.

Structure of the thesis. The thesis is presented on 88 text pages; includes 45 figures, 6 tables and 16 appendices; it is composed of introduction, 3 chapters of which 2 – contain own research data, general conclusions, practical recommendations, annotation in Romanian, Russian and English and 297 bibliographic references. The main results of the research were published in 18 scientific papers.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, theta burst stimulation, episodic migraine, generalized epilepsy, prevention, neuromodulation.

The aim of study. Assessment of multifocal transcranial magnetic stimulation efficacy in prevention of migraine attacks in patients with episodic migraine and epileptic seizures in patients with generalized epilepsy.

Objectives of the study. (1) Assess the effect of multifocal transcranial magnetic stimulation on migraine days, frequency and intensity of migraine attacks in patients with episodic migraine; (2) Determine the impact of multifocal TMS on quality of life in patients with episodic migraine; (3) Assess the effect of theta burst stimulation (TBS) on frequency and severity of epileptic seizures in patients with generalized epilepsy; (4) Analysis of the influence of TBS on quality of life in patients with generalized epilepsy; (5) Safety and tolerability profile assessment of experimental multifocal TMS protocols (rTMS and TBS);

Scientific originality and novelty. An experimental study was conducted that debuted the paradigm of multifocal transcranial magnetic stimulation with the examination of its therapeutic impact in preventive treatment of patients with episodic migraine and generalized epilepsy.

The scientific problem solved in the thesis consists in identifying new therapeutic ways of modulating the activity of cortico-subcortical brain networks by applying multifocal transcranial magnetic stimulation, which will strengthen the foundation of the multifocal neuromodulation paradigm in further scientific research.

Theoretical significance and applicative value. By implementing a modern method of neuromodulatory treatment of patients with episodic migraine and those with generalized epilepsy from the Republic of Moldova, the research conducted has fundamentalized the contemporary vision in the complex evaluation and treatment algorithm for these patients. In addition, the development and use of a multifocal TMS protocol, innovative not only nationally but also internationally, allowed the increase of knowledge in the field of neuromodulation methods in the treatment of paroxysmal neurological disorders such as migraine and epilepsy.

The practical impact of the present study consists in the implementation within the Laboratory of Neurobiology and Medical Genetics, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu" and the Department of Neurology, Epileptology and Internal Diseases, Emergency Medicine Institute of the innovative method of neuromodulation of brain activity in patients with episodic migraine and generalized epilepsy.

LISTA ABREVIERILOR

ASM	Medicație antiepileptică (<i>Antiseizure medication</i>)
ATP1A2	Gena <i>Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-2</i>
CACNA1A	Gena <i>Calcium voltage-gated channel subunit alpha I A</i>
CAE	Epilepsia cu absențe a copilăriei (<i>Childhood Absence Epilepsy</i>)
CMAP	Potențial de acțiune muscular compus (<i>Compound muscle action potential</i>)
CSD	Depresie corticală răspândită (<i>Cortical spreading depression</i>)
CSP	Perioada silențioasă corticală (<i>Cortical silent period</i>)
cTBS	Stimulare magnetică în regim "theta burst" continuu (<i>Continuous TBS</i>)
DALYs	Ani de viață ajustați în funcție de incapacitate (<i>Disability-adjusted life years</i>)
DLPFC	Cortex dorsolateral prefrontal (<i>Dorsolateral prefrontal cortex</i>)
DOPA	Dopamină
EEG	Electroencefalografie (-grama)
EMG	Electromiografie
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Acid gamma-aminobutiric (<i>Gamma-aminobutyric acid</i>)
GLU	Glutamat
GPWS	Complexe de activitate polivârf-undă (<i>Generalized polyspike-and-wave</i>)
GSW	Complexe de activitate vârf-undă (<i>Generalized spike-and-wave</i>)
hdEEG	Electroencefalografie de densitate înaltă (<i>High-density EEG</i>)
HDI	Indexul de dizabilitate a cefaleei (<i>Headache Disability Index</i>)
HIT-6	Scor de apreciere a impactului cefaleei (<i>Headache Impact Test</i>)
Hz	Hertz (<i>Hertz</i>)
ICF	Facilitarea intracorticală (<i>Intracortical facilitation</i>)
ICHD-3	Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalgice ediția a III-a (<i>International Classification of Headache Disorders</i>)
IGE	Epilepsia generalizată idiopatică (<i>Idiopathic Generalized Epilepsy</i>)
ILAE	Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei (<i>International League Against Epilepsy</i>)
IPI	Interval între pulsuri (<i>Inter-pulse interval</i>)
ISI	Interval inter-stimuli (<i>Inter-stimulus interval</i>)
iTBS	Stimulare magnetică în regim "theta burst" intermitent (<i>Intermittent TBS</i>)
ITI	Interval între trenuri (<i>Inter-tren interval</i>)
JAE	Epilepsia juvenilă cu absențe (<i>Juvenile Absence Epilepsy</i>)
JME	Epilepsia juvenilă mioclonică (<i>Juvenile Myoclonic Epilepsy</i>)
LICI	Inhibiția intracorticală cu interval lung (<i>Long-interval cortical inhibition</i>)
LTD	Depresia pe termen lung (<i>Long-term depression</i>)

LTP	Potențarea pe termen lung (<i>Long-term potentiation</i>)
M1	Cortex motor primar
MEP	Potențial evocat motor (<i>Motor evoked potential</i>)
MHF	Migrenă hemiplegică familială
MIDAS	Scorul de evaluare a dizabilității induse de migrenă (<i>Migraine Disability Assessment Score</i>)
n/t VNS	Stimularea electrică noninvazivă/ transcutanată a nervului vag
NA	Norepinefrină/ noradrenalină
NMDA	N-metil-D-aspartat
NNT	Număr necesar de tratat (<i>Number needed to treat</i>)
Non-NMDA	Non-N-metil-D-aspartat
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PGIC	Scala de evaluare a impresiei globale de schimbare (<i>Patient Global Impresion of Change</i>)
ppTMS	Stimulare magnetică transcraniană cu pulsuri pereche (<i>Paired-pulse TMS</i>)
PRRT2	Gena <i>Proline-rich transmembrane protein 2</i>
QOLIE-31	Calitatea vieții în epilepsie (<i>Quality Of Life In Epilepsy-31 Inventory</i>)
RMT	Prag motor de repaus (<i>Resting motor threshold</i>)
rTMS	Stimulare magnetică transcraniană repetitivă (<i>Repetitive TMS</i>)
SCNA1	Gena <i>Sodium channel protein type 1 subunit alpha</i>
Sham	Simulat/ Mimat (Placebo)
SICI	Inhibiția intracorticală cu interval scurt (<i>Short-interval intracortical inhibition</i>)
SSQ	Severitatea crizelor epileptice (<i>Seizure Severity Questionnaire</i>)
sTMS	Stimulare magnetică transcraniană cu puls unic (<i>Single pulse TMS</i>)
T	Tesla
tACS	Stimulare electrică transcraniană cu curent alternativ (<i>Transcranial alternating current stimulation</i>)
TBS	Stimulare magnetică în regim ”theta burst” (<i>Theta Burst Stimulation</i>)
tDCS	Stimularea electrică transcraniană cu curent continuu (<i>Transcranial direct current stimulation</i>)
TENS	Stimulare electrică nervoasă transcutanată (<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>)
TEP	Potențial evocat transcranian (<i>Transcranial evoked potential</i>)
TMS	Stimulare magnetică transcraniană (<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>)
TTH	Cefalee tip tensional (<i>Tension Type Headache</i>)
VAS	Scala Vizuală Analogică (<i>Visual Analog Scale</i>)
VNS	Stimularea electrică a nervului vag (<i>Vagus Nerve Stimulation</i>)

LISTA TABELELOR

Tabelul 2.1	Caracteristicile demografice și clinice ale subiecților cu migrenă incluși. (Anexa 1)	p. 47 (p. 118)
Tabelul 2.2	Evenimente adverse lot studiu rTMS-Migrenă. (Anexa 2)	p. 55 (p. 120)
Tabelul 2.3	Percepția protocolului experimental lot studiu rTMS-Migrenă. (Anexa 3)	p. 55 (p. 121)
Tabelul 3.1	Descrierea demografică a lotului de studiu (variabile categoriale), lot epilepsie.	p. 76
Tabelul 3.2	Descrierea demografică a lotului de studiu (variabile continue), lot epilepsie.	p. 77
Tabelul 3.3	Descrierea evenimentelor adverse în lotul epilepsie.	p. 89

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1	Zonele de depolarizare axonală la nivel cortical.	p. 21
Figura 1.2	Compromis între adâncimea și răspândirea câmpului E.	p. 22
Figura 1.3	Reprezentarea grafică a protocoalelor TMS.	p. 26
Figura 2.1	Design-ul studiului rTMS-Migrenă.	p. 36
Figura 2.2	Organigrama de recrutare și randomizare a subiecților.	p. 39
Figura 2.3	Marcajele limită și zonele de stimulare spot marcate pe căciulița de tratament TMS aplicate în protocolul de stimulare experimentală conform sistemului EEG 10-20.	p. 42
Figura 2.4	Potențial evocat motor (MEP).	p. 41
Figura 2.5	Configurația aparatajului de studiu (MagVenture MagPro R30 și bobinele utilizate).	p. 43
Figura 2.6	Protocol de stimulare experimentală.	p. 44
Figura 2.7	Distribuția posterioară a grupelor studiate.	p. 47
Figura 2.8	Distribuția pe vârste a grupurilor de studiu.	p. 48
Figura 2.9	Distribuția (a) frecvenței crizelor și (b) zilelor de migrenă între grupurilor de studiu real și sham rTMS.	p. 49
Figura 2.10	Distribuția sindromului cefalgic între grupurile de studiu real și sham rTMS.	p. 49
Figura 2.11	Durata atacului de migrenă în grupurile de studiu real rTMS și sham rTMS.	p. 50
Figura 2.12	Parametrul primar de <i>outcome</i> (zile cu migrenă).	p. 50
Figura 2.13	Parametrul secundar de <i>outcome</i> (frecvența crizelor).	p. 51
Figura 2.14	Parametrul secundar de <i>outcome</i> (Scala vizual analogică).	p. 52
Figura 2.15	Parametrul secundar de <i>outcome</i> (HIT-6).	p. 52
Figura 2.16	Parametrul secundar de <i>outcome</i> (MIDAS).	p. 53
Figura 2.17	Parametru secundar de <i>outcome</i> (HDI).	p. 53
Figura 2.18	Corelația Scorului sumar de impresie globală a schimbării (PGIC).	p. 54
Figura 2.19	Tolerabilitatea protocolului rTMS multifocal	p. 55
Figura 3.1	Clasificarea crizelor epileptice ILAE 2017	p. 61
Figura 3.2	Clasificarea epilepsiilor ILAE 2017.	p. 62

Figura 3.3	Design-ul studiului cTBS-epilepsie.	p. 65
Figura 3.4	Puterea statistică a lotului de cercetare (a).	p. 67
Figura 3.5	Puterea statistică a lotului de cercetare (b).	p. 68
Figura 3.6	Organigrama de recrutare și randomizare a pacienților.	p. 69
Figura 3.7	Potențial evocat motor (MEP) lot epilepsie.	p. 71
Figura 3.8	Configurația aparatajului de cercetare	p. 73
Figura 3.9	Protocol de stimulare cTBS.	p. 73
Figura 3.10	Debutul bolii în dependență de perioada de vârstă.	p. 78
Figura 3.11	Corelația parametrilor demografici.	p. 78
Figura 3.12	Raportul crizelor epileptice în lotul de studiu (%).	p. 79
Figura 3.13	Caracteristica medicației antiepileptice (%) în lotul de cercetare.	p. 79
Figura 3.14	Rata de răspuns la cTBS (frecvența crizelor epileptice).	p. 80
Figura 3.15	Parametru primar de <i>outcome</i> (frecvența crizelor).	p. 80
Figura 3.16	Parametrul secundar de <i>outcome</i> (QOLIE-31).	p. 81
Figura 3.17	Subscorurile parametrului secundar de <i>outcome</i> (QOLIE-31).	p. 83
Figura 3.18	Parametrul secundar de <i>outcome</i> (SSQ).	p. 84
Figura 3.19	Corelația parametrilor SSQ total (A) și subscorului SSQ ce denotă recuperarea postictală (B) cu frecvența crizelor epileptice la 12 săptămâni.	p. 85
Figura 3.20	Subscorurile parametrului secundar de <i>outcome</i> .	p. 86
Figura 3.21	Modificarea parametrilor de excitabilitate corticală pre/post-cTBS.	p. 88
Figura 3.22	Corelația dintre pragul motor de rapaus și prezența a mai mult de 1 tip de crize epileptice la subiecții din lotul de studiu ($p < 0.05$).	p. 88
Figura 3.23	Corelația percepției protocolului de stimulare cu intensitatea stimulului cTBS	p. 90

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate.

Afecțiunile neurologice rămân a fi una dintre cele mai răspândite probleme de sănătate la nivel mondial, reprezentând principala cauză de dizabilitate și a doua cauza de deces în populația generală [1, 2]. Studiile epidemiologice au constatat o creștere semnificativă în ultimii decenii a impactului tulburărilor neurologice asupra stării de sănătate. Unul din indicatorii de bază de apreciere a dizabilității neurologice în sistemul de sănătate, este numărul anilor de viață ajustați în funcție de incapacitatea (DALYs) cauzată de afecțiunile date, prezentatând o creștere importantă cu 18,2 % pe parcursul perioadei de 31 de ani, crescând de la aproximativ 375 de milioane ani de viață sănătoasă pierduți în 1990 la 443 milioane de ani în 2021 [2-4].

În același timp, impactul tulburărilor neurologice asupra stării de sănătate nu este unul liniar, ci este dictat de o sumă de factori atât neurobiologici, antropologici cât și de spectrul variat al acestor maladii [5-7]. Conform raportului Organizației Mondiale a Sănătății, în topul primilor cinci maladii cu cea mai mare contribuție la DALYs se regăsesc și tulburările neurologice cu prezentare paroxistică, precum migrena (16,3%) și epilepsia (4,9%) [8]. Specificul paroxismal a celor din urmă, în aspectul temporal, este caracterizat de prezentarea spontană a simptomelor clinice distinse (perioada ictală) cu durată și frecvență variabilă, urmată ulterior fie de recurența episodului paroxistic sau de o perioadă inter-ictală lipsită de manifestări clinice. Această caracteristică influențează mult atât abordarea terapeutică cât și impactul propriu-zis al acestor maladii asupra calității vieții persoanelor ce suferă de migrenă sau epilepsie [9].

Conform raportului oficial al Ligii Internaționale de Combatere a Epilepsiei (ILAE), epilepsia este definită conceptual ca o tulburare a creierului caracterizată printr-o predispoziție de a genera crize epileptice; transpusă în aspect practic, aceasta se prezintă ca două crize epileptice neprovocate la interval mai mare de 24 de ore [10]. Epilepsia afectează aproximativ 70 de milioane de persoane cu o prevalență globală de 0,5-1% și un impact considerabil asupra sănătății publice, întâlnindu-se la persoanele de orice vârstă, sex și localizare geografică [11].

Declarația Uniunii Europene privind epilepsia, estimează că în Europa numărul persoanelor afectate de epilepsie este de aproximativ 6 milioane. Conform datelor epidemiologice prezentate de către oficiul european al OMS care include în componența sa 53 țări, atât din Uniunea Europeană cât și din regiune, prevalența epilepsiei pe continentul european variază între 5,78 - 8,23 la 1000 de persoane cu epilepsie „activă” [12-14]. În Republica Moldova, conform datelor

prezentate de către Centrul Național de Management în Sănătate a Republicii Moldova, prevalența epilepsiei în anul 2021 a constituit 25,3 având o incidență de 2,1 cazuri la 10.000 populație [15].

În ciuda disponibilității multor medicamente antiepileptice (ASM) noi cu mecanisme de acțiune diferite, rezultatele generale în tratamentul epilepsiei nu s-au îmbunătățit substanțial. Un studiu observațional, care a analizat rata răspunsului terapeutic a 1795 pacienți cu epilepsie nou diagnosticată în intervalul anilor 1982-2012, a pus în evidență faptul că doar 50,5% din pacienți nu au prezentat crize epileptice timp de ≥ 1 an cu ASM inițial. Însă, odată ce ASM inițial eșua, al doilea și al treilea regim terapeutic oferea o probabilitate suplimentară de doar 11,6% și, respectiv 4,4% de a obține rezoluția clinică. În final doar 2,12% dintre pacienți au atins controlul optim al crizelor epileptice cu ASM ulterioare. Epilepsia care nu a fost controlată cu succes cu primul ASM a avut șanse de 1,73 ori mai mari de a nu răspunde la tratament pentru fiecare medicație antiepileptică ulterioară [16].

Migrena, la rândul său constituie o patologie recidivantă, cronică, progresivă la persoane cu o predispoziție genetică și biologică [17]. Prevalența medie în populația generală a tulburărilor cefalalgice la adulți, per an, constituie 51%; dintre acestea, migrena reprezintă 15-18%, afectând cu predominanță genul feminin. Prevalența globală a migrenei a crescut substanțial în ultimii decenii [18]. Conform studiilor epidemiologice, prevalența globală estimată a migrenei a crescut de la 721,9 milioane în 1990 la 1,1 miliarde în 2019 [19], fiind cea mai mare în Asia de Sud-Est (25–35%) și cea mai scăzută în China (9%). În același timp, un studiu european, care a inclus 9 țări, a raportat o prevalență per 1 an de 35%; în Republica Moldova aceasta a fost raportată ca fiind de 16,5% pentru migrena episodică și 3,5% pentru migrena cronică [20, 21], în contrast cu datele din SUA, care au raportat o prevalență de 12–13% [22-24].

În pofida faptului că la moment spectrul intervențiilor farmacologice în managementul migrenei este destul de variat, rata de răspuns este frecvent suboptimă. Studiul *BECOME*, care a inclus peste 2400 pacienți cu migrenă din 18 țări, a pus în evidență faptul că 62,2% dintre pacienți au raportat eșecul a cel puțin o terapie preventivă anterioară, 74,3% dintre ei prezentând un număr de zile cu migrenă pe lună ≥ 4 [25], ceea ce denotă un impact considerabil asupra calității vieții. Studii similare au constatat că aproximativ 40% dintre pacienții cu migrenă nu au aderat la tratamentele preventive orale din cauza eficacității subterapeutice, a evenimentelor adverse sau a tolerabilității slabe, iar unii autori au determinat acest fenomen în până la 78% de pacienți cu migrenă [26-28].

Deși par a fi distincte la prima vedere, ambele patologii, atât migrena cât și epilepsia, prezintă aspecte similare demne de remarcat, căi patofiziologice comune, substrat genetic și epigenetic

predispozant, suprapuneri semnificative în caracteristici precum manifestarea clinică sau tratamentul preventiv [29].

Una dintre cele mai evidente legături poate fi observată în cadrul pacienților cu migrenă hemiplegică familială (MHF). Aceasta reprezintă o formă rară de migrenă cu aură care este caracterizată prin atacuri de cefalee însoțite de hemipareză și ocazional encefalopatie pe parcursul atacului [30, 31]. Până la 50% dintre pacienții cu MHF prezintă mutația genei CACNA1A (MHF tip 1) localizată pe cromozomul 19p13, care codifică canalele de calciu voltaj dependente de tip P/Q [32]. Alți 20% dintre pacienții cu MHF au mutații în gena ATP1A2 de pe același cromozom, care codifică Na/K-ATPaza transmembranară (MHF tip 2) [33, 34]. Mult mai puțin frecvent, MHF a fost legat de o mutație a genei SCN1A care codifică canalele de sodiu (MHF tip 3) [35]. Epilepsia a fost raportată în toate cele trei tipuri de MHF; însă, este mai frecventă totuși în MHF tip 2 și MHF tip 3 din cauza unei asocieri mai mari a crizelor epileptice cu mutațiile genei ATP1A2 și SCN1A. O altă genă raportată este și gena PRRT2, localizată pe cromozomul 16p11.2, conține patru exoni și codifică o proteină transmembranară de 340 de aminoacizi. Există studii care sugerează o asociere între gena PRRT2 și tulburările paroxistice de mișcare (diskinezii kinesigene), migrena hemiplegică și epilepsia infantilă familială benignă în care mutațiile genei PRRT2 sunt găsite în 80% [36-38]. Dintre pacienții cu epilepsie, 8%-24% au și migrenă. Riscul de migrenă la acești pacienți fiind de câteva ori mai mare în comparație cu persoanele sănătoase. În același timp riscul unei crize epileptice la persoanele care suferă de migrenă este de 3,2 ori mai mare decât la cei cu cefalee tensională [39, 40] în același timp prezentând o incidență mai mare a epilepsiei (1–17%) decât populația generală (0,5–1%) [41].

Toate acestea au impus pe parcursul anilor la schimbarea perspectivei de abordare diagnostică și terapeutică de la o patologie structurală cerebrală [42] la o tulburare de comunicare a structurilor cerebrale [43].

În ultimul deceniu studierea conectivității cerebrale și analiza rețelelor neuronale la pacienții cu epilepsie și migrenă prezintă un interes tot mai mare [44-46], transformându-se în unul din conceptele cheie pentru înțelegerea profundă a mecanismelor patogenetice și creșterea randamentului efectului terapeutic în patologii date, reieșind din faptul că expresia clinică a epilepsiei și migrenei reprezintă rezultatul conectivității cerebrale, și în același timp un modulator al ei. Astfel, abordarea epilepsiei și migrenei ca o disfuncție a rețelelor neuronale, deschide oportunități pentru modularea acestora prin terapii neuromodulatoare.

Printre metodele de tratament emergente, stimularea magnetică transcraniană (TMS) pare a fi una atractivă datorită utilizării simple, costului relativ redus, profilului de toleranță excelent și

posibilității cuantificării neinvazive a excitabilității neuronale. TMS permite de a stimula noninvaziv și focalizat diferite circuite neuroanatomice prin inducerea curenților electrici slabi la nivel cerebral [47]. Există dovezi că stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) sau *theta burst* (TBS) pot produce efecte care durează după stimulare, oferind un potențial de aplicare clinică în diferite maladii neurologice inclusiv migrena și epilepsia [48, 49]. Prin urmare, TMS ar putea fi o strategie de tratament non-farmacologic care oferă oportunitatea unică de evitare a efectelor adverse și a interacțiunilor medicamentoase.

În studii experimentale, TMS cu puls unic a fost capabilă să întrerupă depresia corticală răspândită (CSD); un fenomen electrofiziologic referit predominant în legătură cu migrena cu aură, însă observat și în crizele epileptice induse din studii translaționale [50, 51]. Această descoperire a deschis calea pentru studierea rolului TMS ca tratament acut și potențial preventiv în migrenă și totodată în epilepsie, reieșind din mecanismele patofiziologice asemănătoare dintre aceste două entități [52]. Stimularea magnetică transcraniană repetitivă de frecvență înaltă poate potenția activitatea structurilor corticale implicate în controlul durerii și/ sau poate reduce excitabilitatea corticală [53], care pot avea un rol în profilaxia crizelor epileptice și migrenoase. În același timp, datele din domeniu neuromodulării prin TMS rămân a fi contradictorii, în special în domeniul epilepsiei [54]. Acest fenomen se poate explica atât prin neînțelegerea deplină a mecanismelor prin care TMS modulează activitatea structurilor cerebrale, diversitatea protocoalelor de stimulare, majoritatea aplicând paradigma unifocală; numărul relativ mic al grupurilor de studiu comparativ cu alte studii de intervenție, precum cele farmacologice [55], cât și complexitatea mecanismelor patofiziologice ale acestor două patologii – migrena și epilepsia [56-58].

Astfel, cercetările în această sferă vor deschide perspective noi având în vedere numărul limitat la moment a studiilor concludente în domeniul utilizării TMS multifocale în tratamentul epilepsiei și migrenei.

Scopul cercetării

Aprecierea eficacității stimulării magnetice transcraniene multifocale în profilaxia atacurilor de migrenă la pacienți cu migrenă episodică și a crizelor epileptice la pacienți cu epilepsie generalizată.

Obiectivele cercetării

1. Evaluarea efectului stimulării magnetice transcraniene multifocale asupra zilelor cu migrenă, frecvenței și intensității crizelor de migrenă la pacienți cu migrenă episodică;
2. Determinarea impactului TMS multifocal asupra calității vieții la pacienți cu migrenă episodică;

3. Aprecierea efectului stimulării theta burst (TBS) asupra frecvenței și severității crizelor epileptice la pacienți cu epilepsie generalizată;
4. Analiza influenței TBS asupra calității vieții la pacienții cu epilepsie generalizată;
5. Aprecierea profilului de siguranță și tolerabilitate a protocoalelor experimentale de TMS (rTMS și TBS);

Metodologia cercetării științifice (general):

Cercetarea a fost organizată și realizată la Catedra de neurologie nr.1, Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală din cadrul IP Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Centrul Național de Epileptologie, precum și în Departamentul de Neurologie, Epileptologie și Boli Interne al IMSP Institutul de Medicină Urgentă, cu permisiunea administrației instituției respective pentru colectarea și prelucrarea datelor primare, în perioada anilor 2017 – 2023. Proiectul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF Nicolae Testemițanu (proces-verbal nr. 85 din 19.06.2018).

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute

A fost efectuat un studiu experimental care a debutat paradigma de stimulare magnetică transcraniană multifocală cu examinarea impactului terapeutic al acesteia în tratamentul preventiv al pacienților cu migrenă episodică și epilepsie generalizată.

Importanța teoretică a cercetării

Prin implementarea unei metode moderne de tratament neuromodulator a pacienților cu migrenă episodică și a celor cu epilepsie generalizată din Republica Moldova, cercetarea efectuată a fundamentalizat viziunea contemporană în algoritmul de evaluare și tratament complex la acești pacienți. Pe lângă aceasta, elaborarea și utilizarea unui protocol multifocal de TMS, inovativ nu doar pe plan național dar și internațional, a permis creșterea cunoștințelor în domeniul metodelor de neuromodulare în tratamentul tulburărilor neurologice paroxismale precum migrena și epilepsia.

Valoarea aplicativă a lucrării

Valoarea practică a cercetării efectuate constă în implementarea unei metode inovatoare de tratament preventiv al crizelor epileptice la pacienții cu epilepsie generalizată și a celor de migrenă la pacienții cu migrenă episodică din Republica Moldova. Caracterul non-invaziv, posibilitatea de țintire exactă a elementelor de interes, precum și ușurință utilizării metodei de stimulare magnetică transcraniană poate oferi avantaje majore în tratamentul acestor pacienți, atât în aspectul terapeutic pentru pacient cât și economic pentru sistemul de sănătate. În același timp,

răspunsul terapeutic suboptimal la tratamentul farmacologic indicat care apare la o parte din pacienții cu epilepsie și migrenă, dictează necesitatea creșterii spectrului de abordări complementare, iar utilizarea TMS multifocale poate servi ca o platformă de studiere a biomarkerilor excitabilității corticale la pacienții în cauză oferind informații importante în tratamentul complex al acestora, până în măsura în care ar permite ulterior includerea TMS în protocoalele instituționale și naționale ca o metoda complementară de tratament.

Aprobarea rezultatelor obținute

Rezultatele științifice obținute pe parcursul efectuării cercetării au fost prezentate, discutate, publicate și apreciate în cadrul forumurilor științifice naționale și internaționale: *The 10th Congress of the European Academy of Neurology* (Helsinki, Finlanda, 2024); *Roma Pain Days 2024 Congress* (Roma, Italia, 2024); Congresul Internațional "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția a XXXIV-a (Iași, România, 2024); Expoziția Internațională Specializată „INFOINVENT” ediția a XVIII-a (Chișinău, 2023 - **Trofeul pentru „Cel mai bun proiect de cercetare”**); Expoziția Internațională de Inovație și Transfer Tehnologic EXCELLENT IDEA – ediția a II-a (Chișinău, 2023 – **2 Medalii de aur**); Conferința Societății Române Împotriva Epilepsiei, Ediția a XXXI-a (București, România, 2023); Congresul Internațional "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția a XXXIII-a (Iași, România, 2023); *The 15th edition of EUROINVENT European Exhibition of Creativity and Innovation* (Iași, România, 2023 – **Silver Medal**); *The 15th edition of EUROINVENT European Exhibition of Creativity and Innovation* (Iași, Romania, 2023 – **Carol Davila Award**); *XXIV-я научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрохирургии и нейрофизиологии»* (virtual, Almaty, Kazakhstan, 2023 – **Diploma grad II**); Congresul 37-ea ediție a săptămânii medicale balcanice: „Perspective ale medicinei balcanice în era post COVID-19” (Chișinău, 2023); Conferința științifico-practică cu participare internațională “Provocări actuale în diagnosticul și tratamentul depresiei” (Chișinău, 2023); Conferința interdisciplinară cu participare internațională "Academia Durerii" (Chișinău, 2023); Școala de neuroștiințe, ediția I (Republica Moldova, 2023); Congresul Internațional "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția a XXXII-a (Iași, România, 2022); Conferința științifică consacrată aniversării a 77-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Chișinău, 2022); Conferința științifică “Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale” (Chișinău, 2022); Concursul “Impactul activității de cercetare” (Chișinău, 2022 – Laureat); *American Clinical Neurophysiology Society Annual Meeting & Courses* (virtual, SUA, 2021); Congresul VII al Neurologilor din Republica Moldova

(Chișinău, 2021); Conferința științifică consacrată aniversării a 76-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Chișinău, 2021); Laureat al concursului pentru Bursa de excelență a Guvernului Republicii Moldova (2020); *The congress dedicated to the 75th anniversary of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova* (Chișinău, 2020); Congresul Internațional ”Pregătim viitorul promovând excelența”, Ediția a XXX-a (Iași, România, 2020); *The 5th Congress of the European Academy of Neurology* (Oslo, Norway, 2019); Congresul Internațional Pregătim Viitorul, promovând excelența (Iasi, România, 2019); *4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME* (Chișinău, 2019); Conferința științifică “Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale” (Chișinău, 2019); Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor (Chișinău, 2019); Conferința științifică “Actualități în tratamentul patologiilor sistemului nervos” (Chișinău, 2019); Conferința internațională ”Cefaleea la Copil” (Chișinău, 2018).

Publicații la tema cercetării

Materialele cercetării au fost reflectate în 18 publicații științifice, inclusiv 8 articole, dintre care 5 articole în reviste cu impact factor (IF), autorul fiind prim autor - **1 articol cu IF = 8,95**; 6 publicații ca monoautor; prezentări și comunicări rezumative la 9 conferințe științifice naționale, 6 naționale cu participare internațională, 11 conferințe și congrese internaționale și 3 expoziții internaționale. Au fost autorizate 5 certificate de inovație, 10 acte de implementare, 1 drept de autor.

Structura tezei

Lucrarea este expusă pe 88 de pagini de text de bază; include 45 figuri, 6 tabele și 16 anexe; este compusă din introducere, 3 capitole dintre care 2 – conțin material propriu, sinteza rezultatelor, concluzii generale, recomandări practice, adnotare în limbile română, rusă și engleză și bibliografie cu 297 referințe.

Cuvinte cheie

Stimulare magnetică transcraniană, stimulare theta burst, migrenă episodică, epilepsie generalizată, prevenție, neuromodulare.

CONCEPTE ÎN DOMENIUL NEUROMODULĂRII PRIN STIMULARE MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ (TMS)

1.1 Înțelegerea fenomenului de inducție electromagnetică în TMS

TMS reprezintă o metodă non-invazivă de modificare a excitabilității corticale prin intermediul câmpului magnetic emis de o bobină la trecerea unui curent alternativ prin ea. Câmpul magnetic indus poate atinge intensitatea de 1 – 2,5 Tesla având o durată foarte scurtă (≤ 1 ms). Aplicat la nivelul scalpului, acesta traversează cu ușurință țesuturile moi și osoase ale craniului, ajungând la straturile superficiale ale cortexului cerebral, unde induce apariția locală a curenților electrici de intensitate mică, cunoscuți sub numele de ”curenți Eddy” [59].

În vivo, pentru prima dată, stimularea magnetică transcraniană a fost prezentată în 1985 de către Barker și colegii [60], unde cu ajutorul unui câmp magnetic focalizat a fost posibilă activarea tractului corticospinal cu apariția potențialului de acțiune muscular compus (CMAP) înregistrat de pe membrul superior controlateral.

Această capacitate de a induce la distanță apariția unui curent electric într-un conductor sub influența unui câmp magnetic variabil este cunoscută încă din 1831 ca fenomenul de inducție electromagnetică sau Legea lui Faraday. În aspect matematic legea inducției electromagnetice este reprezentată prin ecuația Maxwell-Faraday [61]:

$$\nabla \times E = -\frac{\partial B}{\partial t} \quad (1.1)$$

unde, E este câmpul electric primar indus, B este câmpul magnetic iar t este timpul.

Practic, această lege spune că un câmp magnetic variabil produce o forță electromotoare capabilă de transfer energetic cu producerea unui câmp electric nou. Cunoaștem, că orice curent electric într-un conductor induce un câmp magnetic în jurul acestuia, cel din urmă (B) fiind proporțional cu curentul din interiorul bobinei (I):

$$B(t) \propto I(t) \quad (1.2)$$

Prin urmare, câmpul electric indus este proporțional cu viteza de schimbare a curentului alternativ (componenta temporală):

$$E(t) \propto \frac{\partial I}{\partial t} \quad (1.3)$$

Efectul general al curentului I în orice punct al spațiului r este exprimat prin potențialul vectorial $A(r)$, (1.4) care are impact direct și asupra câmpului magnetic B (1.5).

$$A(r) = \frac{\mu_0 I}{4\pi} \int \frac{dl'}{|r-r'|} \quad (1.4) \quad B = \nabla \times A \quad (1.5)$$

unde, $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ Tm/A}$ este permeabilitatea magnetică a spațiului liber,
 dl' este traseul firului bobinei, r – vectorul care indică poziția punctului relevant
 r' - vectorul care indică poziția elementului de sârmă a bobinei

Transpus în contextul cercetării științifice, cortexul cerebral acționează ca un conductor secundar.

Cunoscând că orice câmp electric într-un mediu conductiv generează curenți electrici, în 1990, a fost propus modelul de distribuție în sistemul nervos central a curenților turbionari induși de TMS, demonstrându-se că aceștia curg într-un plan perpendicular pe câmpul magnetic [62]. Altfel zis, fluxurile de curent induse de TMS sunt poziționate inelar sub bobină. Dacă bobina circulară este plasată plat pe scalp, curenții curg într-un plan paralel atât cu bobina, cât și cu scalpul; în același timp odată cu schimbarea tipului și geometriei bobinei se poate obține și modificarea distribuției câmpului electric indus [63]. Acumularea sarcinilor electrice într-un mediu cu o distribuție neomogenă a conductibilității, cauzată, la nivel microscopic de trecerea câmpului magnetic prin structuri extracerebrale (piele, craniu, meninge), iar la cel microscopic de membranele celulare va produce un câmp electrostatic secundar (φ) care se exprimă ca gradient negativ al potențialului scalar. Necâtând la faptul că intensitatea câmpului magnetic indus de TMS poate fi redusă de țesuturile extracerebrale, aceasta este totuși capabilă să depolarizeze membrana axonilor, să inițieze potențialului de acțiune și ulterior să activeze rețelele corticale [64].

Întorcându-ne la expresia matematică, câmpul electric efectiv indus în țesutul cerebral este, prin urmare, suma câmpului primar indus E și a câmpului secundar (φ):

$$E = -\frac{\partial A}{\partial t} - \nabla\varphi \quad (1.6)$$

1.2 Impactul TMS asupra excitabilității neuronale

După cum a fost menționat anterior, câmpul electric indus și fluxul de curent rezultat în cortex sunt proporționale cu viteza de schimbare a câmpului electromagnetic indus (componenta temporală). Relația spațială dintre curentul indus și axonii stimulați (componenta spațială) determină posibilitatea TMS de a declanșa potențiale de acțiune în neuronii corticali. Depolarizarea eficientă a membranei va avea loc de preferință în locurile în care concentrarea componentelor temporale și spațiale ale câmpului electric indus sunt maxime [65].

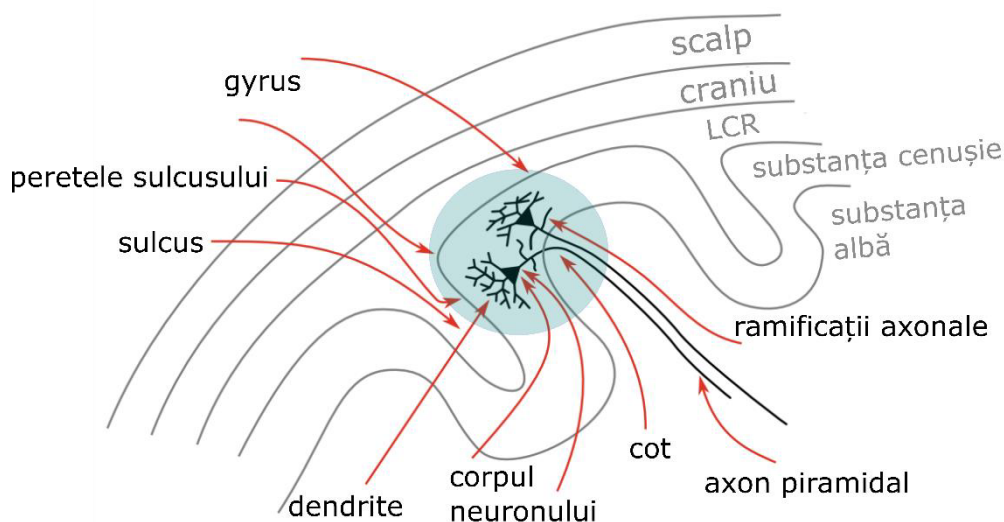


Figura 1. **Zonele de depolarizare axonală la nivel cortical.** Reprezentarea schematică a doi neuroni piramidali cu indicarea elementelor și zonei (albastru) de depolarizare axonală. Locurile cu cel mai mic prag de activare de TMS par a fi terminalele axonale (sinapsele) în cotul și coroana girală [61].

O viziune asupra modalității prin care câmpul electric indus de TMS depolarizează axonii neuronilor este oferită de teoria cablurilor. Aceasta susține că stimularea are loc la gradientul maxim al câmpului E , mai degrabă decât la mărimea sa maximă. Pentru neuronii periferici, care sunt în general lungi și drepecți, acest lucru este într-adevăr adevărat [66]. În creier, însă, a fost dovedit experimental că locul de activare este aproape de cel mai puternic câmp E de sub centrul bobinei [67]. Această aparentă discrepanță rezultă din încălcarea uneia dintre ipotezele de bază ale teoriei date, deoarece axonii corticali nu sunt lungi și drepecți.

Alfel spus, axonii pot fi stimulați de gradientii de câmp electric pe lungimea lor, care la rândul său se pot forma din cauza variațiilor spațiale ale câmpului electric indus sau a modificărilor geometriei axonului (de exemplu, terminațiuni, ramuri/ bifurcații sau flexiuni) unde pragul de excitabilitate este invers proporțional cu intensitatea câmpului electric [66, 68]. În cortex, axonii au flexiuni și ramuri și - cu excepția axonilor piramidali care trec în substanța albă - se termină la sinapsele interneuronale (figura 1). Toate aceste condiții au ca rezultat gradienti efectivi ai câmpului E de-a lungul axonului, conducând la locuri de depolarizare locală a membranei datorită câmpului extern [69]. În general, axonii mielinizați mai groși sunt mai excitabili decât fibrele axonale nemielinice subțiri sau corpul neuronal [70].

În contrast se consideră că dendritele sunt mai puțin susceptibile pentru polarizare de către TMS din motivul valorilor mai mari de cronaxie în raport cu axonul (1 ms vs 0,1 ms) [71].

1.3 Propagarea câmpului magnetic

Pătrunderea în adâncime a TMS este limitată din cauza atenuării exponențiale a câmpului electromagnetic indus odată cu creșterea distanței de la bobină. Aceasta înseamnă că intensitatea necesară pentru stimulare crește odată cu distanța dintre bobina de stimulare și zona țintă corticală. Prin urmare, plasarea bobinei direct pe scalp cu planul orizontal al bobinei paralel cu capul subiectului, reduce la minimum distanța dintre bobină și cortex [63]. Pătrunderea în adâncime poate fi mărită prin creșterea intensității stimulului sau prin utilizarea bobinelor mai mari cu o configurație optimizată, dar aceste modificări vor avea întotdeauna ca rezultat un câmp electric substanțial mai mare și mai puțin focal [72] (figura 1.2), ceea ce crește semnificativ riscul reacțiilor adverse [73].

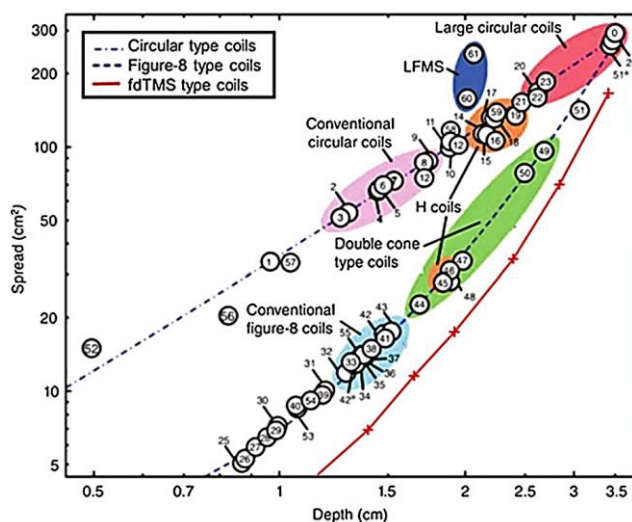


Figura 1.2. **Compromis între adâncimea și răspândirea câmpului E.** Relația între adâncimea (axa X) și răspândirea câmpului electric (axa Y). Bobinele focale, precum cele "sub formă de 8" au o adâncime de penetrare mai mică; se poate observa relația direct proporțională în ambele caracteristici, cu cât crește adâncimea de pătrundere a câmpului magnetic, cu atât acesta este mai dispersat (puțin focalizat). Numerele corespund modelelor specifice de bobine. Curba roșie este limita optimizată din punct de vedere computațional. Figura preluată cu respectarea drepturilor de autor [63, 72].

Un alt element care limitează propagarea câmpului electric indus este și impedanța țesutului cerebral. Din motiv că impedanța substanței cenușii ($3.51 \Omega \cdot m$) este mai mică decât cea a substanței albe ($3.91 \Omega \cdot m$), curenții electrici din structurile subcorticale sunt mai slabi decât în

straturile superficiale, astfel, utilizând bobine standard, elementele subcorticale precum ganglionii bazali și talamusul nu sunt activate de TMS [64, 74, 75].

Potențialele de acțiune induse de TMS în axonii corticali se răspândesc trans-sinaptic către alți neuroni, rezultând o propagare a activării neuronale în zonele corticale și subcorticale conectate [76].

1.4 Parametrii excitabilității corticale

Utilitatea inițială a TMS în evaluarea structurilor corticale la om s-a rezumat la examinarea integrității tractului corticospinal [60]. Ulterior, cu progresul tehnologiei, TMS a fost aplicat și în măsurarea parametrilor de excitație și inhibiție ale cortexului motor primar. La moment, examinarea excitabilității corticale este realizată prin câteva modalități: TMS cu un singur puls (sTMS) sau pulsuri pereche (ppTMS) și TMS repetitiv (rTMS). În același timp, sTMS poate fi folosit în elucidarea efectelor neuroplastice la distanță după aplicarea terapeutică a rTMS sau TBS. În contextul motor, elemente de analiză a activității tractului corticospinal sunt secvențele de unde generate cortical: prima secvență, cunoscută sub numele de undă directă (D), este rezultatul activării directe a axonilor corticospinali, undele ulterioare sunt denumite în ordinea apariției unde indirecte (I) - I1, I2 și I3. Ele reflectă activitatea sincronă provenită din activarea trans-sinaptică a neuronilor corticospinali, adică activitatea generată în rețeaua neuronală a cortexului motor [77].

Fiecare din acestea oferă posibilitatea de a stratifica elementele morfo-fiziologice cu impact asupra excitabilității corticale.

Pragul motor de repaus (RMT) și potențialul evocat motor (MEP) fac parte din cei mai frecvenți și accesibili biomarkeri de evaluare a excitabilității corticale. Pragul motor de repaus reprezintă valoarea minimă a unui stimul TMS necesar pentru a produce un răspuns definit (contracție musculară contralaterală locului de stimulare), vorbind despre excitabilitate membranară a interneuronului cortical [78]. Potențialul evocat motor (MEP) este definit ca un răspuns obținut prin înregistrarea dimensiunii MEP produs la stimuli TMS a cortexului folosind o gamă de intensități; caracterizează proiecțiile corticospinale [79]. Cu toate că ambii biomarkeri sunt determinați de regulă în ansamblu, studiile farmacologice pe voluntari sănătoși, au demonstrat că aceștia au mecanisme fiziologice diferite.

Determinarea RMT se efectuează prin stimularea magnetică cu puls unic plasând bobina deasupra vertexului. Intensitatea stimulilor inițiali aplicați începe de la 25% din capacitatea stimulatorului, în lipsa răspunsului are loc creșterea cu incremente de 5% până la detectarea acestuia. La identificarea răspunsului motor, este recomandată diminuarea intensitatea până la

identificarea intensității minime capabile să elicite cel puțin 5 potențiale evocate motorii (MEP) cu amplitudinea de 50 μ V din 10 stimuli aplicați consecutiv [65]. În felul dat, se consideră ca stimul subpragal orice stimul de intensitate inferioară RMT și suprapragal orice stimul de intensitate egală sau superioară RMT transpusă în declanșarea unui potențial de acțiune motor compus, adică răspuns motor înregistrat la EMG.

Pragul motor de repaus (RMT) se poate modifica sub influența agenților ce impactează conductibilitatea electrică prin blocarea canalele ionice, predominant cele de sodiu, cruciale în reglarea excitabilității membranare [80]; precum și de către agenți care acționează asupra receptorilor ionotropi de glutamat non-N-metil-D-aspartat (non-NMDA), cum ar fi ketamina [81]. În schimb, alți neurotransmițători și sisteme neuromodulatoare precum GABA, dopamina, norepinefrina, serotonina sau acetilcolina nu au niciun efect asupra RMT.

Studiile au demonstrat că potențialul evocat motor (MEP) poate fi deprimat de agenți care inactivează canalele de sodiu, cum ar fi anestezicele volatile [82]. Se presupune că reducerea MEP rezultă din excitabilitatea redusă a undelor I din cauza inactivării canalului de sodiu, ceea ce duce la scăderea potențialului de acțiune și, la rândul său, reduce intrarea calciului în membrana presinaptică și în cele din urmă impactând transmiterea sinaptică. Mai mult, s-a constatat că amplitudinea MEP scade la administrarea agonștilor receptorilor GABA_A și crește sub influența agonștilor DOPA și NA [83].

Inhibiția intracorticală la interval scurt (SICI) reprezintă fenomenul prin care un puls TMS de condiționare subpragal aplicat la intervale scurte (1–5 ms) înainte de un stimul suprapragal inhibă răspunsul cortical inițial. Această formă de inhibiție depinde atât de intensitatea condiționării (stimulul subpragal), cât și de stimulii de testare, iar originea corticală a fenomenului dat a fost confirmată atât la utilizarea stimulilor magnetici de condiționare sub RMT cât și a celor electrice [84]. SICI implică suprimarea undelor I tardive; unda I1 timpurie nu practic nu suferă modificări, ceea ce sugerează mecanismul indirect prin elementele intracorticale de inhibiție a excitabilității neuronilor piramidali, în mare parte mediat de neuronii GABA-ergici. O altă cauză sugerată de către Paulus și colab. este și capacitatea membranei celular de a-și modifica rezistența sub acțiunea impulsului electric [85]. În acest aspect, un element important în SICI este și intervalul inter-stimuli (ISI). Așadar, inhibiția la un ISI de 1 ms poate sugera contribuția perioadei refractare axonale care inhibă sinapsa, în timp ce ISI de 2,5 ms reflectă probabil inhibiția post-sinaptică mediată de receptori GABA_A [86, 87].

Inhibiția intracorticală la interval lung (LICI) este studiată prin utilizarea stimulilor suprapragali atât la condiționare cât și de testare aplicați la ISI de 50-200 ms. LICI, ca și restul

biomarkerilor excitabilității corticale poate fi măsurat fie prin detectarea potențialului evocat motor (MEP), fie direct la de la nivel cortical prin înregistrarea electroencefalografică (EEG). La fel ca și în SICI, inhibiția intracorticală cu interval lung este asociată cu suprimarea undelor I tardive [88]. Studiile sugerează că efectele inhibitoare ale LICI sunt datorate interacțiunilor corticale și mediate de auto-inhibiția presinaptică prin receptori GABA_B. Intervalul interstimulus care produce LICI corespunde timpului potențialelor post-sinaptice inhibitorii GABA_B [89]. În plus, studiile farmacologice au demonstrat că agoniștii receptorilor sau a inhibiției recaptării GABA_B potențează LICI și au potențial de suprimare SICI [90, 91]. Interacțiunile dintre diferite rețele inhibitoare evidențiază, de asemenea, natura complexă a rețelelor intracorticale care pot fi activate și testate folosind TMS.

Perioada silențioasă corticală (CSP) descrie liniștea electromiografică relativă observată în urma MEP evocat de sTMS aplicat în timpul unei contracții voluntare. Durata CSP crește odată cu intensitatea stimulului și are de obicei o durată maximă de 200–300 ms, în timp ce, în contrast, nivelul contracției voluntare are o influență redusă asupra duratei [92]. Deși prima parte a perioadei silențioase (~50 ms) se datorează stării refractare a măduvei spinării, a doua parte se datorează în întregime inhibiției corticale [87]. Mecanismele care determină CSP reflectă activitatea corticală inhibitorie mediată similar cu LICI prin intermediul receptorilor GABA_B, însă a fost raportat și potențialul de implicare a receptorilor GABA_A atunci când se folosesc intensități joase ale stimulului TMS [92].

1.5 Protocoale de aplicare a pulsurilor TMS

În protocoalele clinice și de cercetare există o diversitate de scheme de aplicare a pulsurilor TMS (figura 1.3).

1. TMS cu puls unic (sTMS): Pulsurile unice sunt utilizate în principal în scopuri de diagnostic, monitorizare a evoluției parametrilor de excitabilitate și în cercetări științifice. Exemplul clasic de utilizare a sTMS este determinarea intensității stimulării cortexului motor primar necesară pentru a atinge RMT și declanșa un răspuns motor. Acest prag motor poate varia semnificativ de la o persoană la alta sau chiar zilnic la aceeași persoană [93], motiv din care tratamentul TMS este de obicei calibrat pe baza RMT individual.

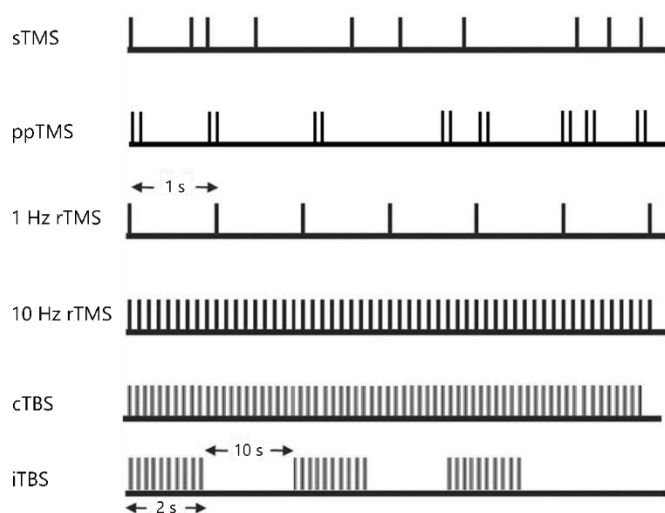


Figura 1.3. **Reprezentarea grafică a protocoloalelor TMS.** Protocoloalele TMS diferă în ceea ce privește numărul și frecvența impulsurilor furnizate. În stimularea cu un singur puls (sTMS), impulsurile individuale sunt furnizate separat timp de cel puțin 4 secunde. În TMS cu pulsuri pereche (ppTMS) se aplică mai multe impulsuri cu un interval inter-stimul de câteva milisecunde. În TMS repetitiv, trenurile de impulsuri sunt aplicate cu o frecvență fixă (frecvență joasă: 1–5 Hz sau frecvență înaltă: 5 – 25 Hz). Stimularea Theta-burst constă în aplicarea blocurilor de mai multe impulsuri, repetate la o frecvență apropiată de 5 Hz (cTBS), sau fiecare bloc este aplicat timp de 2 s și se repetă la fiecare 10 s timp de 190 s (TBS intermitent, iTBS).

2. TMS cu pulsuri pereche (ppTMS): în această metodă, două impulsuri sunt aplicate cu intervale scurte între pulsuri (IPI) de ordinul 1-100 ms. Amplitudinile acestora în raport unul cu altul pot varia considerabil și depind de protocolul selectat. Prin modificarea intervalului între pulsurile pereche se poate obține modularea activității neuronale corticale, cum ar fi inhibiția intracorticală cu intervale scurte (SICI) sau facilitarea intracorticală (ICF). Schemele cu impulsuri pereche sunt de obicei folosite pentru cercetare, deși recent au fost sugerate și aplicații terapeutice [94].

3. TMS repetitivă (rTMS): Majoritatea protocoloalelor clinice și în cercetare utilizează sesiuni de tratament cu stimulare magnetică transcraniană repetitivă. Într-o astfel de secvență, blocuri, altfel numite trenuri, ce conțin mai multe pulsuri sunt livrate la o frecvență predefinită. O secvență rTMS standard s-ar caracteriza de mai mulți parametri de funcționare, precum: frecvența (1–25Hz), durata trenului (1–10s), intervalul între trenuri (ITI, 10–40s), numărul total de trenuri (10–60), numărul total de pulsuri (400–3000). Toți sau majoritatea acestor parametri sunt controlați de utilizator în majoritatea stimulatoarelor TMS actuale. Schemele cu frecvențe peste 5Hz sunt considerate protocoale de înaltă frecvență. Frecvențele de 1 Hz și mai mici sunt

considerate frecvențe joase. Distincția dintre aceste tipuri de frecvențe se traduce în final printr-o modificare a parametrilor neurofiziologici de excitabilitate corticală cu potențial de modulare a plasticității cerebrale ce depășesc perioada de stimulare.

Se consideră că frecvențele de peste 1 Hz induc facilitarea sau potențarea excitabilității, ceea ce este comparabil cu potențarea sinaptică pe termen lung (LTP) observată în studiile pe animale. Frecvențele sub 1 Hz în mod invers, declanșează mecanisme de inhibiție sau depresie a excitabilității corticale, numită în studiile translaționale ca depresia de lungă durată (LTD). Touge și colab. au demonstrat că aplicarea rTMS cu frecvența de 1 Hz la nivelul cortexului motor primar (M1) timp de 25 de minute poate suprima excitabilitatea corticală motorie timp de aproximativ 25 de minute [95]. În același timp Peinemann și colab. au confirmat efectul opus al rTMS la 5 Hz, care aplicat în trenuri scurte, la intensități subpragale poate facilita excitabilitatea corticală motorie timp de cel puțin 30 de minute [96]. Aceste efecte de plasticitate sunt asemănătoare și respectă caracteristicile fenomenelor de LTD și LTP din studiile translaționale [87].

Cu toate acestea, efectele rTMS pot fi influențate de o varietate de factori, cum ar fi durata stimulării, plasticitatea homeostatică sau administrarea de medicamente. Mai mult, formele convenționale de rTMS furnizate la o frecvență înaltă, necesită de obicei o stimulare îndelungată și o intensitate ridicată a stimulului pentru a produce efecte neuromodulatorii, cele din urmă fiind de regulă de scurtă durată.

4. Stimularea Magnetică Theta Burst (TBS): Această secvență se bazează pe patternul fiziologic de descărcare neuronală theta la o frecvență de 50 Hz. Într-o secvență tipică, aplicarea unui bloc ce conține trei pulsuri la 50 Hz se repetă la fiecare 200 ms (5 Hz, frecvența theta). În general, există două modele de bază: stimularea theta burst intermitentă (iTBS), compusă din trenuri intercalate cu pauze și TBS continuu (cTBS). Importanța acestor două modalități de TBS constă în inducerea unor efecte opuse asupra excitabilității neuronale. Astfel, iTBS tinde să crească excitabilitatea, în timp ce cTBS o scade.

Mecanismele TBS. Conform studiilor farmacologice efectele induse asupra excitabilității corticale după TBS sunt dependente de receptori N-metil-D-aspartat (NMDA) și canalele de Ca^{2+} . Antagoniști ai receptorilor NMDA precum memantina și dextrometorfanul, împiedică în subiecții umani efectele atât a cTBS, cât și iTBS [97]. Agonistul parțial al receptorului NMDA, D-Cicloserina, s-a dovedit capabilă să inversează efectul de potențare al iTBS transformându-l în unul opus, similar, efectul cTBS poate fi inversat sub influența nimodipinei, un blocator al canalelor de Ca^{2+} [98, 99]. Receptori NMDA sunt cunoscuți a fi una dintre componentele cruciale în inițierea plasticității sinaptice în studiile pe animale. Disfuncția receptorilor NMDA împiedică sinapsele să

adapteze LTP și LTD, iar subtipurile de receptori NMDA pot dicta direcția inducerii plasticității [100, 101]. Se știe, de asemenea, că intrarea calciului poate declanșa atât LTP, cât și LTD. În studiile pe animale a fost demonstrat că aceasta depinde primordial de viteza și cantitatea influxului de calciu intracelular [102].

Di Lazzaro și colab. au demonstrat prin înregistrările secvențelor motorii descendente la nivel cervical că cTBS a suprimat în principal prima undă indirectă (unda I1), în timp ce iTBS a îmbunătățit undele I ulterioare, dar nu și unda I1 [103]. Aceste descoperiri sugerează că TBS funcționează cel mai probabil asupra sinapselor piramidale din cortexul motor prin mecanisme asemănătoare plasticității neuronale. Prin urmare, efectele de depresie și potențare ale TBS sunt foarte apropiate de LTD și LTP observate la modelele animale.

1.6 Plasticitatea sinaptică indusă de rTMS/ TBS

Plasticitatea este capacitatea creierului de a se reorganiza, permițând remodelarea pe termen scurt și lung a sinapselor neuronale care întrec durata de influență a unui agent modulator (experimental, comportamental sau de antrenament) [104]. Scopul acestor procese este amplificarea calitativă și îmbunătățirea comunicării rețelelor cerebrale. Plasticitatea poate apărea la diferite niveluri de organizare a creierului: de la macro (rețele neuronale), mezo (noduri din cadrul unei rețele neuronale regionale) până la micro (nivelul molecular, sinaptic) [105]. Însă, probabil mecanismul capabil să schimbe modalitatea rețelei neuronale de a se comporta sub influența unui stimul, începe totuși de la nivelul molecular-sinaptic.

Schimbările pe termen lung în forța sinaptică, cum ar fi LTP și LTD, au fost și sunt în centrul unei cantități impunătoare de cercetări umane și translaționale [106]. LTP și LTD nu sunt, totuși, fenomene unitare, ci mai probabil termeni globali care descriu direcția unei modificări de lungă durată a eficacității sinaptice [107]. LTP este o creștere a forței sinaptice care ar putea dura zile sau chiar săptămâni și luni, care în contextul neuromodulator poate fi indus în condiții experimentale de stimularea magnetică transcraniană de înaltă frecvență. LTD, dimpotrivă, cuprinde slăbirea de lungă durată a unei sinapse neuronale [105]. Mecanismele exacte care stau la baza acestor modificări plastice variază, în funcție de sinapse și de circuitele în care acestea operează.

Inducerea, expresia și menținerea LTP

LTP și LTD sunt cel mai frecvent studiate în regiunea CA1 a hipocampusului. A fost demonstrat că trenurile de stimuli magnetici de frecvență înaltă (*care, adaptat la contextul*

cercetării curente – pot fi aplicate prin rTMS sau TBS) livrate asupra axonilor piramidali din hipocamp duc la o creștere de lungă durată a amplitudinii potențialelor postsinaptice excitatorii [108]. A fost dovedit că pentru a induce LTP sunt necesare câteva elemente sinaptice, mai întâi congruența dintre activitatea pre- și postsinaptică și, în al doilea rând, o relație temporală specifică între aceste activități [106].

În 1983, Levy și Steward au descoperit că în activarea neuronală dată de două aferenți, una slabă iar alta puternică, ordinea temporală a activării de vârf pre- și postsinaptice a determinat inducerea LTP sau LTD. Aceasta a fost numită plasticitate dependentă de sincronizarea vârfurilor, iar studiile ulterioare au definit intervale stricte pentru sincronizarea vârfurilor (de ordinul ms), care au stat la baza elaborării metodologiei ppTMS [109, 110]. Stimularea inițială a neuronului presinaptic, urmată de stimularea celui postsinaptic în intervale scurte de câteva milisecunde induce LTP, în timp ce stimularea în ordine inversă induce LTD.

Plasticitate dependentă de sincronizarea vârfurilor are mai multe implicații funcționale. În primul rând, probabil că reflectă mai direct mecanismul fiziologic care stă la baza modificărilor forței sinaptice decât o face propriu-zis stimularea de înaltă frecvență. În plus, aceasta ar putea servi ca mecanism de codificare a consecințelor evenimentelor externe datorită relației specifice dintre activarea pre- și postsinaptică în intervalul scurt de timp care permite sistemului să selecteze aferențele cu o precizie maximă [110]. În acest fel, se poate facilita sincronizarea între neuroni.

Multiple studii, au sugerat că mecanismul molecular al acestor procese pare să fie legat de receptorul N-metil-D-aspartat (NMDA), care la rândul său se afla în fanta postsinaptică. Acest receptor are un canal cationic intrinsec, care este blocat de ionii de magneziu menținând potențialul membranal de repaus. În situația când neuronul postsinaptic este suficient depolarizat, blocarea intrinsecă a ionilor de Mg^{2+} va fi eliminată iar receptorul NMDA liber. În rezultat, are loc influxul de ioni de Ca^{2+} în celula postsinaptică, declanșând mecanismul de LTP [106].

Acest specific dependent de receptorul NMDA explică mai multe mecanisme ale LTP, unul dintre care este *cooperabilitatea*. Acesta se referă la faptul că un număr crucial de fibre presinaptice trebuie activat simultan pentru a provoca LTP [111]. Ce ce implică existența unui prag pentru inducerea LTP, în funcție de intensitatea stimulului, numărul de impulsuri și modelul de stimulare. Strâns legat de *cooperabilitate* este *asociativitatea*. Deși stimularea magnetică slabă nu este capabilă să inducă LTP într-o anumită cale, această cale ar putea fi potențiată pe termen lung prin intermediul unei interconexiuni cu o altă cale activată care se termină pe același neuron postsinaptic. În raport cu receptorul NMDA, stimularea slabă reflectă situația în care neuronul postsinaptic nu este suficient de depolarizat pentru a elimina Mg^{2+} din receptorul NMDA. În

schimb, activarea puternică într-o altă cale este capabilă să depolarizeze acest neuron postsinaptic, deschizând receptorul NMDA și declanșând LTP pentru ambele căi [111]. Un alt element important privitor LTP este faptul ca aceasta este stimul specifică. Cu alte cuvinte, stimularea magnetică de înaltă frecvență induce LTP numai în sinapsele active, fără a afecta sinapsele neactive. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că canalul receptorului NMDA va fi deschis numai sinapsele deja active.

Expresia LTP depinde și de influxul intracelular de Ca^{2+} la nivelul postsinaptic. Acesta activează diferite căi de semnalizare sensibile la calciu, cum ar fi protein kinaza Ca^{2+} /calmodulină (CaMKII), cAMP și protein kinaza C (PKC), care pot influența descendent mai multe ținte și induce modificări atât rapide, cât și lente ale neuronului pre- și postsinaptic, iar aceasta la rândul său duce la creșterea forței sinaptice [106, 107]. Unul dintre efecte este apariția rapidă la nivel postsinaptic al receptorilor pentru AMPA [112]. Acest lucru crește eventual sensibilitatea celulei la glutamat (GLU). LTP de asemenea poate crește capacitatea neuronilor presinaptici de a elibera glutamat. Odată indusă, LTP este de obicei împărțită în două forme: LTP timpurie (E-LTP) și LTP tardivă (L-LTP) [111]. Potențarea sinaptică pe termen lung (LTP) timpurie este datorată schimbărilor translaționale ale proteinelor existente și durează de regulă < 60 minute [107]. Pe de altă parte, LTP tardivă induce modificarea expresiei genelor și a sintezei proteinelor de novo și poate induce schimbări persistente cu durata variabilă, de la ore la săptămâni [111, 113].

Inducerea, expresia și menținerea LTD

În contextul efectelor induse, depresia pe termen lung (LTD) semnalează un efect de contrast cu LTP și anume supresia sinaptică de lungă durată. În același timp, LTD poate inversa efectele LTP (depotențiere) sau poate induce efecte „de novo”. In vitro, LTD este indusă de stimularea cu frecvență joasă și, spre deosebire de trenurile scurte utilizate pentru inducția LTP, sunt necesare perioade lungi de stimulare (600-900 de impulsuri) pentru a induce LTD [114]. În plus, LTD poate fi indusă atunci când stimularea a unui neuron postsinaptic este urmată de stimularea neuronului presinaptic într-un interval mic, de zeci de milisecunde, legată de conceptul de sincronizare a vârfurilor. Nu se observă modificări ale forței sinaptice dacă activările pre- și postsinaptice sunt la intervale mai mari de 100 milisecunde.

Unul dintre mecanismele de inducere a LTD este la fel legat de receptorul NMDA. Similar cu LTP, activarea receptorului NMDA duce la o creștere a concentrației postsinaptice de Ca^{2+} . Însă, elementul determinant în apariția LTP vs LTD este pattern-ul de creștere a concentrației de Ca^{2+} . Creșterile mari și rapide ale concentrației ionilor de calciu induc LTP, în timp ce creșterile

mici și lente duc la LTD [115]. În cazul LTD, Ca^{2+} activează fosfatazele care provoacă internalizarea receptorilor AMPA postsinaptici. Această cantitate scăzută de receptori AMPA reduce sensibilitatea neuronului postsinaptic la glutamat. Similar, LTD conține - o fază timpurie, de scurtă durată (E-LTD) în care mecanismul responsabil este internalizarea receptorilor AMPA; și o fază tardivă, de lungă durată (L-LTD) este datorată sintezei proteice [116].

Metaplasticitatea

Modificările forței sinaptice induse prin LTD și/ sau LTP își au importanța sa specială, însă nu sunt unice în modificarea plasticității cerebrale. Există mecanisme, care dictează că activitatea sinaptică (sau lipsa ei) până la influența unui stimul magnetic ar putea de asemenea determina direcția de plasticitate. Acest concept este numit "Metaplasticitate" și implică o gamă extinsă de mecanisme, dintre care multe se suprapun cu mecanismele plasticității convenționale. Atât receptorii NMDA, cât și receptorii de glutamat par să joace un rol în aceasta. O implicație importantă a metaplasticității este faptul că efectul condiționării dat de stimularea magnetică nu poate fi prezis decât dacă este cunoscut istoricul de stimulare anterioară a țintei [117, 118]. În așa mod este posibilă stabilizarea activității neuronale într-un interval dinamic. Această plasticitate „homeostatică” a fost propusă în teoria Bienenstock-Cooper-Munro a modificării sinaptice care spune că stabilizarea activității neuronale este asigurată de o adaptare dinamică a „pragului de modificare” [119].

1.7 Profilul general de siguranță al TMS

Singura contraindicație absolută pentru TMS/ rTMS/ TBS este prezența implantului metalic feromagnetic (implant cohlear, generator intern de impulsuri electrice/ pacemaker sau pompa de medicamente) care ar intra în contact direct cu bobina de stimulare. În astfel de cazuri, există riscul de a induce funcționarea defectuoasă a unor astfel de dispozitive implantate cu impact direct asupra stării de sănătate a pacientului respectiv [120]. Cu toate acestea, există date speculative cu privire la noile generații de implanturi cohleare și siguranța acestora în aplicarea focalizată a TMS cu o putere de până la 2.2 Tesla [121]. În raport cu prezența oricărui implant la un pacient, este obligatoriu să se determine un posibil grad de încălzire sau magnetizare al acestuia pentru fiecare protocol specific de stimulare și pentru tipul de bobină utilizată. Cele mai frecvente efecte secundare ale TMS sunt durerea sau disconfortul local în regiunea de stimulare care conform unor autori a fost raportată până la 2,7-40%. O altă reacție adversă este și apariția cefaleei fiind raportată în 6,9-30% [122, 123]. Ambele reacții adverse, atât disconfortul local cât și cefalea sunt asociate

mai frecvent cu stimulării profunde de frecvență înaltă (utilizând bobine în formă de H), stimularea ramurilor nervului trigemen și inducerea contracțiilor musculaturii pericraniene. Senzațiile dureroase în timpul rTMS sunt similare cu cele care apar în stimularea electrică repetitivă a mușchilor pericraniene care provoacă durere la unii indivizi din cauza tensiunii musculare [120]. De asemenea, stimularea magnetică repetitivă (rTMS și TBS) pot produce zgomot specific care poate induce schimbări de durată scurtă a pragului de excitabilitate a cortexului auditiv (percepției auditive). Acest lucru poate fi evitat utilizând la necesitate dopuri pentru urechi (birușe) [124].

Riscul de crize epileptice TMS induse

Inducerea crizelor epileptice în urma TMS este considerat cel mai sever efect advers acut. Acestea au fost raportate la aplicarea TMS cu protocoale sTMS, ppTMS și rTMS. Stimularea magnetică transcraniană repetitivă ar putea induce, teoretic, crizele epileptice fie în timpul sau imediat după blocul de stimulare și la distanță datorită modulării excitabilității corticale [125].

Conform unei meta analize publicate în 2020, au fost identificate doar 41 cazuri raportate de crize epileptice în literatura de specialitate - 13 la persoanele sănătoase și 28 la pacienții cu afecțiuni neurologice sau psihiatrice; 19 au suportat rTMS repetitive de înaltă frecvență, 1 cu frecvență joasă, 8 cu puls unic, 9 cu TMS profund de diferite modele, 2 cu iTBS, 1 cu cTBS și 1 necunoscut [126]. În raport cu numărul de ședințe TMS, rata globală a crizelor epileptice la utilizarea bobinelor rotunde sau formă de opt este de 0,14 la 1.000 pacienți, fiind considerabil mai mare de 5,56 la 1.000 pacienți pentru bobinele pentru rTMS profund (bobine H-coil) [127].

În pacienții ce suferă de epilepsie, conform meta-analizei prezentate de Pereira și colab., care a inclus 46 de studii publicate în perioada ianuarie, 1990 – august, 2015 cu numărul total de 410 pacienți cu diverse forme de epilepsie, riscul total de crize epileptice induse de aplicarea TMS a fost de 2,9% (interval de încredere 95%: 1,3 - 4,5) [128].

Poziția generală a specialiștilor în domeniu având în vedere numărul mic de crize epileptice raportat la un număr mare de subiecți și pacienți care au urmat rTMS din 1998 (anul în care a fost prezentat), spune că riscul general ca TMS/ rTMS să inducă crize epileptice este unul foarte scăzut [120].

Siguranța în sarcină

Utilizarea agenților farmacologici în tratamentul bolilor neurologice sau psihiatrice în timpul sarcinii poartă frecvent riscuri asociate cu sănătatea fătului. Acest lucru a determinat un interes tot mai mare pentru stimularea neinvazivă a creierului ca alternativă la farmacoterapie pentru acești

pacienți [129]. Din motive etice, la moment nu există date privitor studiile TMS care și-au propus ținut să testeze siguranța în timpul sarcinii, însă, aceasta poate fi apreciată indirect prin cuantificarea caracteristicilor câmpului electric indus de bobina de stimulare în raport cu distanța bobina-uter. Spre exemplu, la stimularea cortexului dorsolateral pre-frontal (DLPFC) utilizând bobina în formă de opt, puterea câmpului electric indus aproximează 100 mV/m atunci când distanța bobină-uter $\geq 60\text{cm}$ [130], această valoare încadrându-se sub pragul de siguranță pentru stimularea nervilor centrali și periferici mielinizați (800 mV/m) stabilit în Ghidurile Comisiei Internaționale pentru Protecția împotriva Radiațiilor Neionizante [131]. Alte studii care au examinat utilizarea TMS la persoanele cu migrenă, au constatat că aplicarea în regiunea occipitală a unui singur puls TMS generează un câmp magnetic care scade de la 0,9T la 1 cm distanță de suprafața bobinei la aproximativ 11×10^{-6} T la 46 cm distanță de suprafața bobinei - un punct aproximativ în care uterul poate ajunge la termen [120]. În timp ce expunerea la câmp electric este aproape absentă, sursa majoră de risc pentru făt este o criză epileptică indusă de TMS la mamă.

În raport cu posibilele efecte pe termen lung după naștere, datele de asemenea sunt limitate. Eryılmaz și colab., au constatat în urma unui follow-up a 26 de copii (vârsta 18-62 luni) născuți de la mame tratate cu rTMS de înaltă frecvență pentru depresie în timpul sarcinii, lipsa riscului crescut a complicațiilor perinatale precum și faptul că dezvoltarea motorie și neuro-cognitivă acestora au fost comparabile cu cele ale sugarilor care s-au născut la mame cu depresie netratată [132]. Prin urmare, la momentul actual nu există date concrete care ar afirma contrariul.

STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ MULTIFOCALĂ ÎN MIGRENĂ

2.1 Introducere

Migrena este una dintre cele mai frecvente tulburări neurologice, având un impact paroxistic, progresiv și adesea devastator asupra bunăstării și calității vieții pacientului. Conform Studiului Global Burden of Disease, migrena se află în primele zece cauze ale anilor trăiți cu dizabilități în populația generală și este a doua cauză de dizabilitate atât la bărbați, cât și la femei sub 50 de ani [22]. După cum raportează în prezent Organizația Mondială a Sănătății (OMS), migrena afectează 15-20% din populație și este de trei ori mai răspândită la femei (18%) decât la bărbați (6%) în Statele Unite și Europa, fiind clasată printre cele mai importante cauze care duc la dizabilitate [133]. Mai multe studii au confirmat faptul că persoanele cu migrenă au un risc de 2,2 până la 4,0 ori mai mare de a dezvolta depresie în comparație cu persoanele fără migrenă [134-137], îndemnând astfel la abordări terapeutice individualizate pentru migrenă.

La pacienții cu migrenă, tratamentul farmacologic preventiv și/sau acut arată în general un efect adecvat în ameliorarea atacurilor de migrenă. De obicei, tratamentul abortiv acut constă în medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, agoniști ai receptorilor 5-hidroxitriptaminei sau, mai recent, antagoniști ai receptorilor peptidici legați de gena calcitoninei [138-141]. Cu toate acestea, la un moment dat al evoluției migrenei, acești pacienți prezintă inevitabil un răspuns redus la medicația acută [142], creând astfel o nevoie presantă de remedii preventive non-farmacologice [143, 144]. Alte motive ale eșecului tratamentului pot include profilul nefavorabil al reacțiilor adverse sau faptul că unele medicamente sunt contraindicate la persoanele cu comorbidități precum insuficiența cardiovasculară sau renală, sarcina sau riscul de abuz de substanțe [145]. În acest sens, tehnicile neuromodulatorii neinvazive, cum ar fi stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) au arătat rezultate promițătoare în scăderea frecvenței atacurilor de migrenă ca o nouă abordare terapeutică pentru astfel de pacienți cu evenimente adverse puțin sau chiar absente [146].

Viziunea actuală asupra mecanismelor care stau la baza atacurilor de migrenă este printr-o abordare neurobiologică scrupuloasă, considerând migrena ca o tulburare a hiperexpresiei plasticității rețelei neuronale senzoriale [147] și excitabilității corticale modificate [17, 148], făcând-o astfel susceptibilă la tehnicile neuromodulatoare. Deși mecanismele reale ale rTMS nu au fost acceptate de un consensus, dovezi convingătoare arată că rTMS este capabil să inducă

efecte persistente pe termen lung prin modularea excitabilității și sensibilizării centrale și periferice [149] printr-un mecanism de preconditionare neuronal mediat [58, 149].

Până în prezent, majoritatea cercetărilor publicate despre rTMS în migrenă au abordat utilizarea sa dintr-un punct de vedere unifocal, utilizând protocoale aplicate pe o singură regiune corticală la un anumit moment de timp [150-153]. În această lumină, studiul nostru propune o nouă paradigmă de stimulare multifocală și abordează ca obiective principale eficacitatea, siguranța generală și tolerabilitatea protocolului experimental rTMS. Am emis ipoteza că rTMS multifocal, în comparație cu stimularea placebo (sham), ar îmbunătăți rezultatele clinice la pacienții cu migrenă episodică cu sau fără aură prin reducerea zilelor de migrenă, frecvenței și intensității atacurilor de cefalee cu ameliorarea calității vieții.

2.2 Materiale și metode

Declarație de etică

Protocolul experimental de studiu a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF Nicolae Testemițanu (proces-verbal nr. 85 din 19.06.2018) și comisia locală de evaluare etică instituțională din cadrul Institutului de Medicină de Urgență, Chișinău, Republica Moldova.

Design-ul studiului

A fost efectuat un studiu experimental, dublu-orb, rTMS-intervențional, care a inclus subiecți adulți cu migrenă episodică cu și fără aură. Înainte de stimularea rTMS, toți subiecții au fost informați despre natura studiului. După semnarea consimțământului informat, aceștia au fost evaluați pe o perioadă de 4 săptămâni (perioada de screening), timp în care a fost îndeplinită o agendă de cefalee (Anexa 4). Agenda de cefalee a inclus frecvența, durata și intensitatea atacurilor de cefalee, medicamentele administrate (tipul, cantitatea și eficacitatea), precum și aspectele individuale ale atacului, cum ar fi localizarea durerii și simptomele secundare.

La sfârșitul perioadei de screening, considerând datele din agenda de cefalee, un diagnostic de migrenă episodică cu sau fără aură a fost confirmat de către cercetător în conformitate cu criteriile de migrenă ale Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalgice ediția a III-a (ICHD-3) [154]. Toți subiecții eligibili au fost apoi repartizați randomizat fie în grupul rTMS real, fie în grupul simulat (sham). Randomizarea a fost efectuată de un membru separat al echipei de cercetare, orb la orice alte aspecte ale studiului. Toți subiecții au participat la șase sesiuni de intervenție în decurs de două săptămâni. Ulterior, au avut o perioadă de urmărire (*follow up*) de

până la trei luni cu vizite la intervale predefinite la 4, 8 și 12 săptămâni. Designul studiului este rezumat în figura 2.1.

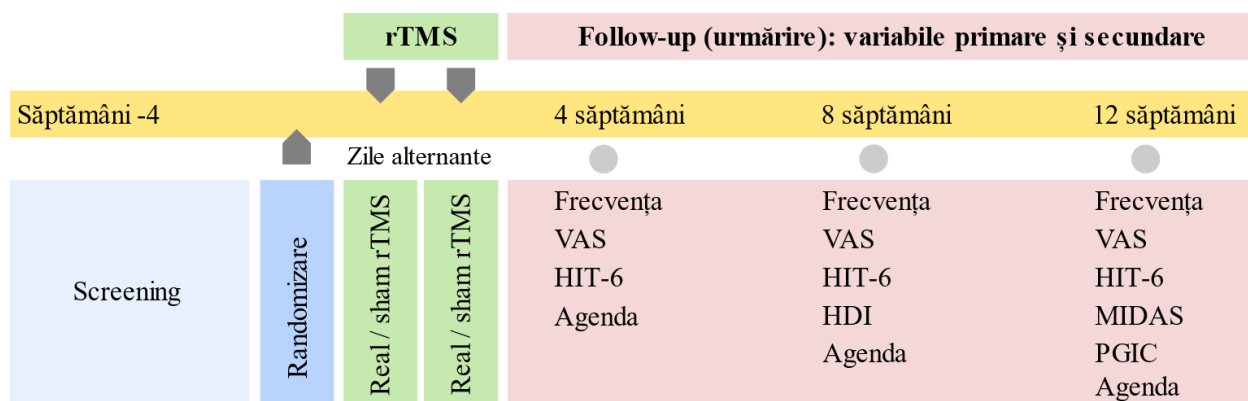


Figura 2.1. **Design-ul studiului rTMS-Migrenă.** Subiecții au completat agenda de cefalee timp de patru săptămâni și chestionarele Headache Impact Test (HIT-6), Headache Disability Index (HDI) și Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) înainte de prima sesiune de stimulare rTMS. Îmbunătățirea $\geq 50\%$ față de valoarea inițială în zilele de migrenă pe parcursul perioadei de 12 săptămâni după intervenția rTMS a servit ca variabilă de rezultat primară. Îmbunătățirea cu $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a frecvenței și intensității (măsurată prin Scala Analogică Vizuală (VAS)) a atacurilor de migrenă în aceeași perioadă au servit ca variabile cheie ale rezultatului secundar. Chestionarele privind calitatea vieții și de evaluare a impresiei globale de schimbare au fost efectuate la mai multe vizite de follow-up iar rezultatele lor au fost considerate ca indicatori secundari ai rezultatului final. Toate chestionarele au fost îndeplinite individual de subiect, iar la necesitate a fost acordată asistența necesară completării formularului.

Scala Vizuală Analogică (VAS) și Scala de Răspuns Verbal (VRS) sunt mijloace ușor aplicabile și pe larg răspândite de cuantificare a simptomului subiectiv de durere. Intensitatea cefaleei pe o scală de evaluare verbală (VRS) este apreciată ca ușoară (1–3 puncte pe o scală vizuală analogică, VAS) moderată (4–6 puncte VAS), severă (7–9 puncte VAS) și foarte severă (10 puncte VAS). Atât VAS cât și VRS sunt ușor de utilizat și preferat de pacienți [155]. Acest tip de scală categorială a fost utilizat în mai multe studii de evaluare a eficacității tratamentelor medicamentoase în migrenă, efectul tratamentului fiind definit ca ameliorarea de la intensitate moderată/severă la deloc/ușoară a migrenei [155, 156].

Headache Impact Test (HIT-6) (Anexa 8) reprezintă unul din cele mai frecvent utilizate scoruri de evaluare nemijlocită a impactului crizelor de migrenă asupra calității vieții persoanelor cu migrenă episodică sau cronică. HIT-6 prezintă, de asemenea, o accesibilitate excelentă și ușurință

în utilizare [157, 158]. Scorul dat a fost dezvoltat pentru a măsura un spectru larg de factori care contribuie la povara durerii de cap. În componența scorul intră câteva aspecte, precum: durere, impactul funcțional social, impactul funcțional personal, vitalitatea, impactul funcțional cognitiv și suferința psihologică. Pacientul răspunde la fiecare dintre cele șase întrebări conexe folosind unul dintre următoarele cinci răspunsuri: „niciodată”, „rar”, „uneori”, „foarte des”, sau „mereu”. Aceste răspunsuri sunt însumate pentru a produce un scor total HIT-6 cuprins între 36 și 78 puncte; cu cât scorul obținut este mai înalt, cu atât este mai mare impactul durerii de cap asupra vieții de zi cu zi a respondentului. Scorurile pot fi interpretate folosind patru categorii care indică severitatea impactului cefaleei asupra vieții pacientului și necesității tratamentului specializat [159]. Multiple studii au confirmat că HIT-6 este foarte fiabil și consecvent în datele oferite motiv din care acesta a fost adaptat și tradus în mai multe limbi [154].

Headache Disability Index (HDI) (Anexa 9) – Inventarul/ Indexul de dizabilitate a durerilor de cap a Spitalului Henry Ford (HDI) a fost dezvoltat pentru a cuantifica impactul durerilor de cap asupra vieții de zi cu zi [160]. Acesta este dedus din istoricul pacientului cu cefalee și este subgrupat în subscale funcționale și emoționale pentru a evalua impactul durerii de cap și tratamentul acesteia asupra vieții cotidiene. Chestionarul este compus din 27 de itemi. Primele două întrebări îi solicită pacientului să identifice frecvența (1 pe lună; mai mult de 1, dar mai puțin de 4 pe lună; mai mult de 4 pe săptămână) și intensitatea (ușoară, moderată și severă) de cefaleea lor. Întrebările rămase evaluează problemele legate de calitatea vieții pentru a determina dizabilitatea cefaleei. Folosind acest sistem, se consideră că un scor total de 10-28 indică o dizabilitate ușoară; 30-48 este dizabilitatea moderată; 50-68 este dizabilitate gravă iar 72 sau mai mult este o dizabilitate completă.

Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) (Anexa 7) a fost elaborat de către Stewart și colab., în anii 2000 și reprezintă un chestionar scurt de evaluare a dizabilității induse de migrenă. Acesta este un chestionar scurt, auto-administrat, conceput pentru a cuantifica dizabilitatea legată de cefalee pe o perioadă de 3 luni. Au fost elaborate și utilizate în studiile clinice variantele adaptate ale scorului care analizează intervale de 4 săptămâni [161], însă acestea nu sunt utilizate pe larg. Scorul MIDAS s-a dovedit a avea o fiabilitate înaltă test-retest (coeficient de corelație 0,8) și corelație bună cu agenda de cefalee (coeficient de corelație 0,63) la cei care suferă de cefalee și este corelat cu raționamentul clinic cu privire la necesitatea asistenței medicale [162]. În cercetările științifice chestionarul MIDAS și-a dovedit de asemenea eficacitatea, fiind adaptat și validat de multiple studii internaționale în diferite grupuri de populație ce suferă de migrenă [163-165].

Scala de evaluare a impresiei globale de schimbare (PGIC) (Anexa 10) – este o scală concepută special pentru a evalua percepția pacienților asupra modificărilor survenite după tratament. Cel mai frecvent, scala este utilizată în studiile clinice care evaluează ameliorarea durerii după tratament. Din motivul că posedă o ușurință în aplicare și punctare, poate fi aplicată universal într-un număr mare de tulburări și tratamente. Este o scară ce conține 7 puncte cu opțiunile „foarte mult îmbunătățit”, „mult îmbunătățit”, „minim îmbunătățit”, „nicio schimbare”, „minim înrăutățit”, „mult înrăutățit” și „foarte mult înrăutățit”. Relevanța clinică a PGIC constă în oferirea pacientului posibilității de a-și aprecia în mod curent starea de sănătate. În același timp ”Inițiativa privind metodele, măsurarea și evaluarea durerii în studiile clinice (IMMPACT)” recomandă utilizarea PGIC în cercetările științifice ce studiază durerea. Cea mai mare corelație a PGIC a fost găsită cu intensitatea durerii, satisfacția cu starea actuală de sănătate și eficacitatea tratamentului [166-168].

Subiecții

Toți participanții la studiu au fost înrolați în cadrul clinicii de Neurologie, USMF ”Nicolae Testemițanu” aflată în incinta Departamentului de Neurologie, Epileptologie și Boli interne al Institutului de Medicină de Urgență, Chișinău, Republica Moldova în perioada august 2018 – decembrie 2020. Pentru înțelegerea mai ușoară a etapelor procedurii de înrolare, aceasta este expusă schematic în figura 2.2.

În prima etapă a depistării subiecților potențiali eligibili, echipa de cercetare a elaborat chestionarul screening de evaluare a cefaleei (Anexa 5) care a fost aplicat pacienților din cadrul Departamentului de Neurologie, Epileptologie și Boli interne al Institutului de Medicină de Urgență; pacienților cu cefalee aflați la evidența medicilor neurologi din cadrul Centrelor de Sănătate din municipiul Chișinău; precum și studenților și cadrelor didactice din o Universitate din mun. Chișinău; preventiv obținând acordul administrațiilor instituțiilor în cauză și a persoanei evaluate. De asemenea, o parte din subiecți potențiali eligibili au fost referiți de cadrele medicale din instituțiile medicale de profil.

În total au fost analizate 807 chestionare de screening primar: 265 (32,7 %) – fără cefalee; 377 (46,7 %) sufereau de cefalee episodică tip tensional (TTH), 38 (4,7 %) – cefalee cronică tip tensional; 127 (15,7 %) – migrenă cu/ fără aură.

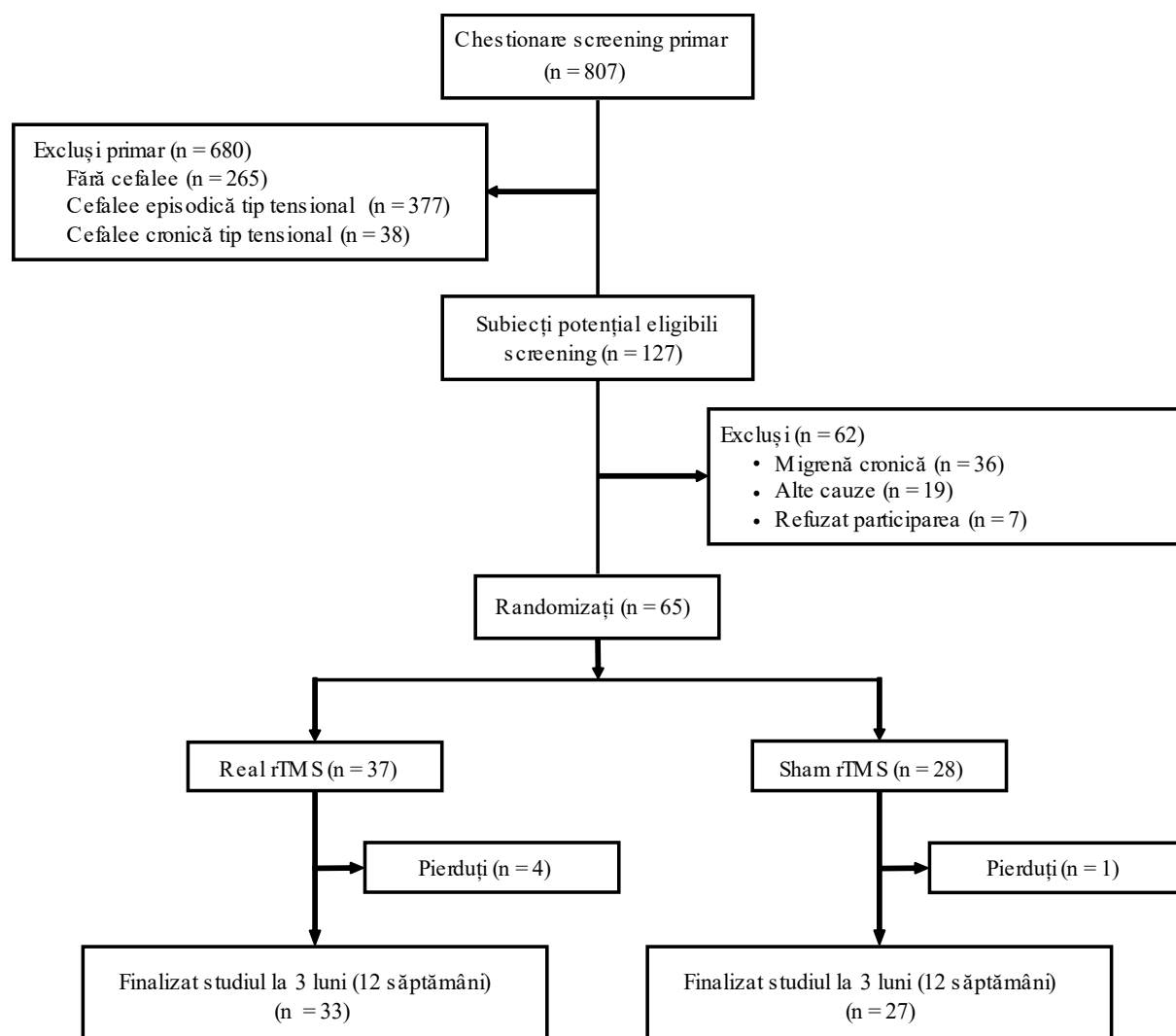


Figura 2.2. **Organigrama de recrutare și randomizare a subiecților.**

Din cei 127 de subiecți considerați potențial eligibili - 36 (4,4 %) au reprezentat persoane cu migrenă cronică, iar 19 (2,35 %) chestionare au fost eliminate din motivul completării incomplete. După analiza criteriilor de includere și excludere (inclusiv evaluarea clinică, Anexa 6) – 65 de subiecți eligibili au fost incluși în studiu și randomizați fie în grupul rTMS real (n = 37), fie în grupul rTMS simulat (n = 28).

Rata pacienților cu migrenă depistați prin aplicarea chestionarelor de screening elaborate de către echipa de cercetare (15,7 %) coresepunde cu intervalele de prevalență a migrenei în populația generală prezentate de studiile epidemiologice din domeniu, care raportează prevalența de 15-18% din numărul total al populației generale [22].

Criterii de includere și excludere

Au fost incluși pacienți adulți cu migrenă episodică, cu sau fără aură, având cel puțin patru și până la 14 atacuri de cefalee pe lună. Diagnosticul migrenei episodice a fost bazat pe criteriile ICHD-3 [154]. Înainte de înrolare, toți subiecții au semnat consimțământul informat.

Criterii de excludere:

- refuzul semnării consimțământului informat
- migrenă cronică sau diagnosticul de alt tip de cefalee conform ICHD-3
- antecedente sau semne de afectare metabolică (renală, hepatică)
- anamnestice de patologie oncologică
- hipertensiune tensiune arterială necontrolată
- crize epileptice în antecedente
- dizabilitate intelectuală
- tulburări psihiatrice
- semne de leziune structurală a creierului sau deficit neurologic focal
- abuz medicamentos

În plus, pacienții care utilizează medicamente pentru prevenirea migrenei, medicamente opioide sau relaxante musculare sau cei cu antecedente de abuz de substanțe au fost excluși din studiu. Pacienții cu contraindicații absolute sau relative pentru TMS, cum ar fi implanturi feromagnetice în regiunile capului și gâtului, stimulatoare cardiace și femeile însărcinate sau care alăptează, au fost, de asemenea, excluși.

Evaluarea pragului motor de repaus (RMT)

Toți subiecții au fost așezați confortabil pe un scaun și rugați să fie cât mai relaxați posibil. Fiecărui subiect i-a fost oferită o caciuliță textilă de tratament TMS de dimensiuni adecvate (mică, medie sau mare, în funcție de circumferința capului) care a fost folosită pentru a marca locurile de stimulare corespunzătoare pe baza sistemului EEG 10-20 și a asigura plasarea optimă a bobinei cu scopul de a evita contracții nedorite ale mușchilor pericranieni și faciali în timpul procedurii de stimulare. Aceste marcaje constau din două margini laterale și 11 zone spot pentru stimularea burst care au fost utilizate în timpul protocolului de stimulare experimentală (figura 2.3).

Pentru a determina RMT, impulsurile focale unice TMS au fost livrate folosind o bobină circulară MagVenture MMC-140 conectată la stimulatorul MagVenture MagPro® R30, inițial pe vertex (Cz) pentru a familiariza subiectul cu stimulul și apoi la cortexul motor al mâinii drepte. Bobina de stimulare a fost plasată peste locul optim pentru a provoca răspunsuri în mușchiul țintă contralateral.

Semnalele potențialului evocat motor (MEP) au fost înregistrate de la mușchiul scurt abductor al policelui stâng (*abductor pollicis brevis*) folosind electrozi de suprafață Ag-AgCl (0,9 cm diametru) plasați la 3 cm unul de celălalt peste burta și tendonul mușchiului (figura 2.4). Valoarea RMT care provoacă contracții ale mușchiului relaxat abductor pollicis brevis a fost definită ca intensitatea minimă de stimulare necesară pentru a produce răspunsuri de 50 μ V în cel puțin 50% din 10 încercări.

Potențiale evocate motorii (MEP)

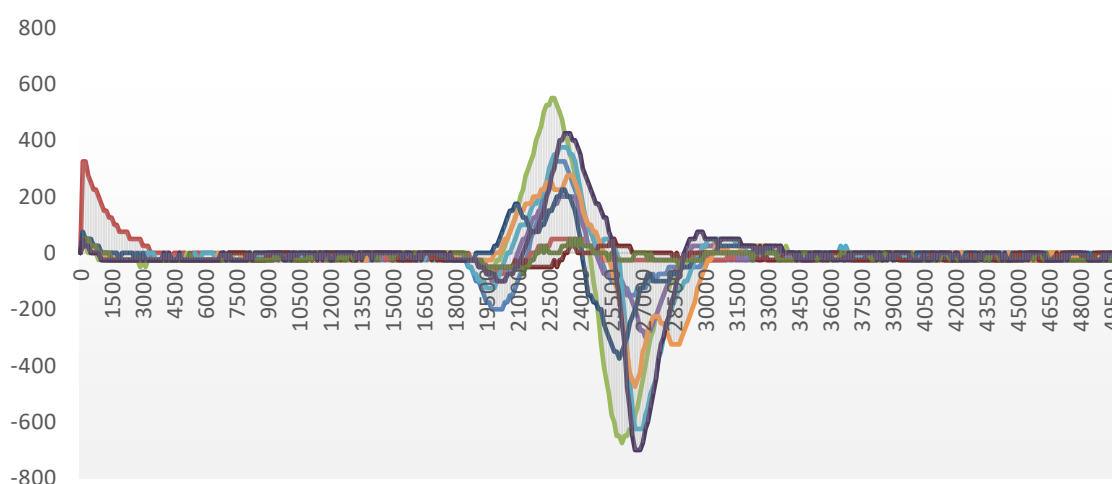


Figura 2.4. **Potențial evocat motor (MEP).** Înregistrarea potențialelor evocate motorii (10 la număr) de la m. abductor pollicis brevis obținută prin pulsuri unice TMS asupra arii motorii contralaterale (corespunzătoare m. abductor pollicis brevis, aria M1-Hand) în timpul determinării pragului motor de repaus (RMT).

Subiecților li sa oferit feedback vizual al activității musculare pentru a ajuta la menținerea relaxării musculare complete. Stimularea a fost efectuată urmând protocoalele și recomandările de siguranță ale comitetului IFCN (International Federation of Clinical Neurophysiology) [65].

Paradigma experimentală rTMS

După determinarea RMT, toți subiecții au urmat fie rTMS real, fie simulat (sham) prin aplicarea protocolului de stimulare multifocală experimentală. Orbirea a fost realizată cu ajutorul bobinei circulare MagVenture MMC-140 A/P (figura 2.5), care funcționează fie ca bobină activă, fie ca bobină placebo, în funcție de numărul de randomizare atribuit subiectului. Dimensiunile bobinei MagVenture MMC-140 A/P precum și proprietățile electrice și magnetice sunt absolut identice ce cele ale variantei standard MMC-140 (reprezentate în figura 2.3 pentru a ușura înțelegerea distanțelor de referință indicate pe căciulițele de stimulare).

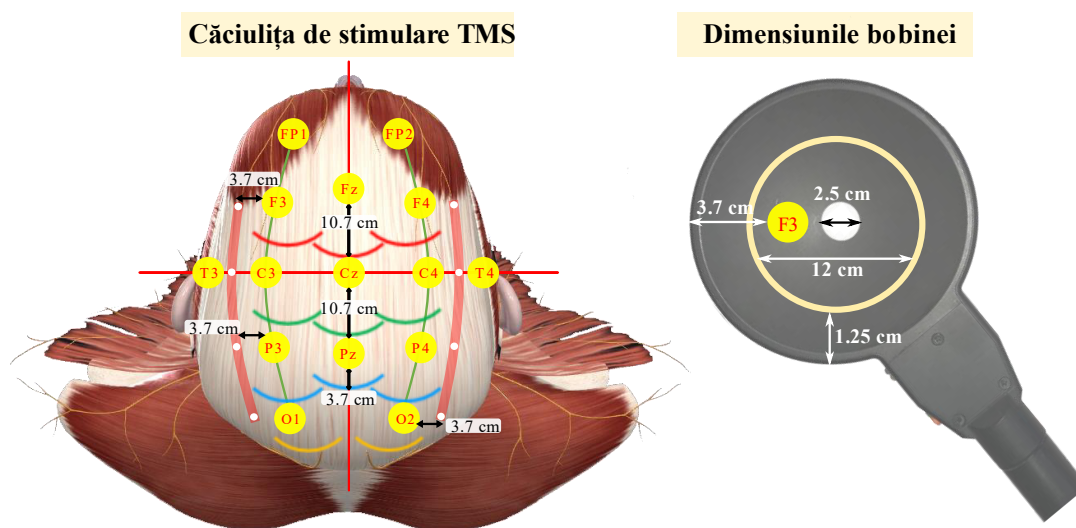


Figura 2.3. Marcajele limită și zonele de stimulare spot marcate pe căciulița de tratament TMS aplicate în protocolul de stimulare experimentală conform sistemului EEG

10-20. Două marcaje laterale de margine (roșii) indică marginile stimulării pentru a evita implicarea mușchilor pericranieni. Cele unsprezece marcaje semicirculare orizontale (roșu, verde, albastru și galben) indică amplasarea marginii inferioare a bobinei de stimulare. Măsurătorile de 3,7 cm și 10,7 cm de la liniile de ghidare indică distanța necesară pentru ca punctele de stimulare exterioare, respectiv interioare, să fie plasate sub punctul de mijloc al circuitelor, având în vedere diametrul de 14,5 cm al bobinei de stimulare.

Bobina experimentală MMC-140 A/P având ambele suprafețe concave se poziționează identic cu MMC-140, iar fiecare suprafață corespunde fie pentru rTMS real (suprafața activă) sau sham/ simulat (suprafața placebo). Suprafața A (activă, real rTMS) are capacitatea de emisie a stimulului electromagnetic, pe când suprafața P (placebo, sham rTMS) nu emite puls

electromagnetic însă respectă toate caracteristicile auditive și perceptive (senzația termică, vibrațională) a stimulării adevărate.

Prin setarea dispozitivului MagVenture MagPro® R30 în modul de cercetare, introducând numărul de randomizare corespunzător fiecărui subiect, dispozitivul permitea inițierea protocolului experimental de stimulare doar în situația în care poziția bobinei MMC-140 A/P corespundea cu grupul de randomizare a subiectului (rTMS real sau sham), în caz contrar bobina de stimulare se dezactiva.

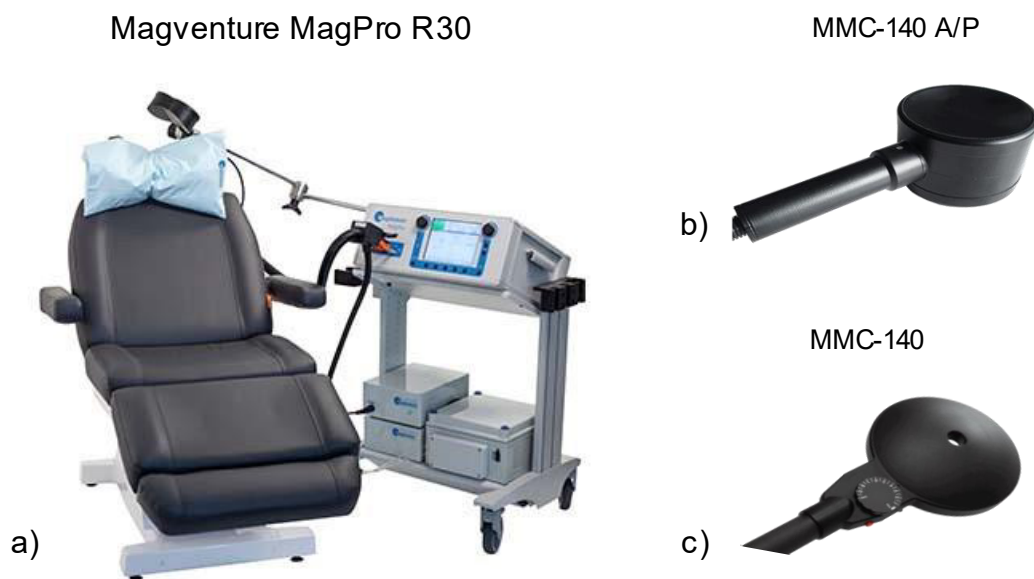


Figura 2.5. **Configurația aparatajului de studiu (MagVenture MagPro R30 și bobinele utilizate).** Se poate observa (a) dispozitivul MagVenture MagPro R30 cu setul de stimulare magnetică transcraniană, (b) bobina de studiu MMC-140 A/P și (c) bobina MagVenture MMC-140 utilizată pentru determinarea RMT [169].

Protocolul de stimulare experimentală a cuprins stimularea prin glisare urmată de stimularea focalizată (*spot burst*) (figura 2.6).

Stimularea prin glisare a constat din 13 trenuri de 140 de impulsuri/tren livrate cu o frecvență de 67 Hz și 60% din RMT cu un interval intertrain de 2 s. Stimularea prin glisare a fost efectuată prin alunecarea bobinei peste cele trei marcaje antero-posterioare (fronto-occipitale) și două latero-laterale (bi-temporale).

Ulterior, a fost efectuată stimularea *spot burst*, care a constat din 33 de trenuri de 15 impulsuri/tren livrate cu o frecvență de 67 Hz și 85% RMT cu un interval intertren de 8 s. În timpul stimulării *spot burst*, fiecare dintre cele 11 zone marcate a fost stimulată de trei ori la rând.

După ședința de rTMS, subiecții au fost întrebați dacă au existat evenimente adverse în timpul și/sau imediat după stimulare, iar rezultatele răspunsurilor erau notate în fișa de monitorizare a reacțiilor adverse la rTMS elaborată de cercetător (Anexa 12). Această fișă a urmărit apariția următoarelor reacții adverse: cefalee, disconfort auditiv, senzația de amețeală (vertij), senzația de greață, episod unic sau repetat de vomă, contracția mușchilor feții, disconfort la locul stimulării, puseu de hipertensiune arterială, episod de pierdere a conștienței, criză epileptică/ convulsivă, dereglări de memorie.

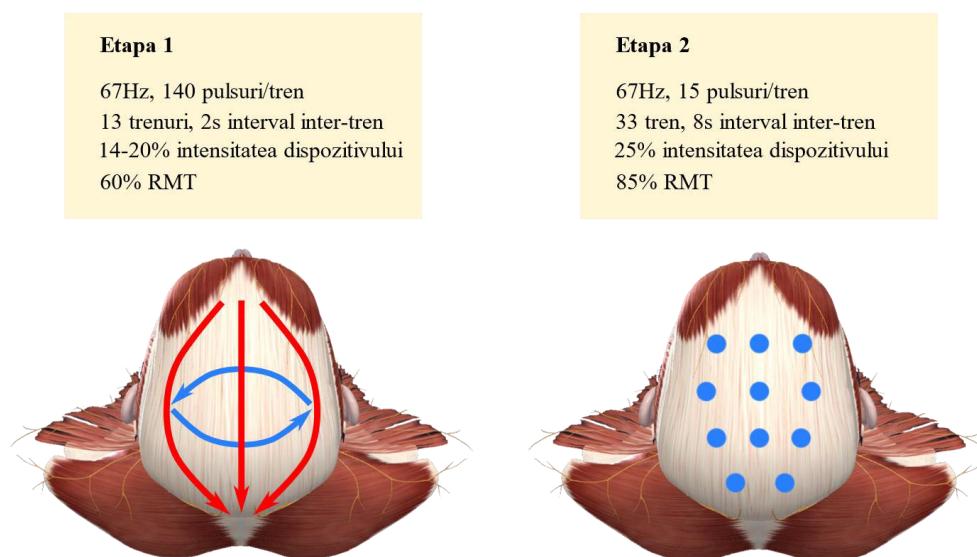


Figura 2.6. **Protocol de stimulare experimentală.** Etapa 1 – stimularea prin glisare, Etapa 2 – stimularea în *spot burst*.

Toate reacțiile adverse, în cazul prezenței, au fost categorizate după intensitate (ușoară, moderată, severă), durată (minute, ore) și în raport cu relația ședinței de rTMS (atribuite/ sau nu aplicației rTMS). În cazul apariției reacției adverse sub forma unui episod de cefalee, acesta a fost de asemenea apreciat conform scalei vizual analogice (VAS) pe o scară de 0-10 puncte.

În același timp, imediat după ședințele rTMS a fost înregistrată și tolerabilitatea pacientului vis-a-vis de protocolul experimental aplicat, prin utilizarea formularului de apreciere a percepției procedurii rTMS elaborat de către cercetător (Anexa 11). Acest formular a inclus aprecierea a trei componente de bază pe parcursul ședinței rTMS, și anume: ”Cât de dureroasă a fost procedura?”, ”Cât de zgomotoasă?” și ”Dacă procedura a cauzat careva disconfort?”. Toate trei componente, au fost cuantificate scalar, pe o scară de la 0-10, unde 0 – lipsa acuzei și 10 – intensitatea maximală a acesteia.

Follow-up (perioada de urmărire)

După aplicarea a șase sesiuni de intervenție rTMS, în zile alternative (ex. 1-0-1), pe parcurs a două săptămâni, toți subiecții au fost urmăriți pentru o perioadă de 3 luni (12 săptămâni).

În această perioadă subiecții au continuat să completeze agenda de cefalee, inclusiv frecvența și intensitatea atacurilor de migrenă și utilizarea de medicație antimigrenoasă. La vizitele repetate de follow-up (la 4, 8, 12 săptămâni) toți subiecții au fost invitați pentru evaluare, unde au completat chestionare privind calitatea vieții, cum ar fi HIT-6, HDI și MIDAS. La necesitate, toți subiecții puteau contacta direct personalul de cercetare în orice moment pe parcursul perioadei de urmărire.

Rezultate primare și secundare

Ca parametru de rezultat primar, am luat în considerare o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a numărului de zile cu migrenă în săptămânile 1 până la 12. Au fost luate în considerare îmbunătățirea $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a frecvenței atacurilor de migrenă și scala analogă vizuală (VAS) în săptămânile 1 până la 12 acestea fiind variabile cheie ale rezultatului secundar. În primul pas, am estimat coeficientul luând valorile de urmărire din momentele de timp – 4 săptămâni, 8 săptămâni și 12 săptămâni ca numărător și valoarea de bază (Baseline) ca numitor. Pentru a obține rezultate fiabile doar pentru efectele tratamentului, am eliminat potențiala influență a factorilor de confuzie precum vârsta și sexul. În a doua etapă, pentru a obține rezultate imparțiale din cele două grupuri (rTMS real și sham) am aplicat algoritmul de potrivire a scorului de propensie prin regresia logistică. Pașii urmați pentru calcularea scorurilor de propensiune au fost descriși Littnerova și colab. [170].

Ca rezultat secundar suplimentar, coeficientul chestionarului HIT-6 a fost calculat folosind valorile din punctele de timp de 4, 8 și 12 săptămâni ca numărător și valoarea de referință (baseline) ca numitor. Analiza scorului MIDAS a fost efectuată la baseline și 12 săptămâni, iar HDI la baseline și 8 săptămâni. Toți subiecții au completat la vizitele de urmărire de asemenea și chestionarul PGIC *Patient global impression of change* (Anexa 10) care apreciază impresia globală a schimbării stării după aplicarea rTMS multifocal.

Ziua cu migrenă este definită ca o perioadă de 24 de ore în care cefaleea durează cel puțin 30 de minute fără administrarea de analgezice și care îndeplinește criteriile de diagnostic pentru migrenă sau migrenă probabilă conform ediției curente a Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice [154]; poate însemna, de asemenea, o zi cu cefalee care răspunde cu succes la

tratamentul acut cu un medicament specific migrenei (de exemplu, ergotamina, triptan, ditan, gepant).

Atacul de migrenă se caracterizează ca un episod clinic care implică simptomele migrenei descrise în ediția actuală ICHD-3 [154]. În studiile clinice, un atac de migrenă întrerupt de un tratament de succes, somn sau remisie temporară care reapare în 48 de ore este considerat un singur atac, la fel ca și atacurile care durează mai mult de 48 de ore [171].

Intensitatea atacului de cefalee poate fi evaluat prin mai multe metode, frecvent totuși se aplică scalele de măsură a intensității durerii. Acestea pot fi liniare, să conțină elemente de referință transpuse pe o scară de 4 puncte (unde 0 = fără durere de cap și 4 = durere de cap severă), o scară vizuală analogică VAS de 100 mm (0-10 puncte) sau o scară de evaluare numerică de 11 puncte [171].

Analiza statistică

Variabilele continue sunt prezentate ca valori medii $\pm$ deviația standard. Distribuția gaussiană a fost verificată prin analiza histogramelor și testul Shapiro-Wilk. Pentru caracteristicile demografice și clinice, diferențele dintre grupuri au fost verificate prin testele t Student și Pearson chi-pătrat. Corelația dintre variabilele parametrice a fost evaluată prin (r) Pearson, cu valori de referință: 1-0,5 corelație puternică, 0,3-0,49 moderată, $<0,29$ slabă; iar nonparametrici prin Spearman rho (ρ) cu valori de referință 0,20-0,39 slabă, 0,40-0,59 moderată și $>0,6$ puternică. Pentru potrivirea scorului înclinației, am folosit algoritmul Bayesian de potrivire a scorului înclinației spațiale (*Bayesian spatial propensity score matching*, BSPM), care este un toolbox disponibil open source [170] asociat cu RStudio versiunea 1.1.456. Analizele repetate bidirecționale ANOVA au fost efectuate utilizând Matlab R2018, doi factori fiind GROUP (real vs. sham rTMS) și TIME (baseline, baseline – 4 săptămâni, baseline – 8 săptămâni și baseline – 12 săptămâni) pentru variabilele primare și secundare de *outcome*. Analizele post-hoc au fost efectuate cu teste t perechi la 1,0 pentru a găsi efectele fiabile ale tratamentului.

Pentru proporția de respondenți ai migrenei rTMS (definită ca având o reducere de cel puțin 50% a numărului mediu lunar de zile de migrenă), a fost utilizat testul Pearson chi-pătrat. De asemenea, au fost calculate estimări ale numărului necesar de tratat (NNT) în baza parametrului primar de *outcome* aplicând formula: 1/reducerea riscului absolut [172]. Puterea statistică a studiului a fost calculată prin analiza Bayesiană post-hoc a puterii de distribuție posterioare [173] pentru a verifica dimensiunea eșantionului și mărimea efectului.

2.3 Rezultate

Lotul de studiu

Din 65 de subiecți înrolați și randomizați, saizeci au finalizat perioada de studiu și au fost evaluați pentru rezultatele primare la sfârșitul perioadei de follow-up de 12 săptămâni, iar cinci au abandonat. Grupul rTMS real inițial a inclus din 37 subiecți (57%) și rTMS simulat/sham 28 subiecți (43%). Dintre aceștia, au abandonat patru subiecți din grupul rTMS real (unul din cauza intensificării cefaleei iar patru au fost pierduți la urmărire) și unul (pierdut la urmărire) în grupul rTMS simulat. Proporția subiecților care au abandonat nu a fost diferită între grupuri ($\chi^2 = 2,1$; $p = 0,14$). În final loturile de cercetare au constituit rTMS real 33 subiecți (55%) și rTMS sham 27 subiecți (45%).

Puterea statistică a eșantionului a fost calculată utilizând analiza puterii de distribuție posterioară bayesiană [173]. Astfel, distribuția posterioară a rezultatului primar (reducere $\geq 50\%$ a numărului de zile cu migrenă în perioada de 1 până la 12 săptămâni) arată că intervalul de densitate mare (HDI) de 95% este în cadrul efectului obținut în datele noastre analizate (figura 2.7). Aceasta indică o dimensiune suficientă a eșantionului pentru analiza rezultatului primar din acest studiu.

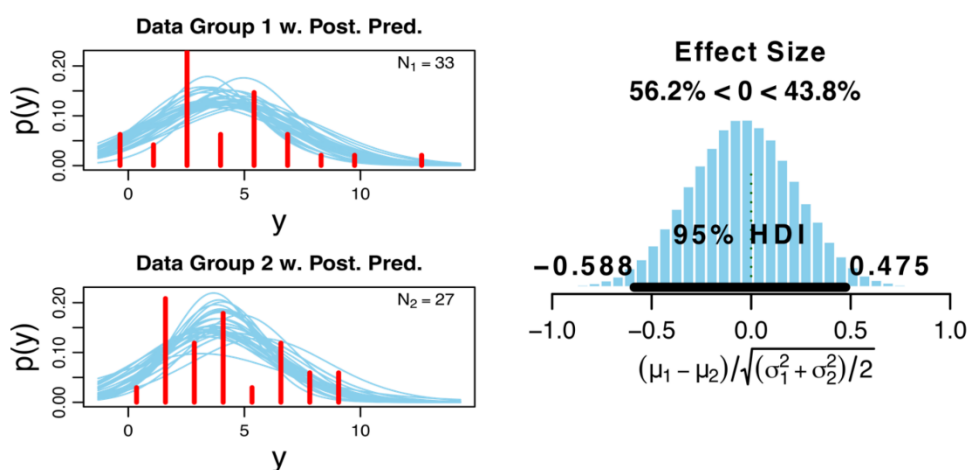


Figura 2.7. **Distribuția posterioară a grupelor studiate.** Histograma de distribuție a mărimii efectului care afișează intervalul de densitate de 95% (HDI) a setului de date analizate și indică o dimensiune suficientă a eșantionului de subiecți incluși pe baza rezultatului primar (adică, $\geq 50\%$ reducere a numărului de zile cu migrenă).

Caracteristicile demografice și clinice ale subiecților incluși sunt expuse detaliat în tabelul 2.1 (Anexa 1). Nu s-au găsit diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta, frecvența și intensitatea atacurilor de migrenă sau RMT la momentul inițial între grupurile rTMS real și simulat (sham).

Conform repartizării pe sexe, lotul rTMS real a inclus 87% (29 subiecți) de gen feminin și 13% (4 subiecți) de gen masculin. În lotul rTMS sham – 92% (23 subiecți) de gen feminin și 8% (4 subiecți) de gen masculin. În ambele grupuri a fost atestată o prevalență a genului feminin. După locul de reședință a fost observată o prevalență a domiciliului urban în 81,2% din grupul rTMS real, pe când doar 48,2% în cel rTMS sham. Nivelul de educație a subiecților din ambele grupe nu a diferit esențial, astfel, studii superioare aveau 63,4% din grupul rTMS real vs 59,3% din cel sham; urmat de studii de colegiu 24,2% vs 22,2% și liceale (sau mai joase) în 12,1% rTMS real vs 14,8% rTMS sham. Statutul social de asemenea nu a prezentat careva diferențe semnificative, persoane căsătorite în grupul rTMS real 69,7% vs 63% rTMS sham, celibatari – 15,1% vs 22,2% iar separați 15,1% vs 7,4%. După mediul de reședință, în mediul urban locuiau 81,8% din grupul rTMS real vs 48,1% sham rTMS, respectiv 18,2% din rTMS real și 51,9% sham rTMS în mediul rural. Gradul de ocupație s-a caracterizat prin 78,8% din grupul real rTMS și 74,1% sham au avut statutul de angajat, iar 21,2% real rTMS și 22,2% sham rTMS (aditional 3,7% lipsă răspuns) nu erau angajați în câmpul muncii.

Vârsta medie în grupul rTMS real a constituit $39,7 \pm 11,53$ ani iar în grupul rTMS sham $39,8 \pm 11,7$ ani (figura 2.8). Debutul bolii în grupul rTMS real a fost în majoritatea cazurilor fie în Adolescență (10-19 ani) 36,3% fie în perioada Adultă (20-50 ani) 54,5%, mai puțin în Copilărie (<10ani) 9%; în același timp în grupul rTMS sham aceasta a fost repartizată practic egal pentru toate grupele de vârstă 18,5% Copilărie (<10 ani), 22,2% Adolescență (10 - 19 ani), 22,2% Adult (20 – 30 ani) și 25,9% Adult (30 – 50 ani).

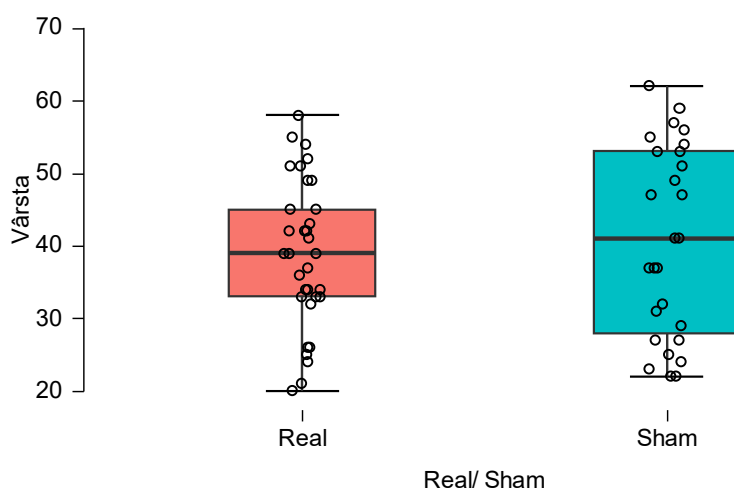


Figura 2.8. Distribuția pe vârste a grupurilor de studiu.

Analiza frecvenței acceselor de migrenă în ambele grupuri a pus în evidență un număr de $6,50 \pm 3,05$ în grupul rTMS real și $6,37 \pm 2,93$ în cel rTMS sham. În același timp zilele cu migrenă au constituit în grupul real vs sham rTMS $7,63 \pm 3,91$ vs $6,22 \pm 2,69$ (figura 2.9). Durata medie a atacului de migrenă raportat pentru grupele de studiu, a fost în majoritatea cazurilor până la 24h (69,7%) în grupul real rTMS și 81,4% pentru grupul sham rTMS (figura 2.11).

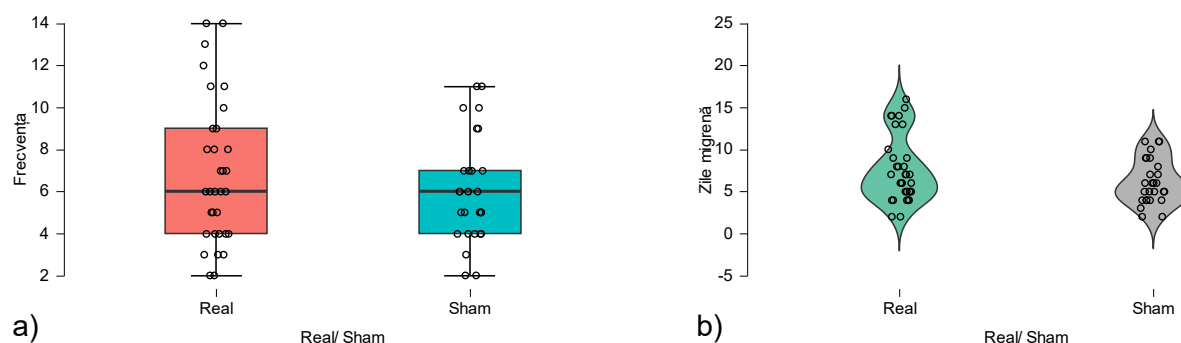


Figura 2.9. Distribuția (a) frecvenței crizelor și (b) zilelor de migrenă între grupurilor de studiu real și sham rTMS.

Prezentarea clinică în raport cu lateralizarea sindromului algic a pus în evidență următoarele: manifestarea unilaterală a durerii la 22/33 (66,7%) din grupul Real rTMS vs 16/24 (66,7%) Sham rTMS, bilaterală 4/33 (12,1%) vs 5/24 (20,8%) și unilaterală cu evoluție în bilaterală în 7/33 (21,2%) și corespunzător 3/24 (12,5%) ($p > 0,05$, figura 2.10).

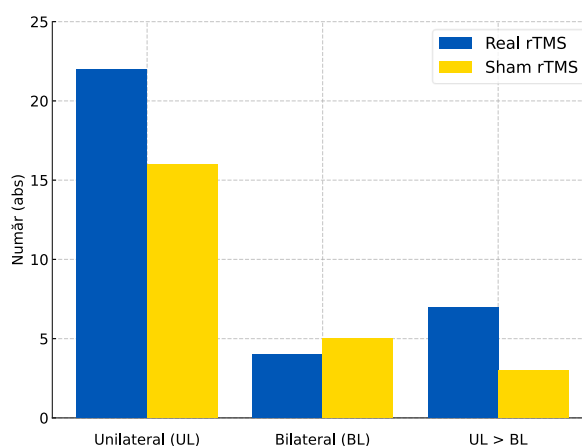


Figura 2.10. Distribuția sindromului cefalgic între grupurile de studiu Real și Sham rTMS. Diferența între grupuri pentru fiecare tip de prezentare, $p > 0,05$.

Determinarea tipului și raportului de medicație acută antimigrenoasă a elucidat că 33,3% din grupul real rTMS și 55,6% din cel sham, administrau AINS ca medicație de primă intenție în atacul de migrenă; utilizarea de triptani a fost raportată în 21,2% în grupul real vs 18,5% sham

rTMS; în timp ce utilizarea preparatelor antimigrenoase combinate (ex. paracetamol, cafeină, ergotamină) sau combinația componentelor separate, a fost prezentă în 45,5% cazuri în grupul real rTMS și 18,5% sham. Evaluarea indicelui masei corporale (IMC) nu a prezentat careva variații semnificative între grupuri (25.2 ± 4.5 rTMS real vs 24 ± 4.6 rTMS sham).

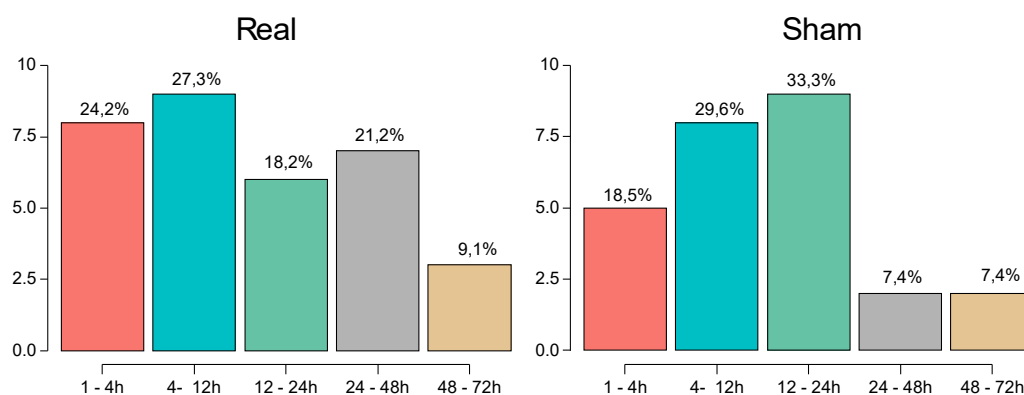


Figura 2.11. Durata atacului de migrenă în grupurile de studiu real rTMS și sham rTMS.

Parametri primari de *outcome*

Pentru zilele de migrenă ca parametru primar de *outcome*, rata de răspuns la 12 săptămâni de *follow up* a constat din 14/33 (42%) în grupul cu rTMS real și 7/27 (26%) în grupul cu rTMS simulat ($p < 0,05$), rezultând un număr necesar de tratat (NNT) de 6,0. Numărul mediu de zile cu migrenă pe lună a scăzut de la 7,6 la 4,3 zile în grupul cu rTMS real și de la 6,2 la 4,3 zile în grupul cu rTMS simulat, rezultând o diferență între grupuri de -3,2 zile ($p < 0,05$).

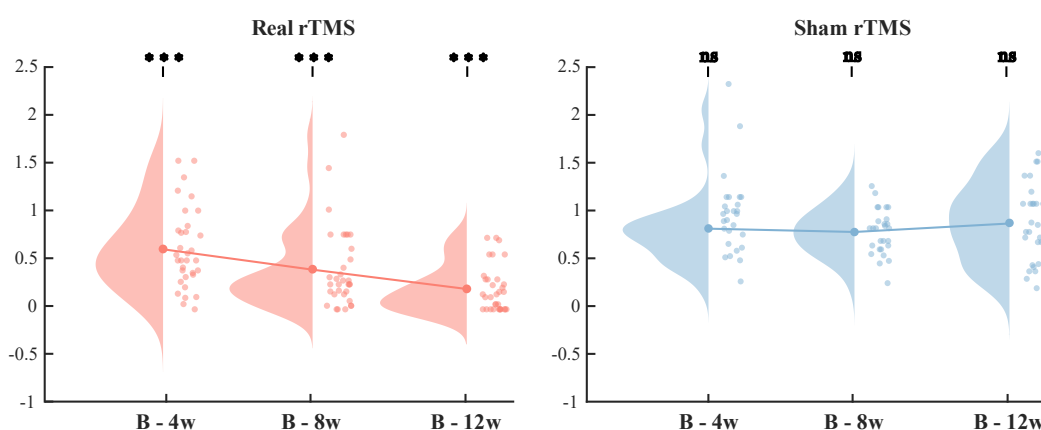


Figura 2.12. Parametrul primar de *outcome* (zile cu migrenă). Măsurările repetate ANOVA ale zilelor de migrenă în grupurile rTMS real și simulat, se observă scădere semnificativă între toate punctele de timp de *follow up* în comparație cu valoarea inițială numai în grupul rTMS real (** $p < 0,001$).

A existat un efect semnificativ al factorilor GROUP ($F(1,174)=56,72$, $p<0,001$) și TIME ($F(2,174)=3,37$, $p=0,037$) și o interacțiune semnificativă GROUP x TIME ($F(2,174)=5,07$, $p=0,007$). Testele post-hoc au evidențiat o scădere semnificativă a zilelor cu migrenă între momentele de follow up în comparație cu valoarea inițială în grupul cu rTMS real ($p<0,001$), în timp ce în grupul cu rTMS simulat nu a fost detectată o reducere semnificativă a zilelor cu migrenă (figura 2.12).

Parametri secundari de *outcome*

La 12 săptămâni de urmărire, rata respondenților privitor frecvența atacurilor de migrenă a fost mai mare în grupul cu rTMS real, comparativ cu grupul cu rTMS simulat (42% vs 33%, $p<0,05$).

În analiza ANOVA cu măsuri repetate, am găsit un efect semnificativ al factorilor GROUP ($F(1,174)=92,28$, $p<0,001$) și TIME ($F(2,174)=3,75$, $p=0,025$) cu o interacțiune semnificativă GROUP x TIME ($F(1,174)=11,72$, $p<0,001$). Testele post-hoc au arătat o scădere semnificativă a frecvenței migrenei între momentele de *follow up* raportat la valoarea de bază în grupul cu rTMS real ($p<0,001$), în timp ce grupul cu rTMS simulat a arătat o creștere a frecvenței, care nu a fost semnificativă statistic (figura 2.13)

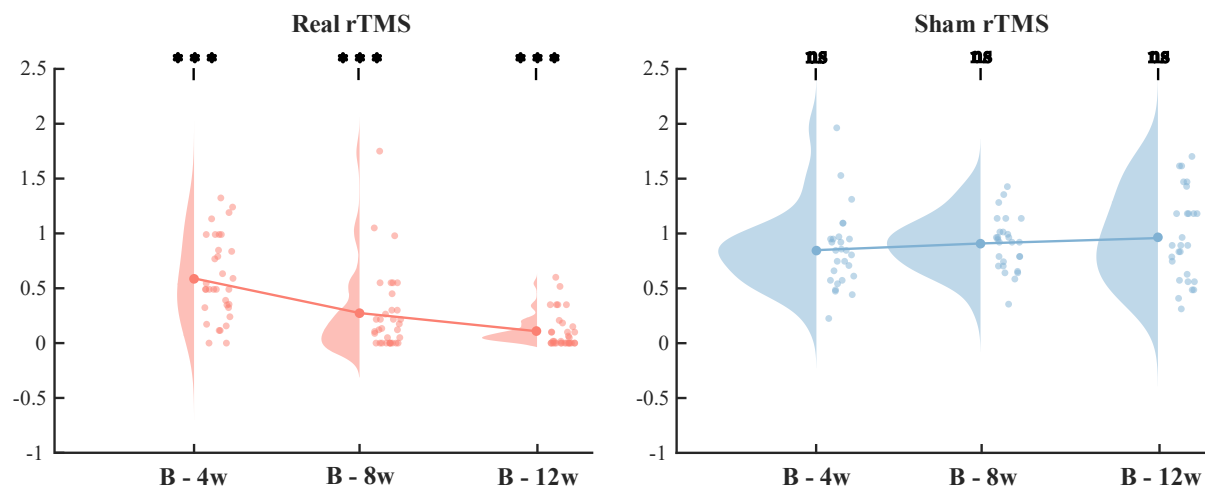


Figura 2.13. **Parametrul secundar de *outcome* (frecvența crizelor).** Măsurările repetate ANOVA ale frecvenței atacurilor de migrenă în grupurile cu rTMS real și simulat, arătând o scădere semnificativă a frecvenței în grupul cu rTMS real (*** $p<0,001$), în timp ce grupul cu rTMS simulat a prezentat o ușoară creștere, care nu a fost semnificativ statistic ($p>0,05$).

La analiza parametrului VAS, am găsit un efect semnificativ doar pentru factorul GROUP ($F_{(1,174)} = 25,14$, $p < 0,001$), în timp ce factorul TIME ($F_{(2,174)} = 1,83$, $p = 0,163$) și interacțiunea GROUP x TIME ($F_{(2,174)} = 0,49$, $p = 0,613$) nu au fost semnificative (figura 2.14).

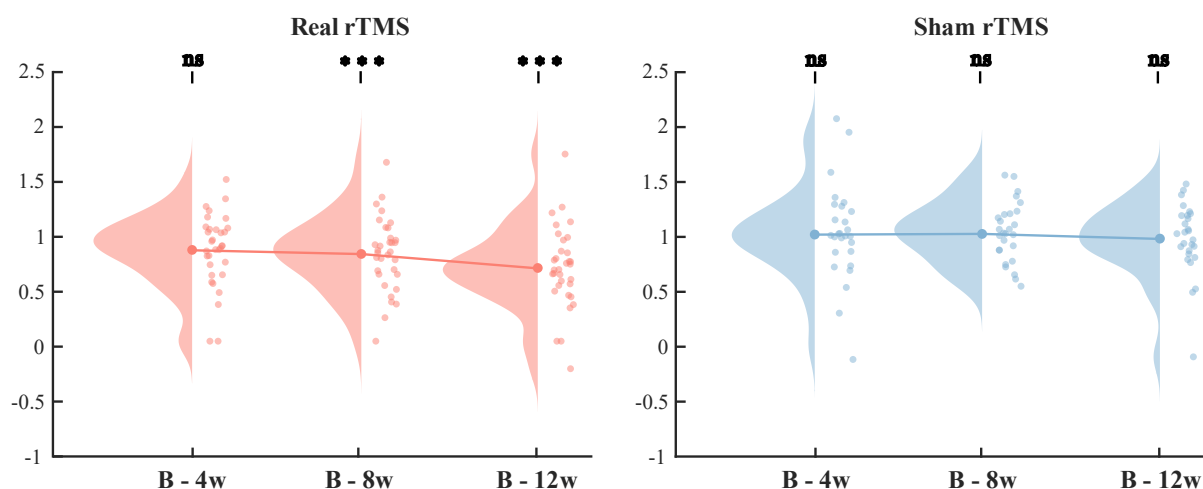


Figura 2.14. **Parametrul secundar de *outcome* (Scala vizual analogică).** Măsurările repetate ANOVA a scalei vizual analogice (VAS) a demonstrat o scădere semnificativă a intensității atacurilor de migrenă doar în grupul rTMS real, acesta fiind prezent numai pentru perioadele de *follow up* (8 săptămâni și 12 săptămâni) comparativ cu valoarea inițială (***) $p < 0,001$).

Ca parametru de rezultat secundar suplimentar am analizat HIT-6, care a arătat efectul semnificativ al factorului GROUP ($F_{(1,174)} = 392,58$, $p < 0,001$) și o tendință clară pentru factorul TIME ($F_{(2,174)} = 2,10$, $p = 0,124$) și pentru interacțiunea GROUP x TIME ($F_{(2,174)} = 2,26$, $p = 0,107$) (figura 2.15).

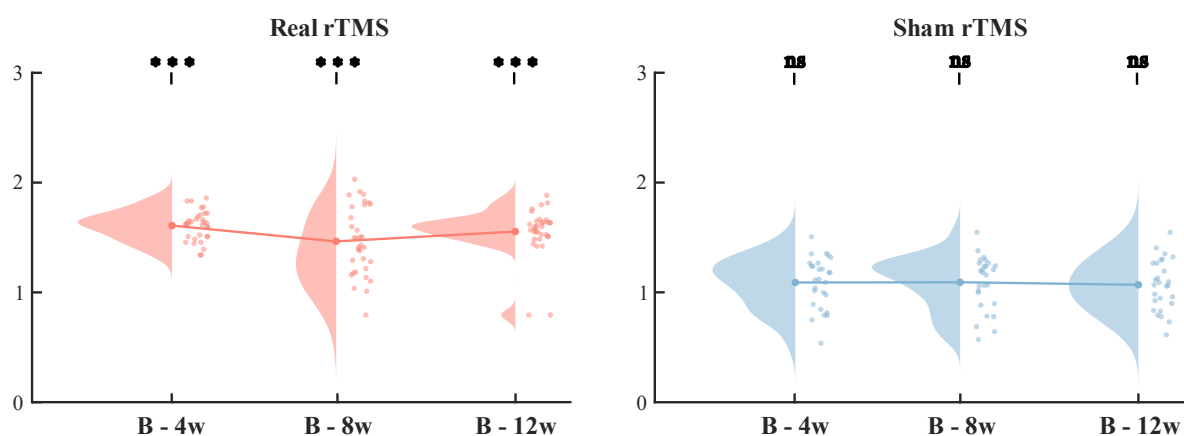


Figura 2.15. **Parametrul secundar de outcome (HIT-6)**. Măsurările repetate ANOVA a scorului HIT-6 au arătat o diferență semnificativă între grupuri cu reducerea impactului cefaleei în grupul rTMS real (** $p < 0,001$) și nici-o schimbare în grupul rTMS simulat.

În evaluarea parametrului secundar MIDAS, a fost observat un efect semnificativ al factorului TIME ($F_{(1,58)} = 19,85$, $p < 0,001$) și GROUP ($F_{(1,58)} = 0,53$, $p > 0,05$) iar pentru interacțiunea TIME x GROUP ($F_{(1,58)} = 3,54 \cdot 10^{-4}$, $p > 0,05$). Astfel, cu toate că schimbările scorului MIDAS au fost semnificative pentru fiecare dintre grupurile rTMS real și sham în parte, acestea au fost statistic ne semnificative în analiza intergrup ($p > 0,05$)(figura 2.16).

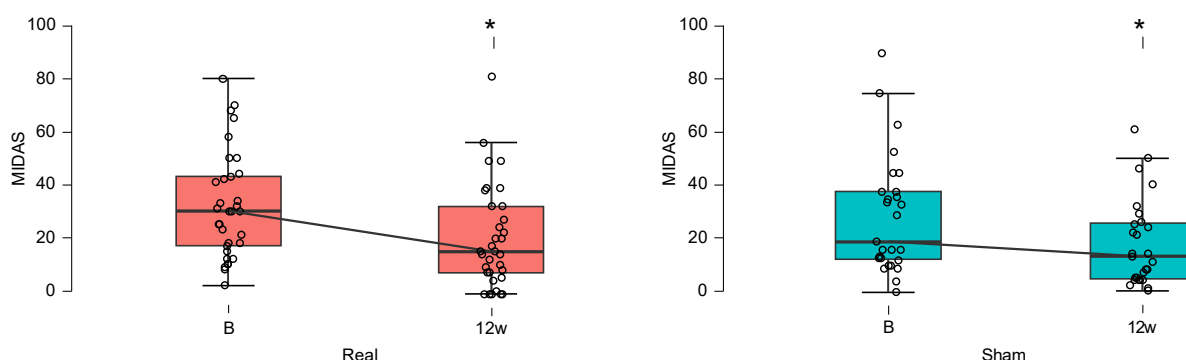


Figura 2.16. **Parametrul secundar de outcome (MIDAS)**. Măsurările repetate ANOVA a scorului MIDAS au arătat o diferență semnificativă între perioadele de urmărire *baseline* (B) și 12 săptămâni (12w) pentru fiecare grup în parte (* $p < 0,001$), însă, diferența inter-grup real vs sham rTMS a fost ne semnificativă ($p > 0,05$).

În evaluarea parametrului secundar HDI, a fost observat un efect semnificativ al factorului TIME ($F_{(1,58)} = 22,8$, $p < 0,001$) însă pentru factorul GROUP ($F_{(1,58)} = 2,0$, $p > 0,05$) și interacțiunea TIME x GROUP ($F_{(1,58)} = 0,97$, $p > 0,05$) acestea au fost ne semnificative. Testele post-hoc au arătat o scădere statistic semnificativă a scorului HDI la 8 săptămâni în grupul rTMS real ($p < 0,001$), în timp ce în grupul rTMS sham acestea au fost ne semnificative ($p > 0,05$)(figura 2.17).

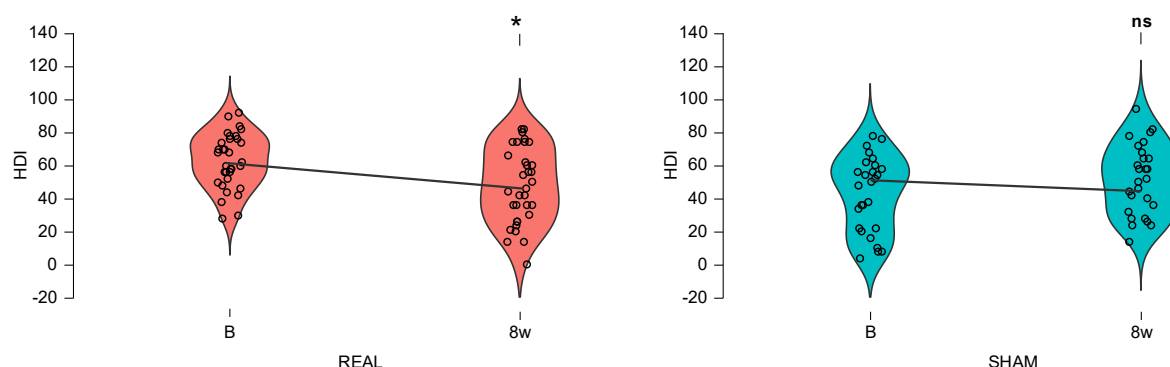


Figura 2.17. **Parametru secundar de outcome (HDI).** Măsurările repetate ANOVA a scorului HDI au arătat o diferență semnificativă între perioadele de urmărire baseline (B) și 8 săptămâni (8w) pentru grupul rTMS real (* $p < 0,001$) în timp ce grupul rTMS sham nu a prezentat schimbări statistice semnificative ($p > 0,05$).

Pentru aprecierea impresiei globale a schimbării (PGIC) la 12 săptămâni după protocolul rTMS multifocal experimental, în dependență de scorurile raportate subiecții au fost repartizați în 3 grupuri: 0-3 (înrăutățirea stării), 4 (fără schimbări), 5-7 (îmbunătățirea stării). În același timp, aprecierea schimbării în parametrii de *outcome* a fost efectuată calculând delta (Δ) dintre valoarea la 12 săptămâni și baseline pentru frecvența crizelor (Δ FR), numărul zilelor cu migrenă (Δ MIG) și intensității atacurilor de migrenă (Δ VAS). Analiza corelației dintre scorul PGIC sumar și alți parametri clinici, a fost efectuată prin Spearman rho (ρ), aceasta a pus în evidență o corelație moderată statistic semnificativă cu Δ MIG $r(58)=0.44$, $p < 0,001$ și Δ FR $r(58)=0.40$, $p=0,002$; iar pentru Δ VAS aceasta a fost statistic nesemnificativă, $p > 0,05$ (figura 2.18). Diferența în raportarea scorului PGIC la 12 săptămâni în grupurile de studiu rTMS real vs sham a fost nesemnificativă ($p > 0,05$), de asemenea analiza corelației separate a scorului PGIC pentru fiecare grup cu alți parametri clinici nu a determinat corelații semnificative ($p > 0,05$).

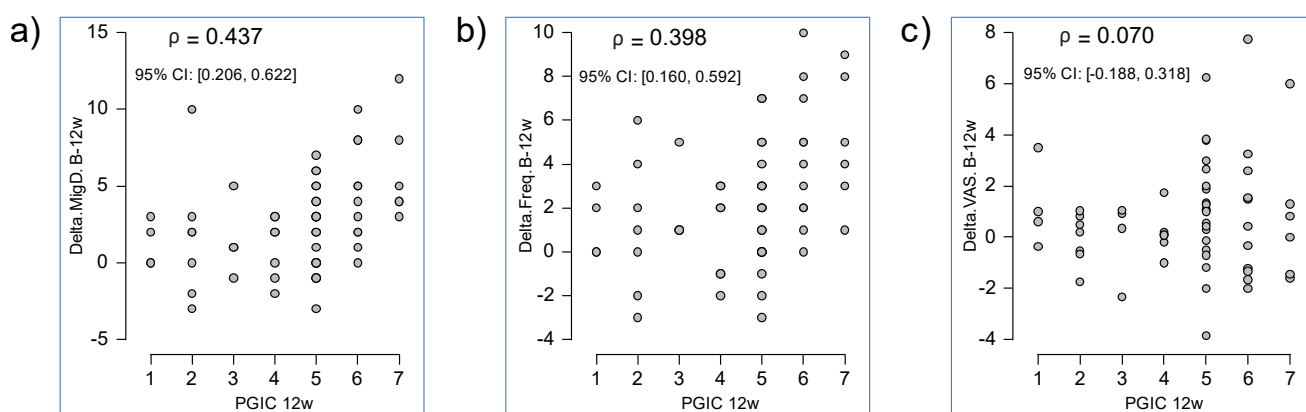


Figura 2.18. **Corelația Scorului sumar de impresie globală a schimbării (PGIC).**

Corelația Spearman (ρ) a PGIC sumar cu (a) gradul de schimbare în zilele cu migrenă, (b) frecvența acceselor de migrenă și (c) intensitatea acceselor de cefalee (VAS).

Siguranță și tolerabilitate

Evenimentele adverse înregistrate au fost cefaleea, disconfortul auditiv, senzația de amețeală, somnolența și disconfort local la locul de stimulare. Deși numărul total de subiecți care au raportat cel puțin un eveniment advers a fost ușor mai mic în grupul sham ($n = 6$) decât în grupul real ($n = 14$) rTMS, acest lucru nu a fost semnificativ statistic ($\chi^2 = 2,73$; $p > 0,05$).

Analiza evenimentelor adverse a pus în evidență raportarea în grupul real vs sham rTMS în 5/33 (15,1%) cazuri a cefaleei, 3/33 (9,1%) senzației de amețelă, 2/33 (6,1%) disconfortului local la locul stimulării, 2/33 (6,1%) senzației de somnolență și în câte 1/33 (3,0%) pentru disconfortul auditiv și spasmul mușchilor faciali. În grupul sham rTMS au fost observate câte 2/27 (7,4%) cazuri pentru cefalee și disconfort auditiv și câte 1/27 (3,7%) cazuri pentru somnolență și senzația de greață. În majoritatea cazurilor raportate atât în grupul real rTMS 8/14 (57,1%) cazuri cât și sham 4/6 (66,7%) durata evenimentului advers nu a depășit 60 minute. Nu au fost raportate evenimente adverse severe atribuite protocolului experimental rTMS nici în unul din grupurile de studiu. Prezentarea desfășurată a evenimentelor adverse poate fi găsită în tabelul 2.2 (Anexa 2).

Tolerabilitatea protocolului rTMS multifocal a fost efectuată prin evaluarea a trei parametri: gradul de durere creată de rTMS, intensitatea zgomotului și gradul general de disconfort. În grupul real rTMS: gradul de durere a fost apreciat ca absent sau ușor în 87,8% cazuri similar și intensitatea zgomotului în 84,8%; gradul general de disconfort creat de protocolul experimental în 90,9% a fost raportat ca absent sau ușor. În grupul sham rTMS, rezultatele au fost asemănătoare (figura 2.19, tabelul 2.3, Anexa 3).

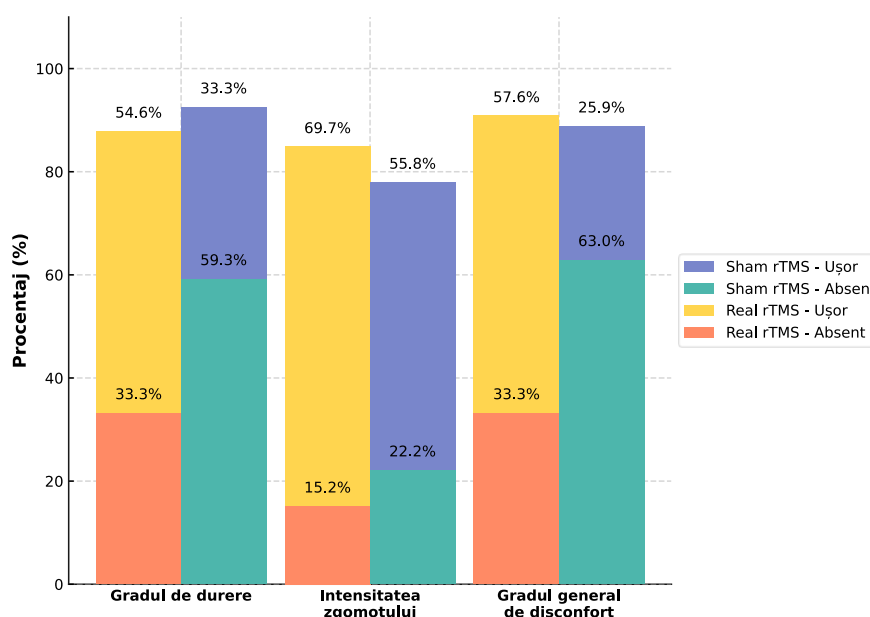


Figura 2.19. **Tolerabilitatea protocolului rTMS multifocal.** Reprezentarea parametrilor de tolerabilitate a protocolului experimental rTMS în raport cu grupurile de randomizare rTMS Real vs rTMS Sham.

Analiza gradului de percepție a protocolului experimental rTMS între grupurile de studiu, considerând $p < 0,05$ Shapiro-Wilk (distribuție anormală), a arătat o diferență statistic semnificativă

între grupurile sham vs real rTMS în percepția durerii create și gradului general de disconfort ($p < 0.05$, obținut din Mann-Whitney test), în timp ce diferența în intensitatea zgomotului perceput a fost ne semnificativă ($p > 0.05$, obținut din Mann-Whitney test). Considerând acestea, putem presupune că aceasta derivă din metodologia de stimulare pentru ambele grupuri, în pofida faptului că a fost folosită bobina de studiu MMC-140 A/P în procesul de orbire, trecerea pulsului electromagnetic prin țesuturile pericraniene a fost percepută mai intens în grupul rTMS real, și absent în cel sham rTMS.

Totodată, nu au fost găsite corelații semnificative între percepția protocolului multifocal rTMS și alți parametri clinici (durata accesului de migrenă, intensitatea și durata evenimentului raportat, vârsta sau scorurile de severitate acceselor de migrenă).

2.4 Discuții

Prin aplicarea unei noi paradigme multifocale rTMS pentru tratamentul pacienților cu migrenă, am putut arăta efectele sale robuste asupra variabilelor de rezultat primare și secundare. Mai exact, stimularea reală a fost asociată cu o reducere semnificativă a zilelor de migrenă, a frecvenței și intensității atacurilor de migrenă și a scorului HIT-6, în timp ce nu au putut fi observate răspunsuri clinice la stimularea simulată (sham). Rata ridicată de răspuns terapeutic și evenimentele adverse puține sau deloc au condus la o îmbunătățire semnificativă a calității vieții, sugerând că rTMS multifocală poate induce modificări semnificative ale rezultatului clinic pe termen lung la pacienții cu migrenă episodică.

În studiul nostru, am abordat efectele de modulare ale rTMS printr-o paradigmă multifocală bazată pe stimularea directă a elementelor corticale și periferice implicate în patofiziologia migrenei [76, 125, 174]. Protocolul nostru experimental a fost conceput pentru a include două aspecte principale ale neuromodulării în managementul migrenei: sensibilizarea nervilor periferici - constând în stimularea ramurii (V1) oftalmice a nervului trigemen [133, 175] și aferențelor nervului occipital mare (C2) [176, 177] precum și influența asupra mecanismelor centrale care implică căile trigemino-talamice [52, 53, 147].

În ceea ce privește componenta periferică a modulării, paradigma de stimulare a vizat posibil intrările aferente nociceptive ale complexului trigemino-cervical provenind atât din zonele cervicale (mușchi, piele), cât și din ariile trigeminale (dura supratentorială, piele), zone care s-a dovedit anterior a avea un nivel ridicat de convergență, sensibilizare și facilitare ulterioară a neuronilor de ordinul doi trigemino-cervicali nociceptivi centrali [178-182]. Având în vedere

eficacitatea dovedită a stimulării ramurii V1 trigeminale [183, 184], nervilor occipitali mari și mici [185] și a stimulării magnetice periferice a structurilor musculare pericraniene [186] în tratamentul migrenei, este posibil ca stimularea rTMS să inducă efecte similare prin modularea mecanismelor difuze de control nociceptiv al complexului trigemino-cervical. Cu toate acestea, nu putem exclude componenta centrală a acțiunii rTMS, precum modularea corticală directă cu influență suplimentară asupra structurilor din aval, cum ar fi complexul trigemino-cervical, adică influența cortico-subcorticală. Acest lucru este susținut de studiile rTMS-fMRI care arată că rTMS subpragal este capabil să inducă răspunsuri corticale negative BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) [187, 188] asociate cu supresia neuronală [189].

Un rezultat pozitiv a fost considerat îmbunătățirea cu $\geq 50\%$ față de valoarea inițială în zilele de migrenă, frecvența atacurilor migrenei și intensitatea durerilor de cap. Grupul cu rTMS real a prezentat un grad persistent mai mare de îmbunătățire în comparație cu grupul cu rTMS simulat la fiecare perioadă de urmărire. Scăderea ratei de respondenți în grupul cu rTMS real la 12 săptămâni de urmărire poate fi parțial explicată prin faptul că, în studiile neuromodulatoare non-invazive, subiecții sunt mai expuși la prejudecățile de reamintire [190] cu cât perioada post-intervenție este mai lungă.

Procentul general de efect placebo din studiul nostru nu a diferit mult de studii similare [152, 153, 191]. O meta-analiză recentă a studiilor asupra migrenei a concluzionat că estimarea combinată a răspunsului placebo în profilaxia migrenei a fost de 21%, ceea ce a fost mai mare în designul paralel în comparație cu un design încrucișat, precum și în studiile europene comparativ cu studiile nord-americe [192]. Răspunsul placebo a fost, de asemenea, mai mare în studiile non-farmacologice comparativ cu studiile farmacologice de tratament a migrenei [192]. În studiile rTMS, răspunsul placebo poate fi atribuit fineței și noutății tratamentului și așteptărilor mari ale subiecților. Aceasta este adesea percepută ca o nouă oportunitate de tratament pentru pacienții cu migrenă, astfel că ar fi putut ridica speranța și așteptările unor subiecți.

Îmbunătățirea parametrilor primari de *outcome* a indicat că stimularea folosind paradigma experimentală rTMS este superioară stimulării simulate în prevenirea atacurilor de migrenă, demonstrând o îmbunătățire semnificativă a intensității și frecvenței migrenei și a zilelor de migrenă în comparație cu stimularea placebo. Aceste rezultate sunt similare cu alte studii cu rTMS de frecvență înaltă [146, 152, 153], cu toate acestea, niciunul dintre ele nu a aplicat un protocol de stimulare multifocală. În studiul nostru, NNT obținut de 6,0 pentru reducerea $\geq 50\%$ a numărului

de zile cu migrenă la 12 săptămâni se încadrează în intervalul estimărilor NNT obținute în studiile care evaluează eficacitatea tehnicilor de neurostimulare neinvazivă pentru tratamentul acut (NNT 3,6-6.5) și preventiv (NNT 1.5-11.1) al migrenei [193] și este mai avantajos în comparație cu tratamentul cu onabotulinumtoxinA (NNT 8.3) pentru migrena cronică [194, 195].

Subiecții recrutați în studiul nostru au prezentat un număr mediu de șapte atacuri de migrenă pe lună, care este un număr important pentru a cauza dizabilități și reducerea calității vieții și a fost similar cu studiile anterioare non-farmacologice sau preventive farmacologice [175, 196]. Cu toate acestea, ei au reprezentat majoritatea pacienților cu migrenă din populația generală, care au necesitat tratament preventiv conform recomandărilor de consens internațional [197].

Procentul de evenimente adverse din studiul nostru a fost, de asemenea, comparabil cu studiile similare, care sugerau că evenimentele adverse apar la aproape 30% dintre subiecții din grupul placebo, fiind semnificativ mai mare în studiile nord-americane decât în cele efectuate în Europa [192].

Acest studiu nu este lipsit de limitări. Prima limitare s-ar putea referi la numărul total de subiecți și la faptul că au existat doar câțiva subiecți cu migrenă cu aură. Mai multe studii au arătat diferențe importante între migrena cu și fără aură la nivel funcțional și anatomic [43, 198], sugerând astfel o diferență potențială în răspunsurile terapeutice [199]. Este important de subliniat că în populația generală migrena cu aură este mult mai rară în comparație cu migrena fără aură și reprezintă doar 1,9 – 5,2 % dintre pacienții cu migrenă [200-202].

În al doilea rând, în ciuda precauțiilor metodologice referitoare la stimularea simulată, dezorbirea parțială poate să fi avut loc, deoarece toți subiecții au primit un singur puls TMS real în timp ce se evaluau valorile de bază RMT, care produce o senzație specifică audibilă și tactilă pe măsură ce pulsul trece prin scalp și țesuturi pericraniane [203, 204]. Cu toate acestea, acest lucru nu este unic pentru studiul nostru și aceasta este o problemă comună în cercetarea TMS, astfel încât ne îndoim că acest fapt a influențat în vreun fel concluziile noastre; mai mult ca atât, pentru stimularea rTMS a fost folosită o bobină special concepută pentru studiile dublu-orb.

În al treilea rând, studiul de față nu are un design încrucișat (cross-over), prin urmare, contracțiile ocazionale ale mușchilor pericranieni în grupul rTMS real este puțin probabil să afecteze rezultatele finale [152]. De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că randomizarea și

stimularea au fost efectuate de investigatori diferiți pentru a menține înalt gradul de obiectivitate a intervenției.

Neurostimularea neinvazivă a furnizat în mod repetat rezultate stabile în domeniul managementului cefaleei primare [205], fiind mai accesibilă și mai puțin solicitantă în comparație cu neurostimularea invazivă [206]. Acest lucru ar putea înfăptui aplicarea ei pe scară largă la pacienții cu migrenă episodică sau chiar rezistentă la tratament. În același timp rămâne actuală necesitatea de a obține date suplimentare pe termen lung de la grupuri distincte de pacienți, precum cei rezistenți la anticorpii monoclonali CGRP [207]. În studiul nostru, perioada de urmărire de 3 luni ne limitează în capacitatea de a trage concluzii pe termen lung. Cu toate acestea, perioada dată depășește intervalul minim de 4 săptămâni recomandat de ghidurile metodologice în domeniul terapiilor de prevenție a tulburărilor cefalalgice [208].

STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ THETA BURST ÎN EPILEPSIE

3.1 Introducere

Epilepsia este una dintre cele mai importante tulburări neurologice, afectând aproape 1% din populația globală [209]. În fiecare an la nivel global apar 49-50 cazuri noi de epilepsie la 100.000 de persoane și până la 82-139 de cazuri noi la 100.000 de persoane în țările cu venituri mici și mijlocii [11, 210]. Primele referințe la epilepsie, datează cu aproximativ 4000 de ani în urmă, unde pe o scriptură akkadiană, găsită în Mesopotamia; este notată descrierea a unei persoane cu „gâtul întors la stânga, mâinile și picioarele încordate și ochii larg deschiși în timp ce din gură se elimină spumă fără ca el să aibă conștiință” [211].

În context clinic, epilepsia, conform Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei (ILAE) este o tulburare a creierului rezultată în cel puțin două crize epileptice neprovocate la intervale de cel puțin 24 de ore. În același timp, diagnosticul de epilepsie poate fi stabil la persoana care a dezvoltat o singură criză epileptică neprovocată și are probabilitatea crescută (>60%) de a avea o altă criză în următorii 10 ani sau dacă aceasta suferă de un sindrom epileptic [10, 15]. Termenul „neprovocat” implică absența unui factor temporar sau reversibil capabil să micșoreze pragul excitator și eventual să producă descărcări neuronale anormale rezultate în o criză epileptică la moment; acestea fiind frecvent primul element diagnostic în calea stabilirii diagnosticului de epilepsie.

Conform definiției operaționale ILAE, criza epileptică este definită ca „o apariție tranzitorie de semne și/sau simptome din cauza activității neuronale excesive sau sincrone anormale în creier” [212]. În 2017, a fost propusă clasificarea revizuită a crizelor epileptice (figura 3.1) care diferențiază 3 grupuri majore ale acestora în dependență de debutul lor: debut focal, debut generalizat și debut necunoscut. Crizele epileptice focale la rândul său se împart în dependență de capacitatea de alterare a conștiinței în: crize cu alterarea conștiinței și având conștiința păstrată; iar în dependență de evoluția sa, acestea pot fi focale sau cu evoluție în bilaterale tonico-clonice. În aspectul caracteristicilor clinice, toate trei grupuri se subclasifică în motorii și non-motorii.

Importanța cunoașterii și înțelegerii semiologiei crizelor epileptice este una fundamentală [213], deoarece în anumite situații cunoașterea tipului de crize poate fi nivelul maxim posibil pentru diagnostic, deoarece este posibil să nu existe acces la rezultatele EEG [214], înregistrărilor video a crizelor sau studii imagistice. În alte cazuri, nu există suficiente informații disponibile

pentru a putea face un diagnostic de nivel superior, cum ar fi atunci prezentarea de către pacient a crizei epileptice unice [212].

Clasificarea crizelor epileptice ILAE 2017

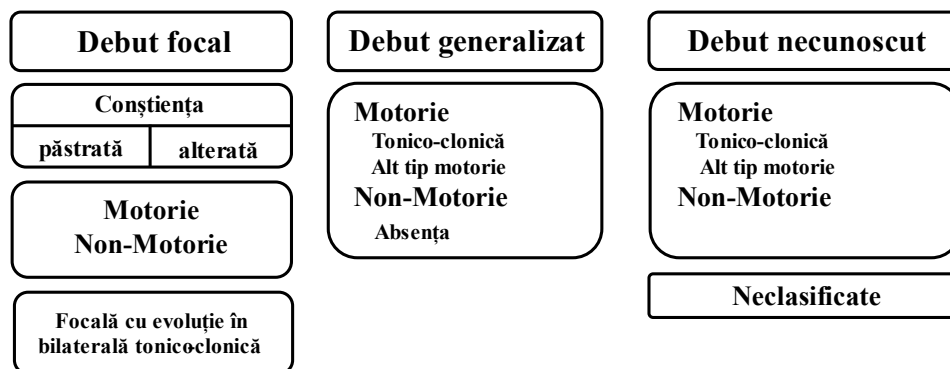


Figura 3.1. **Clasificarea crizelor epileptice ILAE 2017 [212]**. Definițiile, cât și desrierea grupurilor de bază se conțin în textul de bază. Criza epileptică cu debut necunoscut conține categoria "Neclassificate" care se atribuie în lipsa suficientă a informației diagnostice sau imposibilității de a plasa în alte categorii.

Clasificarea epilepsiei dată de ILAE în 2017 (figura 3.2), presupune stabilirea diagnosticului final de epilepsie în câteva etape: prima etapă – se stabilește tipul crizei (focală, generalizată sau cu debut necunoscut), ulterior în etapa doi - tipul epilepsiei (focală, generalizată, combinată focală-generalizată și necunoscută) cu precizarea etiologiei (structurală, genetică, infecțioasă, metabolică, imună și necunoscută); iar în final la etapa trei se presupune stabilirea/ încadrarea diagnosticului într-un sindrom epileptic. Acesta presupune un cluster de caracteristici ale crizelor epileptice, schimbărilor electrofiziologice la EEG și celor imagistice. În același timp, sindromul epileptic nu corelează direct cu etiologia tulburării dar servește mai mult în direcționarea abordării terapeutice [215].

Studiile populaționale au arătat că epilepsia focală cu etiologie necunoscută a fost cel mai frecvent diagnostic la persoanele nou diagnosticate cu epilepsie (17,5 cazuri la 100.000 pe an), acestea au fost urmate de epilepsiile focale simptomatice (etiologie structurală sau metabolică conform clasificării ILAE 2017) cu 17,2 cazuri la 100.000/ an și epilepsii generalizate cu origine genetică - 3,7 cazuri la 100.000 persoane [216]. Aceleași date sunt prezentate și de către studiile care au analizat raportul dintre crizele epileptice focale vs generalizate - *National General Practice Study of Epilepsy* (Marea Britanie) 59% focale vs 39% generalizate [217], studiul Rochester (57% vs 40%) [218], studiul Umeå (Suedia) 68% vs 16% și studiul CAROLE (Franța) 46,2% vs 31,9% [219, 220]. Crizele acute simptomatice predomină în vârsta de sugar (sub 1 an) și la vârstnici [221].

Cei mai frecvenți factori declanșatori fiind episodul febril, leziunile traumatice ale creierului, bolile cerebrovasculare, medicamentele/ substanțele neuroactive, infecția SNC și etiologia metabolică.

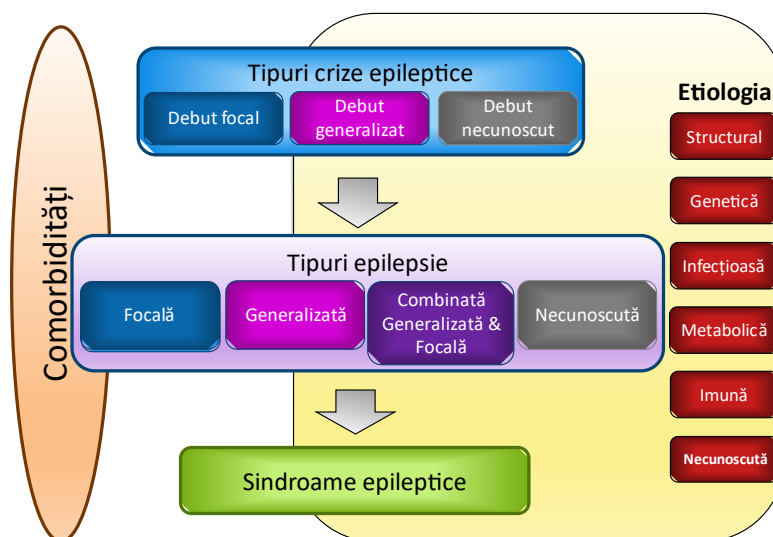


Figura 3.2. **Clasificarea epilepsiilor ILAE 2017.** Reprezintă etapizarea recomandată a diagnosticului clinic începând cu criza și finalizând cu sindromul epileptic. În procesul de diagnostic se includ referințe la etiologia epilepsiei și se iau în considerare comorbiditățile pacientului [215].

Sindroamele de epilepsie generalizată încep în timpul copilăriei sau adolescenței iar câteva din ele persistă până la vârsta adultă, reprezentând 15-20% din toate cazurile de epilepsie la adulți. În aproximativ 1/5 din acestea se observă combinația a doua sau mai multe sindroame clinice [222].

Epilepsia generalizată idiopatică (IGE), reprezintă unul dintre cele mai bine recunoscute subgrupe ale epilepsiei generalizate. Aceasta, se referă în mod special la sindroamele de epilepsie, cum ar fi epilepsia mioclonică juvenilă (JME), epilepsia juvenilă cu absențe (JAE), epilepsia cu absențe a copilăriei (CAE) și epilepsia cu crize tonico-clonice generalizate [215]. Epilepsia generalizată idiopatică în contrast cu cea focală, unde prezentarea simptomatică este frecvent dictată de o schimbare structurală, nu este însoțită de schimbări în structura cerebrală. Electroencefalografic aceasta se caracterizează prin activitate normală de fond și descărcări interictale generalizate de tip vârf-undă (GSW).

Prezentarea clinică a JAE și CAE, în mare parte este similară, sub forma crizelor epileptice de tip absență asociate cu un pattern EEG de descărcări generalizate de tip vârf-undă [223]. Epilepsia cu absențe a copilăriei (CAE) prezintă descărcări generalizate de tip vârf-undă, bilaterale

sincrone și simetrice. Acestea sunt de obicei localizate frontocentral, iar uneori și în regiunile occipitale. Frecvența descărcărilor este de aproximativ 3,0 – 3,5 Hz la debut și încetinește la 2,5 – 3,0 Hz spre sfârșitul descărcării. În timpul somnului, complexe vârf-undă devin mai fragmentate și pot apărea paroxisme de activitate polivârf-undă (GPWS), iar frecvența poate încetini până la 1,5 – 2,5 Hz [224, 225].

În epilepsia juvenilă cu absențe (JAE), alterarea conștienței este mai puțin pronunțată, atacurile sunt mai puține la număr și apar de obicei de câteva ori pe zi. Însă, până la 80% din pacienți pot prezenta și crize tonico-clonice care încep în același timp sau chiar înaintea absențelor [226], iar aproximativ 16% vor prezenta și crize epileptice mioclonice [227]. Pe EEG, absențele pot avea un ritm mai rapid de GSW la 4 – 5 Hz, în special la debutul accesului. Activitatea EEG de fundal este, de asemenea, normală și sunt observate GSW interictale. Crizele tonico-clonice generalizate se întâlnesc frecvent, factorul provocator fiind des privarea de somn. În doar aproximativ 60% se poate obține o remisie pe termen lung [228].

În epilepsia mioclonică juvenilă, prezentarea clinică este dată de "tresăririle" mioclonice, care implică de obicei grupurile de mușchi proximali (umerii și brațele bilateral) ce apar frecvent la trezire. Crizele epileptice mioclonice sunt însoțite electroencefalografic de complexe generalizate vârf/ polivârf-undă la o frecvență de 3,5 – 6 Hz. Aproximativ 30% dintre pacienții de sex masculin și 40% feminin prezintă fotosensibilitate [229], în același timp în 90%-95% din pacienți se întâlnesc crizele tonico-clonice generalizate care apar mai frecvent dimineața și adesea sunt precedate de crize mioclonice [230].

Epilepsia generalizată idiopatică cu crize tonico-clonice generalizate este o categorie largă și nespecifică care include toți pacienții cu crize epileptice tonico-clonice generalizate și un pattern EEG interictal de descărcări vârf-undă lentă [223, 225]. Convulsiile sunt relativ rare la majoritatea pacienților și apar adesea în legătură cu un factor provocator (deprivarea de somn, consum de substanțe psihoactive, stress) [231]. De asemenea, au fost descrise situații în care crizele epileptice generalizate tonico-clonice au fost precedate de descărcări vârf-undă de 3 Hz sau de o criză de absență [232]. Examenul EEG arată descărcări normale de fond și interictale de vârf-undă lentă sau polivârf-undă lentă.

Conceptul modern al percepției creierului ca o rețea de elemente care interacționează continuu [233], a dus la schimbarea paradigmei în epilepsie și a sugerat că epilepsia este în esență o tulburare a organizării rețelei corticale și comunicării cortico-subcorticale [46, 57, 234]. Spre exemplu, în epilepsia focală, focarul epileptogen este localizat la nivelul rețelelor neuronale dintr-o emisferă [235], pe când în epilepsia generalizată acestea pot apărea în rețele distribuite în ambele

emisfere cerebrale [236, 237]. Aceste modificări care stau la baza rețelelor fronto-talamo-corticale bilaterale pot fi de asemenea influențate genetic [222].

În plan terapeutic, în ciuda disponibilității multor medicamente antiepileptice noi, conform Academiei Americane de Neurologie (AAN), acestea nu au fost diferite de cele tradițional prescrise (precum acid valproic, fenitoina, fenobarbitalul, carbamazepina) în ceea ce privește capacitatea lor de a controla crizele în pacienții cu epilepsie [238, 239], până la 60% din pacienții cu epilepsie dezvoltând pe parcursul bolii într-o formă sau alta rezistența la tratamentul farmacologic [16]. Terapiile alternative existente, precum intervenția chirurgicală, diete bogate în lipide, sărace în carbohidrați [240] și stimularea nervului vag [241], deși pot fi eficiente într-un grad anumit, nu sunt lipsite de limitări. Dietele au o aderență slabă, iar tratamentele procedurale sunt invazive și eficiente numai în populațiile selecte [242].

În acest context, tehnologii neuromodulatorii neinvazive precum rTMS sau TBS oferă o abordare inovativă a rețelelor neuronale cu potențial de a le influența și induce un efect terapeutic dorit la pacienții cu epilepsie generalizată [243-245].

3.2 Materiale și metode

Declarație de etică

Protocolul experimental de studiu a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF Nicolae Testemițanu (proces-verbal nr. 85 din 19.06.2018) și comisia locală de evaluare etică instituțională din cadrul Institutului de Medicină de Urgență, Chișinău, Republica Moldova.

Design-ul studiului

A fost efectuat un studiu experimental, cTBS-intervențional, cu un singur braț, care a inclus subiecți adulți cu epilepsie generalizată. Anterior de stimularea TBS, toți subiecții au fost informați despre natura și scopurile studiului. După semnarea consimțământului informat, aceștia au fost evaluați pe o perioadă de 4 săptămâni (perioada de screening), timp în care a fost completat jurnalul/ agenda crizelor epileptice (Anexa 13). Agenda crizelor epileptice a inclus tipul crizelor, frecvența, durata (dacă a fost posibilă stabilirea acesteia), factorul trigger, simptomele precursorare crizei și medicația antiepileptică administrată atât preventivă cât și acută (tipul, cantitatea și eficacitatea). În cazul cunoașterii de către pacient acestor date pentru ultimile 4 săptămâni, acestea erau introduse chiar la prima vizită.

La sfârșitul perioadei de screening, considerând datele din agenda crizelor epileptice, examenul clinic conform fișei de examinare a pacientului cu epilepsie elaborată de cercetător

(Anexa 14) și analiza datelor paraclinice disponibile (examinări imagistice și/ sau neurofiziologice EEG anterioare, documentație medicală anterioară, etc) diagnosticul de epilepsie forma generalizată (cu specificarea subtipului de epilepsie și tipului de crize epileptice prezente) conform criteriilor ILAE 2017 de diagnostic al epilepsiei [215] se confirma de către cercetător. Toți subiecții eligibili au fost apoi repartizați în grupul de stimulare magnetică ”*theta burst*” (TBS) conform protocolului de studiu. Deoarece studiul efectuat a fost unul *open label* (deschis), aceste a conținut un singur braț, motiv din care nu a fost nevoie de randomizare. Toți subiecții au participat la șase sesiuni de intervenție TBS în regim continuu (cTBS) în decurs de 6 zile consecutive. Ulterior, a urmat perioada de urmărire (*follow up*) de până la trei luni cu vizite la intervale predefinite la 4, 8 și 12 săptămâni. Designul studiului este prezentat în figura 3.3.

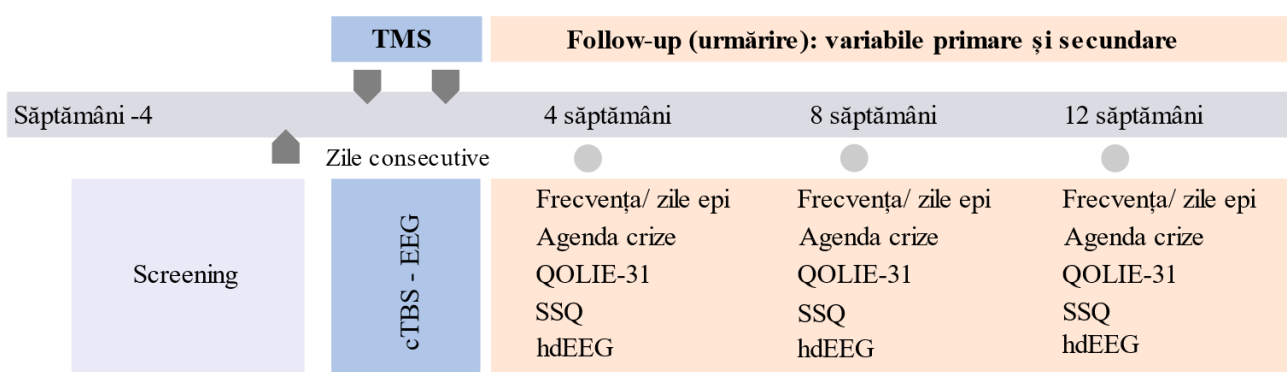


Figura 3.3. **Design-ul studiului cTBS-epilepsie.** Subiecții au completat agenda de crize timp de patru săptămâni și chestionarele *Quality Of Life In Epilepsy* (QOLIE-31), *Seizure Severity Questionnaire* (SSQ) înainte de prima sesiune de stimulare cTBS. Îmbunătățirea $\geq 50\%$ față de valoarea inițială în zilele de epilepsie pe parcursul perioadei de 12 săptămâni după intervenția cTBS a servit ca variabilă de rezultat primar. Îmbunătățirea cu $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a frecvenței crizelor în aceeași perioadă au servit ca variabile cheie ale rezultatului secundar. Chestionarele privind calitatea vieții, apreciere a severității crizelor epileptice și a impresiei globale a schimbării au fost efectuate la mai multe vizite de follow-up iar rezultatele lor au fost considerate ca indicatori secundari ai rezultatului final. Toate chestionarele au fost îndeplinite individual de subiect, iar la necesitate a fost acordată asistența necesară completării formularului. Pe parcursul tuturor ședințelor de cTBS (6 la număr) precum și la fiecare din vizitele de *follow up* (4, 8 și 12 săptămâni) a fost înregistrate traseele hdEEG (EEG de densitate înaltă) în paralel cu cTBS.

Calitatea vieții în epilepsie (QOLIE-31, Anexa 15) – chestionarul *Quality of Life in Epilepsy-31 Inventory*, a fost conceput ca o evaluare rapidă a problemelor specifice legate de tulburarea neurologică (epilepsia) și a unor probleme generale de calitate a vieții pacienților ce suferă de epilepsie. Acesta este o versiune mai mică, derivată din QOLIE-89 care cuprinde doar 31 din cele 89 de elemente, excluzând întrebările legate de subiecte nespecifice (de exemplu, durerea); include cele mai importante subscalele din rapoartele pacienților cu epilepsie. În total, chestionarul cuprinde șapte categorii diferite: Îngrijorarea legată de crizele epileptice (cinci itemi), Bunăstare emoțională (cinci itemi), Energie/Oboseală (patru itemi), Funcție socială (cinci itemi), Funcție cognitivă (șase itemi), Efecte ale medicamentelor (trei itemi), Calitatea generală a vieții (doi itemi). Scala este punctată de la 0 la 100. Scorurile mai mari reflectă o calitate a vieții mai ridicată. Din motivul eficienței și simplității de utilizare a QOLIE-31, a fost validat în multiple limbi și este utilizat pe larg în studii legate de epilepsie [246-249].

Severitatea crizelor epileptice (SSQ, Anexa 16) reprezintă o formă de evaluare a severității crizelor epileptice raportată la răspunsul terapeutic; caracterizează modificările de severitate și deranjul specific indus de crize epileptice. SSQ a fost conceput în 1999, ulterior suportând un șir de modificări și evaluări pentru fiabilitate și validitate. La moment, instrumentul dat este unul din cele mai frecvent utilizate metode de evaluare a severității crizelor epileptice în cadrul studiilor clinice. Versiunea finală a SSQ este un chestionar de 24 de itemi care include întrebări privitor frecvența și utilitatea semnelor de avertizare, severitatea și deranjamentul mișcărilor ictale, pierderea conștienței și frecvența, severitatea și deranjamentul cognitiv, emoțional și fizic postictal. Scorurile per categorie variază de la 1 la 7, scorurile mai mari indicând o severitate mai mare [250-252].

Puterea statistică a eșantionului

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării, numărul total necesar de subiecți înrolați a fost calculat luând în considerare datele privind metodologia aplicată în studiile TMS/ TBS [253] și design-ul studiului în cauză, acestea fiind transpuse în calculul statistic utilizând GPower v.3.197 (figura 3.4)

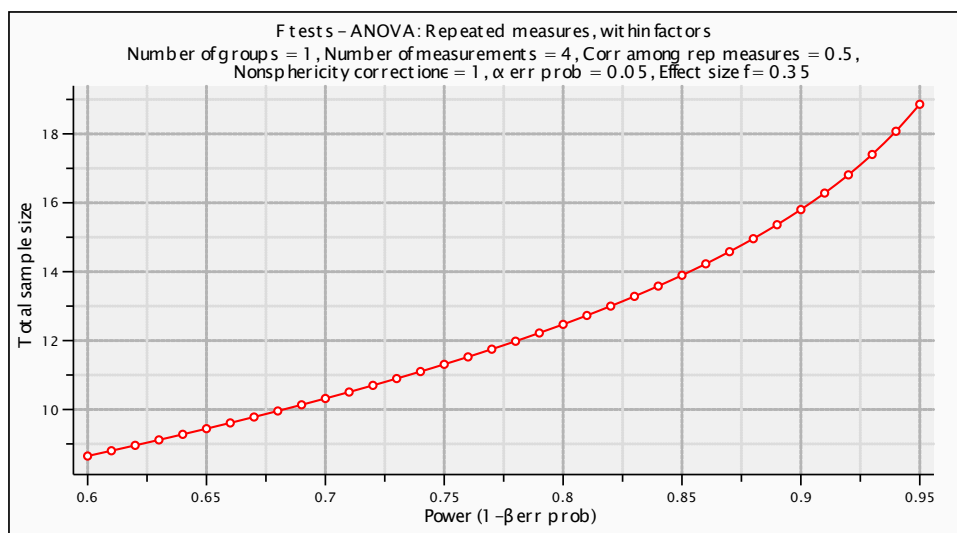


Figura 3.4. **Puterea statistică a lotului de cercetare.** Reprezentarea grafică a puterii statistice a studiului în dependență de Numărul total de subiecți (axa y) și Puterea studiului (1 - eroarea tip II, pe axa x).

Calcularea lotului necesar a fost determinată considerând:

- Evaluarea eficacității tratamentului apreciată prin F-teste (măsurări ANOVA repetate)
- Design-ul studiului experimental bazat pe efectul terapeutic (F) al protocolului experimental cTBS (puterea efectului F calculată direct considerând η^2 de 0,1 (ipoteza nulă spunând că efectul terapeutic va fi minim). Valoarea F obținută = 0,35.

Considerând valoarea F , au fost utilizați următorii parametri:

Puterea efectului $F = 0,35$;

Nr. de măsurări repetate = 4;

α (eroarea tip I) = 0,05;

Coeficient de corecție între măsurări repetate = 0,5;

Puterea studiului ($1-\beta$) = 0,8;

considerând β (eroarea tip II) = 0,2

Coeficient de corecție a non-sfericității (ϵ) = 1;

Nr. de grupuri = 1;

În final, pentru a menține puterea statistică a studiului (0,8 – valoare frecvent folosită și apreciată ca suficientă în studiile biomedicale experimentale [254]), considerând că studiul include un singur braț, am obținut valoare de cel puțin 13 subiecți pentru puterea statistică reală de 0,8200031 (figura 3.5).

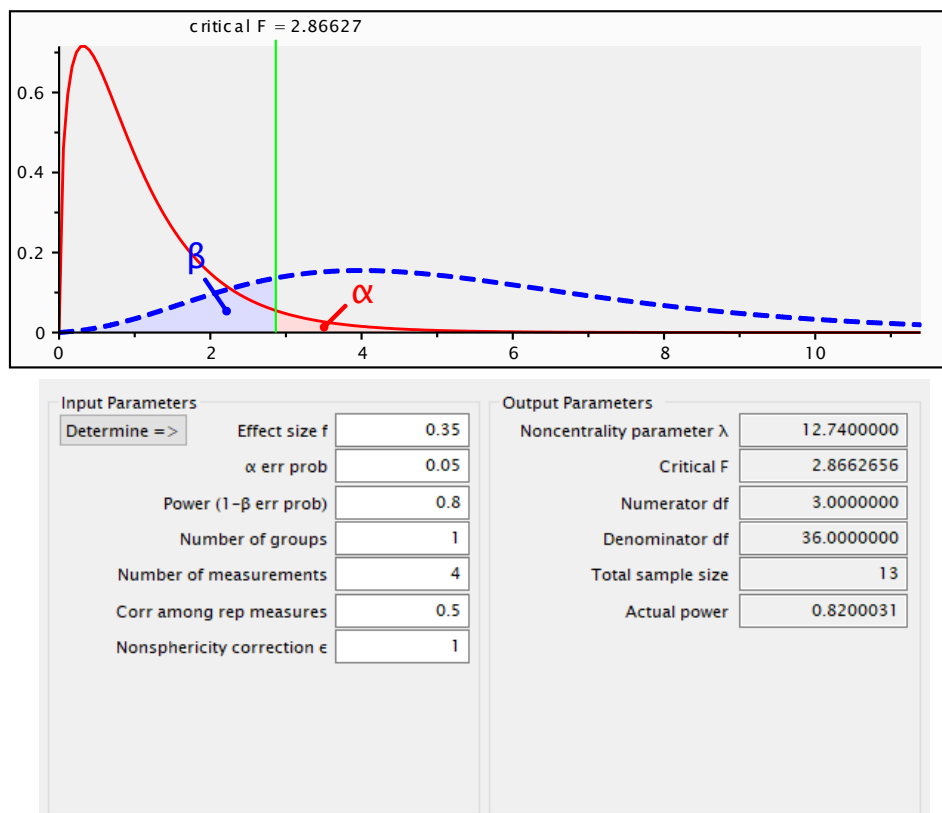


Figura 3.5. **Puterea statistică a lotului de cercetare.** Reprezentarea grafică a calcului puterii statistice a studiului în dependență de puterea efectului F (dat de intervenția cTBS).

Subiecții

Toți participanții la studiu au fost înrolați în cadrul catedrei de Neurologie, USMF "Nicolae Testemițanu" aflată în incinta Departamentului de Neurologie, Epileptologie și Boli interne al Institutului de Medicină de Urgență, Chișinău, Republica Moldova în perioada decembrie 2021 – august 2023. Pentru înțelegerea mai ușoară a etapelor procedurii de înrolare, aceasta este expusă schematic în figura 3.6.

În prima etapă a înrolării, a fost analizată baza electronică de date din cadrul IMSP Institutul de Medicină Urgentă (IMU) și a Centrului Național de Epileptologie pentru a determina subiecții cu epilepsie potențiali eligibili. Ulterior, subiecții care nu corespundeau criteriilor de includere, au fost eliminați primar iar cei potențiali - contactați telefonic de către cercetător și invitați în incinta IMSP IMU pentru etapa de screening. O parte din subiecți au fost preluați din cadrul secției de Epileptologie din incinta IMSP IMU.

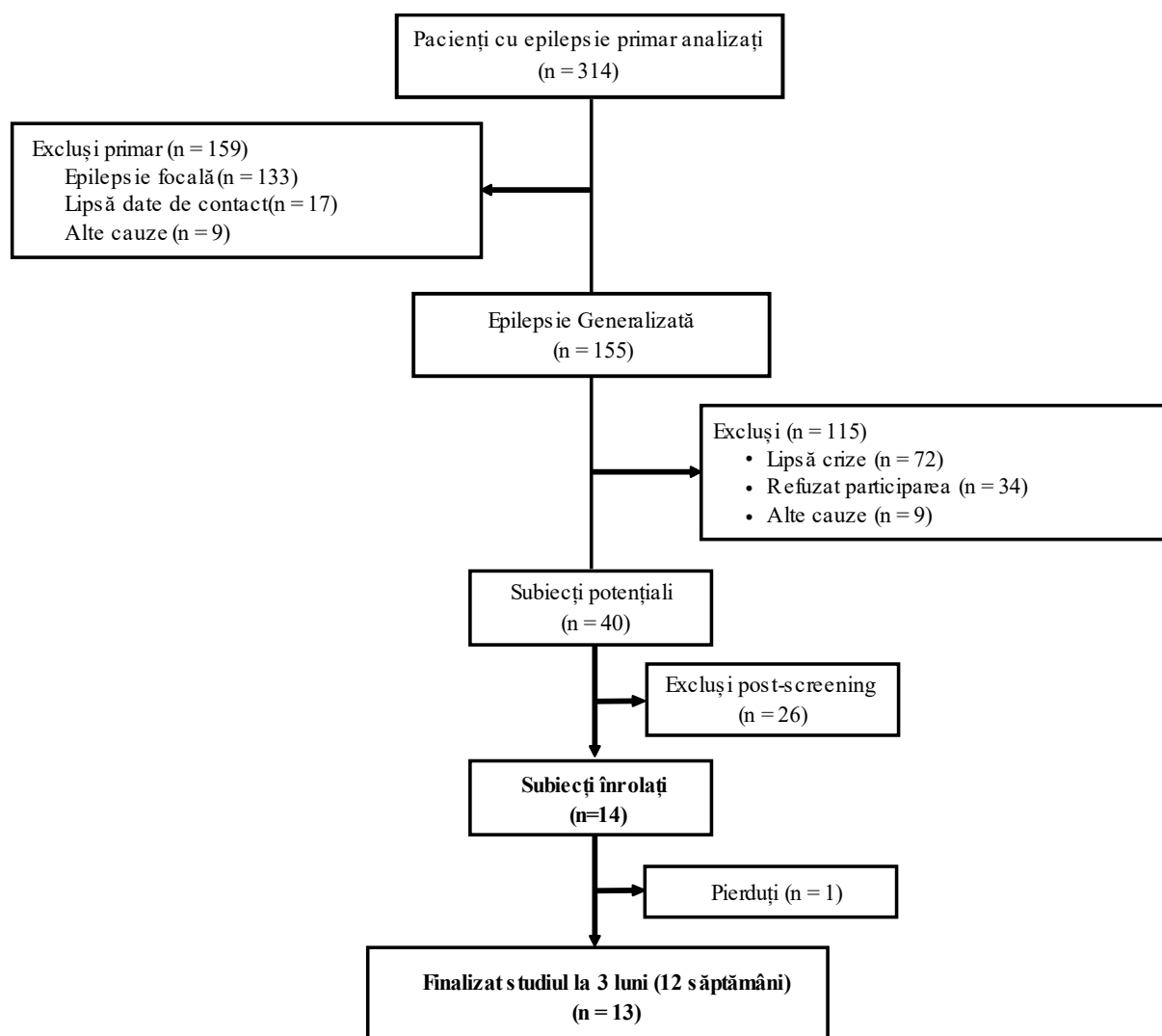


Figura 3.6. Organigrama de recrutare și randomizare a pacienților.

Din numărul total de 314 pacienți cu epilepsie analizați conform informației din registrele electronice de evidență – 159 (50,6 %) pacienți au fost excluși în etapa primară de analiză (133 (42,3%) pacienți cu epilepsie focală, 17 (5,4%) lipsă date de contact, alte cauze - 9 pacienți (2,9%)). La etapa ulterioară, din cei 155 (49,4%) subiecți cu epilepsie generalizată, au fost excluși 115 (36,6%) persoane (72 (23%) pacienți prezentau răspuns terapeutic complet pe fondal de medicație antiepileptică administrată fiind fără crize epileptice, 34 (10,8%) pacienți au refuzat participarea, 7 (2,2%) pacienți – lipsă contact telefonic secundar, 2 (0,6%) – decedați).

În total subiecți cu epilepsie generalizată potențiali eligibili în screening – 40 (12,7%) pacienți, dintre aceștia la sfârșitul perioadei de screening – 26 (8,3%) pacienți au fost excluși. În final în studiu au fost înrolați 14 (4,45%) subiecți cu diverse forme de epilepsie generalizată pentru aplicarea protocolului experimental de stimulare magnetică "theta burst" (TBS).

Criterii de includere și excludere

Au fost incluși pacienți adulți cu epilepsie generalizată conform clasificării ILAE 2017 [215]. Înainte de înrolare, toți subiecții au semnat consimțământul informat.

Criteriile de excludere:

- refuzul semnării consimțământului informat
- epilepsia focală, combinată sau necunoscută (conform ILAE 2017)
- forma farmacorezistentă de epilepsie (conform Grupului de lucru ILAE privind strategiile terapeutice [255])
- antecedente sau semne de afectare metabolică (renală, hepatică)
- anamnestice de patologie oncologică
- tensiune arterială crescută necontrolată
- dizabilitate intelectuală
- tulburări psihiatrice
- semne de leziune structurală a creierului sau deficit neurologic focal
- utilizarea de medicamente opioide, relaxante musculare
- antecedente de abuz de substanțe

Pacienții ce au prezentat contraindicații absolute sau relative pentru TMS, cum ar fi implanturi feromagnetice în regiunile capului și gâtului, stimulatoare cardiace și femeile însărcinate sau care alăptează, au fost, de asemenea, excluși.

Evaluarea pragului motor de repaus (RMT)

Toți subiecții au fost așezați confortabil pe un scaun și rugați să fie cât mai relaxați posibil. Inițial a fost determinată circumferința capului pentru fiecare subiect. După, a fost selectată plasa cu electrozi extracranieni EEG de densitate înaltă (256 electrozi conform sistemului EEG 10-20) corespunzătoare parametrilor antropometrici individuali.

Determinarea RMT a fost efectuată pentru fiecare pacient după amplasarea plasei cu electrozi hdEEG pentru a obține rezultate standardizate și veridice considerând distanța suplimentară parcursă de impulsul electromagnetic emis de bobină până la stimularea cortexului motor (bobina – căciulița hdEEG cu 256 electrozi – țesut moale pericranian, țesut osos – cortex), reieșind din faptul că aplicarea protocolului experimental cTBS va decurge în paralel cu înregistrarea EEG de densitate înaltă pentru monitorizarea schimbărilor electrice corticale, inclusiv

posibile evenimente adverse induse. Au fost utilizate plasele cu electrozi extracranieni hdEEG din cadrul sistemului Geodesic EEG System 400 Research (GES) compatibile cu sistemele de TMS.

Pentru a determina RMT, impulsurile focale unice TMS au fost livrate folosind o bobină circulară MagVenture MMC-140 conectată la stimulatorul MagVenture MagPro® R30, inițial pe vertex (Cz) pentru a familiariza subiectul cu stimulul și apoi la cortexul motor al mâinii drepte. Bobina de stimulare a fost plasată peste locul optim pentru a provoca răspunsuri în mușchiul țintă contralateral. Semnalele potențialului evocat motor (MEP) au fost înregistrate de la mușchiul scurt abductor al policelului stâng (abductor pollicis brevis) folosind electrozi de suprafață Ag-AgCl (0,9 cm diametru) plasați la 3 cm unul de celălalt peste burta și tendonul mușchiului. Valoarea RMT care provoacă contracții ale mușchiului relaxat abductor pollicis brevis a fost definită ca intensitatea minimă de stimulare necesară pentru a produce răspunsuri de 50 μ V în cel puțin 50% din 10 încercări (figura 3.7).

Odată cu evaluarea RMT, au fost apreciate și caracteristicile electrofiziologice a potențialului evocat motor (MEP) precum latența și amplitudinea acestuia până la cTBS și după cTBS.

La fel ca și în studiul anterior (*vezi rTMS în migrenă*), toți subiecții au primit feedback vizual al activității musculare pentru a ajuta la menținerea relaxării musculare complete. Stimularea a fost efectuată urmând protocoalele și recomandările de siguranță ale comitetului IFCN (International Federation of Clinical Neurophysiology) [65].

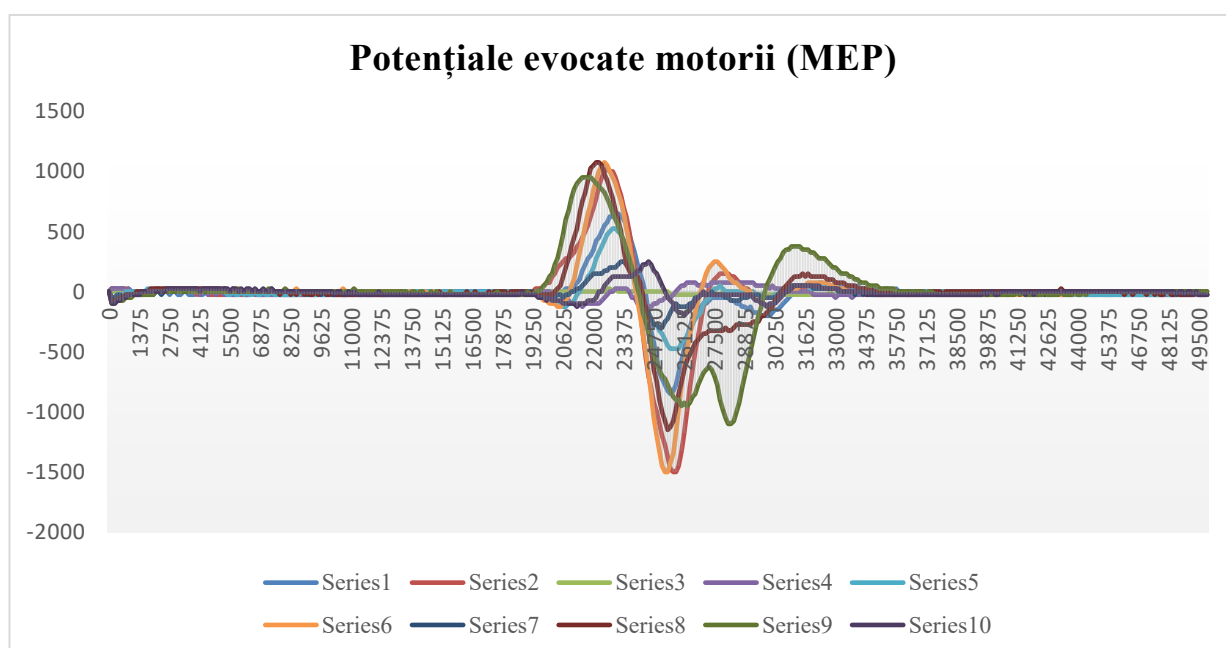


Figura 3.7. **Potențial evocat motor (MEP) lot epilepsie.** Înregistrarea potențialelor evocate motorii (10 la număr) de la m. abductor pollicis brevis obținută prin pulsuri unice TMS asupra arii motorii contralaterale (corespunzătoare m. abductor pollicis brevis, aria M1-Hand) în timpul determinării pragului motor de repaus (RMT) la subiect cu setul de electrozi hdEEG.

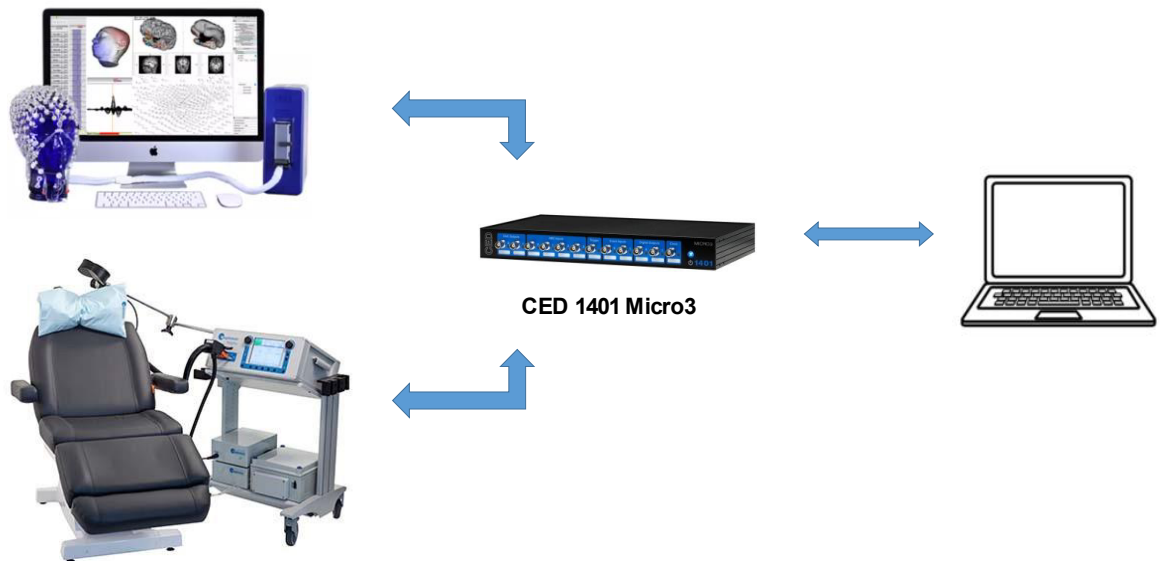
Paradigma experimentală cTBS

După determinarea RMT, toți subiecții au urmat 6 ședințe de stimulare magnetică continuă "theta burst" (cTBS) conform protocolului de cercetare pe parcursul a 6 zile consecutive. Ședințele de cTBS au fost însoțite de înregistrarea în paralel a electroencefalografiei de densitate înaltă (hdEEG).

Configurația aparatului necesar demarării ședințelor de cTBS-hdEEG (figura 3.8) a fost proiectată reieșind din necesitatea sincronizării în regim real a semnalelor cTBS și înregistrării hdEEG, fiecare dispozitiv aparte ne având posibilitatea de inter-compatibilitate standardizată. Aceasta problemă a fost soluționată prin utilizarea dispozitivului de achiziție a datelor Cambridge Electronic Design Limited CED 1401 Micro3 care înregistrează semnalele de intrare separat de la fiecare dispozitiv, le sincroniza și fiind conectat la un laptop, prin intermediul unui software (CED Signal 6.04) permitea gestionarea informației achiziționate și în același timp programarea protocolului experimental cTBS. Aplicarea pulsurilor electromagnetice a fost efectuată prin intermediul bobinei MagVenture MMC-140 conectată la stimulatorul MagVenture MagPro R30. Înregistrarea EEG a fost realizată prin intermediul sistemului Geodesic EGI 400 research system cu 256-electrozi.

Înregistrările hdEEG au fost efectuate utilizând 256 electrozi extra-cranieni (HydroCel Geodesic Sensor Net, MagstimEGI) poziționați în raport cu punctele anatomice de referință, distanța între electrozi de 20-25 mm, plasați conform standardelor internaționale (sistemul internațional 10-20 [256]), cu rata de eșantionare digitală de 1000 Hz (1 kHz) și impedanța de contact a electrozilor sub 20 k Ω . Parametrii de înregistrare utilizați au fost: filtrul de frecvență înaltă de 70 Hz, filtru de frecvență joasă – de 0,3 Hz și filtru "notch" de rețea de 50 Hz. Datele hdEEG înregistrate au fost stocate local prin intermediul elementului de software Net Station5. Descărcările epileptiforme înregistrate (spike-undă lentă sau polispikes-undă lentă) lipsite de prezentare clinică au fost considerate descărcări inter-ictale, iar în cazul în care acestea urmau să se prezinte cu semne clinice specifice – erau considerate ictale.

Geodesic EGI 400 research system



Magventure MagPro R30 + MMC-140

Figura 3.8. **Configurația aparatajului de cercetare.** Dispozitivul de stimulare MagVenture MagPro R30 cu bobina MagVenture MMC-140 și Electroencefalografia de densitate înaltă GEODESIC EGI 400 conectate cu unitatea de achiziție CED 1401 Micro3 care sincronizează în timp real semnalele și le transferă spre calculatorul de analiză.

Protocolul de stimulare experimentală a cuprins 3 trenuri de cTBS cu interval inter-tren de 10 min. Fiecare tren de cTBS a constat din 600 pulsuri aplicate în blocuri la frecvența theta (200ms) cu durata de 40 s. Un bloc de pulsuri a constat din 3 pulsuri la frecvența de 50Hz, intensitatea stimulului fiind apreciată ca 80% din RMT. Aplicarea stimulării a fost efectuată poziționând bobina MMC-140 deasupra vertexului (Cz) conform sistemului 10-20 EEG (figura 3.9).

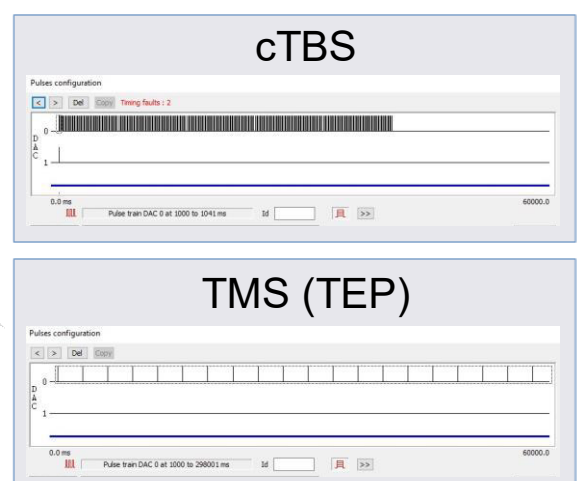
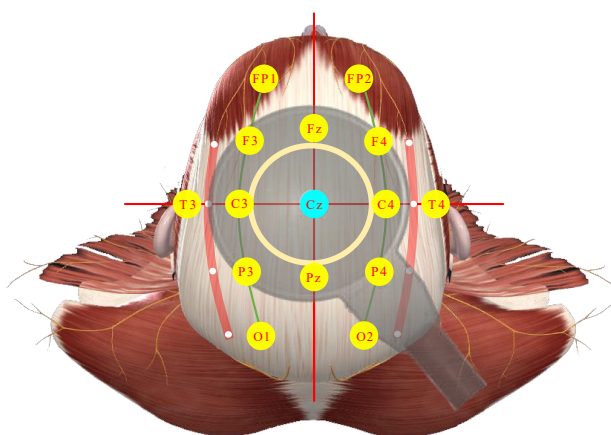


Figura 3.9. **Protocol de stimulare cTBS.** Poziționarea bobinei MMC-140 pe vertex (Cz) permite stimularea simultană multifocală atât a zonelor corticale motorii cât și somatosensoriale. Protocolul de stimulare cTBS (1 tren de stimulare cTBS ce conține 600 pulsuri), stimulare TMS (1 puls la interval de 3s, aplicat în evaluarea RMT sau Potențialului evocat cortical TEP).

După ședința de cTBS, similar studiului anterior (*vezi rTMS în migrenă*) subiecții au fost evaluați în privința depistării evenimentelor adverse în timpul și/sau imediat după stimulare; precum și a percepției procedurii de cTBS (Anexa 11, Anexa 12).

Evaluarea crizelor epileptice potențial induse de cTBS (provocarea sau exacerbară numărului) a fost efectuată conform următorului algoritm:

1. Pe parcursul întregii ședințe de cTBS fiecare subiect a fost monitorizat atent de către investigator. În cazul inducerii unei crize epileptice – stimularea cTBS urma să fie întreruptă, iar pacientului acordată asistența medicală de urgență corespunzătoare.
2. Înregistrarea continuă/ online a electroencefalografiei de densitate înaltă (hdEEG) pe parcursul fiecărei ședințe achiziție permitea depistarea imediată a descărcărilor epileptogene legate temporal de protocolul
3. Pe parcursul la întreaga perioadă a studiului subiecții au îndeplinit agenda crizelor epileptice, iar fiecare criză raportată în aceasta a fost discutată în ziua următoare (perioada de stimulare cTBS sau la următoarea vizită pentru perioada de follow-up). Fiecare dintre crizele raportate erau analizate în contextul legăturii directe cu protocolul cTBS și marcat ca eveniment advers atribuit sau nu stimulării magnetice.

Follow-up (perioada de urmărire)

După aplicarea a șase sesiuni de intervenție cTBS, în zile consecutive, toți subiecții au fost urmăriți pentru o perioadă de 3 luni (12 săptămâni).

În această perioadă subiecții au continuat să completeze agenda de crize epileptice, inclusiv frecvența și utilizarea de medicație antiepileptică. La vizitele repetate de follow-up (la 4, 8, 12 săptămâni) toți subiecții au fost invitați pentru evaluare, unde au completat chestionare privind calitatea vieții, cum ar fi QOLIE-31, SSQ. La necesitate, pe parcursul perioadei de follow-up subiecții puteau contacta direct personalul de cercetare.

Rezultate primare și secundare

Ca parametru primar de analiză a rezultatului intervenției, a fost considerată o îmbunătățire cu $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a numărului de crize epileptice în perioada de la cTBS până la 12 săptămâni. Parametrii secundari au inclus scorurile obținute la completarea chestionarele de apreciere a calității vieții (QOLIE-31) și severității crizelor epileptice (SSQ), tot aici s-au încadrat și aprecierea tolerabilității protocolului aplicat și a reacțiilor adverse provocate.

Analiza statistică

Variabilele continue sunt prezentate ca valori medii $\pm$ deviația standard. Distribuția gaussiană a fost verificată prin analiza histogramelor și testul Shapiro-Wilk. Puterea statistică a lotul de cercetare a fost calculat prin intermediul GPower v.3.1.9.7. Pentru caracteristicile demografice și clinice, diferențele au fost verificate prin testele t-Student și Pearson chi-pătrat. Variabilele continue cu distribuție normală au fost evaluate prin testul t-Student sau testul Mann-Whitney în cazul distribuției anormale. Analizele repetate ANOVA au fost efectuate utilizând Matlab R2018, RStudio și JASP, intervalele de apreciere au constat din baseline (până la cTBS), 4 săptămâni, 8 săptămâni și 12 săptămâni pentru variabilele primare și secundare de *outcome*. Analizele post-hoc au fost efectuate utilizând RStudio, JASP considerând $p < 0,05$ statistic semnificativ. Pentru proporția de respondenți la cTBS (definită ca având o reducere de cel puțin 50% a numărului mediu lunar de crize epileptice), a fost utilizat testul Pearson chi-pătrat.

3.3 Rezultate

Lotul de studiu

Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului, considerând puterea statistică necesară a lotului (vezi 3.2 *Materiale și metode*) au fost înrolați 14 subiecți, treisprezece au finalizat perioada de studiu și au fost evaluați pentru rezultatele primare și secundare la sfârșitul perioadei de follow-up de 12 săptămâni, iar 1 subiect a abandonat. Prezentarea extinsă a parametrilor demografici și clinici poate fi găsită în tabelul 3.1 și tabelul 3.2.

Tabelul 3.1. Descrierea demografică a lotului de studiu (variabile categoriale)

	Frecvența (n)	Procent (%)	Procent cumulativ
Gen			
F	11	84.61	84.61
M	2	15.38	100.00
Reședința			
Rural	5	38.46	38.46
Urban	8	61.53	100.00
Ocupație			
Angajat	9	69.23	69.23
Șomer	3	23.07	92.30
Student	1	7.69	100.00
Nivel de educație			
Colegiu	4	30.76	30.76
Liceu	7	53.84	84.61
Universitate	2	15.38	100.00
Statut social			
Celibatar	4	30.76	30.76
Căsătorit	7	53.84	84.61
Separat	2	15.38	100.00
Istoric familial epilepsie			
Da	0	0	0
Nu	13	100.00	100.00
Istoric cefalee			
Tip tensional	10	76.92	76.92
Migrenă (probabilă)	3	23.08	100.00

Conform repartizării pe sexe, lotul a inclus 84,6% (11 subiecți de gen feminin) și 15,4 % (2 subiecți) de gen masculin. Majoritatea subiecților au avut reședința în mediul urban 61,5 % vs 38,5 % rural; 69,2 % dintre ei fiind activ angajați în câmpul de muncă. În același timp, privitor nivelul de educație doar 15,4 % au avut studii superioare complete la momentul înrolării, 30,8% studii profesionale în timp ce 53,8 % au avut doar studii medii finalizate. În aspectul statutului social, 53,8% erau căsătoriți, 30,8% celibatari și 15,4 % separați. Anamnestical pacienților înrolați nu a determinat istoric familial de epilepsie. Interesant este faptul că 76,9 % (10 subiecți) au prezentat istoric de cefalee episodică de tip tensional iar 23,1 % (3 subiecți) au remarcat episoade similare cu migrenă, fără aură (*bias de reculegere posibil*) ceea ce ar corespunde cu datele din literatură privitor comorbiditatea dintre epilepsie și migrenă [39, 40].

În același timp vedem că vârsta medie a subiecților a fost $32,84 \pm 7,34$ ani, vârsta la debutul bolii fiind de $14,76 \pm 6,45$ ani; având o durată medie a bolii de $18,07 \pm 6,75$ ani. Caracteristica numărului inițial a crizelor epileptice până la cTBS (baseline) se prezintă ca $6,69 \pm 5,58$ crize/lună, scorul de calitate a vieții în epilepsie (QOLIE-31) de $60,29 \pm 14,79$ iar scorul de severitate a crizelor epileptice (SSQ) prezintă valoarea medie de $100,69 \pm 28,94$ fiind unul destul de înalt ceea ce semnalează impactul semnificativ asupra calității vieții acestor pacienți. Intensitatea stimulului determinat la evaluarea RMT a constituit $30,46 \pm 7,37\%$.

Tabelul 3.2. Descrierea demografică a lotului de studiu (variabile continue)

Subiecți (n = 13)	Mediana	Media	SD	Shapiro-Wilk	Shapiro-Wilk (p)	Min	Max
Vârsta	36.00	32.84	7.34	0.913	0.202	19.00	42.00
IMC	24.60	24.97	5.10	0.911	0.190	19.10	37.30
Stim cTBS (%)	28.00	30.46	7.367	0.917	0.229	21.00	48.00
Vârsta la debut	14.00	14.76	6.457	0.942	0.483	1.00	27.00
Durata bolii	18.00	18.07	6.751	0.915	0.214	9.00	29.00
Frecvența crizelor	5.00	6.69	5.588	0.774	0.003*	2.00	22.00
QOLIE-31	59.11	60.29	14.796	0.942	0.488	32.210	86.630
SSQ	108.00	100.69	28.944	0.858	0.037*	39.000	131.000
Durată criză (s)	5.00	44.111	64.567	0.725	0.003*	2.000	180.000

* $p < 0.05$. SD – deviația standard, IMC – indicele masei corporale, Stim (%) – intensitatea stimulului TBS, QOLIE-31 - Scorul de calitate a vieții în epilepsie; SSQ - Scorul de severitate a crizelor epileptice.

Analizând tabelul 3.2, putem observa valorile $p < 0,05$ în testul Shapiro-Wilk* pentru câțiva parametri scalari de mai sus ce ne vorbește despre o distribuție anormală a valorilor. Acest fapt va impune utilizarea coeficienților de corecție în efectuarea calculelor statistice ulterioare. Cu toate că există valori extreme în aceste variabile comparativ cu alți subiecți din grup, ele nu pot fi excluse considerând lotul în totalitate. În aspect clinic, acestea reprezintă caracteristica specifică subiectului și efectiv, schimbarea acesteia urmează să fie evaluată la intervale de timp în raport individual (*cu sine însuși*) după intervenția cTBS.

Majoritatea subiecților au avut debutul bolii în adolescență (10-19 ani) 61,5 %, urmat de perioada de adult tânăr (20-30 ani) – 30,8 % și doar 7,7 % în perioada de copilărie (figura 3.10).

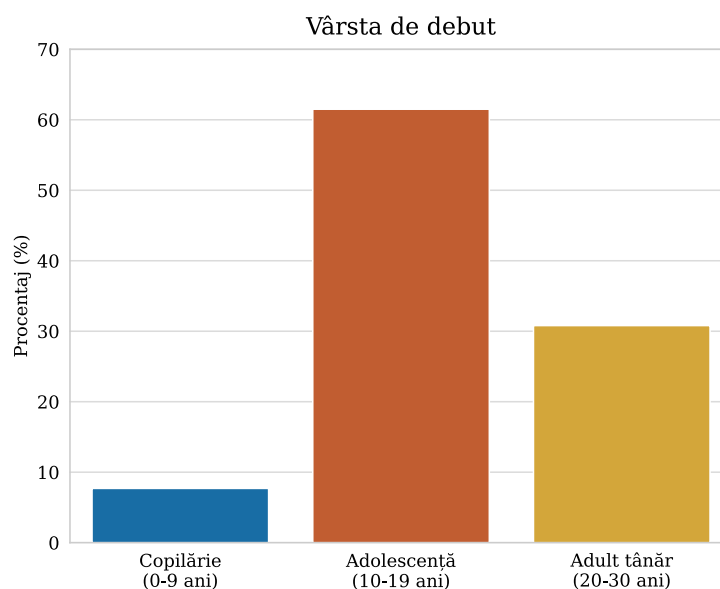


Figura 3.10. Debutul bolii în dependență de perioada de vârstă.

Privitor durata bolii, a fost observată o corelație pozitivă puternică statistic semnificativă dintre aceasta și indicele masei corporale, $r(11)=0.74$, $p<0.01$, 95% CI [0.325, 0.918] (figura 3.11). Importanța acesteia însă, în contextul intervenției cTBS fiind speculativă și posibil de mai mare interes în managementul tratamentului farmacologic.

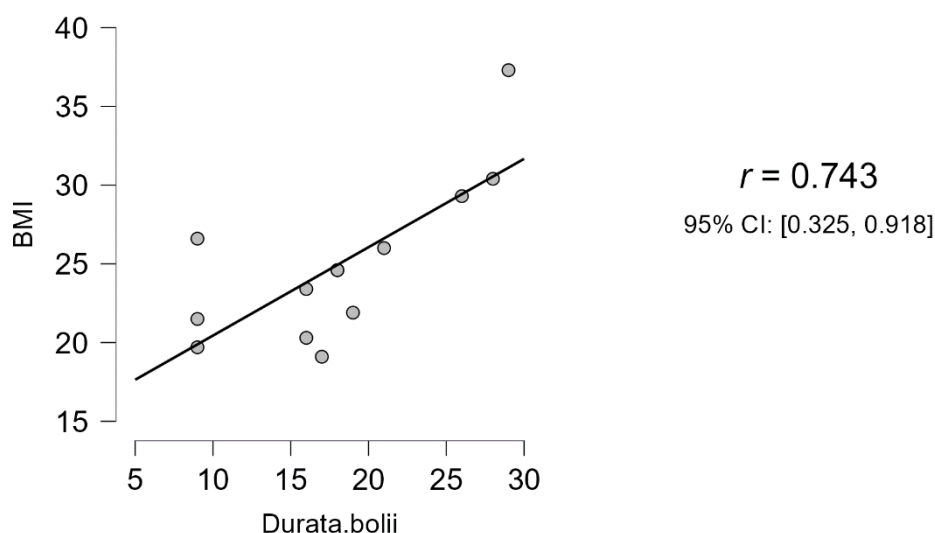


Figura 3.11. Corelația parametrilor demografici. Reprezentarea corelației dintre parametrii demografici durata bolii și indicele masei corporale (IMC).

Tipul crizelor întâlnite la subiecții din studiu, au fost reprezentate în 38% cazuri de crize mioclonice-tonico-clonice, 31% de tonico-clonice, 23% cazuri crize de tip absență și doar în 8% pur mioclonice (figura 3.12).

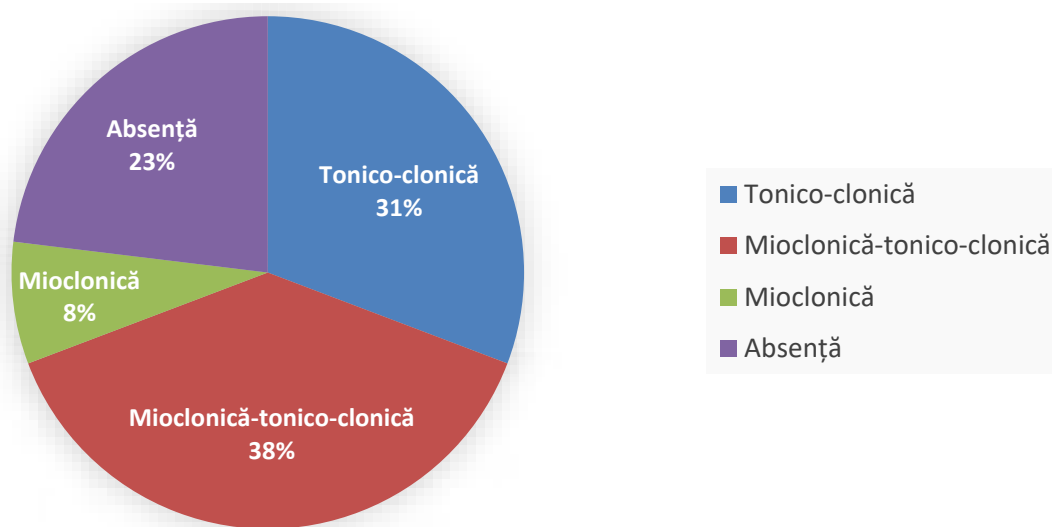


Figura 3.12. Raportul crizelor epileptice în lotul de studiu (%).

Analizând medicația antiepileptică administrată de către subiecții studiului, a fost pus în evidență faptul că majoritatea pacienților au administrat terapia farmacologică combinată cu două medicamente antiepileptice (ASM), astfel, 38,5% cazuri administrau combinația dintre Lamotrigină + Acid Valproic, alte 23,1% cazuri Levetiracetam + Lamotrigină și 7,7% Acid Valproic + Clonazepam. În același timp monoterapia cu ASM a constat din Acid Valproic în 15,4% cazuri și în egală măsură 7,7% administrau Lamotrigina și Levetiracetam respectiv (figura 3.13).

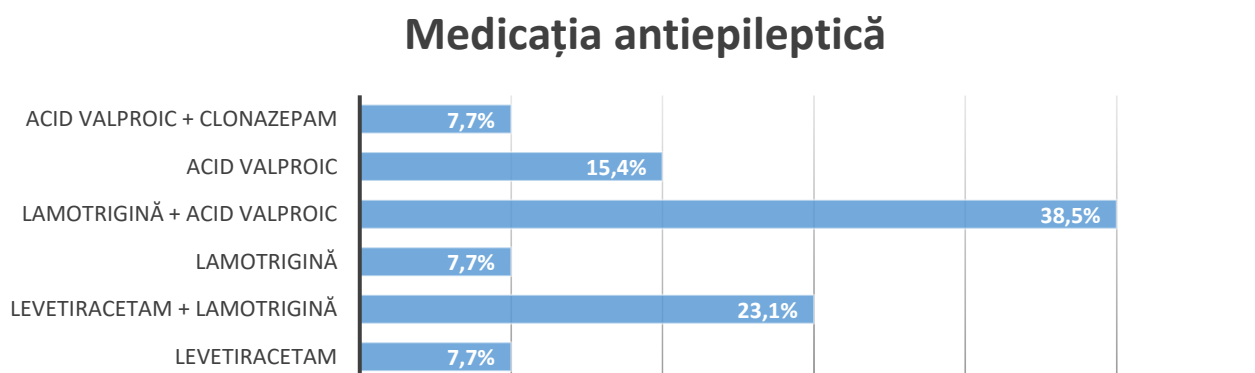


Figura 3.13. Caracteristica medicației antiepileptice (%) în lotul de cercetare.

Parametri primari de *outcome*

Element primar de măsură a eficacității protocolului experimental a fost considerată îmbunătățirea cu $\geq 50\%$ a frecvenței crizelor epileptice la 12 săptămâni de urmărire după cTBS definită ca "Rata de răspuns" (*responder*). Astfel, pentru fiecare etapă de *follow up* aceasta a constituit 9/13 (69,2%) subiecți la 4 săptămâni și 10/13 (76,9%) subiecți la 8 și respectiv 12 săptămâni (figura 3.14). Numărul mediu de crize epileptice scăzând de la 6,7 la 2,6 ($p < 0,05$) în grupul de studiu.

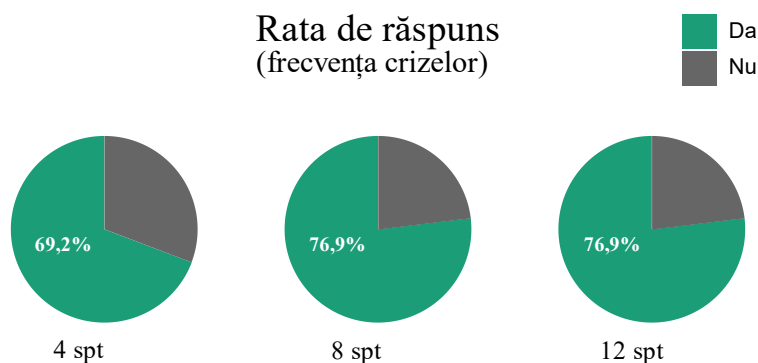


Figura 3.14. Rata de răspuns la cTBS (frecvența crizelor epileptice).

Pentru a aprecia schimbările în frecvența crizelor de epilepsie, a fost utilizată analiza ANOVA cu măsurări repetate. În timpul procesării datelor, considerând Shapiro-Wilk test ($p < 0,05$), iar ulterior valoarea Mauchly's test $p < 0,05$ ce denotă încălcarea sfericității datelor, a fost folosită corecția Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,567$). A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(1.70,20.42)} = 5,68$, $p = 0,014$, $\eta^2 = 0,321$. Testele post-hoc aplicând corecția Holm au pus în evidență o scădere semnificativă a frecvenței crizelor epileptice pentru toate perioadele de urmărire (4, 8 și 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,05$ (figura 3.15).

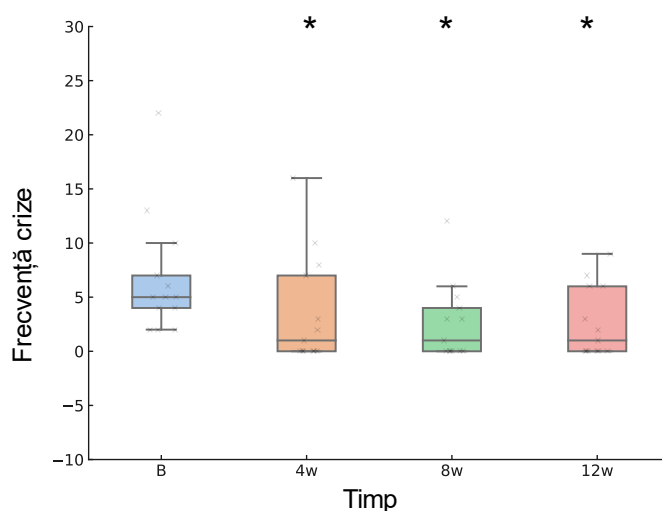


Figura 3.15. **Parametru primar de *outcome* (frecvența crizelor).** Măsurări repetate ANOVA ale frecvenței crizelor epileptice în grupul de studiu, se observă scădere semnificativă între toate punctele de timp de *follow up* în comparație cu valoarea inițială (* $p < 0,05$).

Parametri secundari de *outcome*

Evalurea schimbărilor în Scorul de calitate a vieții în epilepsie (QOLIE-31) a fost efectuată prin intermediul ANOVA cu măsurări repetate. Datele au fost distribuite normal, Shapiro-Wilk test ($p > 0,05$). Valoarea Mauchly's test $p > 0,05$ (sfericitate normală). A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(3,36)} = 16,78$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,583$. Testele post-hoc au pus în evidență o creștere semnificativă a scorului calității vieții în epilepsie (QOLIE-31) între toate perioadele de urmărire (4, 8 și 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,001$. În același timp, diferența scorului între perioadele de vizită nu a fost semnificativă ($p > 0,05$) (figura 3.16).

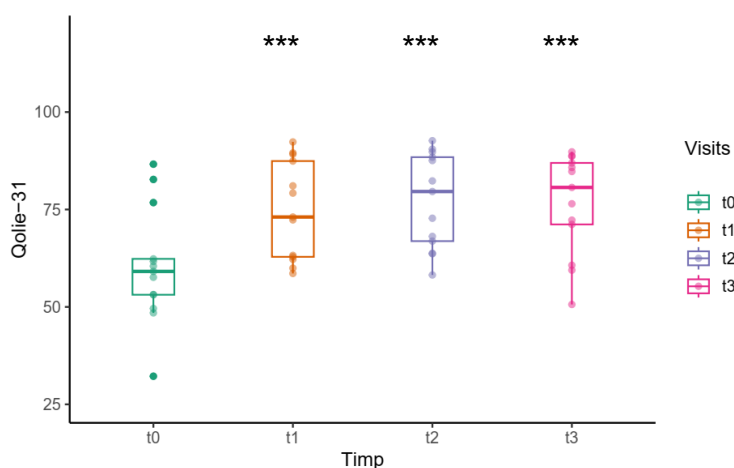


Figura 3.16. **Parametrul secundar de *outcome* (QOLIE-31).** Măsurări repetate ANOVA ale scorului calității vieții în epilepsie în grupul de studiu, se observă o creștere semnificativă între toate punctele de timp de *follow up* în comparație cu valoarea inițială (*** $p < 0,001$).

Evaluarea prin măsurări repetate ANOVA a subscorurilor QOLIE-31 (Îngrijorarea legată de crizele epileptice, Bunăstare emoțională, Energie/Oboseală, Funcție socială, Funcție cognitivă, Efecte ale medicamentelor, Calitatea generală a vieții) a pus în evidență următoarele rezultate (figura 3.17):

Îngrijorarea legată de crizele epileptice (QOLIE-31). Valoarea Mauchly's test $p < 0,05$ motiv din care a fost folosită corecția Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,558$). A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(1,67,20,07)} = 4,46$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,271$. Testele post-hoc au pus în evidență o

scădere semnificativă a îngrijorării legate de crizele epileptice (QOLIE-31) între perioadele de urmărire (4, 8 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,05$. În același timp, diferența scorului la 12 săptămâni nu a fost semnificativă ($p > 0,05$).

Bunăstare emoțională (QOLIE-31). Valoarea Mauchly's test $p > 0,05$. A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(3,36)} = 11,23$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,483$. Testele post-hoc au pus în evidență o creștere semnificativă a bunăstării emoționale (QOLIE-31) între toate perioadele de urmărire (4, 8, 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,001$. Diferența scorului între perioadele de vizită nu a fost semnificativă ($p > 0,05$).

Energie (QOLIE-31). Valoarea Mauchly's test $p > 0,05$. A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(3,36)} = 10,6$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,469$. Testele post-hoc au pus în evidență o creștere semnificativă a gradului de activitate/ energie (QOLIE-31) între toate perioadele de urmărire (4, 8, 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,001$. Diferența scorului între perioadele de vizită nu a fost semnificativă ($p > 0,05$).

Funcția socială (QOLIE-31). Valoarea Mauchly's test $p > 0,05$. A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(3,36)} = 9,32$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,437$. Testele post-hoc au pus în evidență o creștere semnificativă a funcției sociale (QOLIE-31) între toate perioadele de urmărire (4, 8, 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,001$. Diferența scorului între perioadele de vizită nu a fost semnificativă ($p > 0,05$).

Funcție cognitivă (QOLIE-31). Valoarea Mauchly's test $p > 0,05$. A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(3,36)} = 9,76$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,449$. Testele post-hoc au pus în evidență o creștere semnificativă a funcției sociale (QOLIE-31) între toate perioadele de urmărire (4, 8, 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,05$ (4 săptămâni) și $p < 0,001$ (8 și 12 săptămâni). Diferența scorului între perioadele de vizită nu a fost semnificativă ($p > 0,05$).

Efecte ale medicamentelor (QOLIE-31). Valoarea Mauchly's test $p < 0,05$ motiv din care a fost folosită corecția Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,426$). A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(1,27,15,33)} = 1,75$, $p > 0,05$, $\eta^2 = 0,128$. Testele post-hoc au pus în evidență o schimbare a subscorului de evaluare a efectelor medicamentelor antiepileptice (QOLIE-31) între perioadele de urmărire (4, 8 și 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), însă aceasta nu a fost statistic semnificativă ($p > 0,05$).

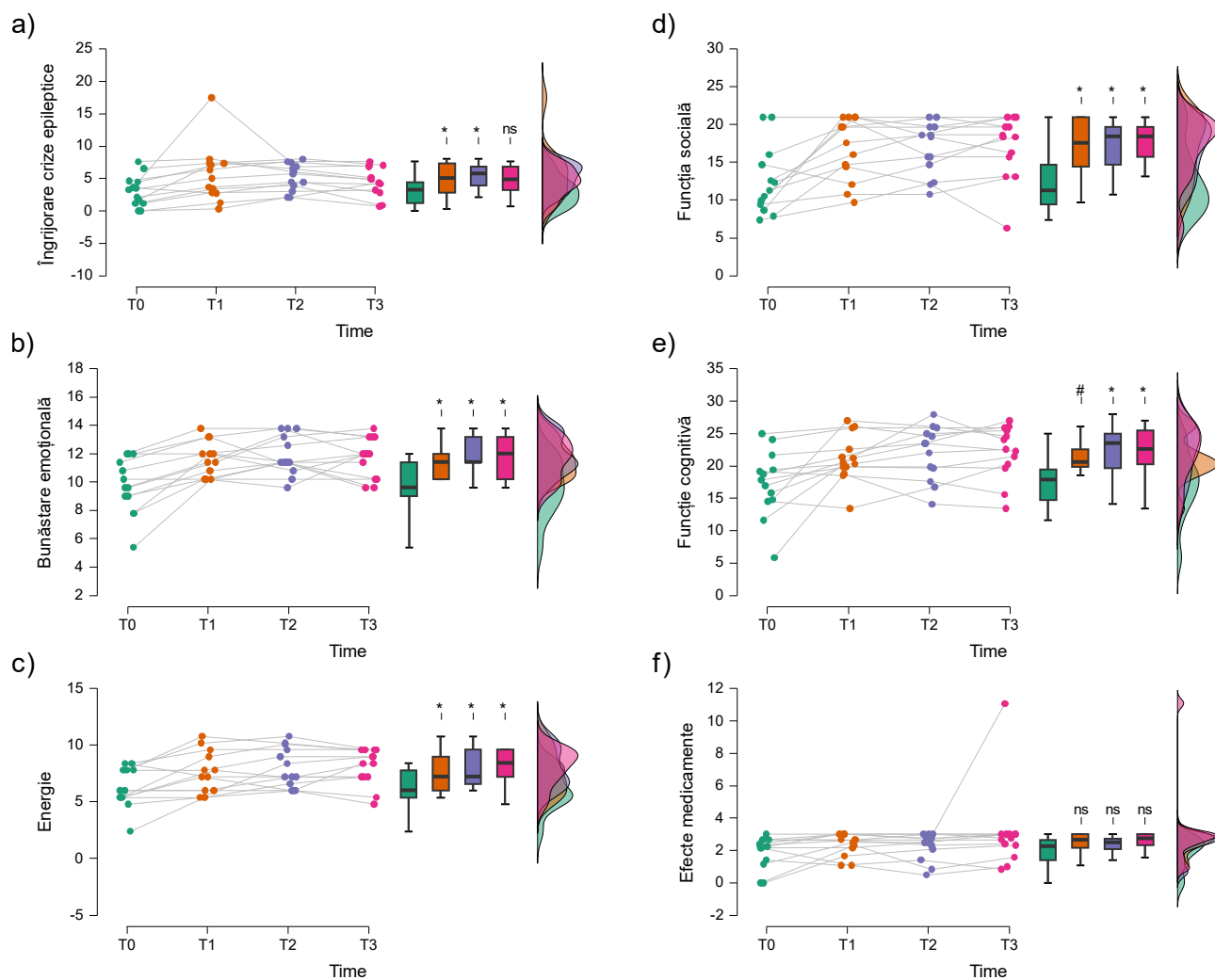


Figura 3.17. Subscorurile parametrului secundar de outcome (QOLIE-31). Măsurile repetate ANOVA ale subscorurilor QOLIE-31; a) îngrijorarea legată de crizele epileptice, b) bunăstare emoțională, c) activitatea (energia), d) funcție socială, e) funcție cognitivă, f) efectele medicamentelor. (*) $p < 0,001$; (#) $p < 0,05$; (ns) $p > 0,05$.

În Scorul de severitate a crizelor epileptice (SSQ), analiza modificărilor a fost efectuată prin intermediul ANOVA cu măsurări repetate. Am determinat parametrul Shapiro-Wilk test ($p < 0,05$) și valoarea Mauchly's test $p > 0,05$ (sfericitate normală). A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(3,36)} = 17,91$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,599$. Testele post-hoc aplicând corecția Holm au pus în evidență o diminuare semnificativă a scorului severității crizelor epileptice (SSQ) între toate perioadele de urmărire (4, 8 și 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,001$. În același timp, diferența scorului între perioadele de vizită (4 – 8 – 12 săptămâni) nu a fost semnificativă ($p > 0,05$) (figura 3.18).

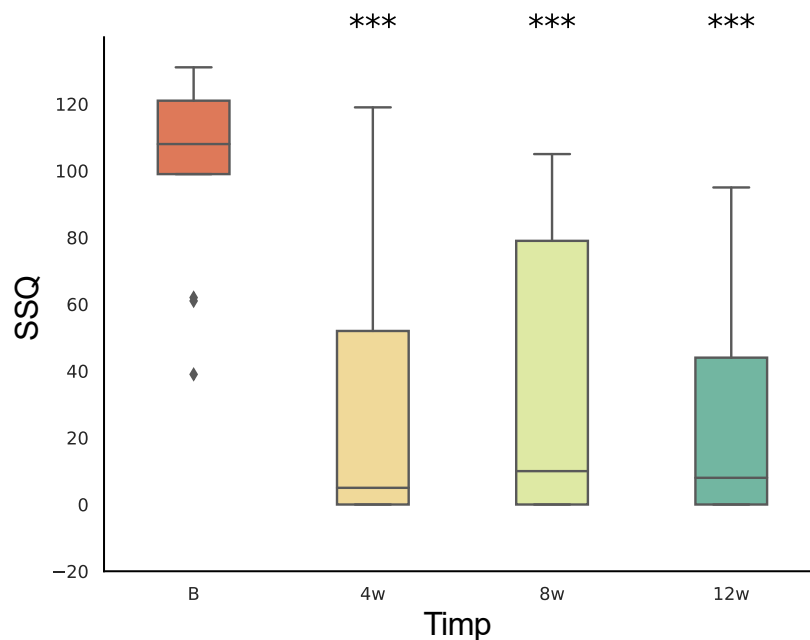


Figura 3.18. **Parametrul secundar de outcome (SSQ).** Măsurări repetate ANOVA ale scorului severității crizelor epileptice în grupul de studiu, se observă o scădere semnificativă între toate punctele de timp de *follow up* raportate la valoarea inițială (** $p < 0,001$).

Analiza corelației SSQ cu alți parametri, a fost efectuată prin intermediul corelației Pearson (r). Aceasta a pus în evidență o corelație pozitivă puternică între SSQ și frecvența crizelor epileptice la 12 săptămâni: $r(11) = 0.61$, $p < 0.05$, 95% CI [0.090, 0.869], Shapiro-Wilk test ($p > 0.05$); iar analizând subscorurile SSQ am observat corelația strânsă statistic semnificativă a crizelor epileptice în special cu componenta ce denotă recuperarea postictală: $r(11) = 0.590$, $p < 0.05$, 95% CI [0.058, 0.861]; (figura 3.19).

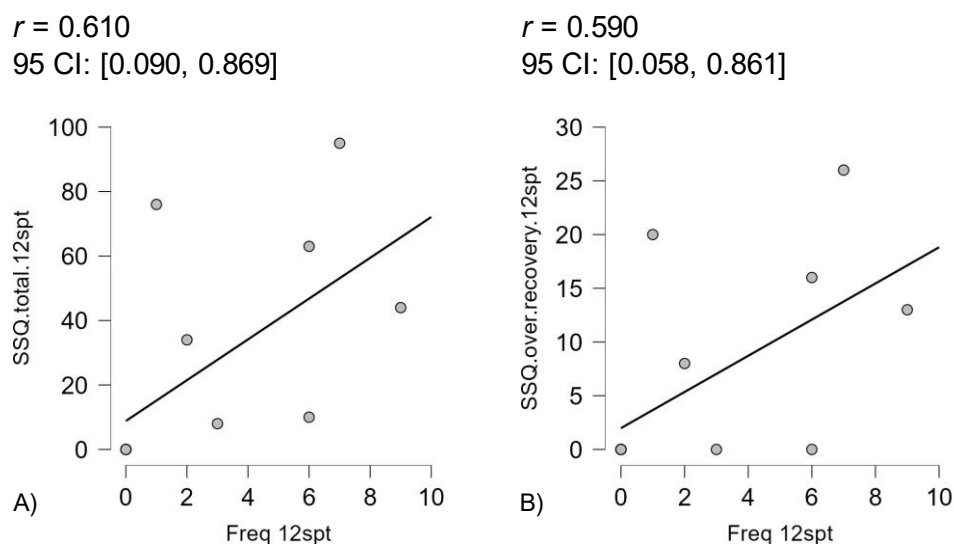


Figura 3.19. Corelația parametrilor SSQ total (A) și subscorului SSQ ce denotă recuperarea postictală (B) cu frecvența crizelor epileptice la 12 săptămâni.

În același timp, analiza corelației dintre scorul QOLIE-31 și SSQ la 12 săptămâni nu a pus în evidență o corelație statistic semnificativă ($p > 0.05$).

Analiza prin măsurări repetate ANOVA a subscorurilor SSQ (Scoruri compozite: Activitatea în timpul crizelor, Scorul general de recuperare, Scorul general de severitate; Scorurile componentelor de recuperare: Emoțională, Fizică și Cognitivă) a pus în evidență următoarele rezultate (figura 3.20):

Activitatea în timpul crizelor (SSQ). Valoarea Mauchly's test $p > 0.05$. A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(3,36)} = 15,41$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,562$. Testele post-hoc au pus în evidență o scădere semnificativă a scorului activității în crize (SSQ) între toate perioadele de urmărire (4, 8, 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,001$. Diferența scorului între perioadele de vizită nu a fost semnificativă ($p > 0,05$).

Recuperarea (sumar, SSQ). Valoarea Mauchly's test $p > 0.05$. A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(3,36)} = 18,90$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,612$. Testele post-hoc au pus în evidență o scădere semnificativă a scorului sumar de recuperare (SSQ) între toate perioadele de urmărire (4, 8, 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,001$, iar diferența scorului între perioadele de vizită nu a fost semnificativă ($p > 0,05$).

Severitatea (sumar, SSQ). Valoarea Mauchly's test $p > 0.05$. A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(3,33)} = 13,44$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,550$. Testele post-hoc au pus în evidență o scădere

semnificativă a scorului sumar de recuperare (SSQ) între toate perioadele de urmărire (4, 8, 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,001$, iar diferența scorului între perioadele de vizită nu a fost semnificativă ($p > 0,05$).

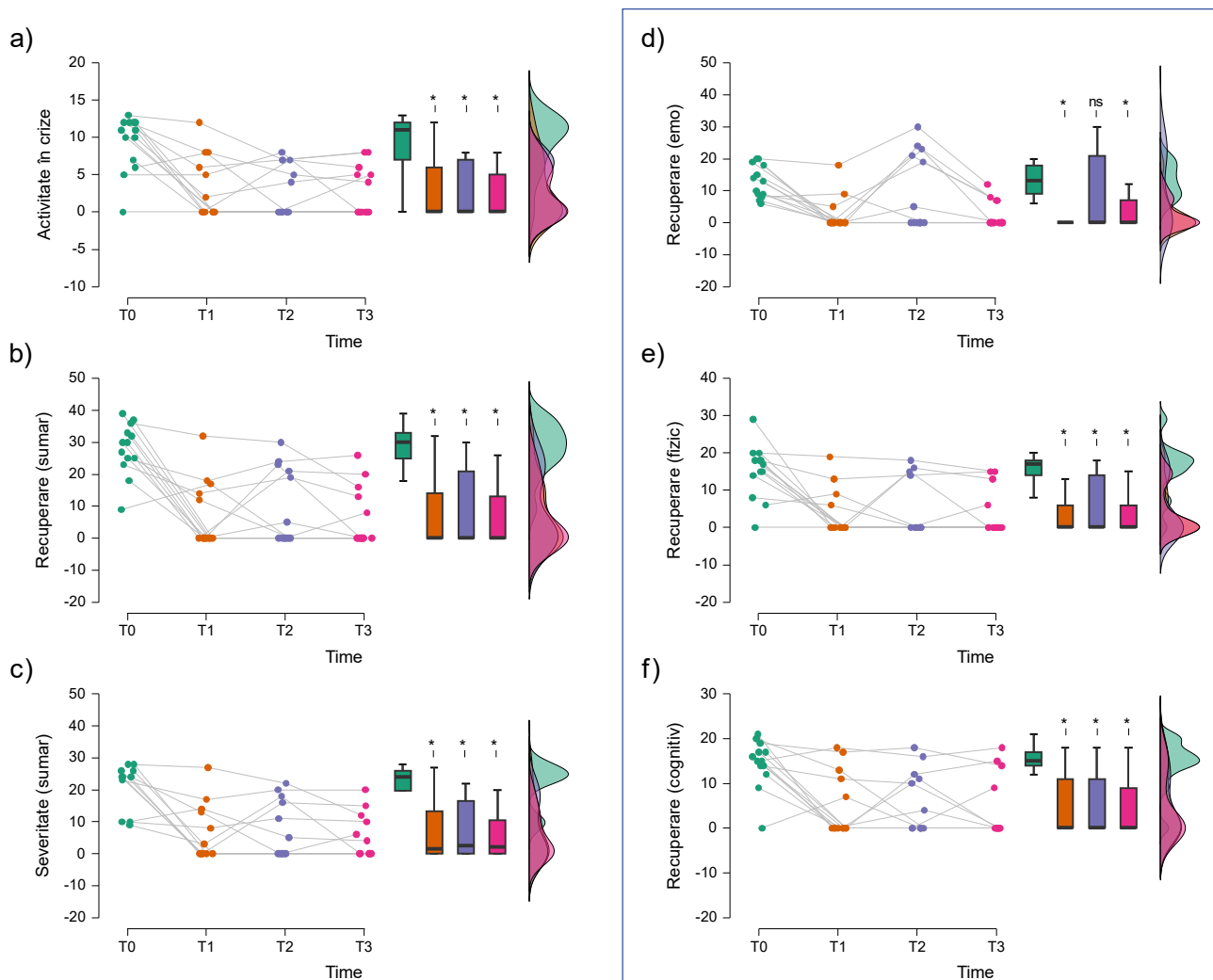


Figura 3.20. **Subscorurile parametrului secundar de outcome (SSQ).** Măsurări repetate ANOVA ale subscoreurilor SSQ; Scoruri sumare: a) Activitatea în timpul crizelor, b) Scorul general de recuperare, c) Scorul general de severitate; Scorurile componentelor de recuperare: d) Emoțională, e) Fizică, f) Cognitivă. (*) $p < 0,001$; (ns) $p > 0,05$.

Recuperarea (componenta emoțională, SSQ). Valoarea Mauchly's test $p < 0,05$ motiv din care a fost folosită corecția Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,487$). A fost găsit un efect semnificativ al factorului TIMP $F_{(1,46,17,54)} = 8,86$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,425$. Testele post-hoc au pus în evidență o scădere semnificativă a a scorului componentei emoționale a recuperării (SSQ) între valorile inițiale (baseline) și perioadele de urmărire 4 și 12 săptămâni $p < 0,001$; și o diferență semnificativă

($p < 0,05$) între vizitele de urmărire 4-8 săptămâni și 8-12 săptămâni, iar diferența dintre vizita 4-12 săptămâni a fost nesemnificativă ($p > 0,05$).

Recuperarea (componenta fizică, SSQ). Valoarea Mauchly's test $p > 0,05$. A fost găsit un efect semnificativ al factorului Timp $F_{(3,36)} = 14,34$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,544$. Testele post-hoc au pus în evidență o scădere semnificativă a scorului componentei fizice a recuperării (SSQ) între toate perioadele de urmărire (4, 8, 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,001$, iar diferența scorului între perioadele de vizită nu a fost semnificativă ($p > 0,05$).

Recuperarea (componenta cognitivă, SSQ). Valoarea Mauchly's test $p > 0,05$. A fost găsit un efect semnificativ al factorului Timp $F_{(3,36)} = 11,04$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,479$. Testele post-hoc au pus în evidență o scădere semnificativă a scorului componentei cognitive a recuperării (SSQ) între toate perioadele de urmărire (4, 8, 12 săptămâni) în comparație cu valorile inițiale (baseline), $p < 0,001$, iar diferența scorului între perioadele de vizită nu a fost semnificativă ($p > 0,05$).

Parametrii excitabilității corticale

Aprecierea impactului protocolului experimental asupra parametrilor excitabilității corticale a fost efectuată prin analiza modificărilor pragului motor de repaus (RMT), latenței și amplitudinii potențialului evocat motor (MEP) până și după intervenția de stimulare transcraniană "theta burst".

Astfel, după verificarea distribuției normale a variabilelor parametrice prin testul Shapiro-Wilk ($p > 0,05$) a fost efectuat testul Student-t pentru perechi. Astfel, RMT post-cTBS ($M = 43.1$, $SD = 9.39$) a fost semnificativ mai mare decât RMT pre-cTBS ($M = 38.0$, $SD = 9.21$), $t(12) = -9.69$, $p < 0.001$, ceea ce denotă un proces de creștere a pragului excitator.

Similar, latența MEP post-cTBS ($M = 21.4$, $SD = 2.75$) a fost semnificativ mai mare decât latența MEP pre-cTBS ($M = 19.9$, $SD = 2.47$), $t(12) = -5.50$, $p < 0.001$; în timp ce amplitudinea MEP post-cTBS ($M = 3.05$, $SD = 1.19$) a fost semnificativ mai mică în comparație cu valorile pre-cTBS ($M = 3.70$, $SD = 1.68$), $t(12) = 2.42$, $p = 0.032$ (figura 3.21).

Rezultatele date ar sugera instaurarea efectului de LTD (depresie sinaptică de lungă durată) care rezultă în diminuarea excitabilității corticale, în esență inducând un mecanism similar medicației antiepileptice.

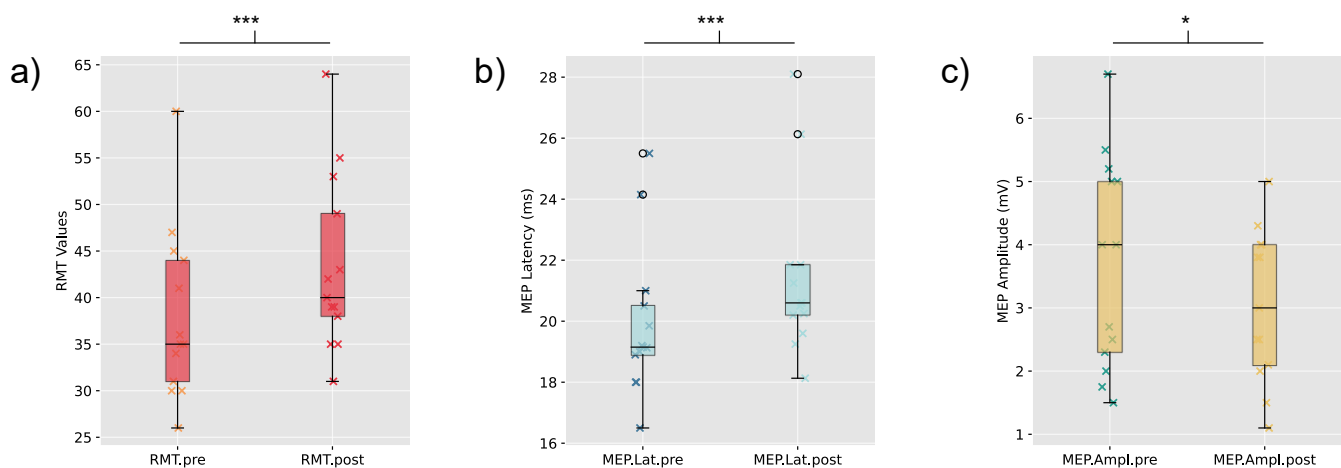


Figura 3.21. **Modificarea parametrilor de excitabilitate corticală pre/ post-cTBS.** A fost observată o diferență statistic semnificativă între parametrii (a) prag motor de repaus RMT, (b) Latența potențialului evocat motor MEP, (c) amplitudinea potențialului evocat motor MEP pre- și post-cTBS. (** $p < 0,001$, * $p < 0,05$).

Analiza corelațiilor parametrilor de excitabilitate utilizând Spearman (ρ), a pus în evidență o corelație negativă statistic semnificativă între pragul motor de repaus (RMT) pre-cTBS $r_s(11) = -0,572$, $p < 0,05$ și post-cTBS $r_s(11) = -0,593$, $p < 0,05$ (figura 3.22) cu fenomenul prezenței a mai mult de 1 tip de crize epileptice la același pacient; similar, a fost determinată corelația negativă a intensității stimulului TBS administrat (derivat din RMT) cu prezența a mai mult de 1 tip de criză epileptică $r_s(11) = -0,572$, $p < 0,05$.

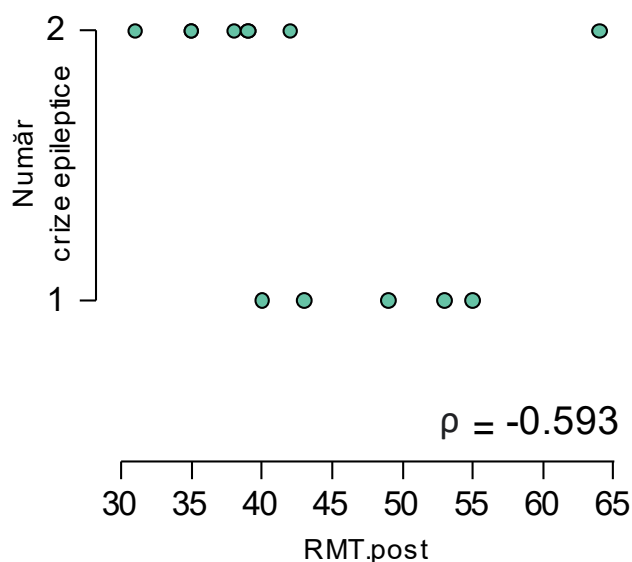


Figura 3.22. **Corelația dintre pragul motor de repaus post-cTBS (RMT.post) și prezența a mai mult de 1 tip de crize epileptice la subiecții din lotul de studiu ($p < 0,05$).**

Siguranța și tolerabilitatea

Spectrul evenimentelor adverse a fost reprezentat de cefalee 6/13 (46,2%) subiecți, disconfort la locul stimulării 1/13 (7,7%) și senzația de amețală 2/13 (15,4%) subiecți. În majoritatea cazurilor intensitatea reacțiilor adverse a fost apreciată ca ușoară având o durată medie de $31,5 \pm 42,5$ min. În 13/13 (100%) cazuri evenimentul advers a fost prezent după prima ședință de stimulare cTBS, iar în 8/9 (89,9%) cazuri acesta a fost atribuit stimulării magnetice transcraniene. Rata de subiecți pierduți a constituit 1/14 (7,14 %) – motivul abandonului ne fiind legat de procedura cTBS sau modificarea stării clinice. Reprezentarea mai detaliată a caracteristicilor evenimentelor adverse este prezentată în tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Descrierea evenimentelor adverse în lotul de studiu

	Număr (abs)	(%)
Intensitate		
Ușoară	7	53.84
Moderată	2	15.38
Severă	-	-
Fără	4	30.76
N/a	-	-
Durata		
< 15 min	4	30.76
15-30 min	2	15.38
30-60 min	1	7.69
> 60 min	2	15.38
Atribuită cTBS		
Da	8	61.53
Nu	1	7.69

Aprecierea tolerabilității protocolului experimental cTBS aplicat a constat din evaluarea a trei parametri: gradul de durere creată de cTBS (mediana $1 \pm 1,14$), intensitatea zgomotului (mediana $1 \pm 1,48$) și gradul general de disconfort (mediana $1 \pm 1,5$). Analiza chestionarelor a pus în evidență faptul că în 84,62 % toți parametri evaluați au fost apreciați ca absenți sau minimali. În același timp, 1/13 (7,7%) cazuri au apreciat intensitatea zgomotului și disconfortul general ca 5/5 pe scala vizual numerică (maxim).

Analiza corelației dintre percepția protocolului experimental cTBS cu alți parametri, a fost efectuată prin intermediul corelației Pearson (r). Aceasta a pus în evidență o corelație pozitivă

puternică între intensitatea stimulului pulsurilor cTBS (apreciate în dependență de RMT) și percepția durerii: $r(11)=0.88$, $p<0.001$, 95% CI [0.638, 0.964], $r^2 = 77,4\%$ (figura 3.23). Altfel spus, intensitatea stimulului cTBS a fost corelată cu 77,4% din rezultatele parametrului de percepție a gradului de durere creată de protocolul experimental.

De asemenea, pentru intensitatea stimulului cTBS a fost observată corelația slab pozitivă cu percepția disconfortului ($r(11)=0,18$, $p>0.05$, 95% CI [-0.416, 0.662]) și slab negativă cu percepția zgomotului ($r(11)= -0,13$, $p>0.05$, 95% CI [-0.637, 0.451]), însă, acestea au fost statistic ne semnificative ($p>0,05$).

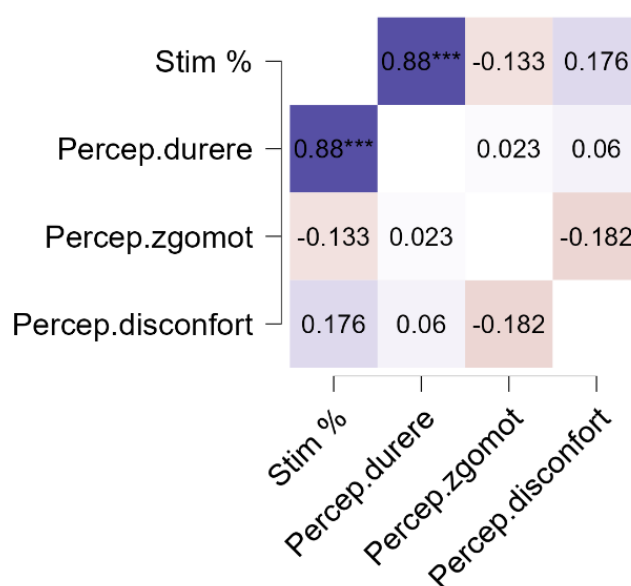


Figura 3.23. **Corelația percepției protocolului de stimulare cu intensitatea stimulului cTBS.** Reprezentarea grafică (Pearson's r heat map) a corelației dintre intensitatea stimulului cTBS (Stim %) și parametrii de percepție a protocolului experimental cTBS.

3.4 Discuții

Abordarea multifocală prin intermediul stimulării magnetice transcraniene "theta burst" în regim continuu (cTBS) la pacienții cu epilepsie generalizată s-a prezentat ca o metodă capabilă să influențeze rezultatele primare și secundare a studiului propus. Efectele sale s-au exprimat prin diminuare considerabilă a frecvenței și severității crizelor epileptice. Rata considerabilă de îmbunătățire în numărul crizelor epileptice, caracterul non-invaziv alături de gradul înalt de tolerabilitate al intervenției a contribuit în final la modificări semnificative susținute în timp a calității vieții la pacienții în cauză.

Paradigma experimentală aplicată a urmărit drept scop inducerea unui efect neuromodulator având la bază viziunea epilepsiei ca o tulburare de reorganizare și funcție a rețelelor neuronale. Această abordare vine în tandem și este susținută de numărul în creștere a cercetărilor ce au demonstrat paterne de implicare a proiecțiilor cortico-subcorticeale (în special cortico-talamice) în mecanismul de epileptogeneză la pacienții cu epilepsie generalizată. În felul dat, influența asupra excitabilității componentelor cortico-subcorticeale cu inducerea depresiei sinaptice pe termen lung (LTD) [103], bazată atât pe interacțiunea directă (corticală) sau mecanismele de feedback în aval (subcorticală) a stimulării magnetice cTBS ar oferi posibilitatea modulării conectivității funcționale ale acestor rețele. Studiile imagistice funcționale au constatat schimbări în perfuzia locală la nivelul talamusului și regiunilor componente ale rețelei neuronale ”*default mode network*” (DMN) asociate cu descărcările epiletiforme la pacienții cu epilepsie idiopatică generalizată (IGE) [257, 258]. Aceasta ar putea servi ca țintă de modulare considerând capacitatea TMS de a induce schimbări perfuzionale confirmate prin studii de analiză a semnalului BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) local [188].

De asemenea, la pacienții cu IGE a fost demonstrată alterarea conectivității funcționale între nucleii talamici și cortexul frontal orbital bilateral, nucleul caudat, putamen și amigdala [259]. Alte studii au determinat o scădere a conectivității funcționale între talamusul anteromedial, cortexul prefrontal medial și precuneus. În contrast, un studiu din 2015 care a inclus 97 de pacienți cu IGE și 123 martori a constatat creșterea conectivității funcționale în patru rețele corticotalamice: aria motorie suplimentară, pulvinar și nucleul anterior ventral din rețeaua prefrontal-talamică; cortexul premotor și nucleul ventrolateral în rețelele motorii/premotor-talamice; cortexul vizual, regiunile posterioare ale rețelei neuronale DMN și pulvinar în rețelele parieto/occipito-talamice; și în girusul temporal mijlociu în rețeaua temporal-talamică [260]. Alterarea conectivității în rețeaua motorie/premotorie-talamică poate fi responsabilă de contracția musculară susținută, precum și de procesul de contracție/relaxare rapidă în timpul crizelor epileptice la pacienții cu IGE. Cortexul premotor, nucleul pulvinar și ventrolateral au prezentat o creștere a conectivității funcționale în cadrul rețelei motor-talamice, dar nu a rețelei senzorial-talamice. Acest lucru poate fi atribuit disrupției integrității funcționale în rețeaua senzorio-motorie a neocortexului și poate reflecta excitabilitatea crească a sistemului motor. Tulburarea conectivității funcționale la nivelul lobului temporal (girusul temporal mijlociu) a fost legată cu schimbări în procesarea semantică. În mod similar, alterarea conectivității prefrontal-talamice pare a fi un eveniment frecvent întâlnit la pacienții cu IGE și ar putea avea impact asupra componentei afective [261], iar modificarea sistemelor neuronale cerebelare (prin dereglarea sistemelor pro-/ anticonvulsivante) asupra

elementelor cognitive la acești pacienți [262]. Toate acestea ar putea fi țintele efectului neuromodulator cTBS aplicat, iar abordarea multifocală ar permite neuromodularea sincronizată atât a căilor motor/premotor- talamice cât și sensorial-talamice.

Răspunsul pozitiv la tratamentul aplicat a fost considerat o reducere cu cel puțin 50% a frecvenței crizelor epileptice la 12 săptămâni de la prima ședință de cTBS. Rata de răspuns (*responder*) în lotul de cercetare la finele studiului a constituit 76,9% fiind superioară rezultatelor raportate de alte studii în care diminuarea numărului de crize epileptice a fost în medie cu 30% (variind între 17-60%) [245], deci considerați *non-responderi* sau *responderi parțiali* conform criteriilor de evaluare utilizate în studiul nostru. În același timp a scăderea numărului mediu de crize epileptice a fost de la 6,7 la 2,6 ($p < 0.05$) în grupul de studiu. Datele privitor utilizarea cTBS în pacienții cu epilepsie la moment sunt destul de scunde, spre exemplu cautarea în baza de date PubMed utilizând termenii "theta, burst, epilepsy" a pus în evidență doar 164 de lucrări, pentru o perioadă a anilor 1980-2024. Dintre acestea, aplicând filtru "cercetare clinică, meta analiză, studiu clinic randomizat" numărul a fost redus la 8 publicații. Acest fapt face extrem de dificil compararea rezultatelor obținute și totodată punctează importanța fundamentală de studiere a domeniului. O meta-analiză din 2020 care a analizat studiile clinice randomizate de eficacitate a TMS în epilepsie farmacorezistentă, a determinat că două dintre studiile incluse au arătat reduceri semnificative statistic ale ratei crizelor epileptice față de baseline iar trei studii randomizate nu au reușit să demonstreze vreo diferență semnificativă statistic în frecvența crizelor epileptice după tratamentul cu rTMS comparativ cu lotul de control [54]. Studiile care au demonstrat eficacitatea, au folosit paradigma clasică de rTMS la frecvențe $< 1\text{Hz}$ și stimulare focală, inducând în zona epileptogenă fenomenul de LTD, apariția căruia este bine demonstrată după cTBS, astfel deschizând oportunități pentru această metodă inovativă (cTBS). Fenomen care ar putea explica modificarea parametrilor excitabilității corticale înregistrate și în studiul nostru. Similar cu alte studii translaționale care au studiat efectul cTBS asupra cortexului de șoareci de laborator [263], studiul nostru a notat modificarea parametrilor de excitabilitate (creșterea pragului motor de repaus, creșterea latenței MEP) după aplicarea stimulării cTBS multifocale ($p < 0,05$). De asemenea, considerăm important să punctăm faptul că în studiile analizate a fost aplicată paradigma de stimulare focalizată iar punctele de stimulare au variat de la caz la caz [264].

Analiza parametrilor secundari ai rezultatului a pus în evidență capacitatea protocolului multifocal de a induce schimbări în severitatea crizelor cât și calitatea vieții la acești pacienți. Astfel, scorul SSQ a prezentat o diminuare în medie cu 75,3 puncte (de la $100,7 \pm 28,9$ baseline la $25,4 \pm 33,7$ la vizita de la 12 săptămâni; $p < 0,001$) iar scorul QOLIE-31 a prezentat o creștere

medie semnificativă cu 16,32 puncte (de la $60,3 \pm 14,8$ la $76,6 \pm 12,9$; $p < 0,001$). Am putea presupune că scăderea severității crizelor epileptice a influențat calitatea vieții la acești pacienți, însă legătura dintre acești doi parametri a fost joasă și nesemnificativă ($p > 0,05$). Rezultatele îmbunătățite a scorurilor date în studiul nostru vin în contrast cu alte studii cTBS, care fie au determinat lipsa îmbunătățirii [245] sau un grad de îmbunătățire statistic nesemnificativ.

Procentul de evenimente adverse raportat de către participanții studiului nostru, nu a fost diferit de studii similare, unele din ele raportând o rată de evenimente adverse de 70-100% [245, 265], majoritatea fiind totuși de intensitate joasă.

Limitările studiului. Numărul relativ mic de subiecți înrolați în studiu cât și design-ul cu un singur braț, tip *open label* ar putea fi văzut ca una dintre potențialele limitări. În același timp, este important să remarcăm faptul că puterea statistică a lotului de cercetare a fost calculată respectând metodologia studiilor biomedicale [254], precum și faptul că numărul restrâns a subiecților este un fenomen comun pentru cercetările în domeniul cTBS și epilepsie (*Carrette și colab., 2022 - 7 subiecți, perioada studiului 3 ani, braț unic, design open label; Koc și colab., 2017 – 15 subiecți, braț unic, design open label; Celebi și colab., 2023 – 12 subiecți, din care doar 5 cu epilepsie generalizată, design cross-over*) [245, 265, 266]. În acest aspect, consideram această limitare ca una relativă, iar creșterea numărului de subiecți cât și design-ul de tip încrucișat (*cross-over*) sau placebo controlat ar putea aduce date suplimentare în cercetarea cTBS în pacienții cu epilepsie și crește puterea științifică a cercetării.

Un alt element care ar fi putut influența rezultatele finale cât și raportarea reacțiilor adverse legate de protocolul experimental, ar putea fi specificul tulburării neurologice, în special manifestarea paroxistică a crizelor epileptice, așteptările crescute a pacientului legate de rezultatele terapeutice și ezitățile legate de probabilitatea eșecului fiind puternic exprimate la pacienții cu epilepsie [267].

Complexitatea metodologică a ședințelor de cTBS-hdEEG, ar fi putut influența asupra raportării reacțiilor adverse, însă, reieșind din faptul că toate reacțiile adverse au fost raportate după prima ședință, durata scurtă și intensitatea joasă, putem admite că acestea au fost influențate în mare parte de gradul de anxietate legat de cTBS ca și metodă de stimulare și mai puțin de protocolul experimental.

De asemenea, perioada de urmărire de 12 săptămâni (3 luni) nu ar permite formularea concluziilor de durată lungă, însă, reprezintă un interval de timp care respectă recomandările de conducere a studiilor în domeniul epilepsiei și este superior altor studii publicate de cTBS în epilepsie (4 săptămâni) [268].

DISCUȚII DE GENERALIZARE

Importanța cercetării noilor mijloace de tratament prin prisma mecanismelor de neuromodulare devine una fundamentală pentru medicina modernă. Complexitatea dinamică a prezentării clinice, implicarea ictală a structurilor nervoase, dizabilitatea fizică și/ sau funcțională indusă de spectrul maladiilor neurologice cu prezentare paroxistică face dificilă standardizarea elementului terapeutic, prezentând în același timp un orizont captivant de cercetare.

Abordarea maladiilor neurologice precum migrena și epilepsia [269] prin viziunea unor perturbări ale rețelelor neuronale deschide posibilitatea influenței asupra activității acestora prin terapii neuromodulatoare. În contrast cu tratamentul farmacologic ”dispersat”, aceste terapii oferă o nouă perspectivă: țintirea și întreruperea proceselor de organizare disfuncțională a unei regiuni sau a unei rețele cerebrale, având la bază, avansările tehnologice și aprofundarea înțelegerii mecanismelor specifice pentru fiecare patologie în parte.

Actualmente, gama de tehnici neuromodulatorii în domeniul epilepsiei și a migrenei include modalități invazive [270] și non-invazive de modulare [271]. În epilepsie, încă din 1997, bazându-se pe rezultate concludente a studiilor clinice randomizate [272, 273], agenția *Food and Drug Administration* (FDA) din SUA a aprobat pentru utilizare stimularea electrică invazivă a nervului vag (VNS) ca terapie adjuvantă la subiecții adulți și pediatrici (vârsta peste 4 ani) cu epilepsie focală și/ sau generalizată nonresponsivă sau parțial responsivă la tratamentul farmacologic [274]. Însă, caracterul invaziv al acestor tipuri de stimulatoare electrice, poartă o limitare în utilizarea tehnologiei în managementul unui grup mai mare de pacienți. Mai recent, atât în epilepsie cât și în migrenă sunt studiate tot mai intens modalitățile non-invazive de neuromodulare precum stimularea electrică noninvazivă/ transcutanată a nervului vag (n/tVNS) [275, 276], stimularea electrică transcraniană cu curent continuu (tDCS) sau alternativ (tACS) [277-279], stimularea electrică nervoasă transcutanată (TENS) [278], stimularea magnetică transcraniană (TMS) repetitivă (rTMS) sau în regim ”theta burst” (TBS) [209, 280]. Dintre toate acestea, stimularea magnetică transcraniană (TMS) pare a fi cea mai promițătoare, având un șir de avantaje în comparație cu alte tehnici neuromodulatoare. Unul dintre cele mai importante avantaje a stimulării magnetice transcraniene este rezoluția înaltă temporo-spațială a actului terapeutic, în special prin cuplarea TMS-EEG ce permite țintirea selectivă a structurilor de interes [281] și cuantificarea exactă în timp real a schimbărilor induse asupra excitabilității neuronale [282]. Totodată, protocoalele de stimulare magnetică transcraniană în o bună parte din studiile din domeniul migrenei și epilepsiei aplică stimularea focală asupra structurilor cerebrale [128, 283, 284].

În acest aspect, studiul nostru a fost conceput și efectuat având la bază explorarea paradigmei multifocale de stimulare magnetică transcraniană în managementul pacienților cu tulburări neurologice cu prezentare paroxistică. Reieșind din numărul crescând al studiilor ce au pus în evidență mecanismele patofiziologice similare în atacurile de migrenă și crizele epileptice (fenomenul depresiei corticale răspândite (CSD), excitabilitatea neuronală anormală, disfuncția structurilor cortico-subcorticale [285, 286], convergența elementelor genetice comune, etc), ne-am propus să studiem eficacitatea stimulării magnetice transcraniene multifocale în profilaxia atacurilor de migrenă la pacienți cu migrenă episodică și a crizelor epileptice la pacienți cu epilepsie generalizată.

În același timp, faptul că ambele tulburări sunt entități nosologice separate, cu specific individual atât în perioada ictală cât și inter-ictală, a determinat ca cercetarea să includă două componente separate pentru fiecare dintre maladii, aplicând însă, aceeași abordare neuromodulatorie multifocală prin stimularea magnetică transcraniană; iar analiza comparativă a loturilor de cercetare (migrenă vs epilepsie) fiind posibilă doar în aspectul descriptiv demografic și a trendului efectului terapeutic la intervenția experimentală de TMS, ținând cont de diferența dintre numărul subiecților din ambele loturi. Discuția detaliată a rezultatelor cercetării fiind prezentată în compartimentul ”Discuții”, corespunzător fiecărui studiu în parte, **Capitolul 2** pentru lotul cu migrenă și **Capitolul 3** pentru cel cu epilepsie.

Astfel, metodologia studiului efectuat a pus în evidență în procesul de chestionare a populației generale ($n=807$), rata pacienților cu migrenă de 15,7%, ceea ce în aspect epidemiologic a confirmat rezultatele altor studii naționale [21]; aceasta nu a fost posibilă în contextul pacienților cu epilepsie, din motivul înrolării lor prin analiza bazelor electronice de date. Repartizarea pe sexe a grupurilor de cercetare a pus în evidență o prevalență a genului feminin în ambele studii (90% lot migrenă vs 84% lot epilepsie), vârsta medie a fost de asemenea similară pentru ambele cercetări ($39,7 \pm 11,6$ ani vs $32,8 \pm 7,3$ ani), după locul de reședință ambele loturi sumare au fost asemănătoare (în mediul urban locuiau 81,8% real rTMS/ 48,1% sham (mimat) rTMS lot migrenă vs 61,5% din lot epilepsie). În statutul social nu au fost careva diferențe semnificative. În același timp, a fost observat faptul că gradul de ocupație în lotul cu migrenă a fost în medie de 76,5% pe când în cel cu epilepsie de 69%, iar studii universitare finalizate au raportat 61% din lotul cu migrenă (63,7% real vs 59,3% sham rTMS) și doar 15,4% din cel cu epilepsie (majoritatea 53,8% având studii liceale sau mai joase). Deci, putem observa că lotul cu epilepsie a prezentat un nivel mai mic de educație și un grad mai jos de încadrare în câmpul de

muncă, am putea admite că acesta ar putea fi corelat cu specificul semiologic al epilepsiei în comparație cu migrena și/ sau cu stigmatizarea acestor pacienți.

În studiul cu migrenă, protocolul experimental rTMS multifocal a ținut mecanisme patofiziologice aberante descrise la pacienții cu migrenă, precum sensibilizarea centrală și periferică [17, 180]. Acestea rezultă dintr-un șir complex de cascade biochimice precum impactul citokinelor proinflamatorii ca bradikina, histamina, serotonina (5-HT), prostaglandina E₂ (PGE₂); neuropeptidelor – substanța P (SP), peptidul legat de gena calcitoninei (CGRP) ce induce activarea nociceptorilor capabili să influențeze funcția canalelor ionice voltaj-dependente ce răspund de pragul electric excitator celular. Micșorarea celui din urmă crește excitabilitatea structurii (complexul trigemino-cervical, thalamus, cortex somatosensorial, etc) și eventual aceasta poate fi activată de un stimul subpragal [53, 287, 288]. Așadar, protocolul experimental a inclus atât stimularea elementului periferic (aferențele trigeminale, n. occipitalis major și minor) cât și impactul direct asupra zonelor corticale (somato-sensoriale, vizuale).

Cuantificarea efectului terapeutic al protocolului experimental a fost confirmat prin capacitatea acestuia de a micșora cu $\geq 50\%$ numărul zilelor cu migrenă la 12 săptămâni post expunere rTMS, fenomen exprimat în 42% din pacienții grupului experimental, în comparație cu cel placebo (rTMS simulat) în care acesta a fost de 26%, iar efectul fiind unul statistic semnificativ ($p < 0,05$). Numărul mediu de zile cu migrenă pe lună a scăzut de la 7,6 la 4,3 zile în grupul experimental și de la 6,2 la 4,3 zile în grupul placebo, rezultând o diferență între grupuri de -3,2 zile ($p < 0,05$). Pe lângă aceasta a fost observată scăderea semnificativă a frecvenței atacurilor de migrenă cu $\geq 50\%$ la 42% din grupul experimental comparativ cu 33% din grupul placebo ($p < 0,05$). De asemenea, pentru translația eficienței protocolului studiat în experiența clinică, am calculat numărul necesar de tratat (NNT) ce semnifică numărul de pacienți care necesită să beneficieze de intervenția terapeutică pentru a reduce cu $\geq 50\%$ a numărului de zile cu migrenă la 12 săptămâni, NNT fiind de 6,0. Conform studiilor ce apreciază eficiența tehnicilor de neurostimulare neinvazivă, valorile obținute în cadrul studiului nostru nu doar că se încadrează în intervalele de referință pentru tratamentul preventiv (NNT = 1,5-11,1) ba chiar se includ și în cele recomandate pentru tratamentul acut (NNT = 3,6-6,5) [193], ceea ce provoacă un interes pentru studierea pe viitor a potențialului protocolului multifocal de a fi utilizat în perioada acută a accesului de migrenă. Un alt factor important de analiză a constituit intensitatea acceselor de migrenă. Aici am obținut de asemenea un răspuns promițător în grupul experimental comparativ cu cel placebo ($p < 0,05$). Aceste rezultate sunt similare cu alte studii cu rTMS de frecvență înaltă [146, 152, 153],

cu toate acestea, după cunoștințele noastre, toate protocoalele descrise au fost uni-focale, iar protocolul experimental din cercetarea noastră fiind unicul multifocal.

Pe lângă aceasta, am analizat și impactul rTMS multifocale asupra calității vieții pacienților înrolați, aplicând scalele recomandate în protocoalele de evaluare a eficacității intervențiilor experimentale preventive în migrena episodică elaborate de Societatea Internațională de Cefalee [171]. Conform scorului HIT-6 (scor de evaluare a impactului acceselor de migrenă) rTMS cu protocolul experimental a indus o micșorare statistic semnificativă pe întreaga perioadă de studiu ($p < 0,001$), în comparație cu grupul cu rTMS mimat (sham) în care nu a fost practic nici-o schimbare. Aceiași tendință a fost punctată prin scăderea indexului de dizabilitate indus de cefalee (HDI) la 8 săptămâni, rezultatele fiind în favoarea grupului cu protocolul experimental ($p < 0,001$) iar în cel mimat aceasta fiind nesemnificativă ($p > 0,05$). Un alt parametru de evaluare a dizabilității induse de migrenă (MIDAS) în contrast nu a arătat diferențe dintre grupurile rTMS evaluat la 12 săptămâni, ambele grupuri demonstrând o îmbunătățire semnificativă ($p < 0,001$). Acest fenomen ar putea fi explicat parțial prin faptul că scalele HDI și MIDAS, reieșind din specificul său, evaluează perioade diferite de timp, HDI (2 luni) iar MIDAS (3 luni). O altă variabilă de influență ar putea fi și efectul placebo de îmbunătățire a stării, elucidat în grupul sham rTMS (26-33%), de altfel, bine cunoscut în cercetările neuromodulatorii non-invazive și raportat de unii autori a fi 21-39% [192, 289].

Studierea efectelor TMS în cadrul pacienților cu epilepsie generalizată s-a bazat pe paradigma modulării descendente (în aval) cortico-subcorticale induse de stimularea magnetică transcraniană [209], considerând rezultatele studiilor din domeniu ce au demonstrat disfuncțiile rețelelor neuronale [290] talamo-corticale [234, 291], cortico-bazale [292], cortico-corticale [57, 293] precum și modificarea excitabilității corticale prezente la pacienții cu epilepsie generalizată. În acest aspect, a fost elaborată și aplicată ipoteză că protocolul experimental de stimulare magnetică transcraniană "theta burst" în regim continuu (cTBS) multifocală ar putea micșora numărul crizelor epileptice și eventual îmbunătăți calitatea vieții la pacienții cu epilepsie generalizată. Design-ul studiului dat a fost ales ca unul deschis, cu un singur braț. Acesta a fost similar altor studii experimentale TBS în pacienții cu epilepsie [245, 266]. Ipoteza neuromodulatorie multifocală al protocolului experimental urma să determine capacitatea acestuia să moduleze direct ariile corticale primare/ secundare motorii și senzitive.

Confirmarea eficacității a fost apreciată ca micșorarea cu $\geq 50\%$ numărul crizelor epileptice la 12 săptămâni post intervenție. Rezultatele obținute au pus în evidență rata de răspuns de 76,9% ($p < 0,05$) fiind superioară rezultatelor raportate de alte studii în care diminuarea numărului de crize

epileptice a fost în medie cu 30% (variind între 17-60%) [245]. A fost determinată scăderea numărului mediu de crize epileptice/ lună în grupul de studiu de la 6,7 la 2,6 ($p < 0,05$). Analiza parametrilor excitabilității corticale a evidențiat patterne de creștere a pragului motor de repaus ($p < 0,001$), creșterii latenței ($p < 0,001$) cu diminuarea amplitudinii răspunsului evocat motor ($p < 0,05$). Efecte similare au fost raportate și de alte studii de analiză a impactului cTBS unifocal asupra structurilor cortico-subcorticale [294-296]. Mecanismul probabil care stă la baza acestui proces este fenomenul LTD (depresie sinaptică pe termen lung) care micșorează excitabilitatea structurilor țintă diminuând astfel probabilitatea depolarizării acestora sub influența unui stimul subpragat sau repetitiv. Totodată a fost depistată o corelație negativă puternică ($r_s(11) = -0,593$, $p < 0,05$) între pragul motor de repaus și prezența a mai mult de 1 tip de crize epileptice la același pacient (*ex. crize mioclonice și tonico-clonice*). Acest fenomen este probabil explicat prin disfuncția reglării activității homeostatice cortico-subcorticale și ar putea servi ca biomarker al excitabilității corticale în aprecierea răspunsului terapeutic farmacologic cât și în decizia de a diminua sau întrerupe medicația antiepileptică [297].

Confirmând ipoteza de bază, am evaluat ulterior parametrii de severitate a crizelor epileptice (apreciate conform scorului SSQ) și ai calității vieții în epilepsie (QOLIE-31). A fost observată o scădere statistic semnificativă în severitatea crizelor epileptice la 12 săptămâni comparativ cu perioada de bază (baseline) ($p < 0,001$), iar analiza subscorurilor SSQ a determinat că puterea efectului cTBS a fost mai exprimată în subscorurile ce descriu activitatea în crize și a recuperării post-ictale, în special a componentei fizice și cognitive ($p < 0,001$). În același timp a fost observată o corelație pozitivă puternică dintre SSQ sumar ($r(11) = 0.61$, $p < 0.05$) și subscorul SSQ recuperare post-ictală ($r(11) = 0.590$, $p < 0.05$) cu frecvența crizelor epileptice la 12 săptămâni. Analiza scorului de calitate a vieții în epilepsie (QOLIE-31) a pus în evidență o creștere semnificativă între toate vizitele de *follow up* în comparație cu valoarea inițială ($p < 0,001$).

Aprecierea de către >80% subiecți a protocoalelor experimentale multifocale (rTMS-migrană, cTBS-epilepsie) ca o intervenție care nu provoacă deranj sau acesta este minimal, vorbește în favoarea unui grad înalt de tolerabilitate a acestora. În tandem, lipsa reacțiilor adverse severe în ambele studii și aprecierea celor apărute ca ușoare sau moderate (80% din cazuri) ne confirmă gradul excelent de siguranță a protocoalelor multifocale aplicate.

CONCLUZII

1. Rezultatele studiului au demonstrat capacitatea protocolului multifocal aplicat timp de 6 zile alternative, de a reduce cu $\geq 50\%$ numărul atacurilor și a zilelor cu migrenă în 42% din pacienți cu migrenă episodică pe o durată de 12 săptămâni post-stimulare ($p < 0,001$). Numărul mediu de zile cu migrenă pe lună, scăzând de la 7,6 la 4,3 zile rezultând o diferență între grupul rTMS real și placebo de -3,2 zile ($p < 0,05$). Pe lângă aceasta, rTMS multifocal s-a arătat capabil să reducă intensitatea atacurilor migrenoase la 8 și 12 săptămâni ($p < 0,001$) și mai puțin la 4 săptămâni ($p > 0,05$) după aplicare.
2. Protocolul de rTMS multifocală a scăzut impactul atacurilor de migrenă pe o perioadă de 12 săptămâni ($p < 0,001$) și concomitent a ameliorat gradul de dizabilitate indus de migrenă la 8 săptămâni ($p < 0,001$), efect care nu s-a menținut la 12 săptămâni ($p > 0,05$).
3. Stimularea magnetică transcraniană multifocală "theta burst continuu" (cTBS) utilizată pe o perioadă de 6 zile consecutive la pacienții cu epilepsie generalizată, a fost capabilă să micșoreze cu cel puțin 50% frecvența crizelor epileptice în 69,2% cazuri la 4 săptămâni și 76,9% la 8 și respectiv 12 săptămâni. Numărul mediu de crize epileptice scăzând de la 6,7 la 2,6 ($p < 0,05$).
4. cTBS multifocal a indus reducerea semnificativă a severității crizelor epileptice pentru o durată de 12 săptămâni, în special prin micșorarea parametrului clinic de activitate în timpul crizelor epileptice și ameliorarea parametrilor fizici și cognitivi ai recuperării post-ictale ($p < 0,001$).
5. Efectul cTBS multifocal asupra calității vieții în epilepsie a indus o îmbunătățire semnificativă, susținută în timp pe durata perioadei de 12 săptămâni, cu impact mai exprimat asupra bunăstării emoționale, gradului de energie, funcției cognitive și sociale ($p < 0,001$).
6. Atât protocolul rTMS cât și cTBS multifocal au demonstrat un profil favorabil de siguranță fără reacții adverse severe. Iar caracterul non-invaziv al TMS favorizează implementarea acestora în practica clinică cu un grad înalt de certitudine în managementul terapeutic al epilepsiei generalizate și migrenei episodice.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Se recomandă implementarea în practica clinică a protocolului de rTMS multifocală în managementul pacienților cu migrenă episodică ca metodă de tratament preventiv non-farmacologic și non-invaziv al atacurilor de migrenă, în special în cazurile de rezistență terapeutică la tratamentele preventive standarde utilizate.
2. Stimularea magnetică transcraniană multifocală "theta burst continuu" (cTBS) poate fi utilizată ca element de abordare terapeutică adjuvantă pentru pacienți eligibili cu epilepsie generalizată; precum și adițional în scopul modulării parametrilor excitabilității corticale.
3. Stimularea magnetică transcraniană (TMS) se poate aplica ca metodă de apreciere a excitabilității corticale în contextul evaluării eficacității medicației antiepileptice sau în luarea deciziei de modificare a posologiei sau sistarea administrării medicației la pacienții cu epilepsie.
4. Stimularea Magnetică Transcraniană (rTMS/ cTBS) poate fi considerată ca agent neuromodulator la pacienți ce prezintă contraindicații pentru tratamentul farmacologic standard în epilepsie generalizată și migrenă episodică.

Bibliografie

1. Feigin VL, Vos T, Nichols E, Owolabi MO, Carroll WM, Dichgans M, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *The Lancet Neurology*. 2020;19(3):255-65.
2. Steinmetz JD, Seeher KM, Schiess N, Nichols E, Cao B, Servili C, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*. 2024;23(4):344-81.
3. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 2017;16(11):877-97.
4. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):459-80.
5. Lende DH, Casper BI, Hoyt KB, Collura GL. Elements of Neuroanthropology. *Frontiers in Psychology*. 2021;12.
6. Domínguez Duque JF, Turner R, Lewis ED, Egan G. Neuroanthropology: a humanistic science for the study of the culture-brain nexus. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2010;5(2-3):138-47.
7. Yen C, Lin C-L, Chiang M-C. Exploring the Frontiers of Neuroimaging: A Review of Recent Advances in Understanding Brain Functioning and Disorders. *Life*. 2023;13(7):1472.
8. (WHO) WHO. Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders 2022–2031. Geneva2023 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240076624>].
9. Haki C, Akdoğan Ö, Bora İ. Headaches Associated with Seizure: A Prospective Comparative Cohort Study. *Noro psikiyatri arsivi*. 2021;58(1):48-51.
10. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
11. (WHO) WHO. Epilepsy: a public health imperative. Summary. 2019 [Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325440/WHO-MSD-MER-19.2-eng.pdf>].
12. (WHO) WHO. Global Campaign against Epilepsy, Programme for Neurological Diseases, Neuroscience (World Health Organization), International Bureau for Epilepsy 2005 [Available from: <https://www.ilae.org/about-ilae/public-policy-and-advocacy/global-campaign-against-epilepsy#:~:text=The%20mission%20of%20ILAE%20FIBE,developed%20activities%20under%20the%20Campaign>].
13. Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(4):357-75.
14. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
15. Groppa S, Chiosa V, Cobîleanski O, Gorincioi N, Ciolac D, Popov A, et al. Epilepsia la adult. Protocol clinic național. PCN 290.: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; 2017.
16. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA neurology*. 2018;75(3):279-86.

17. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain*. 2019;20(1):117.
18. Sacco S, Lampl C, Maassen van den Brink A, Caponnetto V, Braschinsky M, Ducros A, et al. Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):39.
19. Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, Mansournia MA, Khodayari MT, Sullman MJM, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*. 2022;163(2):e293-e309.
20. Moldovanu I, Odobescu S, Rotaru L, Vovc V. The prevalence of episodic and chronic migraine in the republic of Moldova. Sociodemographic and clinical characteristics. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2012;2(34):35-40.
21. Moldovanu I, Odobescu S, Rotaru L, Grosu O. Migrena. Protocol clinic național. PCN-284. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; 2017.
22. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):954-76.
23. Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. *Seminars in neurology*. 2018;38(2):182-90.
24. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
25. Pozo-Rosich P, Lucas C, Watson DPB, Gaul C, Ramsden E, Ritter S, et al. Burden of Migraine in Patients With Preventive Treatment Failure Attending European Headache Specialist Centers: Real-World Evidence From the BECOME Study. *Pain and therapy*. 2021;10(2):1691-708.
26. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-88.
27. Ford JH, Jackson J, Milligan G, Cotton S, Ahl J, Aurora SK. A real-world analysis of migraine: A cross-sectional study of disease burden and treatment patterns. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57(10):1532-44.
28. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglante GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013;53(4):644-55.
29. Liao J, Tian X, Wang H, Xiao Z. Epilepsy and migraine-Are they comorbidity? *Genes & diseases*. 2018;5(2):112-8.
30. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2003;4 Suppl 2:S13-24.
31. Barrett CF, van den Maagdenberg A, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine. *Advances in genetics*. 2008;63:57-83.
32. Jouveneau A, Eunson LH, Spauschus A, Ramesh V, Zuberi SM, Kullmann DM, et al. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9284):801-7.
33. Gallanti A, Tonelli A, Cardin V, Bussone G, Bresolin N, Bassi MT. A novel de novo nonsense mutation in ATP1A2 associated with sporadic hemiplegic migraine and epileptic seizures. *J Neurol Sci*. 2008;273(1-2):123-6.

34. Friedrich T, Tavraz NN, Junghans C. ATP1A2 Mutations in Migraine: Seeing through the Facets of an Ion Pump onto the Neurobiology of Disease. *Frontiers in physiology*. 2016;7:239.
35. Brunklaus A, Brünger T, Feng T, Fons C, Lehtikainen A, Panagiotakaki E, et al. The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain : a journal of neurology*. 2022;145(11):3816-31.
36. Wang JL, Cao L, Li XH, Hu ZM, Li JD, Zhang JG, et al. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 12):3493-501.
37. de Vries B, Callenbach PM, Kamphorst JT, Weller CM, Koelewijn SC, ten Houten R, et al. PRRT2 mutation causes benign familial infantile convulsions. *Neurology*. 2012;79(21):2154-5.
38. Nobile C, Striano P. PRRT2: a major cause of infantile epilepsy and other paroxysmal disorders of childhood. *Progress in brain research*. 2014;213:141-58.
39. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, Boniver C, Sartori S, Salviati L, et al. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain*. 2010;11(3):235-40.
40. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *The Lancet Neurology*. 2006;5(2):148-57.
41. Cuciureanu DI, Bistriceanu CE, Vulpoi G-A, Cuciureanu T, Antochi F, Roceanu A-M. Migraine Comorbidities. *Life*. 2024;14(1):74.
42. Groppa S, Chiosa V, Ciolac D, Muthuraman M, Koirala N, Vataman A, et al. Distinct cortical and subcortical structural alterations mirroring daytime-related seizure occurrence 2018 [Available from: <https://opus.bibliothek.uni-augsburg.de/opus4/files/111033/111033.pdf>].
43. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;81(14):1260-8.
44. Araújo RP, Figueiredo P, Pinto J, Vilela P, Martins IP, Gil-Gouveia R. Altered functional connectivity in a sensorimotor-insular network during spontaneous migraine attacks: A resting-state fMRI study. *Brain research*. 2023;1818:148513.
45. Taylor PN, Kaiser M, Dauwels J. Structural connectivity based whole brain modelling in epilepsy. *Journal of neuroscience methods*. 2014;236:51-7.
46. Chiosa V, Ciolac D, Chelban V, Gasnas D, Vataman A, Munteanu C, et al. Drug-resistant epilepsy: modern concepts, integrative mechanisms, and therapeutic advances. *The Moldovan Medical Journal*. 2021;64(4):72-85.
47. Lisnic V, Gavriluc M. Explorări electrofiziologice ale sistemului nervos. Chişinău. 1999. 40 p.
48. Somaa FA, de Graaf TA, Sack AT. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Neurological Diseases. *Frontiers in Neurology*. 2022;13.
49. Răcilă R, Ciolac D, Leahu P, Groppa S. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory and superrefractory status epilepticus. 7th Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova 2021. p. 57.
50. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Interplay between cortical spreading depolarization and seizures. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2017;95(1):1-5.
51. Loonen IC, Jansen NA, Cain SM, Schenke M, Voskuyl RA, Yung AC, et al. Brainstem spreading depolarization and cortical dynamics during fatal seizures in Cacna1a S218L mice. *Brain : a journal of neurology*. 2019;142(2):412-25.
52. Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain : a journal of neurology*. 2016;139(Pt 7):2002-14.

53. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:35.
54. Mishra A, Maiti R, Mishra BR, Jena M, Srinivasan A. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Seizure Frequency and Epileptiform Discharges in Drug-Resistant Epilepsy: A Meta-Analysis. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea).* 2020;16(1):9-18.
55. Chen Y-L, Chen Q, Li L-W, Hua C, Zhang X-Y, Zheng H. Non-invasive brain stimulation treatments for migraine prophylaxis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Neurologica Belgica.* 2023;123(4):1481-93.
56. Tsuboyama M, Kaye HL, Rotenberg A. Review of Transcranial Magnetic Stimulation in Epilepsy. *Clinical Therapeutics.* 2020;42(7):1155-68.
57. Vataman A, Ciolac D, Chiosa V, Aftene D, Leahu P, Winter Y, et al. Dynamic flexibility and controllability of network communities in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurobiology of Disease.* 2023;179:106055.
58. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553-622.
59. Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *Journal of medical ethics.* 2011;37(3):137-43.
60. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet.* 1985;325(8437):1106-7.
61. Koponen LM, Peterchev AV. Transcranial Magnetic Stimulation: Principles and Applications. In: He B, editor. *Neural Engineering.* Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 245-70.
62. Tofts PS. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Physics in Medicine & Biology.* 1990;35(8):1119.
63. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain stimulation.* 2013;6(1):1-13.
64. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology.* 2014;125(11):2150-206.
65. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(5):858-82.
66. Maccabee P, Amassian V, Eberle L, Cracco R. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *The Journal of physiology.* 1993;460(1):201-19.
67. Laakso I, Murakami T, Hirata A, Ugawa Y. Where and what TMS activates: Experiments and modeling. *Brain stimulation.* 2018;11(1):166-74.
68. Tranchina D, Nicholson C. A model for the polarization of neurons by extrinsically applied electric fields. *Biophysical Journal.* 1986;50(6):1139-56.
69. Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ, Cracco RQ. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section.* 1992;85(5):291-301.
70. Reilly JP. Peripheral nerve stimulation by induced electric currents: exposure to time-varying magnetic fields. *Medical and Biological Engineering and Computing.* 1989;27:101-10.

71. Stern S, Agudelo-Toro A, Rotem A, Moses E, Neef A. Chronaxie Measurements in Patterned Neuronal Cultures from Rat Hippocampus. *PloS one*. 2015;10(7):e0132577.
72. Gomez LJ, Goetz SM, Peterchev AV. Design of transcranial magnetic stimulation coils with optimal trade-off between depth, focality, and energy. *Journal of neural engineering*. 2018;15(4):046033.
73. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(6):1202-12.
74. Abboud T, Mielke D, Rohde V. Mini Review: Impedance Measurement in Neuroscience and Its Prospective Application in the Field of Surgical Neurooncology. *Front Neurol*. 2021;12:825012.
75. Latikka J, Kuurne T, Eskola H. Conductivity of living intracranial tissues. *Physics in medicine and biology*. 2001;46(6):1611-6.
76. Groppa S. Multifocal TMS for temporo-spatial description of cortico-cortical connectivity patterns. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1005-6.
77. Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Experimental physiology*. 1991;76(2):159-200.
78. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1994;91(2):79-92.
79. Boroojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(5):931-7.
80. Darmani G, Bergmann TO, Zipser C, Baur D, Müller-Dahlhaus F, Ziemann U. Effects of antiepileptic drugs on cortical excitability in humans: A TMS-EMG and TMS-EEG study. *Human brain mapping*. 2019;40(4):1276-89.
81. Sorel M, Zrek N, Locko B, Armessen C, Ayache SS, Lefaucheur J-P. A reappraisal of the mechanisms of action of ketamine to treat complex regional pain syndrome in the light of cortical excitability changes. *Clinical Neurophysiology*. 2018;129(5):990-1000.
82. Schmid UD, Boll J, Liechti S, Schmid J, Hess CW. Influence of Some Anesthetic Agents on Muscle Responses to Transcranial Magnetic Cortex Stimulation: A Pilot Study in Humans. *Neurosurgery*. 1992;30(1):85-92.
83. Martorana A, Stefani A, Palmieri MG, Esposito Z, Bernardi G, Sancesario G, et al. L-dopa modulates motor cortex excitability in Alzheimer's disease patients. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2008;115(9):1313-9.
84. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 1993;471:501-19.
85. Paulus W, Rothwell JC. Membrane resistance and shunting inhibition: where biophysics meets state-dependent human neurophysiology. *J Physiol*. 2016;594(10):2719-28.
86. Hanajima R, Furubayashi T, Iwata NK, Shiiro Y, Okabe S, Kanazawa I, et al. Further evidence to support different mechanisms underlying intracortical inhibition of the motor cortex. *Experimental brain research*. 2003;151(4):427-34.
87. Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex. *Reviews in the neurosciences*. 2004;15(4):253-66.
88. Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Experimental brain research*. 1999;128(4):539-42.
89. Florian J, Müller-Dahlhaus M, Liu Y, Ziemann U. Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex a pharmacological TMS study. *J Physiol*. 2008;586(2):495-514.

90. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Experimental brain research*. 2006;173(1):86-93.
91. Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol*. 2001;530(Pt 2):307-17.
92. Kimiskidis VK, Papagiannopoulos S, Sotirakoglou K, Kazis DA, Kazis A, Mills KR. Silent period to transcranial magnetic stimulation: construction and properties of stimulus-response curves in healthy volunteers. *Experimental brain research*. 2005;163(1):21-31.
93. Cotovio G, Oliveira-Maia AJ, Paul C, Faro Viana F, Rodrigues da Silva D, Seybert C, et al. Day-to-day variability in motor threshold during rTMS treatment for depression: Clinical implications. *Brain stimulation*. 2021;14(5):1118-25.
94. Du X, Summerfelt A, Chiappelli J, Holcomb HH, Hong LE. Individualized brain inhibition and excitation profile in response to paired-pulse TMS. *Journal of motor behavior*. 2014;46(1):39-48.
95. Touge T, Gerschlagel W, Brown P, Rothwell JC. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol*. 2001;112(11):2138-45.
96. Peinemann A, Reimer B, Löer C, Quartarone A, Münchau A, Conrad B, et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(7):1519-26.
97. Huang YZ, Chen RS, Rothwell JC, Wen HY. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(5):1028-32.
98. Teo JT, Swayne OB, Rothwell JC. Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(7):1649-51.
99. Wankerl K, Weise D, Gentner R, Rumpf JJ, Classen J. L-type voltage-gated Ca²⁺ channels: a single molecular switch for long-term potentiation/long-term depression-like plasticity and activity-dependent metaplasticity in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(18):6197-204.
100. Liu L, Wong TP, Pozza MF, Lingenhoehl K, Wang Y, Sheng M, et al. Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science (New York, NY)*. 2004;304(5673):1021-4.
101. Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G. Long-term Potentiation in the Striatum is Unmasked by Removing the Voltage-dependent Magnesium Block of NMDA Receptor Channels. *Eur J Neurosci*. 1992;4(10):929-35.
102. Neveu D, Zucker RS. Postsynaptic levels of [Ca²⁺]_i needed to trigger LTD and LTP. *Neuron*. 1996;16(3):619-29.
103. Di Lazzaro V, Pilato F, Saturno E, Oliviero A, Dileone M, Mazzone P, et al. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J Physiol*. 2005;565(Pt 3):945-50.
104. Butler AJ, Wolf SL. Putting the brain on the map: use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement. *Physical therapy*. 2007;87(6):719-36.
105. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2006;13(9):885-97.
106. Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 7):1659-73.
107. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*. 2004;44(1):5-21.

108. Bliss TV, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973;232(2):357-74.
109. Levy WB, Steward O. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience.* 1983;8(4):791-7.
110. Dan Y, Poo MM. Spike timing-dependent plasticity of neural circuits. *Neuron.* 2004;44(1):23-30.
111. Malenka RC. The long-term potential of LTP. *Nature reviews Neuroscience.* 2003;4(11):923-6.
112. Deisseroth K, Bito H, Schulman H, Tsien RW. Synaptic Plasticity: A molecular mechanism for metaplasticity. *Current Biology.* 1995;5(12):1334-8.
113. Sutton MA, Schuman EM. Dendritic Protein Synthesis, Synaptic Plasticity, and Memory. *Cell.* 2006;127(1):49-58.
114. Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *Journal of neuroengineering and rehabilitation.* 2009;6:7.
115. Evans RC, Blackwell KT. Calcium: amplitude, duration, or location? *The Biological bulletin.* 2015;228(1):75-83.
116. Mockett BG, Guévremont D, Wutte M, Hulme SR, Williams JM, Abraham WC. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II mediates group I metabotropic glutamate receptor-dependent protein synthesis and long-term depression in rat hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2011;31(20):7380-91.
117. Li Q, Navakkode S, Rothkegel M, Soong TW, Sajikumar S, Korte M. Metaplasticity mechanisms restore plasticity and associativity in an animal model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017;114(21):5527-32.
118. Cho KK, Bear MF. Promoting neurological recovery of function via metaplasticity. *Future neurology.* 2010;5(1):21-6.
119. Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 1982;2(1):32-48.
120. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmöller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology.* 2021;132(1):269-306.
121. Mandalà M, Baldi TL, Neri F, Mencarelli L, Romanella S, Ulivelli M, et al. Feasibility of TMS in patients with new generation cochlear implants. *Clinical Neurophysiology.* 2021;132(3):723-9.
122. Ferrulli A, Massarini S, Macrì C, Luzi L. Safety and tolerability of repeated sessions of deep transcranial magnetic stimulation in obesity. *Endocrine.* 2021;71(2):331-43.
123. Tendler A, Gersner R, Roth Y, Stein A, Harmelech T, Hanlon CA. Deep TMS: A comprehensive summary of adverse events from five multicenter trials. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation.* 2023;16(4):1123-5.
124. Folmer RL, Theodoroff SM. Hearing Protective Devices Should Be Used by Recipients of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2017;34(6):552.
125. Cosentino G, Di Marco S, Ferlisi S, Valentino F, Capitano WM, Fierro B, et al. Intracortical facilitation within the migraine motor cortex depends on the stimulation intensity. A paired-pulse TMS study. *J Headache Pain.* 2018;19(1):65.
126. Chou Y-h, That VT, Chen AY-C, Sundman M, Huang Y-Z. TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: a systematic literature search.

Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2020;131(5):1019.

127. Taylor JJ, Newberger NG, Stern AP, Phillips A, Feifel D, Betensky RA, et al. Seizure risk with repetitive TMS: Survey results from over a half-million treatment sessions. *Brain stimulation*. 2021;14(4):965-73.
128. Pereira LS, Müller VT, da Mota Gomes M, Rotenberg A, Fregni F. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2016;57(Pt A):167-76.
129. Kim DR, Epperson N, Paré E, Gonzalez JM, Parry S, Thase ME, et al. An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder. *Journal of women's health (2002)*. 2011;20(2):255-61.
130. Yanamadala J, Borwankar R, Makarov S, Pascual-Leone A. Estimates of Peak Electric Fields Induced by Transcranial Magnetic Stimulation in Pregnant Women as Patients or Operators Using an FEM Full-Body Model. In: Makarov S, Horner M, Noetscher G, editors. *Brain and Human Body Modeling: Computational Human Modeling at EMBC 2018*. Cham (CH): Springer Copyright 2019, The Author(s). 2019. p. 49-73.
131. McRobbie D. Concerning guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (1 hz–100 khz). *Health physics*. 2011;100(4):442.
132. Eryılmaz G, Sayar GH, Özten E, Gül IG, Yorbik Ö, Işiten N, et al. Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: preliminary results. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2015;18(4):255-60.
133. Raposio E, Simonacci F. Frontal Trigger Site Deactivation for Migraine Surgical Therapy. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(4):e2813.
134. Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache*. 2006;46(9):1327-33.
135. Amoozegar F. Depression comorbidity in migraine. *International Review of Psychiatry*. 2017;29(5):504-15.
136. Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurologic clinics*. 2009;27(2):321-34.
137. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders--a national population-based study. *Headache*. 2008;48(4):501-16.
138. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018;91(24):e2222-e32.
139. Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. Expert opinion on investigational drugs. 2019;28(6):555-67.
140. Tepper SJ. Acute Treatment of Migraine. *Neurologic clinics*. 2019;37(4):727-42.
141. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain : a journal of neurology*. 2019;142(7):1894-904.
142. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, van den Brink AM, et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1).
143. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2012;39(2 Suppl 2):S1-S9.
144. Oskoui M, Pringsheim T, Billingham L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of

- the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019;93(11):500-9.
145. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. *Springerplus*. 2016;5:637.
 146. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in migraine prophylaxis: an open labeled study. *Neurol Res*. 2012;34(6):547-51.
 147. Brennan KC, Pietrobon D. A Systems Neuroscience Approach to Migraine. *Neuron*. 2018;97(5):1004-21.
 148. Fumal A, Bohotin V, Vandenheede M, Schoenen J. Transcranial magnetic stimulation in migraine: a review of facts and controversies. *Acta Neurol Belg*. 2003;103(3):144-54.
 149. Cosentino G, Fierro B, Vigneri S, Talamanca S, Paladino P, Baschi R, et al. Cyclical changes of cortical excitability and metaplasticity in migraine: evidence from a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Pain*. 2014;155(6):1070-8.
 150. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiyeh N, et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia*. 2018;38(6):1038-48.
 151. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2010;9(4):373-80.
 152. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2013;260(11):2793-801.
 153. Conforto AB, Amaro E, Jr., Goncalves AL, Mercante JP, Guendler VZ, Ferreira JR, et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2014;34(6):464-72.
 154. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
 155. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G. Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *The Clinical journal of pain*. 2004;20(4):207-19.
 156. Tfelt-Hansen P. Understanding clinical trials in migraine. *J Headache Pain*. 2006;7(2):101-8.
 157. Pryse-Phillips W. Evaluating migraine disability: the headache impact test instrument in context. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2002;29 Suppl 2:S11-5.
 158. Bayliss MS, Dewey JE, Dunlap I, Batenhorst AS, Cady R, Diamond ML, et al. A study of the feasibility of Internet administration of a computerized health survey: the headache impact test (HIT). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2003;12(8):953-61.
 159. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Jr., Garber WH, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2003;12(8):963-74.
 160. Jacobson GP, Ramadan NM, Aggarwal SK, Newman CW. The Henry Ford Hospital Headache Disability Inventory (HDI). *Neurology*. 1994;44(5):837-42.
 161. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):e2309-e20.

162. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl 1):S20-8.
163. Iigaya M, Sakai F, Kolodner KB, Lipton RB, Stewart WF. Reliability and validity of the Japanese Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache*. 2003;43(4):343-52.
164. Benz T, Lehmann S, Gantenbein AR, Sandor PS, Stewart WF, Elfering A, et al. Translation, cross-cultural adaptation and reliability of the German version of the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):42.
165. Mourad D, Hajj A, Hallit S, Ghossoub M, Khabbaz LR. Validation of the Arabic Version of the Migraine Disability Assessment Scale Among Lebanese Patients with Migraine. *Journal of oral & facial pain and headache*. 2019;33(1):47–53.
166. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles MA. Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. *RMD open*. 2015;1(1):e000146.
167. Szperka C, Kellier D, Raj N, de Prado BM, Kugler S, Kalkbrenner J, et al. Validation of Measures of Treatment Expectancy in Children & Adolescents with Headache (P6-2.003). *Neurology*. 2022;98(18_supplement):1877.
168. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *The journal of pain*. 2008;9(2):105-21.
169. MagVenture. MagVenture Products: MagVenture; [Available from: https://magventure.com/en_eur/products/].
170. Littnerova S, Jarkovsky J, Parenica J, Pavlik T, Spinar J, Dusek L. Why to use propensity score in observational studies? Case study based on data from the Czech clinical database AHEAD 2006–09. *Cor et Vasa*. 2013;55(4):e383-e90.
171. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2020;40(10):1026-44.
172. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *The New England journal of medicine*. 1988;318(26):1728-33.
173. Kruschke JK. Bayesian estimation supersedes the t test. *Journal of Experimental Psychology: General*. 2013;142(2):573-603.
174. Grohn H, Gillick BT, Tkac I, Bednarik P, Mascali D, Deelchand DK, et al. Influence of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Human Neurochemistry and Functional Connectivity: A Pilot MRI/MRS Study at 7 T. *Front Neurosci*. 2019;13:1260.
175. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gerard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2013;80(8):697-704.
176. Allen SM, Mookadam F, Cha SS, Freeman JA, Starling AJ, Mookadam M. Greater Occipital Nerve Block for Acute Treatment of Migraine Headache: A Large Retrospective Cohort Study. *J Am Board Fam Med*. 2018;31(2):211-8.
177. Dilli E, Halker R, Vargas B, Hentz J, Radam T, Rogers R, et al. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2015;35(11):959-68.
178. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Current pain and headache reports*. 2003;7:371-6.
179. Piovesan EJ, Di Stani F, Kowacs PA, Mulinari RA, Radunz VH, Utiumi M, et al. Massaging over the greater occipital nerve reduces the intensity of migraine attacks: evidence for

- inhibitory trigemino-cervical convergence mechanisms. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2007;65:599-604.
180. García-Magro N, Negredo P, Martín YB, Nuñez Á, Avendaño C. Modulation of mechanosensory vibrissal responses in the trigeminocervical complex by stimulation of the greater occipital nerve in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):96.
 181. Piovesan EJ, Kowacs PA, Oshinsky ML. Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents. *Current Pain and Headache Reports*. 2003;7(5):377-83.
 182. Bartsch T, Goadsby PJ. Anatomy and Physiology of Pain Referral Patterns in Primary and Cervicogenic Headache Disorders. *Headache Currents*. 2005;2(2):42-8.
 183. Tao H, Wang T, Dong X, Guo Q, Xu H, Wan Q. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2018;19(1):42.
 184. Stanak M, Wolf S, Jagoš H, Zeppenholzer K. The impact of external trigeminal nerve stimulator (e-TNS) on prevention and acute treatment of episodic and chronic migraine: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;412.
 185. Yang Y, Song M, Fan Y, Ma K. Occipital Nerve Stimulation for Migraine: A Systematic Review. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2016;16(4):509-17.
 186. Renner T, Sollmann N, Heinen F, Albers L, Trepte-Freisleder F, Klose B, et al. Alleviation of migraine symptoms by application of repetitive peripheral magnetic stimulation to myofascial trigger points of neck and shoulder muscles – A randomized trial. *Scientific Reports*. 2020;10(1):5954.
 187. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Subthreshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS. *NeuroImage*. 2003;20(3):1685-96.
 188. Shimomura T FM, Ohba H, Kochiyama T, Sugita K. Contralateral Negative Bold Responses in the Motor Network during Subthreshold High-Frequency Interleaved TMS-fMRI over the Human Primary Motor Cortex. *J Neurol Neurophysiol*. 2018;9(6).
 189. Stefanovic B, Warnking JM, Pike GB. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *NeuroImage*. 2004;22(2):771-8.
 190. Sajobi TT, Amoozegar F, Wang M, Wiebe N, Fiest KM, Patten SB, et al. Global assessment of migraine severity measure: preliminary evidence of construct validity. *BMC Neurol*. 2019;19(1):53.
 191. Kalita J, Laskar S, Bhoi SK, Misra UK. Efficacy of single versus three sessions of high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic migraine and tension-type headache. *J Neurol*. 2016;263(11):2238-46.
 192. Macedo A, Banos JE, Farre M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *Eur J Pain*. 2008;12(1):68-75.
 193. Moisset X, Pereira B, de Andrade DC, Fontaine D, Lantéri-Minet M, Mawet J. Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):1-14.
 194. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(6):921-36.
 195. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton W, Edwards J, Ives N, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(6).

196. Bussone G, Diener HC, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *International journal of clinical practice*. 2005;59(8):961-8.
197. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81.
198. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914.
199. Hansen JM, Charles A. Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs. *The Journal of Headache and Pain*. 2019;20(1):96.
200. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology*. 2002;58(6):885-94.
201. Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of migraine. *J Headache Pain*. 2003;4(1):18-22.
202. Chakravarty A, Mukherjee A, Roy D. Migraine pain location in adult patients from eastern India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11(2):98-102.
203. Davis NJ, Gold E, Pascual-Leone A, Bracewell RM. Challenges of proper placebo control for non-invasive brain stimulation in clinical and experimental applications. *Eur J Neurosci*. 2013;38(7):2973-7.
204. Duecker F, Sack AT. Rethinking the role of sham TMS. *Front Psychol*. 2015;6:210.
205. Reuter U, McClure C, Liebler E, Pozo-Rosich P. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019;90(7):796.
206. Grazzi L, Toppo C, D'Amico D, Leonardi MA-O, Martelletti PA-O, Raggi AA-O, et al. Non-Pharmacological Approaches to Headaches: Non-Invasive Neuromodulation, Nutraceuticals, and Behavioral Approaches. LID - 10.3390/ijerph18041503 [doi] LID - 1503. 2021(1660-4601 (Electronic)).
207. Rapoport AM, Bonner JH, Lin T, Harris D, Gruper Y, Ironi A, et al. Remote electrical neuromodulation (REN) in the acute treatment of migraine: a comparison with usual care and acute migraine medications. *J Headache Pain*. 2019;20(1):83.
208. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018;38(5):815-32.
209. Walton D, Spencer DC, Nevitt SJ, Michael BD. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;4(4):Cd011025.
210. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(10):1005-12.
211. Labat R. *Traité akkadien de diagnostics et pronostics médicaux*. Syria Archéologie, Art et histoire. 1951;29(3):347.
212. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
213. Groppa S, Chiosa V, Ignatenco A. Clasificarea și diagnosticul diferențial al crizelor epileptice: Studiu clinico-neurofiziologic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2011;29(1):65-7.
214. Zelano J, Kleck J, Christensen J, Tomson T, Malmgren K, Collaborators EC, et al. The provision of epilepsy care across Europe 2017: a 17-year follow-up survey. *Epilepsia open*. 2019;4(1):144-52.

215. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
216. Zarrelli MM, Beghi E, Rocca WA, Hauser WA. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984. *Epilepsia*. 1999;40(12):1708-14.
217. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* (London, England). 1990;336(8726):1267-71.
218. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-68.
219. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1996;37(3):224-9.
220. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Épilepsie. *Epilepsia*. 2001;42(4):464-75.
221. Acharya JN, Acharya VJ. Epilepsy in the elderly: Special considerations and challenges. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(Suppl 1):S18-26.
222. Vorderwülbecke BJ, Wandschneider B, Weber Y, Holtkamp M. Genetic generalized epilepsies in adults — challenging assumptions and dogmas. *Nature Reviews Neurology*. 2022;18(2):71-83.
223. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. The electroencephalogram of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(2):234-48.
224. Pack AM. EEG and clinical features of childhood absence predict clinical outcomes. *Epilepsy currents*. 2013;13(6):285-6.
225. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li LM, Guerreiro MM, Guerreiro CA, et al. EEG features in idiopathic generalized epilepsy: clues to diagnosis. *Epilepsia*. 2006;47(3):523-8.
226. Datta AN, Crawford J, Wallbank L, Wong PKH. Outcome of Absence Epilepsy With Onset at 8-11 Years of Age: Watershed Ages When Syndromes Overlap. *Journal of child neurology*. 2023;38(8-9):505-12.
227. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 5):1281-92.
228. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol*. 2004;251(10):1235-41.
229. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2000;9(2):108-11.
230. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*. 1984;34(3):285-94.
231. Koutroumanidis M, Bourvari G, Tan SV. Idiopathic generalized epilepsies: clinical and electroencephalogram diagnosis and treatment. *Expert review of neurotherapeutics*. 2005;5(6):753-67.
232. Mayville C, Fakhoury T, Abou-Khalil B. Absence Seizures with Evolution into Generalized Tonic–Clonic Activity: Clinical and EEG Features. *Epilepsia*. 2000;41(4):391-4.
233. Kramer MA, Cash SS. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2012;18(4):360-72.

234. Chiosa V, Ciolac D, Groppa S, Koirala N, Pintea B, Vataman A, et al. Large-scale network architecture and associated structural cortico-subcortical abnormalities in patients with sleep/awake-related seizures. *Sleep*. 2019;42(4).
235. Chiosa V, Granziera C, Spinelli L, Pollo C, Roulet-Perez E, Groppa S, et al. Successful surgical resection in non-lesional operculo-insular epilepsy without intracranial monitoring. *Epileptic disorders*. 2013;15(2):148-57.
236. Pourmotabbed H, Wheless JW, Babajani-Feremi A. Lateralization of epilepsy using intra-hemispheric brain networks based on resting-state MEG data. *Human brain mapping*. 2020;41(11):2964-79.
237. Vataman A, Chiosa V, Ciolac D, editors. Frontal lobe origin in myoclonic seizures: a high-density EEG study. *MedEspera*; 2020.
238. French J, Kanner A, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden C, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy [RETIRED] Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62(8):1252-60.
239. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018;91(2):74-81.
240. Stafstrom CE. Dietary approaches to epilepsy treatment: old and new options on the menu. *Epilepsy currents*. 2004;4(6):215-22.
241. Abbasi M, Moghtadaie A, Miratashi Yazdi SA. Factors Affecting Vagus Nerve Stimulation Outcomes in Epilepsy. *Neurology research international*. 2021;2021:9927311.
242. Andrews JP, Gummadavelli A, Farooque P, Bonito J, Arencibia C, Blumenfeld H, et al. Association of Seizure Spread With Surgical Failure in Epilepsy. *JAMA neurology*. 2019;76(4):462-9.
243. Winter Y, Sandner K, Glaser M, Ciolac D, Sauer V, Ziebart A, et al. Synergistic effects of vagus nerve stimulation and antiseizure medication. *Journal of neurology*. 2023;270(10):4978-84.
244. Kwon CS, Ripa V, Al-Awar O, Panov F, Ghatan S, Jetté N. Epilepsy and Neuromodulation-Randomized Controlled Trials. *Brain sciences*. 2018;8(4).
245. Carrette S, Boon P, Klooster D, Van Dycke A, Carrette E, Miatton M, et al. Continuous theta burst stimulation for drug-resistant epilepsy. *Front Neurosci*. 2022;16:885905.
246. Mollaoğlu M, Durna Z, Bolayir E. Validity and Reliability of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31) for Turkey. *Noro psikiyatri arsivi*. 2015;52(3):289-95.
247. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998;39(1):81-8.
248. Grudzinski AN, Hakim Z, Coons SJ, Labiner DM. Use of the QOLIE-31 in Routine Clinical Practice. *Journal of Epilepsy*. 1998;11(1):34-47.
249. Gonzalez-Martinez A, Planchuelo-Gómez Á, Vieira Campos A, Martínez-Dubarbie F, Vivancos J, De Toledo-Heras M. Perceived quality of life (QOLIE-31-P), depression (NDDI-E), anxiety (GAD-7), and insomnia in patients with epilepsy attended at a refractory epilepsy unit in real-life clinical practice. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2022;43(3):1955-64.
250. Cramer JA, Baker GA, Jacoby A. Development of a new seizure severity questionnaire: initial reliability and validity testing. *Epilepsy research*. 2002;48(3):187-97.

251. Cramer JA, de la Loge C, Brabant Y, Borghs S. Determining minimally important change thresholds for the Seizure Severity Questionnaire (SSQ). *Epilepsy & behavior* : E&B. 2014;31:286-90.
252. Rusli RA, Makmor Bakry M, Mohamed Shah N, Hui Jan T. Seizure severity assessment tools for adult epilepsy patients: A systematic review. *Epilepsy & behavior* : E&B. 2023;142:109154.
253. Klooster DCW, Ferguson MA, Boon PAJM, Baeken C. Personalizing Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Parameters for Depression Treatment Using Multimodal Neuroimaging. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2022;7(6):536-45.
254. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*. 2007;39(2):175-91.
255. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
256. Jurcak VT, D.; Dan, I. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems. *NeuroImage*. 2007(34:4):1600–11.
257. Gotman J, Grova C, Bagshaw A, Kobayashi E, Aghakhani Y, Dubeau F. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(42):15236-40.
258. Danielson NB, Guo JN, Blumenfeld H. The default mode network and altered consciousness in epilepsy. *Behavioural neurology*. 2011;24(1):55-65.
259. Wang Z, Zhang Z, Jiao Q, Liao W, Chen G, Sun K, et al. Impairments of thalamic nuclei in idiopathic generalized epilepsy revealed by a study combining morphological and functional connectivity MRI. *PloS one*. 2012;7(7):e39701.
260. Ji GJ, Zhang Z, Xu Q, Wang Z, Wang J, Jiao Q, et al. Identifying Corticothalamic Network Epicenters in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015;36(8):1494-500.
261. Wang B, Meng L. Functional brain network alterations in epilepsy: A magnetoencephalography study. *Epilepsy research*. 2016;126:62-9.
262. Lacusta V. Cerebelul și funcțiile cognitive. 2010. Available from: https://library.usmf.md/sites/default/files/2020-11/Lacusta%20V.%20Cerebelul%20si%20functiile%20cognitive%202010_Optimized.pdf.
263. Fujiki M, Kawasaki Y, Fudaba H. Continuous Theta-Burst Stimulation Intensity Dependently Facilitates Motor-Evoked Potentials Following Focal Electrical Stimulation of the Rat Motor Cortex. *Frontiers in Neural Circuits*. 2020;14.
264. Elmaghraby R, Sun Q, Ozger C, Shekunov J, Romanowicz M, Croarkin PE. A Systematic Review of the Safety and Tolerability of Theta Burst Stimulation in Children and Adolescents. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2022 Jun;25(4):494-503.
265. Gundogdu Celebi L, Sirin NG, Elmali AD, Baykan B, Oge AE, Bebek N. Continuous theta-burst stimulation in patients with drug-resistant epilepsy: A single-blind placebo-controlled cross-over pilot study. *Neurophysiologie Clinique*. 2023;53(3):102896.
266. Koc G, Gokcil Z, Bek S, Kasikci T, Eroglu E, Odabasi Z. Effects of continuous theta burst transcranial magnetic stimulation on cortical excitability in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & behavior* : E&B. 2017;77:26-9.

267. Ozanne A, Graneheim UH, Ekstedt G, Malmgren K. Patients' expectations and experiences of epilepsy surgery--A population-based long-term qualitative study. *Epilepsia*. 2016;57(4):605-11.
268. Mitchell JW, Noble A, Baker G, Batchelor R, Brigo F, Christensen J, et al. Protocol for the development of an international Core Outcome Set for treatment trials in adults with epilepsy: the EPilepsy outcome Set for Effectiveness Trials Project (EPSET). *Trials*. 2022;23(1):943.
269. Ciolac D, Chiosa V, Groppa S. Epilepsy as a dynamic disorder of neural networks. *European teaching course on neurorehabilitation*;2016. p. 28.
270. Diaz CVT, González-Escamilla G, Ciolac D, García MN, Rivas PP, Sola RG, et al. Network substrates of centromedian nucleus deep brain stimulation in generalized pharmacoresistant epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2021;18(3):1665-77.
271. Leahu P, Groppa S. neuromodulatory approach in paroxysmal neurological disorders. *Moldovan Medical Journal*. 2020;63(5):26-9.
272. Morris III GL, Mueller WM, E-E VNSSG. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology*. 1999;53(8):1731-5.
273. Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *Journal of clinical neurophysiology*. 2001;18(5):415-8.
274. Morris GL, 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology. *Epilepsy currents*. 2013;13(6):297-303.
275. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response: A review. *Journal of Neurosurgery JNS*. 2011;115(6):1248-55.
276. Lai Y-H, Huang Y-C, Huang L-T, Chen R-M, Chen C. Cervical Noninvasive Vagus Nerve Stimulation for Migraine and Cluster Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2020;23(6):721-31.
277. Cai G, Xia Z, Charvet L, Xiao F, Datta A, Androulakis XM. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Repeated Transcranial Direct Current Stimulation for Migraine. *Journal of pain research*. 2021;14:1171-83.
278. Simula S, Daoud M, Ruffini G, Biagi MC, Bénar CG, Benquet P, et al. Transcranial current stimulation in epilepsy: A systematic review of the fundamental and clinical aspects. *Front Neurosci*. 2022;16:909421.
279. Lacusta V, Botolin P, Ceres V, Gilea A, Sincarenco I. Sistematizarea efectelor adverse ale stimulării transcraniene și transvertebrale directe cu curent continuu. *Analele Științifice ale USMF „N Testemițanu”*. 2012;3(13):333-8.
280. Lipton RB, Pearlman SH. Transcranial Magnetic Simulation in the Treatment of Migraine. *Neurotherapeutics*. 2010;7(2):204-12.
281. Groppa S, Ciolac D, Vataman A, Chiosa V. Dense array electroencephalography-based electric source imaging of interictal epileptiform discharges. *4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering: Proceedings of ICNBME-2019, September 18-21, 2019, Chisinau, Moldova: Springer; 2020. p. 461-7.*
282. Passera B, Chauvin A, Raffin E, Bougerol T, David O, Harquel S. Exploring the spatial resolution of TMS-EEG coupling on the sensorimotor region. *NeuroImage*. 2022;259:119419.
283. Pi C, Liu Y, Li L, Tang W, Yan X, Yu S. Effects on neuromodulation, acupuncture, and aerobic exercises on migraine and tension-type headache outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2022;101(45):e30530.

284. Shen M, Li C, Wei X, Zhang L, Li Y, Wu H, et al. Transcranial Magnetic Stimulation as a Therapy for Migraine: An Overview of Systematic Reviews. *Journal of pain research*. 2023;16(null):3133-44.
285. Ciolac D, Gonzalez-Escamilla G, Winter Y, Melzer N, Luessi F, Radetz A, et al. Altered grey matter integrity and network vulnerability relate to epilepsy occurrence in patients with multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2022;29(8):2309-20.
286. Chiosa V, Ciolac D, Groppa S, Koirala N, Pintea B, Vataman A, et al. Large-scale network architecture and associated structural cortico-subcortical abnormalities in patients with sleep/awake-related seizures. *Sleep*. 2019;42(4):zsz006.
287. Koltzenburg M, Torebjörk HE, Wahren LK. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain : a journal of neurology*. 1994;117(3):579-91.
288. Levy D, Jakubowski M, Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT1B/1D receptor agonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(12):4274-9.
289. Hodaj H, Payen J-F, Mick G, Vercueil L, Hodaj E, Dumolard A, et al. Long-term prophylactic efficacy of transcranial direct current stimulation in chronic migraine. A randomised, patient-assessor blinded, sham-controlled trial. *Brain stimulation*. 2022;15(2):441-53.
290. Carmichael D, Piper RJ, Aitken F. Epilepsy as a Complex Network Disorder: Insights from Functional MRI. In: Scott RC, Mahoney JM, editors. *A Complex Systems Approach to Epilepsy: Concept, Practice, and Therapy*. Cambridge: Cambridge University Press; 2023. p. 135-52.
291. Lindquist BE, Timbie C, Voskobiynyk Y, Paz JT. Thalamocortical circuits in generalized epilepsy: Pathophysiologic mechanisms and therapeutic targets. *Neurobiology of Disease*. 2023;181:106094.
292. Hsieh H, Xu Q, Yang F, Zhang Q, Hao J, Liu G, et al. Distinct Functional Cortico-Striato-Thalamo-Cerebellar Networks in Genetic Generalized and Focal Epilepsies with Generalized Tonic-Clonic Seizures. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(6).
293. Gobbo D, Scheller A, Kirchhoff F. From Physiology to Pathology of Cortico-Thalamo-Cortical Oscillations: Astroglia as a Target for Further Research. *Front Neurol*. 2021;12:661408.
294. Vernet M, Bashir S, Yoo W-K, Perez JM, Najib U, Pascual-Leone A. Insights on the neural basis of motor plasticity induced by theta burst stimulation from TMS–EEG. *European Journal of Neuroscience*. 2013;37(4):598-606.
295. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G, Ranieri F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *Journal of neurophysiology*. 2011;105(5):2150-6.
296. Huang G, Mouraux A. MEP Latencies Predict the Neuromodulatory Effect of cTBS Delivered to the Ipsilateral and Contralateral Sensorimotor Cortex. *PloS one*. 2015;10(8):e0133893.
297. Chai Z, Ma C, Jin X. Homeostatic activity regulation as a mechanism underlying the effect of brain stimulation. *Bioelectronic Medicine*. 2019;5(1):16.

Lista anexelor

Anexa 1

Tabelul 2.1. Caracteristicile demografice și clinice ale subiecților cu migrenă incluși.

Variabile	real rTMS (n = 33)	sham rTMS (n = 27)	t/ χ^2
Gen feminin, n (%)	29 (87%)	23 (92%)	p = 0.77 ^a
Vârsta (m $\pm$ sd)	39.7 $\pm$ 11.53	39.8 $\pm$ 11.7	p = 0.97 ^b
Raza	20 – 58	22 – 62	
Vârsta la debut			p = 0.27 ^a
Copilărie (<10 ani)	3 (9%)	5 (18.5%)	
Adolescența (10 - 19 ani)	12 (36.3%)	6 (22.2%)	
Adult (20 – 30 ani)	11 (33.3%)	6 (22.2%)	
Adult (30 – 50 ani)	7 (21.2%)	7 (25.9%)	
Adult (> 50 ani)	-	-	
N/R	-	3 (11.1%)	
Statut social			p = 0.29 ^a
Celibatar	5 (15.1%)	6 (22.2%)	
Căsătorit	23 (69.7%)	17 (62.9%)	
Separat	5 (15.1%)	2 (7.4%)	
N/R	-	2 (7.4%)	
Nivel de educație			p = 0.71 ^a
Liceu sau mai jos	4 (12.1%)	4 (14.8%)	
Colegiu	8 (24.2%)	6 (22.2%)	
Universitate	21 (63.7%)	16 (59.3%)	
N/R	-	1 (3.7%)	
Indeele masei corporale (m $\pm$ sd)	25.2 $\pm$ 4.5	24 $\pm$ 4.6	p = 0.31 ^b
Medicația acută			p = 0.12 ^a
AINS	11 (33.3%)	15 (55.6%)	
Triptani	7 (21.2%)	5 (18.5%)	
Altele (combinat)	15 (45.5%)	5 (18.5%)	
Fără medicație	-	1 (3.7%)	
N/R	-	1 (3.7%)	
Durata atacului de migrenă			p = 0.76 ^a
< 1h	-	-	

1 - 4h	8 (24.2%)	5 (18.5%)	
4 - 12h	9 (27.3%)	8 (29.6%)	
12 - 24h	6 (18.2%)	9 (33.3%)	
24 - 48h	7 (21.2%)	3 (11.1%)	
48 - 72h	3 (9.1%)	2 (7.4%)	
Zile cu migrenă pe lună (m ± sd)	7.63 ± 3.91	6.22 ± 2.69	p = 0.12 ^b
Interval	4 - 16	4 - 11	
Frecvența migrenă pe lună (m ± sd)	6.50 ± 3.05	6.37 ± 2.93	p = 0.87 ^b
Interval	4 - 14	4 - 14	
Scala vizual analogică (m ± sd)	6.37 ± 1.61	6.32 ± 1.62	p = 0.91 ^b

AINS –antiinflamatoare nesteroidiene; N/R – fără răspuns.

Variabilele prezentate ca medie (m) ± deviație standard (sd) sau interval sau valori absolute (procentaj).

^a p – valoare derivată din test Pearson's chi-patrat

^b p – valoare derivată din Student's t test

Tabelul 2.2. Evenimente adverse lot studiu rTMS-Migrenă.

Grup		Număr (abs)	(%)	(%) cumulativ	t (*p)
Intensitate					p>0,05
Real	Fără	19	57.576	57.576	
	Ușoară	12	36.364	93.939	
	Moderată	2	6.061	100.000	
Sham	Fără	21	77.778	77.778	
	Ușoară	5	18.519	96.296	
	Moderată	1	3.704	100.000	
Durata (h)					p>0,05
Real	0	19	57.576	57.576	
	0.25 (15 min)	1	3.030	60.606	
	0.33 (20 min)	1	3.030	63.636	
	0.5 (30 min)	2	6.061	69.697	
	1	4	12.121	81.818	
	2	2	6.061	87.879	
	3	2	6.061	93.939	
	6	2	6.061	100.000	
Sham	0	21	77.778	77.778	
	0.33 (20 min)	2	7.407	85.185	
	0.5 (30 min)	1	3.704	88.889	
	1	1	3.704	92.593	
	1.5	1	3.704	96.296	
	6	1	3.704	100.000	
Atribuit rTMS					p>0,05
Real	Nu	19	57.576	57.576	
	Da	14	42.424	100.000	
Sham	Nu	22	81.481	81.481	
	Da	5	18.519	100.000	

*p – obținut din Student t test

Tabelul 2.2. Percepția protocolului experimental lot studiu rTMS-Migrenă.

Grup		Număr (abs)	(%)	(%) cumulativ	t (*p)
Percepție durere					p>0,05
Real	0	11	33.333	33.333	
	1	16	48.485	81.818	
	2	2	6.061	87.879	
	3	1	3.030	90.909	
	4	2	6.061	96.970	
	6	1	3.030	100.000	
Sham	0	16	59.259	64.000	
	1	6	22.222	88.000	
	2	3	11.111	100.000	
	3	0	0.000	100.000	
	4	0	0.000	100.000	
	6	0	0.000	100.000	
Percepție zgomot					p>0,05
Real	0	5	15.152	15.152	
	1	16	48.485	63.636	
	2	7	21.212	84.848	
	3	4	12.121	96.970	
	5	0	0.000	96.970	
	6	1	3.030	100.000	
Sham	0	6	22.222	24.000	
	1	13	48.148	76.000	
	2	2	7.407	84.000	
	3	3	11.111	96.000	
	5	1	3.704	100.000	
	6	0	0.000	100.000	
Percepție disconfort					p>0,05
Real	0	11	33.333	33.333	
	1	16	48.485	81.818	
	2	3	9.091	90.909	
	3	1	3.030	93.939	
	4	1	3.030	96.970	
	5	1	3.030	100.000	
Sham	0	17	62.963	68.000	

Tabelul 2.2. **Percepția protocolului experimental lot studiu rTMS-Migrenă.**

Grup	Număr (abs)	(%)	(%) cumulativ	t (*p)
1	6	22.222	92.000	
2	1	3.704	96.000	
3	1	3.704	100.000	
4	0	0.000	100.000	
5	0	0.000	100.000	

**p – obținut din Student t test*



Agenda de cefalee

Luna _____

ID: _____

Vizita _____

Indicați medicamentele utilizate în timpul cefaleei (durerii de cap):

A: _____
B: _____
C: _____

Intensitatea durerii: 0 - 10
0 = lipsa durerii,
10 = cea mai severă durere

Simptome precedente durerii:
O Bătăi, scântieri de lumină sau linii orbitoare în zig-zag
S Amorteală sau senzații anormale
V Dereglarea vorbirii
● Alte simptome:

★ Alte simptome:

Durata durerii: Indicați durata cefaleei în ore (și minute când este posibil)

Factorii declanșatori ai durerii de cap:
1. Agitație sau stress
2. Recuperare după stress
3. Modificarea somnului
4. Menstruație
5. Declanșator personal:
6. Alt declanșator personal:

Alte simptome (pe parcursul cefaleei):
L Lacrimație
R Roșeața ochilor
N Congestie nazală sau rinoree

Tipul și localizarea durerii							Alte simptome				Durerea cedează la medicație?								
Data	Factori declanșatori	Inten-sitate	Durata (h, min)	Pulsatilă/ junghi	Apăsătoare	Unilateral	Bilateral	Simptome precedente apariției durerii	Voma	Greața	Sensibilitate la			Simptome adiționale	Medicație	Doză	DA	NU	Data
											zgomot	lumină	miros						
1																			1
2																			2
3																			3
4																			4
5																			5
6																			6
7																			7
8																			8
9																			9
10																			10
11																			11
12																			12
13																			13
14																			14
15																			15
16																			16
17																			17
18																			18
19																			19
20																			20
21																			21
22																			22
23																			23
24																			24
25																			25
26																			26
27																			27
28																			28
29																			29
30																			30
31																			31

Agenda de cefalee - înregistrează informații despre atacurile de migrenă și alte dureri de cap, permite evaluarea factorilor declanșatori și a eficacității tratamentului dumneavoastră. Vă rugăm să completați această agendă cât mai bine posibil, deoarece acest lucru va ajuta medicul în selectarea celui mai reușit tratament individual pentru dvs.

Chestionar pentru evaluarea durerii de cap (cefaleei)

Data completării _____

Nume, prenume _____ Vârsta _____ Sexul: ☐ M ☐ F

Tel. _____ email _____

Suferiți de durere de cap? ☐ Da ☐ Nu

Dacă "Da" răspundeți vă rog la următoarele întrebări:

1. **La ce vârstă s-au început durerile de cap?** La _____ ani.

2. **Cât de frecvent timp de 1 lună aveți accese de durere de cap?** _____ ori pe lună.

3. **Cât timp durează cel mai frecvent un acces de durere de cap?**

☐ 0-1 oră	☐ 1-6 ore	☐ 6-12 ore	☐ 12-24 ore	☐ 24-48 ore	☐ 48 -72 ore	☐ peste 72 ore	☐ permanent
----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	------------------------------------

4. **În care parte a capului simțiți durere atunci când vă doare capul?**

☐ doar din dreapta	☐ doar din stânga	☐ din ambele părți	☐ frunte	☐ după cap (ceafă)
---	--	---	---------------------------------	---

5. **Descrieți vă rog cum este sau cu ce se aseamănă durerea dumneavoastră de cap.**

☐ Zvâcnește (se zbate)	☐ Strânge	☐ Împușcătoare
☐ Pulsatilă	☐ Întepătoare ("junghi")	☐ Surdă
☐ Apăsătoare	☐ Arzătoare	☐ Altceva:

6. **Pe o scală de la 1 la 10, 10 fiind durerea cea mai severă posibilă, ce notă ați da durerii dumneavoastră de cap?**

Cefaleea (încercuiți)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
-----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

7. **Ce anume ați observat că declanșează durerea dumneavoastră de cap?**

☐ Stres	☐ Mirosuri	☐ Prea mult somn	☐ Mișcări ale capului
☐ Somn insuficient	☐ Lumini intense sau soare	☐ Sunete puternice	☐ Schimbări meteorologice
☐ Oboseală	☐ Menstruație	☐ Lucru fizic	☐ Unele alimente:
☐ Foame	☐ Călătorii în transport	☐ Alcool	☐ Altceva:

8. **Ce anume ați observat că agravează durerea de cap apărută?**

☐ Ordine în casă	☐ Ridicarea unor greutăți	☐ Urcatul scărilor
☐ Cumpărături în magazine	☐ Mers	☐ Altceva:

9. **Există careva semne care vă avertizează despre începerea durerii de cap?**

☐ Scânteieri de lumină în fața ochilor	☐ Linii în zigzag care apar în fața ochilor
☐ Pierderea vederii (orbire)	☐ Dificultăți de vorbire
☐ Furnicături, înțepături a unei jumătăți a feței și/sau a corpului și/sau a limbii	
☐ Amorteeli a unei jumătăți a feței și/sau a corpului și/sau a limbii	
☐ Altele:	

Indicați durata lor _____

10. **Care alte simptome sunt prezente înaintea sau în timpul durerii de cap?**

☐ Greață	☐ Vomă	☐ Rău suport lumină puternică
☐ Dureri și/sau încordare a gâtului	☐ Rău suport mirosurile puternice	☐ Rău suport gălăgia puternică

11. **Utilizați medicamente pentru tratamentul durerilor de cap?** ☐ Da ☐ Nu

Care anume medicament? _____ Doza _____

12. **În mediu, câte zile din 30 (1 lună) luați medicamente pentru a stopa durerea de cap?** _____ zile pe lună.

Fișa de examinare a pacientului cu migrenă

Nume, prenume _____

Adresa domiciliului _____

Tel. _____ Email _____

Vârsta _____ ani Sexul: ☐ M ☐ F
Înălțimea _____ cm Masa corpului _____ kg IMC _____

Nivelul de educație:

☐ Gimnaziu ☐ Liceu ☐ Școală profesională ☐ Colegiu ☐ Universitate

Starea civilă:

☐ Singur/singură ☐ Separat sau divorțat/ separată sau divorțată ☐ Căsătorit/căsătorită

1. Suferiți de durere de cap? ☐ Da ☐ Nu

2. Când s-au început durerile de cap?

☐ Copilărie ☐ Adolescență ☐ între 20-30 de ani ☐ între 30-50 de ani ☐ după 50 de ani

Specificați vârsta exactă când s-au început durerile de cap, dacă cunoașteți; _____ ani

3. Durerea dumneavoastră de cap este prezentă tot timpul sau apare și dispare?

☐ prezentă tot timpul ☐ apare și dispare

4. Cât de frecvent timp de 1 lună aveți accese de durere de cap? _____ ori / zile pe lună.

5. Câte zile în săptămână aveți dureri de cap? _____

6. Durerea dumneavoastră de cap începe brusc (secunde) sau gradual? _____

7. Cât timp durează cel mai frecvent un acces de durere de cap?

☐ 0-1 oră ☐ 1-6 ore ☐ 6-12 ore ☐ 12-24 ore ☐ 24-48 ore ☐ 48 -72 ore ☐ peste 72 ore ☐ permanent

8. În care parte a capului simțiți durere atunci când vă doare capul ?

Localizarea durerii de cap:

☐ doar din dreapta ☐ doar din stânga ☐ din ambele părți ☐ frunte ☐ după cap (ceafă)

9. Arătați vă rog unde exact simțiți durerea de cap?

Marcați pe desenele de mai jos locul sau locurile unde este situată mai des durerea (cap, față, ochi, gât, etc.)



10. Descrieți vă rog cum este sau cu ce se aseamănă durerea dumneavoastră de cap.

Tipul durerii de cap:

☐ Zvâcnește (se zbate) ☐ Strânge ☐ Împușcătoare
☐ Pulsatilă ☐ Întepătoare ("junghi") ☐ Surdă
☐ Apăsătoare ☐ Arzătoare ☐ Altceva:

11. Pe o scală de la 0 la 10, 10 fiind durerea cea mai severă posibilă, ce notă ați da durerii dumneavoastră de cap?

Intensitatea durerii de cap:

Cefaleea (încercuțiți)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

12. Ce anume ați observat că declanșează durerea dumneavoastră de cap? (Trigger)

Durerile de cap pot fi provocate de:

☐ Stres	☐ Mirosuri	☐ Prea mult somn	☐ Mișcări ale capului
☐ Somn insuficient	☐ Lumini intense sau soare	☐ Sunete puternice	☐ Schimbări meteorologice
☐ Oboseală	☐ Menstruație	☐ Lucru fizic	☐ Unele alimente:
☐ Foame	☐ Călătorii în transport	☐ Alcool	☐ Altceva:

13. Durerea dumneavoastră de cap vă trezește noaptea din somn? ☐ Da ☐ Nu

14. Ce anume ați observat că agravează durerea de cap apărută?

Durerea de cap se mărește la următoarele activități zilnice:

☐ Ordine în casă	☐ Ridicarea unor greutăți	☐ Urcatul scărilor
☐ Cumpărături în magazine	☐ Mers	☐ Altceva:

15. Există careva semne care vă avertizează despre începerea durerii de cap? (Aura)

Înainte sau în timpul durerilor de cap pot apare astfel de semne:

☐ Scănteieri de lumină în fața ochilor	☐ Linii în zigzag care apar în fața ochilor
☐ Pierderea vederii (orbire)	☐ Dificultăți de vorbire
☐ Senzație de rotire a obiectelor din jur	☐ Scăderea auzului la o ureche
☐ Senzație de lipsă de echilibru	☐ Zgomote sau vâjâituri în urechi
☐ Dificultăți ale coordonării mișcărilor	☐ Vedere dublă
☐ Furnicături, înțepături a unei jumătăți a feței și/sau a corpului și/sau a limbii	
☐ Amorteți a unei jumătăți a feței și/sau a corpului și/sau a limbii	
☐ Slăbiciune musculară la nivelul unei mâini, picior sau jumătăți a corpului	
☐ Altele (numiți):	

Indicați durata lor _____

16. Care alte simptome sunt prezente înainte sau în timpul durerii de cap?

(Simptome premonitorii și simptome asociate)

☐ Greață	☐ Vomă	☐ Rău suport lumină puternică
☐ Dureri și/sau încordare a gâtului	☐ Rău suport mirosurile puternice	☐ Rău suport gălăgia puternică
☐ Oboseală, lipsă de energie	☐ Dificultăți de concentrare	☐ Tristețe, dispoziție scăzută
☐ Lipsa poftei de mâncare	☐ Neliniște	☐ Lipsă de aer
☐ Vedere încețoșată	☐ Căscatul repetat	☐ Paliditate
☐ Un ochi lăcrămează	☐ Ambii ochi lăcrămează	☐ Nasul curge sau este astupat
☐ Amețeli	☐ Pierderea conștienței	☐ Altele:

17. Cum vă comportați în timpul durerii de cap?

☐ continuați activitățile obișnuite	☐ priviți televizorul	☐ preferați repausul la pat
☐ alegeți o odaie întunecoasă	☐ luați medicamente	☐ mergeți la aer
☐ cutreierați neastâmpărat odaia	☐ faceți masaj la cap	☐ Altceva:

18. Ce medicamente ați utilizat și utilizați în prezent pentru tratamentul durerilor de cap?

În trecut ați utilizat _____ Doza _____

Motivul întreruperii _____

La moment utilizați _____ Doza _____

19. Care din medicamente vă ajută cel mai bine (stopează sau micșorează durerea)?

20. În mediu, câte zile din 30 (1 lună) luați medicamente pentru a stopa durerea de cap?
_____ zile pe lună.

21. În afară de medicamentele pentru durere de cap, luați și alte medicamente (inclusiv preparate hormonale, contraceptive orale)?

☐ Da, Care anume? _____
 În ce doză? _____
 Schema de administrare _____

☐ Nu

22. În familia dumneavoastră, există cineva cu dureri de cap similare?

☐ Da, Cine anume? _____

☐ Nu

23. Aveți pacemaker implantat care reglează ritmul inimii dumneavoastră? ☐ Da ☐ Nu

24. Aveți implant feromagnetic implantat în orice parte a corpului? ☐ Da ☐ Nu

25. Doar pentru femei. Sunteți însărcinată? ☐ Da ☐ Nu

Anamneza vieții

Istoricul afecțiunilor medicale		Data debutului	Data reconvalescenței
Istoricul afecțiunilor chirurgicale		Data	
Medicația administrată			
Denumirea medicamentului	Doza	Frecvența administrării	Data inițierii
Alergie la medicamente			
Denumirea medicamentului	Reacția alergică		

Examenul clinic (în migrenă)

Semnele vitale TA _____ FCC _____ FR _____ T°C _____

Inspecția capului, feței, gâtului

Asimetrie ☐ Da _____ ☐ Nu
Deformări ☐ Da _____ ☐ Nu
Leziuni traumatice ☐ Da _____ ☐ Nu
Conjunctiva ☐ roză ☐ palidă ☐ icterică ☐ injectată
Alte modificări _____

Dureri la palparea

Scalpului ☐ Da _____ ☐ Nu
Feței ☐ Da _____ ☐ Nu
Sinusurilor paranazale ☐ Da _____ ☐ Nu
Articulațiilor temporomandibulare ☐ Da _____ ☐ Nu
Coloanei cervicale și mușchilor cervicali ☐ Da _____ ☐ Nu
Limfadenopatie cervicală ☐ Da _____ ☐ Nu
Glanda tiroidă ☐ Dimensiuni obișnuite ☐ Mărită în volum (Gușă)

Inspecția caviității nazale

Congestie nazală ☐ Da _____ ☐ Nu
Eliminări nazale ☐ Da _____ ☐ Nu
Alte modificări _____

Inspecția cavității bucale, limbii dinților și faringelui

Eritemul mucoasei bucale sau faringelui ☐ absent ☐ prezent _____
Exudat ☐ absent ☐ prezent _____
Ulceratii ☐ absente ☐ prezente _____
Limba ☐ curată ☐ saburată ☐ atrofiată
Dentiția
Alte modificări _____

Inspecția auriculară

Membrana timpanică intactă ☐ Da ☐ Nu _____

Examenul fundoscopic

Edem papilar ☐ Da _____ ☐ Nu
Pulsatia venulelor ☐ Da ☐ Nu _____

Examenul sistemului cardiovascular:

zgomotele cordului ☐ ritmice ☐ aritmice _____ ☐ clare ☐ atenuate
suflu ☐ absent ☐ sistolic _____ ☐ diastolic _____
Suflu pe artera carotidă ☐ absent ☐ prezent ☐ pe D ☐ pe S

Examenul sistemului respirator:

respirația ☐ spontană ☐ veziculară ☐ aspră ☐ patologică,
raluri ☐ absente ☐ uscate _____ ☐ umede _____ ☐ pe D ☐ pe S,
crepitații ☐ absente ☐ prezente ☐ pe D ☐ pe S,
dispnee ☐ absentă ☐ expiratorie ☐ inspiratorie.

EXAMENUL NEUROLOGIC

Conștiența	☐ clară ☐ obnubilare moderată ☐ obnubilare profundă ☐ spoor
	coma ☐ I ☐ II ☐ III GCS_____puncte
	☐ confuz ☐ excitație psihomotorie ☐ halucinații
	☐ dezorientare temporo-spațială ☐ delir
Dereglări de vorbire	contact verbal ☐ NU ☐ DA
	☐ vorbirea pastrată ☐ disartrie
Nervul olfactor (I)	☐ anosmie ☐ hiposmie ☐ euosmie ☐ hiperosmie ☐ paraosmie
Nervul optic (II)	acuitatea vizuală ☐ pastrată; ☐ scăzută ☐ amauroză ☐ ambliopie ☐ D ☐ S; hemianopsie_____ ☐ D ☐ S; scotom ☐ D ☐ S
Nervii III, IV, VI	fantele palpebrale ☐ simetrice ☐ asimetrice (D S), ☐ ptoză ☐ D ☐ S ☐ exoftalm ☐ D ☐ S; ☐ enoftalm ☐ D ☐ S
	poziția globilor oculari ☐ pe linia medie ☐ deviere pe axa ☐ orizontală ☐ verticală; ☐ strabism ☐ convergent ☐ divergent ☐ OD ☐ OS
	motilitatea globilor oculari ☐ în volum deplin; ☐ diminuată ☐ spre D ☐ spre S
	convergența ☐ pastrată ☐ diminuată
	pareza privirii ☐ NU; ☐ DA ☐ spre D ☐ spre S
	pupilele OD OS; ☐ forma rotundă ☐ ovală ☐ neregulată ☐ OD ☐ OS; ☐ midriază ☐ OD ☐ OS; ☐ mioză ☐ OD ☐ OS
	fotoreacția ☐ vie ☐ OD ☐ OS; ☐ diminuată ☐ OD ☐ OS; ☐ abolită ☐ OD ☐ OS
Nervul trigemen (V)	sensibilitatea pe față ☐ pastrată ☐ hiperestezie ☐ hipoestezie ☐ anestezie ☐ ram. I ☐ ram. II ☐ ram. III, ☐ pe D ☐ pe S
	reflexul cornean ☐ viu ☐ diminuat ☐ absent, ☐ pe D ☐ pe S
Nervul facial (VII)	reflexul conjunctival ☐ viu ☐ diminuat ☐ abolit ☐ pe D ☐ pe S
	pareză ☐ nu este; ☐ tip central ☐ tip periferic ☐ pe D ☐ pe S
Nervul acusticovestibular (VIII)	acuitatea auditivă ☐ pastrată ☐ hipoacuzie ☐ hiperacuzie ☐ pe D ☐ pe S
	nistagm ☐ absent ☐ orizontal ☐ vertical ☐ rotatoriu la privire ☐ spre D ☐ spre S
	Vertij ☐ absent ☐ central ☐ periferic
N. glosfaringian (IX)	reflexul faringian ☐ păstrat ☐ diminuat ☐ absent ☐ pe D ☐ pe S
	devierea uvulei ☐ Nu ☐ Da ☐ spre D ☐ spre S
	degluțiția ☐ păstrată ☐ diminuată ☐ absentă
Nervul vag (X)	fonația ☐ pastrată ☐ disfonie ☐ afonie ☐ nasolalie
	reflexul velopalatin ☐ viu ☐ pe D ☐ pe S ☐ diminuat ☐ pe D ☐ pe S ☐ abolit ☐ pe D ☐ pe S
N. accesoriu (XI)	motilitatea capului și umerilor ☐ pastrată; ☐ pareză ☐ pe D ☐ pe S
N. hipoglos (XII)	poziția limbii la protruzie ☐ pe linia medie; ☐ deviere ☐ D ☐ S
	fasciculații ☐ DA ☐ NU; limbă geografică ☐ DA ☐ NU

Sensibilitatea	☐ pastrată ☐ hipoestezie ☐ anestezie ☐ parestezii ☐ pe D ☐ pe S		
	Tip periferic: ☐ mononeuritic, ☐ polineuritic, ☐ plexitic, ☐ segmentar _____		
	☐ conductor, nivelul _____		
	☐ central		
Motilitatea	Volumul mișcărilor în membre		
	☐ deplin ☐ pareză (☐ usoară, ☐ moderată, ☐ profundă) ☐ plegie		
	☐ bipareză ☐ parapareză ☐ paraplegie ☐ tetrapareză ☐ tetraplegie		
	☐ tip central ☐ tip periferic		
	☐ pe D ☐ pe S		
	tonusul muscular ☐ păstrat ☐ hipotonic ☐ hipertonic proba Barre ☐ negativă ☐ pozitivă ☐ pe D ☐ pe S forța musculară membr. superior D puncte membr. superior S puncte membr. inferior D puncte membr. inferior S puncte		
Reflexele:	ROT D S ☐ vii ☐ inviorate ☐ diminuate ☐ abolite ☐ pe D ☐ pe S		
	reflexele patologice negative ☐	☐ Babinski	☐ dreapta ☐ stanga
		☐ Gordon	☐ dreapta ☐ stanga
		☐ Oppenheim	☐ dreapta ☐ stanga
		☐ Schaffer	☐ dreapta ☐ stanga
reflexele automatismului oral	☐ negative ☐ de trompa ☐ Marinescu-Radovici ☐ naso-labial		
Probele de coordonare	proba indice-nas: ☐ corect ☐ incorect ☐ pe D ☐ pe S		
	proba calcai-genunchi: ☐ corect ☐ incorect ☐ pe D ☐ pe S		
	proba Romberg ☐ stabil ☐ instabil		
	cu deviere spre ☐ D ☐ S, ☐ anterior ☐ posterior		
Tremor	☐ NU ☐ DA ☐ postural ☐ de intentie ☐ de repaus ☐ functional		
Dismetrie	☐ NU ☐ pe D ☐ pe S; ☐ DA ☐ pe D ☐ pe S		
Semnele meningiene	☐ negative ☐ semn. Kerning ☐ pe D ☐ pe S ☐ rigiditatea occipitală ☐ semn Brudzinski ☐ superior ☐ mediu ☐ inferior		
	Concluzie: Medic examiner: _____		

Anexa 7. Scorul MIDAS

Data _____

ID _____

Vizita _____

MIDAS (Migraine Disability Assessment)

Despre MIDAS:

Chestionarul MIDAS (evaluarea gradului de dizabilitate indus de migrenă) este un instrument care vă ajută să măsurați impactul pe care durerile de cap le au asupra vieții dvs. în ultimele 3 luni. Cel mai bun mod de a face acest lucru este calcularea numărului de zile din viața dvs. care sunt afectate de durerile de cap. Puteți face acest lucru de sine stătător în felul următor:

INSTRUCȚIUNI:

- Vă rugăm să răspundeți la întrebările despre toate durerile de cap pe care le-ați avut în ultimele 3 luni.
- Scrieți răspunsul dvs. în caseta de lângă fiecare întrebare.
- Dacă o singură durere de cap afectează mai mult de o anumită parte a vieții dvs. (de exemplu, viața profesională și cea de familie), aceasta se numără de mai multe ori.
- Marcați întrebarea cu zero dacă nu ați făcut această activitate în ultimele trei luni.
- Pentru întrebările 1 și 2, munca sau școala înseamnă muncă plătită sau proces de educație dacă sunteți student la școală, colegiu, universitate.
- Pentru întrebările 3 și 4, munca în gospodărie înseamnă activități cum ar fi lucrări de uz casnic, reparații la domiciliu și întreținere, cumpărături, precum și îngrijirea copiilor și a rudelor.

1.	Câte zile de muncă sau studii (învățământ) din ultimele 3 luni ați pierdut din cauza durerilor de cap?	zile
2.	În câte zile din ultimele 3 luni productivitatea dvs. la locul de muncă sau învățământ a fost redusă la jumătate sau mai mult din cauza durerilor de cap? (Nu includeți zilele pe care le-ați notat la întrebarea 1)	zile
3.	În câte zile din ultimele 3 luni nu ați lucrat în gospodărie din cauza durerilor de cap?	zile
4.	Câte zile, din ultimele 3 luni, productivitatea muncii în gospodărie a scăzut cu jumătate sau mai mult din cauza durerilor de cap? (Nu includeți zilele pe care le-ați numărat în întrebarea 3 unde nu ați lucrat în gospodărie)	zile
5.	Câte zile din ultimele 3 luni ați pierdut activități familiale, sociale sau de agrement din cauza durerilor de cap?	zile
Pentru a obține rezultatul final, adăugați punctele pentru fiecare răspuns		Total:
		zile

MIDAS Scor	MIDAS Grad	Definiție	Recomandări
0-5	I	Dizabilitate minimă sau rară	MIDAS gradul I indică de obicei necesitatea scăzută de asistență medicală. Medicamentele analgezice simple pot fi eficiente în tratamentul acut al acestor pacienți. Cu toate acestea, impactul afectării calității vieții chiar a câtorva zile ale acestor pacienți trebuie evaluat. De asemenea, unii pacienți cu un grad MIDAS I, cum ar fi cei cu migrenă rară dar severă, pot beneficia de tratament medicamentos specific de primă linie (de exemplu, triptani). Pacienții cu MIDAS grad I care nu au reușit să obțină o ameliorare eficientă cu analgezice simple ar trebui, de asemenea, luați în considerare pentru tratamentul cu triptan.
6-10	II	Moderată sau rară	MIDAS gradul II indică de obicei necesitate moderată de asistență medicală. Unii pacienți cu MIDAS gradul II se pot califica, de asemenea, pentru medicamente de primă linie – triptani dacă durerile sunt severe. De exemplu, un scor de 10 ar putea însemna că un pacient lipsește zece zile de la locul de muncă plătit sau studii, astfel încât durerile de cap ar putea provoca perturbări grave în viața lor. Pacienților cu MIDAS gradul II trebuie, de asemenea, indicată medicația de primă linie (triptani) dacă terapia cu analgezice simple a eșuat.
11-20	III	Dizabilitate moderată	MIDAS Gradul III / IV indică o necesitate crescută în asistență medicală. Acești pacienți se confruntă cu dizabilități semnificative, iar atacurile lor de migrenă au un impact sever asupra vieții lor. Terapia acută specifică, cum ar fi un triptan, este de obicei cea mai adecvată terapie pentru acești pacienți, cu condiția ca aceștia să fie susceptibili la tratament. Trebuie luat în considerare și tratamentul profilactic. Rețineți că un scor MIDAS foarte înalt ar putea indica, de asemenea, o frecvență ridicată a durerii de cap non-migrenă, iar acești pacienți trebuie gestionați corespunzător.
> 21	IV	Dizabilitate severă	

Examinator: _____

Anexa 8. Scorul HIT-6 (Headache Impact Test)

HIT-6 (Headache Impact Test)

Despre HIT-6: Testul *Headache Impact Test (HIT)* este un instrument folosit pentru aprecierea impactului durerilor de cap asupra capacității dvs. de a funcționa la locul de muncă, la școală, la domiciliu și în alte situații sociale. Scorul dvs. vă arată efectul pe care durerile de cap îl au asupra vieții cotidiene și a capacității dumneavoastră de a funcționa normal.

	Întrebări	Coloana 1	Coloana 2	Coloana 3	Coloana 4	Coloana 5
1.	Când aveți dureri de cap, cât de des durerea este severă?	☐ Niciodată (6 puncte)	☐ Rar (8 puncte)	☐ Uneori (10 puncte)	☐ Foarte des (11 puncte)	☐ Mereu (13 puncte)
2.	Cât de des durerile de cap vă limitează abilitatea de a efectua activități zilnice obișnuite, inclusiv activitățile casnice, munca, studiile sau activitățile sociale?	☐ Niciodată (6 puncte)	☐ Rar (8 puncte)	☐ Uneori (10 puncte)	☐ Foarte des (11 puncte)	☐ Mereu (13 puncte)
3.	Când aveți durerea de cap, cât de des doriți să vă puteți culca?	☐ Niciodată (6 puncte)	☐ Rar (8 puncte)	☐ Uneori (10 puncte)	☐ Foarte des (11 puncte)	☐ Mereu (13 puncte)
4.	În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați simțit prea obosit(ă) să efectuați activitățile zilnice din cauza durerilor de cap?	☐ Niciodată (6 puncte)	☐ Rar (8 puncte)	☐ Uneori (10 puncte)	☐ Foarte des (11 puncte)	☐ Mereu (13 puncte)
5.	În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați simțit iritat(ă) din cauza durerilor de cap?	☐ Niciodată (6 puncte)	☐ Rar (8 puncte)	☐ Uneori (10 puncte)	☐ Foarte des (11 puncte)	☐ Mereu (13 puncte)
6.	În ultimele 4 săptămâni, cât de des durerile de cap au limitat capacitatea dvs. de a vă concentra asupra muncii sau activităților zilnice?	☐ Niciodată (6 puncte)	☐ Rar (8 puncte)	☐ Uneori (10 puncte)	☐ Foarte des (11 puncte)	☐ Mereu (13 puncte)
Punctaj total pentru fiecare coloană:						

Pentru a obține rezultatul final:

1. Adăugați punctele obținute în fiecare coloană.

2. Ulterior adăugați rezultatele totale pentru fiecare coloană, iar rezultatul obținut notați în boxa din dreapta

TOTAL:

Dacă ați înregistrat 60 sau mai mult	Durerile de cap au un impact foarte sever asupra vieții dvs. Este posibil să vă confrunțați cu dureri dizabilante și alte simptome care sunt mai severe decât cele ale altor pacienți care suferă de cefalee. Nu lăsați ca durerile de cap să vă oprească să vă bucurați de lucrurile importante din viața dvs., cum ar fi familia, munca, școala sau activitățile sociale.
Dacă ați înregistrat 56 - 59	Durerile de cap au un impact semnificativ asupra vieții dvs. Ca rezultat, s-ar putea să suferiți de durere severă și de alte simptome, ceea ce vă va face să pierdeți ceva timp din clipe cu familia, munca, școală sau activități sociale.
Dacă ați înregistrat 50 - 55	Durerile de cap par să aibă un impact asupra vieții dvs. Durerile de cap nu ar trebui să vă facă să pierdeți timpul cu familia, la locul de muncă, la școală sau la activități sociale.
Dacă ați înregistrat 49 sau mai puțin	Durerile de cap par să nu aibă nici un impact asupra vieții dvs. în acest moment. Vă încurajăm să evaluați scorul HIT-6 lunar pentru a continua să urmăriți cum durerile de cap vă afectează viața.
Dacă ați înregistrat 50 sau mai mult pe scala HIT-6	Ar trebui să împărtășiți rezultatele medicului dumneavoastră. Durerile de cap vă afectează viața ar putea fi cauzate de migrenă.

Data _____

ID _____

Vizita _____

The Henry Ford Hospital Headache Disability Inventory (HDI)

Headache Disability Index

INSTRUCȚIUNI: Încercuiți răspunsul corect:

1. Eu am dureri de cap:
 - (1) o dată pe lună
 - (2) mai frecvent decât o dată, dar mai rar decât 4 ori pe lună
 - (3) mai frecvent decât o dată pe săptămână.
2. Durerile mele de cap sunt: (1) ușoare (2) moderate (3) severe.

Citiți cu atenție: Scopul acestei scări este indentificarea dificultăților pe care dumneavoastră le-ați putea întâlni din cauza durerilor de cap. Bifați “DA”, “UNEORI” sau “NU” pentru fiecare întrebare. Răspundeți la fiecare întrebare numai în ceea ce privește durerile dumneavoastră de cap.

DA	UNEORI	NU	
_____	_____	_____	E1. Din cauza durerilor de cap mă simt cu dizabilitate.
_____	_____	_____	F2. Din cauza durerilor mele de cap mă simt restricționat(ă) în efectuarea activităților mele zilnice de rutină.
_____	_____	_____	E3. Nimeni nu înțelege ce efect au durerile de cap asupra vieții mele.
_____	_____	_____	F4. Eu mă limitez în activitățile mele recreaționale (de ex. sport, hobby-uri) din cauza durerilor de cap.
_____	_____	_____	E5. Durerile de cap mă fac să mă simt supărat(ă).
_____	_____	_____	E6. Uneori mă simt că voi pierde controlul din cauza durerilor de cap.
_____	_____	_____	F7. Din cauza durerilor de cap este mai puțin probabil să socializez.
_____	_____	_____	E8. Partenerul meu de viață sau prietenii și familia nu au nicio idee despre faptul prin ce eu trec din cauza durerilor de cap.
_____	_____	_____	E9. Durerile mele de cap sunt atât de intense încât simt că sunt pe cale să înnebunesc.
_____	_____	_____	E10. Viziunea mea asupra lumii este afectată de durerile de cap.
_____	_____	_____	E11. Mi-e teamă să ies afară când simt că capul începe să mă doară.

Data _____

ID _____

Vizita _____

Headache Disability Index

DA UNEORI NU

- | | | | | |
|-------|-------|-------|------|--|
| _____ | _____ | _____ | E12. | Mă simt disperat(ă) din cauza durerilor de cap. |
| _____ | _____ | _____ | F13. | Sunt îngrijorat(ă) pentru faptul că sunt pedepsit(ă) la locul de muncă sau acasă din cauza durerilor de cap. |
| _____ | _____ | _____ | E14. | Durerile de cap impun stres în relațiile mele cu familia și prietenii. |
| _____ | _____ | _____ | F15. | Evit să mă aflu printre oameni când am dureri de cap. |
| _____ | _____ | _____ | F16. | Cred că durerile de cap îmi crează dificultăți în atingerea scopurilor în viață. |
| _____ | _____ | _____ | F17. | Nu sunt în stare să gândesc clar din cauza durerilor de cap. |
| _____ | _____ | _____ | F18. | Mă simt încordat(ă) (de ex. încordare musculară) din cauza durerilor de cap. |
| _____ | _____ | _____ | F19. | Nu simt plăcere în timpul întâlnirilor sociale din cauza durerilor de cap. |
| _____ | _____ | _____ | E20. | Mă simt iritat(ă) din cauza durerilor de cap. |
| _____ | _____ | _____ | F21. | Evit să călătoresc din cauza durerilor de cap. |
| _____ | _____ | _____ | E22. | Durerile de cap mă fac să mă simt confuz(ă). |
| _____ | _____ | _____ | E23. | Durerile de cap mă fac să mă simt frustrat(ă). |
| _____ | _____ | _____ | F24. | Îmi este dificil să citesc din cauza durerilor de cap. |
| _____ | _____ | _____ | F25. | Îmi este dificil să-mi sustrag atenția de la durerile de cap și să mă concentrez asupra altor lucruri. |

Alte comentarii: _____

Examinator: _____

Jacobson GP, Ramadan NM, et al. *The Henry Ford Hospital Headache Disability Inventory (HDI)*. *Neurology*. 1994 May;44(5):837-842.

Anexa 10. Scala de evaluare a impresiei globale de schimbare (PGIC)

Data _____

ID _____

Vizita _____

Scala de evaluare a impresiei generale de schimbare

Patients' Global Impression of Change (PGIC) scale

Acuza de bază: _____

De la începutul tratamentului, cum ați descrie schimbarea (dacă există) în LIMITAREA ACTIVITĂȚII, SIMPTOME, EMOȚII și CALITATE GENERALĂ A VIEȚII, legate de starea dumneavoastră dureroasă? (Bifați o singură casuță).

- | | |
|---|----------------------------|
| Nici-o schimbare (sau condiția s-a agravat) | ☐ 1 |
| Aproape la fel, cu greu aș putea remarca vre-o schimbare | ☐ 2 |
| Un pic mai bine, dar nici o schimbare vizibilă | ☐ 3 |
| Oarecum mai bine, dar schimbarea nu a făcut nici o diferență reală | ☐ 4 |
| Moderat mai bine și o schimbare ușoară, dar vizibilă | ☐ 5 |
| Mai bine și o îmbunătățire clară care a făcut o diferență reală și utilă | ☐ 6 |
| Mult mai bine și o îmbunătățire considerabilă care a făcut diferență importantă | ☐ 7 |

În mod similar, vă rugăm să încercați cifra de mai jos, care corespunde gradului de schimbare de la începutul tratamentului:

Mult mai bine				Nici-o schimbare				Mult mai rău		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Semnătura: _____

Persoana supusă tratamentului

Data: _____

Anexa 11. Scorul de evaluare a percepției rTMS / cTBS

Data _____

ID _____

Vizita _____

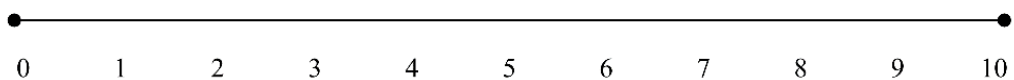
Perceperea procedurii de rTMS

1. Cît de dureroasă a fost procedura?

Vă rugăm să încercuiți cifra corespunzătoare:

Nedureros

Foarte dureros

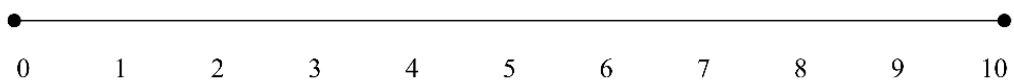


2. Cît de zgomotoasă a fost procedura?

Vă rugăm să încercuiți cifra corespunzătoare:

Nezgomotos

Foarte zgomotos

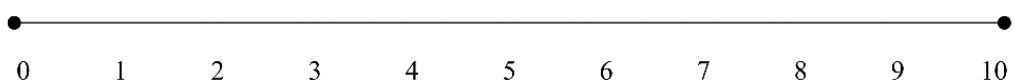


3. A cauzat procedura careva disconfort?

Vă rugăm să încercuiți cifra corespunzătoare:

Nici un disconfort

Disconfort maximal



Semnătura (examinatorului) : _____

Anexa 12. Fișa de monitorizare a reacțiilor adverse rTMS/ cTBS

Data _____

ID _____
Vizita _____

Fișa de monitorizare a reacțiilor adverse

		Intensitate			Durata (ore, minute)	
		ușoară	moderată	severă		
Cefalee	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS
<i>Dacă da, atunci apreciați intensitatea durerii de cap pe o scală de la 0-100:</i>						
Discomfort auditiv	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS
Amețeală	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS
Greață	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS
Vomă	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS
Contracția mușchilor feței	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS
Discomfort la locul stimulării	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS
Puseu de hipertensiune arterială	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS
Pierderea conștienței	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS
Criză convulsivă	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS
Deregări de memorie	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS
	☐ Da ☐ Nu	☐	☐	☐		<i>Dacă da:</i> ☐ RA atribuită rTMS ☐ RA Nu este atribuită rTMS

Semnătura (examinator) : _____



Agenda crizelor epileptice

ID: _____

Indicați medicamentele AE utilizate:

- A: _____
- B: _____
- C: _____

Factorii declanșatori (posibili):

- 1. Agitație sau stress
- 2. Consum de cafeină/ alcool
- 3. Modificarea somnului
- 4. Menstruație
- 5. Întreruperea medicației antiepileptice
- 6. Declanșator personal: _____
- 7. Alt declanșator personal: _____

Indicați tipul crizei (indicați * în cazul pierderii conștienței):

- 1 = *tresărire (mioclonica)*
- 2 = *focală (doar o parte a corpului)*
- 3 = *generalizată (întreg corpul)*
- 4 = *altă:*
- * = *pierderea conștienței*

Durata crizei: Indicați durata totală a crizei în minute.

Simptome precedente crizei:

- O** Blițuri, scântei de lumină sau linii orbitoare în zig-zag
- S** Amorteală sau senzații anormale
- V** Dereglarea vorbirii
- Alte simptome: _____

Alte comentarii:

Luna _____

Caracteristicile crizei						Medicație de urgență?			
Data	Factori declanșatori	Tipul crizei	Nr. de crize	Durata (min)	Simptome precedente apariției crizei	Medicație (în timpul crizei)	Doza!	Efectiv?	Data
								DA	NU
1									1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25
26									26
27									27
28									28
29									29
30									30
31									31

Fișa examinare (epilepsie)

Nume, prenume _____

Adresa domiciliului _____

tel. _____ email _____

Vârsta _____ ani Sexul: ☐ M ☐ F

Înălțimea _____ cm Masa corpului _____ kg IMC _____

Nivelul de educație:

☐ Gimnaziu ☐ Liceu ☐ Școală profesională ☐ Colegiu ☐ Universitate

Starea civilă:

☐ Singur/singură ☐ Separat sau divorțat/ separată sau divorțată ☐ Căsătorit/căsătorită

1. De când suferiți de epilepsie (când a debutat boala)?

☐ Copilărie ☐ Adolescență ☐ între 20-30 de ani ☐ între 30-50 de ani ☐ după 50 de ani
Specificați vârsta exactă când au apărut crizele epileptice, dacă cunoașteți; _____ ani

2. Ce tip de criză epileptică este prezentă?

☐ generalizată

☐ focală

Motorie

☐ tonico-clonică ☐ clonică ☐ tonică ☐ mioclonică ☐ mioclonic-tonico-clonică ☐ mioclonic-atică ☐ atonică ☐ spasm epileptic

Non-motorie (absență)

☐ tipică ☐ atipică ☐ mioclonică ☐ myoclonia pleoapei

3. Cât de frecvent timp de 1 lună suferiți crize epileptice? _____ ori pe lună.

4. Există vreun semn ce vă avertizează că urmează să aveți o criză? ☐ Nu ☐ Da

☐	Scănteieri de lumină în fața ochilor	☐	Linii în zigzag care apar în fața ochilor
☐	Pierderea vederii (orbire)	☐	Dificultăți de vorbire
☐	Senzație de rotire a obiectelor din jur	☐	Scăderea auzului la o ureche
☐	Senzație de lipsă de echilibru	☐	Zgomote sau vâjâituri în urechi
☐	Dificultăți ale coordonării mișcărilor	☐	Vedere dublă
☐	Furnicături, înțepături a unei jumătăți a feței și/sau a corpului și/sau a limbii		
☐	Amorțeli a unei jumătăți a feței și/sau a corpului și/sau a limbii		
☐	Slăbiciune musculară la nivelul unei mâini, picior sau jumătăți a corpului		
☐	Altele (numiți):		

Indicați durata lor _____

5. Există vreo circumstanță specifică în care apare criza?

☐ neprovocată ☐ reținerea respirației ☐ alimentare ☐ efort fizic ☐ menstruație

6. Cât timp durează în mediu criza (dacă se cunoaște)? _____

7. Crizele dvs pot apărea în somn? ☐ Da ☐ Nu

8. În mediu, câte zile din 30 (1 lună) aveți crize epileptice? _____ zile pe lună.
9. În afară de medicamentele Antiepileptice , luați și alte medicamente (inclusiv preparate hormonale, contraceptive orale)?
- ☐ Da, Care anume? _____
- În ce doză? _____
- Schema de administrare _____
- ☐ Nu
10. În familia dumneavoastră, există cineva cu crize epileptice (epilepsie)?
- ☐ Da, Cine anume? _____
- ☐ Nu
11. Aveți pacemaker implantat care reglează ritmul inimii dumneavoastră?
- ☐ Da ☐ Nu
12. Aveți implant feromagnetic implantat în orice parte a corpului? ☐ Da ☐ Nu
13. Doar pentru femei. Sunteți însărcinată? ☐ Da ☐ Nu

Anamneza vieții

Istoricul afecțiunilor medicale		Data debutului	Data reconvalescenței
Istoricul afecțiunilor chirurgicale		Data	
Medicația administrată			
Denumirea medicamentului	Doza	Frecvența administrării	Data inițierii
Alergie la medicamente			
Denumirea medicamentului	Reacția alergică		

Examenul clinic (în epilepsie)

Semnele vitale TA _____ FCC _____ FR _____ T°C _____

Inspecția capului, feței, gâtului

Asimetrie ☐ Da _____ ☐ Nu
Deformări ☐ Da _____ ☐ Nu
Leziuni traumatice ☐ Da _____ ☐ Nu
Conjunctiva ☐ roză ☐ palidă ☐ icterică ☐ injectată
Alte modificări _____

Dureri la palparea

Scalpului ☐ Da _____ ☐ Nu
Feței ☐ Da _____ ☐ Nu
Sinusurilor paranazale ☐ Da _____ ☐ Nu
Articulațiilor temporomandibulare ☐ Da _____ ☐ Nu
Coloanei cervicale și mușchilor cervicali ☐ Da _____ ☐ Nu
Limfadenopatie cervicală ☐ Da _____ ☐ Nu
Glanda tiroidă ☐ Dimensiuni obișnuite ☐ Mărită în volum (Gușă)

Inspecția caviității nazale

Congestie nazală ☐ Da _____ ☐ Nu
Eliminări nazale ☐ Da _____ ☐ Nu
Alte modificări _____

Inspecția cavității bucale, limbii dinților și faringelui

Eritemul mucoasei bucale sau faringelui ☐ absent ☐ prezent _____
Exudat ☐ absent ☐ prezent _____
Ulceratii ☐ absente ☐ prezente _____
Limba ☐ curată ☐ saburată ☐ atrofiată
Dentiția
Alte modificări _____

Inspecția auriculară

Membrana timpanică intactă ☐ Da ☐ Nu _____

Examenul fundoscopic

Edem papilar ☐ Da _____ ☐ Nu
Pulsatia venulelor ☐ Da ☐ Nu _____

Examenul sistemului cardiovascular:

zgomotele cordului ☐ ritmice ☐ aritmice _____ ☐ clare ☐ atenuate
suflu ☐ absent ☐ sistolic _____ ☐ diastolic _____
Suflu pe artera carotidă ☐ absent ☐ prezent ☐ pe D ☐ pe S

Examenul sistemului respirator:

respirația ☐ spontană ☐ veziculară ☐ aspră ☐ patologică,
raluri ☐ absente ☐ uscate _____ ☐ umede _____ ☐ pe D ☐ pe S,
crepitații ☐ absente ☐ prezente ☐ pe D ☐ pe S,
dispnee ☐ absentă ☐ expiratorie ☐ inspiratorie.

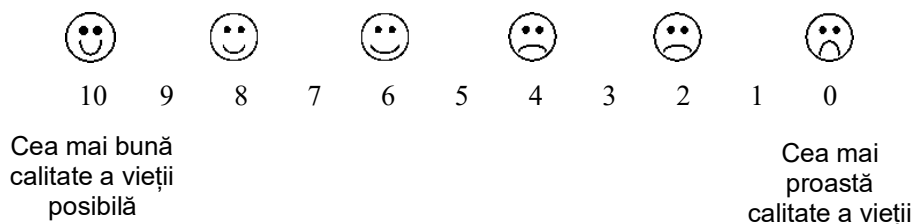
EXAMENUL NEUROLOGIC

Conștiența	☐ clară ☐ obnubilare moderată ☐ obnubilare profundă ☐ spoor
	coma ☐ I ☐ II ☐ III GCS _____ puncte
	☐ confuz ☐ excitație psihomotorie ☐ halucinații
	☐ dezorientare temporo-spațială ☐ delir
Dereglări de vorbire	contact verbal ☐ NU ☐ DA
	☐ vorbirea pastrată ☐ disartrie
Nervul olfactor (I)	☐ anosmie ☐ hiposmie ☐ euosmie ☐ hiperosmie ☐ paraosmie
Nervul optic (II)	acuitatea vizuală ☐ pastrată; ☐ scăzută ☐ amauroză ☐ ambliopie ☐ D ☐ S; hemianopsie _____ ☐ D ☐ S; scotom ☐ D ☐ S
Nervii III, IV, VI	fantele palpebrale ☐ simetrice ☐ asimetrice (D S), ☐ ptoză ☐ D ☐ S ☐ exoftalm ☐ D ☐ S; ☐ enoftalm ☐ D ☐ S
	poziția globilor oculari ☐ pe linia medie ☐ deviere pe axa ☐ orizontală ☐ verticală; ☐ strabism ☐ convergent ☐ divergent ☐ OD ☐ OS
	motilitatea globilor oculari ☐ în volum deplin; ☐ diminuată ☐ spre D ☐ spre S
	convergența ☐ pastrată ☐ diminuată
	pareza privirii ☐ NU; ☐ DA ☐ spre D ☐ spre S
	pupilele OD OS; ☐ forma rotundă ☐ ovală ☐ neregulată ☐ OD ☐ OS; ☐ midriază ☐ OD ☐ OS; ☐ mioză ☐ OD ☐ OS
	fotoreacția ☐ vie ☐ OD ☐ OS; ☐ diminuată ☐ OD ☐ OS; ☐ abolită ☐ OD ☐ OS
Nervul trigemen (V)	sensibilitatea pe față ☐ pastrată ☐ hiperestezie ☐ hipoestezie ☐ anestezie ☐ ram. I ☐ ram. II ☐ ram. III, ☐ pe D ☐ pe S
	reflexul cornean ☐ viu ☐ diminuat ☐ absent, ☐ pe D ☐ pe S
Nervul facial (VII)	reflexul conjunctival ☐ viu ☐ diminuat ☐ abolit ☐ pe D ☐ pe S
	pareză ☐ nu este; ☐ tip central ☐ tip periferic ☐ pe D ☐ pe S
Nervul acusticovestibular (VIII)	acuitatea auditivă ☐ pastrată ☐ hipoacuzie ☐ hiperacuzie ☐ pe D ☐ pe S
	nistagm ☐ absent ☐ orizontal ☐ vertical ☐ rotatoriu la privire ☐ spre D ☐ spre S
	Vertij ☐ absent ☐ central ☐ periferic
N. glosfaringian (IX)	reflexul faringian ☐ păstrat ☐ diminuat ☐ absent ☐ pe D ☐ pe S
	devierea uvulei ☐ Nu ☐ Da ☐ spre D ☐ spre S
	degluțiția ☐ păstrată ☐ diminuată ☐ absentă
Nervul vag (X)	fonația ☐ pastrată ☐ disfonie ☐ afonie ☐ nasolalie
	reflexul velopalatin ☐ viu ☐ pe D ☐ pe S ☐ diminuat ☐ pe D ☐ pe S ☐ abolit ☐ pe D ☐ pe S
N. accesoriu (XI)	motilitatea capului și umerilor ☐ pastrată; ☐ pareză ☐ pe D ☐ pe S
N. hipoglos (XII)	poziția limbii la protruzie ☐ pe linia medie; ☐ deviere ☐ D ☐ S
	fasciculații ☐ DA ☐ NU; limbă geografică ☐ DA ☐ NU

Sensibilitatea	☐ pastrată ☐ hipoestezie ☐ anestezie ☐ parestezii ☐ pe D ☐ pe S		
	Tip periferic: ☐ mononeuritic, ☐ polineuritic, ☐ plexitic, ☐ segmentar _____		
	☐ conductor, nivelul _____		
	☐ central		
Motilitatea	Volumul mișcărilor în membre		
	☐ deplin ☐ pareză (☐ usoară, ☐ moderată, ☐ profundă) ☐ plegie		
	☐ bipareză ☐ parapareză ☐ paraplegie ☐ tetrapareză ☐ tetraplegie		
	☐ tip central ☐ tip periferic		
	☐ pe D ☐ pe S		
	tonusul muscular ☐ păstrat ☐ hipotonic ☐ hipertonic proba Barre ☐ negativă ☐ pozitivă ☐ pe D ☐ pe S forța musculară membr. superior D puncte membr. superior S puncte membr. inferior D puncte membr. inferior S puncte		
Reflexele:	ROT D S ☐ vii ☐ inviorate ☐ diminuate ☐ abolite ☐ pe D ☐ pe S		
	reflexele patologice negative ☐	☐ Babinski	☐ dreapta ☐ stanga
		☐ Gordon	☐ dreapta ☐ stanga
		☐ Oppenheim	☐ dreapta ☐ stanga
		☐ Schaffer	☐ dreapta ☐ stanga
reflexele automatismului oral	☐ negative ☐ de trompa ☐ Marinescu-Radovici ☐ naso-labial		
Probele de coordonare	proba indice-nas: ☐ corect ☐ incorect ☐ pe D ☐ pe S		
	proba calcai-genunchi: ☐ corect ☐ incorect ☐ pe D ☐ pe S		
	proba Romberg ☐ stabil ☐ instabil		
	cu deviere spre ☐ D ☐ S, ☐ anterior ☐ posterior		
Tremor	☐ NU ☐ DA ☐ postural ☐ de intentie ☐ de repaus ☐ functional		
Dismetrie	☐ NU ☐ pe D ☐ pe S; ☐ DA ☐ pe D ☐ pe S		
Semnele meningiene	☐ negative ☐ semn. Kerning ☐ pe D ☐ pe S ☐ rigiditatea occipitală ☐ semn Brudzinski ☐ superior ☐ mediu ☐ inferior		
	Concluzie: Medic examiner: _____		

CHESTIONAR CALITATEA VIEȚII ÎN EPILEPSIE (QOLIE-31, v. 1)

1. În general, cum ați evalua calitatea vieții dvs? (Încercuiți un număr pe scara de mai jos)



Aceste întrebări sunt despre cum vă **SIMȚIȚI** și cum au fost lucrurile pentru dvs în **ultimele 4 săptămâni**. Pentru fiecare întrebare, vă rugăm să indicați răspunsul care se apropie cel mai mult de felul în care v-ați simțit.

Cât de mult timp în **ultimele 4 săptămâni**...

(Încercuiți câte un număr pe fiecare rând)

		Tot timpul	De cele mai multe ori	O parte bună din timp	O parte din timp	Un pic din timp	Niciodată
2.	V-ați simțit plin de entuziasm?	1	2	3	4	5	6
3.	Ați fost o persoană foarte nervoasă/ stresată?	1	2	3	4	5	6
4.	V-ați simțit atât de rău (emoțional) încât nimic nu vă poate înveseli?	1	2	3	4	5	6
5.	V-ați simțit calm și liniștit?	1	2	3	4	5	6
6.	Ați avut multă energie?	1	2	3	4	5	6
7.	V-ați simțit dezamăgit și singuratic?	1	2	3	4	5	6
8.	V-ați simțit obosit?	1	2	3	4	5	6
9.	Ai fost o persoană veselă?	1	2	3	4	5	6

10.	V-ați simțit obosit?	1	2	3	4	5	6
11.	V-ați făcut griji despre o nouă criză?	1	2	3	4	5	6
12.	Ați avut dificultăți în a gândi și a rezolva probleme (cum ar fi să faceți planuri, să luați decizii, să învățați lucruri noi)?	1	2	3	4	5	6
13.	Starea dvs de sănătate v-a limitat activitățile sociale (cum ar fi vizitele cu prietenii sau rudele apropiate)?	1	2	3	4	5	6

14. Cum a fost **CALITATEA VIEȚII DVS.** în ultimele 4 săptămâni (adică cum au mers lucrurile la dvs)?



Foarte bine: cu greu poate fi mai bine	1
Destul de bine	2
Părți bune și rele aproximativ egale	3
Destul de rău	4
Foarte rău: cu greu poate fi mai rău	5

Următoarea întrebare este despre **MEMORIE**:

(Încercuiești un număr)

	Da, foarte mult	Da, oarecum	Doar puțin	Nu, deloc
15. În ultimele 4 săptămâni, ați avut probleme cu memoria?	1	2	3	4

Încercuiește un număr pentru **cât de des** în **ultimele 4 săptămâni** ai avut probleme cu *reamintirea* sau **cât de des** această problemă de memorie a interferat cu munca sau viața normală.

	Tot timpul	De cele mai multe ori	O parte bună din timp	O parte din timp	Un pic din timp	Niciodată
16. Probleme în amintirea lucrurilor îți spun oamenii	1	2	3	4	5	6

Următoarele întrebări sunt despre problemele de **CONCENTRARE** pe care le puteai avea. Încercuiești un număr pentru **cât de des** în **ultimele 4 săptămâni** ați avut probleme de concentrare sau **cât de des** aceste probleme au interferat cu munca sau viața normală.

	Tot timpul	De cele mai multe ori	O parte bună din timp	O parte din timp	Un pic din timp	Niciodată
17. Probleme de concentrare pentru citit	1	2	3	4	5	6
18. Dificultăți de concentrare pentru a face un singur lucru la un moment dat	1	2	3	4	5	6

Următoarele întrebări sunt despre problemele pe care le puteai avea cu anumite **ACTIVITĂȚI**. Încercuiești un număr pentru **cât de mult** în **ultimele 4 săptămâni** epilepsia sau medicamentele antiepileptice au cauzat probleme cu...

	Foarte mult	Mult	Oarecum	Doar puțin	Deloc
19. Timpul liber (cum ar fi hobby-uri, ieșiri)	1	2	3	4	5
20. Conducerea automobilului	1	2	3	4	5

Următoarele întrebări se referă la felul în care vă **SIMȚIȚI** în legătură cu **crizele epileptice**.

		Foarte	Oarecum	Nu tare	Deloc
21.	Cât de frică va este de a avea o criză în luna următoare?	1	2	3	4

		Foarte	Oarecum	Nu tare	Deloc
22.	Va faceți griji că ați putea să vă răniți în timpul unei crize?	1	2	3	4

		Foarte îngrijorat	Oarecum îngrijorat	Nu tare îngrijorat	Deloc îngrijorat
23.	Cât de îngrijorat sunteți în legătură cu jena sau alte probleme sociale rezultate în urma unei crize în luna următoare?	1	2	3	4
24.	Cât de îngrijorat sunteți că medicamentele pe care le utilizați vă vor fi dăunătoare dacă sunt luate pentru o perioadă lungă de timp?	1	2	3	4

Pentru fiecare dintre aceste **PROBLEME**, încercuiește câte un număr pentru **cât de mult te deranjează** pe o scară de la 1 la 5, unde 1 = Deloc deranjant și 5 = Extrem de deranjant.

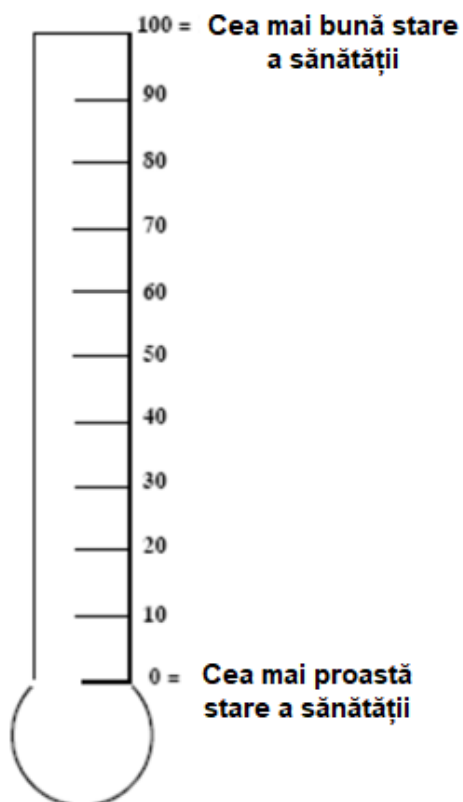
		Deloc deranjant			Extrem de deranjant	
25.	Crizele epileptice (convulsii)	1	2	3	4	5
26.	Dificultăți de memorie	1	2	3	4	5
27.	Limitări de muncă	1	2	3	4	5
28.	Limitări sociale	1	2	3	4	5
29.	Efectele fizice ale medicamentelor antiepileptice	1	2	3	4	5
30.	Efectele psihice ale medicamentelor antiepileptice	1	2	3	4	5

31. Cât de bună sau rea credeți că este sănătatea dvs?

Pe scala termometrului de mai jos, cea mai bună stare de sănătate imaginabilă este 100, iar cea mai proastă stare imaginabilă este 0.

Vă rugăm să indicați cum vă simțiți despre sănătatea dvs. încercuind un număr de pe scară.

Vă rugăm să luați în considerare epilepsia ca parte a sănătății dumneavoastră atunci când răspundeți la această întrebare.



Examinator: _____

CHESTIONAR DE SEVERITATE A CRIZELOR (SSQ, v. 3)

ÎNAINTE DE CRIZE cel mai frecvent tip

1. Ați avut un avertisment (aura) ÎNAINTE de acest tip de criză (miros, presimțire, senzație etc.) în ultimele 4 săptămâni?

☐ Da ☐ Nu [Dacă nu, treceți la întrebarea 2]

1A. Dacă „da”, avertizarea (aura) a fost utilă; de exemplu, v-a permis să vă pregătiți pentru criză?

1	2	3	4	5	6	7
foarte util			oarecum util			niciun ajutor

ÎN TIMPUL CRIZELOR cel mai frecvent tip

2. Ați avut mișcări sau acțiuni ÎN TIMPUL acestui tip de crize în ultimele 4 săptămâni (cum ar fi mișcări automate, acțiuni incontrolabile, cădere, răni, mușcătură de limbă, micțiuni involuntare etc.)?

☐ Da ☐ Nu [Dacă nu, treceți la întrebarea 3]

2A. Dacă da, cât de SEVERE (INTENSE) au fost mișcărilor sau acțiunile în general?

1	2	3	4	5	6	7
foarte ușor			moderat			foarte sever

2B. Cât de DERANJANTE (intervin în viața dvs) au fost mișcărilor sau acțiunile în general?

1	2	3	4	5	6	7
deloc deranjant			moderat			foarte deranjant

3. În ultimele 4 săptămâni ați avut NUMAI conștiența alterată (leșin) sau senzații (fără mișcări sau acțiuni) cu acest tip de convulsii ?

☐ Da ☐ Nu [Dacă nu, treceți la întrebarea 4]

3A. Dacă da, cât de DERANJANTE (intervin în viața ta) au fost aceste perioade de conștiență alterată?

1	2	3	4	5	6	7
deloc deranjant			moderat			foarte deranjant

DUPĂ CRIZE cel mai frecvent tip

4. A durat ceva timp pentru a vă recupera (revenirea la normal) DUPĂ acest tip de criză în ultimele 4 săptămâni

☐ Da ☐ Nu, mi-am revenit imediat după crize. [Dacă nu, treceți la întrebarea 8]

1. Ați avut efecte cognitive (confuzie, pierderea memoriei sau a vorbirii, mers sau vorbit fără scop etc.) DUPĂ crize?

☐ Da ☐ Nu [Dacă nu, treceți la întrebarea 6]

5A. Dacă da, cât de DES ați avut efecte cognitive DUPĂ crize?

1	2	3	4	5	6	7
niciodată			uneori			mereu

5B. Cât de SEVERE (INTENSE) au fost efectele cognitive DUPĂ crize?

1	2	3	4	5	6	7
foarte ușor			moderat			foarte sever

5C. Cât de DERANJANTE au fost efectele cognitive DUPĂ crize?

1	2	3	4	5	6	7
deloc deranjant			moderat			foarte deranjant

2. Ați avut efecte emoționale (depresie, anxietate, furie etc.) DUPĂ crize?

☐ Da ☐ Nu [Dacă nu, treceți la întrebarea 7]

6A. Dacă da, cât de DES ați avut efecte emoționale DUPĂ crize?

1	2	3	4	5	6	7
niciodată			uneori			mereu

6B. Cât de SEVERE (INTENSE) au fost efectele emoționale DUPĂ crize?

1	2	3	4	5	6	7
foarte ușor			moderat			foarte sever

6C. Cât de DERANJANTE au fost efectele emoționale DUPĂ crize?

1	2	3	4	5	6	7
deloc deranjant			moderat			foarte deranjant

3. Ați avut Efecte Fizice (somnor, obosit, slăbit, dureri musculare, cefalee) DUPĂ crize?

☐ Da ☐ Nu [Dacă nu, treceți la întrebarea 8]

7A. Dacă da, cât de DES ați avut efecte fizice DUPĂ crize?

1	2	3	4	5	6	7
niciodată			uneori			mereu

7B. Cât de SEVERE (INTENSE) au fost efectele fizice DUPĂ crize?

1	2	3	4	5	6	7
foarte ușor			moderat			foarte sever

7C. Cât de DERANJANTE au fost efectele fizice DUPĂ crize?

1	2	3	4	5	6	7
deloc			moderat			foarte

EVALUARE GENERALĂ

Includeți aprecierea dvs. despre toate tipurile de crize pe care le-ați avut recent.

Includeți aprecierea dvs. despre toate tipurile de crize pe care le-ați avut recent.

1. Cât de SEVERE (INTENSE) au fost crizele dvs în general în ultimele 4 săptămâni?

1	2	3	4	5	6	7
foarte ușor			moderat			foarte sever

2. Cât de DERANJANTE (interferează cu viața dvs) au fost în general crizele dvs în ultimele 4 săptămâni?

	1	2	3	4	5	6	7
	deloc						foarte
	deranjant			moderat			deranjant

3. Ce este cel mai deranjant la crizele tale în general (marcați doar una):

- ☐ Avertisment (aura) înainte de criză
- ☐ Mișcările involuntare în timpul accesului (crizei epileptice)
- ☐ Recuperare după criză

Răspundeți la întrebarea 11 numai după o schimbare în tratamentul crizelor:

4. Cum s-a schimbat severitatea sau deranjarea crizelor dvs de la schimbarea tratamentului?

(încercuiți un număr)

-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
Mult mai rău							Fără schimbări	Mult mai bine						

Examinator: _____

Recunoașterea rezultatelor cercetării

REPUBLICA MOLDOVA
Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

ADEVERINȚĂ
privind înscriserea obiectelor
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ Nr. 7359
DIN 28.11.2022

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscriserea obiectului de pe verso
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

Director general

CHIȘINĂU

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înscriere: 7359

Data înscrierii: 08.11.2022

Numărul cererii: 2143

Denumirea obiectului: „STIMULARE MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ
REPETITIVĂ MULTIFOCALĂ ÎN TRATAMENTUL
PACIENȚILOR CU MIGRENĂ”

Autori:

Groppa Stanislav IDNP: 0962102893536

Leahu Pavel IDNP: 2005042165780

Titularii drepturilor patrimoniale:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae

Testemițanu" din Republica Moldova IDNO: 1007600000794

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

IDNO: 1003600152606

L.S.

AGENȚIA DE STAT
PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
A REPUBLICII MOLDOVA
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Sefă Direcție Drept de Autor



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5951

Pentru inovația cu titlul

**MODEL DE MONITORIZARE A
PARAMETRILOR INDIVIDUALI CEFALALGICI
LA PACIENȚII CU MIGRENĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**LEAHU Pavel, MATEI Alexandru,
GROPPA Stanislav**



02 iulie 2022 15 Septembrie 2022

[Signature]
(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5934

Pentru inovația cu titlul

**IMPLEMENTAREA rTMS (STIMULARE
MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ REPETITIVĂ)
MULTIFOCALĂ ÎN TRATAMENTUL
PACIENȚILOR CU MIGRENĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

GROPPA Stanislav, LEAHU Pavel



02 iulie 2022 02 August 2022

[Signature]
(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5949

Pentru inovația cu titlul

**PROTOCOL DE SCREENING ȘI
EXAMINARE A PACIENTULUI CU
MIGRENĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**LEAHU Pavel, MATEI Alexandru,
GROPPA Stanislav**



13 Septembrie 2022

[Signature]
(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6247

Pentru inovația cu titlul

**AGENDA DE MONITORIZARE A
CARACTERISTICILOR CRIZELOR
EPILEPTICE LA PERSOANE CU EPILEPSIE**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

LEAHU Pavel, GROPPA Stanislav



Data eliberării: 22 Aprilie 2024

[Signature]
(Semnătura autorizată)



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)

MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 11

data 02.08.2022

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

IMPLEMENTAREA rTMS (STIMULARE MAGNETICĂ
TRANSCRANIANĂ REPETITIVĂ) MULTIFOCALĂ ÎN
TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU MIGRENĂ

(denumirea)

GROPPA Stanislav, LEAHU Pavel

(coautori)



Director


dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)

MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 14

data 13.09.2022

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

PROTOCOL DE SCREENING ȘI EXAMINARE A PACIENTULUI CU MIGRENĂ

(denumirea)

LEAHU Pavel, MATEI Alexandru, GROPPA Stanislav
(coautori)



Director

dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)

MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 15

data 15.09.2022

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

MODEL DE MONITORIZARE A PARAMETRILOR INDIVIDUALI CEFALALGICI LA PACIENȚII CU MIGRENĂ

(denumirea)

LEAHU Pavel, MATEI Alexandru, GROPPA Stanislav
(coautori)



Director

dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 06

data 22 aprilie 2024

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP CNSPMU în conformitate
cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**AGENDA DE MONITORIZARE A CARACTERISTICILOR
CRIZELOR EPILEPTICE LA PERSOANE CU EPILEPSIE**
(denumirea)

LEAHU Pavel, GROPPA Stanislav
(coautori)



Vice director medical

[Signature] D. MANEA

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 07

data 22 aprilie 2024

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP CNSPMU în conformitate
cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

PROTOCOL DE EXAMINARE A PACIENTULUI CU EPILEPSIE
(denumirea)

LEAHU Pavel, GROPPA Stanislav
(coautori)



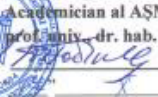
Vice director medical

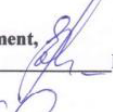
[Signature] D. MANEA

mun. Chișinău

	IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 9 / 9
	 “APROB” Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med. <i>Stanislav GROPPA</i> 2022 ACTUL nr. 57 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic) Denumirea ofertei pentru implementare: ”IMPLEMENTAREA rTMS (STIMULARE MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ REPETITIVĂ) MULTIFOCALĂ ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU MIGRENĂ,, Autori: GROPPA Stanislav academician, dr.hab. șt.med., prof.univ., șef catedră; LEAHU Pavel cercet. științific, doctorand Numărul inovației Nr. 5934 din 02 august 2022. Unde și când a fost implementată: Anul implementării 2017-2022, Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală IP USMF ” Nicolae Testemițanu” în cadrul IMSP IMU; Departamentul Neurologie, Epileptologie și Boli Interne IMSP IMU. Rezultatul implementării: Ca rezultat al implementării metodei este posibilă determinarea parametrilor individuali ai excitabilității corticale la pacienți cu migrenă; se observă scăderea numărului și severității acceselor de migrenă; a fost observată scăderea cantității medicației anti-migrenoase utilizate; la pacienți individuali a crescut rata de eficacitate a tratamentului medicamentos acut (prezentând anterior rTMS un raspuns sub-terapeutic); a fost observată scăderea impactului psiho-funcțional al acceselor de migrenă asupra calității vieții pacienților. Metoda este adresată medicilor neurofiziologi, neurologi și este utilizată în practică în IMSP IMU. Eficacitatea implementării: Stimularea magnetică transcraniană repetitivă este folosită în tratamentul acut și de prevenție al acceselor de migrenă la pacienții eligibili oferind beneficii terapeutice de lungă durată, creșterea gradului de complianță terapeutică precum și ușurința utilizării repetate la intervale de timp individualizate reieșind din caracterul non-invaziv al metodei și rata minimă de reacții adverse. Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med. <i>Mihail CIOCANU</i> Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med. <i>Elena RAEVSCHI</i> 9	

	IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 13 / 13
	 “APROB” Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med. <i>Stanislav GROPPA</i> 2022 ACTUL nr. 72 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic) Denumirea ofertei pentru implementare: ”PROTOCOL DE SCREENING ȘI EXAMINARE A PACIENTULUI CU MIGRENĂ,, Autori: LEAHU Pavel cercet. științific, doctorand; MATEI Alexandru medic neurolog; GROPPA Stanislav academician, dr.hab. șt.med., prof.univ., șef catedră. Numărul inovației Nr. 5949 din 13 septembrie 2022. Unde și când a fost implementată: Anul implementării 2017-2022, Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală IP USMF ” Nicolae Testemițanu” în cadrul IMSP IMU; Departamentul Neurologie, Epileptologie și Boli Interne IMSP IMU. Rezultatul implementării: A fost posibilă depistarea precoce a pacienților ce suferă de migrenă din secția Neurologie și Epileptologie din cadrul IMSP IMU fapt ce a permis ajustarea managementului terapeutic și a minimalizat impactul cefaleei asupra altor comorbidități în acești pacienți. Totodată, selectarea tratamentului medicamentos corespunzător a permis optimizarea cheltuielilor asistenței medicale în același timp contribuind în final la un rezultat terapeutic scontat. Metoda este adresată medicilor generaliști, neurologi, poate fi aplicată de asemenea de către personalul medical secundar (după instruire) și este utilizată în practică în IMSP IMU. Eficacitatea implementării: Depistarea precoce și examinarea detaliată a pacienților cu migrenă a contribuit la selectarea corespunzătoare a căilor de management cu cel mai bun răspuns terapeutic, la micșorarea abuzului medicamentos, creșterea complianței la tratament, prevenirea interacțiunilor medicamentoase și reacțiilor adverse la pacienții ce suferă de migrenă. Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med. <i>Mihail CIOCANU</i> Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med. <i>Elena RAEVSCHI</i> 13	

	IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 8 / 8
“APROB” Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al ASM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA 2022 ACTUL nr. 74		
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)		
Denumirea ofertei pentru implementare: „MODEL DE MONITORIZARE A PARAMETRILOR INDIVIDUALI CEFALALGICI LA PACIENȚII CU MIGRENĂ.” Autori: LEAHU Pavel cercet. științific, doctorand; MATEI Alexandru medic neurolog; GROPPA Stanislav academician, dr.hab. șt.med., prof.univ., șef catedră. Numărul inovației Nr. 5951 din 15 septembrie 2022. Unde și când a fost implementată: Anul implementării 2017-2022, Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală IP USMF „Nicolae Testemițanu” în cadrul IMSP IMU; Departamentul Neurologie, Epileptologie și Boli Interne IMSP IMU. Rezultatul implementării: Aplicarea agendei de cefalee la pacienții potențial eligibili (127 subiecți) a permis determinarea în timp a parametrilor individuali a crizelor de cefalee pentru fiecare subiect în parte precum și excluderea pacienților ce nu au satisfăcut criteriile de includere (62 subiecți) în etapa experimentală a studiului. În același timp implementarea modelului dat de monitorizare, a permis depistarea pacienților cu forme cronice de cefalee și ajustarea corespunzătoare a managementului medical care în final a dus la creșterea răspunsului terapeutic și a calității vieții acestor pacienți. Metoda este adresată medicilor generaliști, neurologi, poate fi aplicată de asemenea de către personalul medical secundar (după instruire) și este utilizată în practică în IMSP IMU. Eficacitatea implementării: Utilizarea modelului de monitorizare în timp a parametrilor individuali cefalalgici prin aplicarea agendei de cefalee oferă beneficii directe atât în procesul de diagnostic și tratament prin obținerea unei caracteristici detaliate și individuale a atacurilor de cefalee cât și în direcțiile de cercetare – crește rata de veridicitate, oferă informații suplimentare individualizate și scade probabilitatea rezultatelor eronate.		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i> Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med.  Mihail CIOCANU Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Elena RAEVSCHI 8		

	USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 7 / 2
APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al ASM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA 2024 ACTUL nr. 88		
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)		
Denumirea ofertei pentru implementare: „AGENDA DE MONITORIZARE A CARACTERISTICILOR CRIZELOR EPILEPTICE LA PERSOANE CU EPILEPSIE” Autori: LEAHU Pavel cercet. științific, asist. univ; GROPPA Stanislav academician ASM, dr.hab. șt.med., prof.univ., șef catedră. Numărul inovației: Nr. 6247 din 22 aprilie 2024 Unde și când a fost implementată: IP USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra neurologie nr.2, Departament Neurologie, STROKE și Epileptologie a IMSP IMU, perioada 2018-2024. Eficacitatea implementării: Utilizarea modelului de monitorizare în timp a parametrilor individuali ai epilepsiei prin aplicarea agendei crizelor epileptice oferă beneficii directe atât în procesul de diagnostic și tratament prin obținerea unei caracteristici detaliate și individuale a evenimentelor ictale cât și în direcțiile de cercetare – crește rata de veridicitate, oferă informații suplimentare individualizate și scade probabilitatea rezultatelor eronate. Rezultatele: Aplicarea agendei crizelor epileptice la pacienții cu epilepsie generalizată înrolați a permis elucidarea parametrilor individuali atât până la inițierea cTBS cât și după, ceea ce a permis evaluarea în dinamică a răspunsului la intervenția terapeutică aplicată. Metoda este adresată medicilor neurofiziologi, neurologi, epileptologi și este utilizată în practică în USMF „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul de Medicină Urgentă.		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i> Departament Cercetare, Șef Departament, conf. univ., dr. hab. șt. med.  Elena RAEVSCHI IMSP IMU Vice Director medical  Diana MANEA 7		



USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 10 / 2

APROB
Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.
Stanislav GROPPA
2024

ACTUL nr. 89

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „PROTOCOL DE EXAMINARE A PACIENTULUI CU EPILEPSIE”
2. **Autori:** LEAHU Pavel cercet. științific, asist. univ.; GROPPA Stanislav academician AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6248 din 22 aprilie 2024
4. **Unde și când a fost implementată:** IP USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra neurologie nr.2, Departament Neurologie, STROKE și Epileptologie a IMSP IMU, perioada 2018-2024.
5. **Eficacitatea implementării:** Utilizarea protocolului de examinare a pacientului cu epilepsie oferă beneficii directe atât în procesul de diagnostic, tratament cât și în direcțiile de cercetare reprezentând o metodă veridică, eficientă și rapidă de elucidare a parametrilor individuali clinico-morfologici a subiecților în studii.
6. **Rezultatele:** Implementarea protocolului de examinare a pacienților cu epilepsie a permis elucidarea parametrilor individuali precum și diferențierea subtipurilor de epilepsie generalizată, ceea ce a contribuit în mod direct la selecția pacienților eligibili pentru înrolare în etapa experimentală a studiului – stimularea magnetică transcraniană cu frecvență theta burst (TBS), precum și la evaluarea în dinamică a răspunsului la intervenția terapeutică aplicată. Metoda este adresată medicilor neurofiziologi, neurologi, epileptologi și este utilizată în practică în USMF „Nicolae Testemițanu” și în IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Prezența inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departament Cercetare, Șef Departament,
conf. univ., dr. hab. șt. med. . Elena RAEVSCHI

IMSP IMU
Vice Director medical

Diana MANEA

Dr. Alex. A.

10



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab. șt. med., prof. univ.,
M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „PROTOCOL DE SCREENING ȘI EXAMINARE A PACIENTULUI CU MIGRENĂ.”
2. **De cine a fost propusă:** LEAHU Pavel cercet. științific, doctorand; MATEI Alexandru medic neurolog; GROPPA Stanislav academician, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. **Unde a fost implementată** departamentului Neurologie, Epileptologie și Boli interne a IMSP IMU.
4. **Anul implementării:** 2020-2022 aa.
5. **Rezultatele folosirii metodei:** Ca rezultat al implementării protocolului de screening al tulburărilor cefalalgice și fișei de examinare a pacientului cu migrenă a fost posibilă depistarea precoce a pacienților ce suferă de migrenă din secția Neurologie și Epileptologie din cadrul IMSP IMU fapt ce a permis ajustarea managementului terapeutic și a minimalizat impactul cefaleei asupra altor comorbidități în acești pacienți. Totodată, selectarea tratamentului medicamentos corespunzător a permis optimizarea cheltuielilor asistenței medicale în același timp contribuind în final la un rezultat terapeutic scontat.
6. **Eficacitatea implementării:** Depistarea precoce și examinarea detaliată a pacienților cu migrenă a contribuit la selectarea corespunzătoare a căilor de management cu cel mai bun răspuns terapeutic, la micșorarea abuzului medicamentos, creșterea complianței la tratament, prevenirea interacțiunilor medicamentoase și reacțiilor adverse la pacienții ce suferă de migrenă.

Persoana responsabilă de implementare,

Șef departamentului Neurologie,
Epileptologie și Boli interne IMSP IMU
dr. șt. med., conf. univ. Alexandru GASNAȘ

12



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab. șt. med., prof. univ.,

M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „IMPLEMENTAREA rTMS (STIMULARE MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ REPETITIVĂ) MULTIFOCALĂ ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU MIGRENĂ”

De cine a fost propusă: GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. Med, LEAHU Pavel, medic, cercet. șt., doctorand.

Unde a fost implementată departamentului Neurologie, Epileptologie și Boli interne a IMSP IMU.

2. Anul implementării: 2020-2022 aa.

3. Rezultatele folosirii metodei: Ca rezultat al implementării metodei inovative este posibilă determinarea parametrilor individuali ai excitabilității corticale la pacienți cu migrenă; se observă scăderea numărului și severității acceselor de migrenă; a fost observată scăderea cantității medicației anti-migrenoase utilizate; la pacienți individuali a crescut rata de eficacitate a tratamentului medicamentos acut (prezentând un răspuns subterapeutic anterior utilizării rTMS); a fost observată scăderea impactului psiho-funcțional al acceselor de migrenă asupra calității vieții pacienților.

4. Eficacitatea implementării: Stimularea magnetică transcraniană repetitivă este folosită în tratamentul acut și de prevenție al acceselor de migrenă la pacienții eligibili oferind beneficii terapeutice de lungă durată, creșterea gradului de complianță terapeutică precum și ușurința utilizării repetate la intervale de timp individualizate reieșind din caracterul non-invaziv al metodei și rata minimă de reacții adverse. Stimularea magnetică transcraniană repetitivă multifocală (rTMS multifocal) se prezintă ca un tratament preventiv eficient și bine tolerat la pacienții cu migrenă episodică.

Persoana responsabilă de implementare,

Șef departamentului Neurologie,
Epileptologie și Boli interne IMSP IMU
dr.șt. med., conf. univ.

Alexandru GASNAȘ



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab. șt. med., prof. univ.,

M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „MODEL DE MONITORIZARE A PARAMETRILOR INDIVIDUALI CEFALALGICI LA PACIENȚII CU MIGRENĂ”

2. De cine a fost propusă: LEAHU Pavel cercet. științific, doctorand; MATEI Alexandru medic neurolog; GROPPA Stanislav academician, dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. Unde a fost implementată departamentului Neurologie, Epileptologie și Boli interne a IMSP IMU.

4. Anul implementării: 2020-2022 aa.

5. Rezultatele folosirii metodei: Aplicarea modelului dat de monitorizare, a permis depistarea pacienților cu forme cronice de cefalee și ajustarea corespunzătoare a managementului medical care în final a dus la creșterea răspunsului terapeutic și a calității vieții acestor pacienți. Metoda este adresată medicilor generaliști, neurologi, poate fi aplicată de asemenea de către personalul medical secundar (după instruire) și este utilizată în practică în IMSP IMU.

6. Eficacitatea implementării: Utilizarea modelului de monitorizare în timp a parametrilor individuali cefalalgici prin aplicarea agendei de cefalee oferă beneficii directe atât în procesul de diagnostic și tratament prin obținerea unei caracteristici detaliate și individuale a atacurilor de cefalee cât și în direcțiile de cercetare – crește rata de veridicitate, oferă informații suplimentare individualizate și scade probabilitatea rezultatelor eronate.

Persoana responsabilă de implementare,

Șef departamentului Neurologie,
Epileptologie și Boli interne IMSP IMU
dr.șt. med., conf. univ.

Alexandru GASNAȘ



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Vice Director medical IMSP IMU
Diana MANEA

ACT DE IMPLEMENTARE nr. 06

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „AGENDA DE MONITORIZARE A CARACTERISTICILOR CRIZELOR EPILEPTICE LA PERSOANE CU EPILEPSIE”.
2. **Autori:** LEAHU Pavel cercet. științific, asist. univ; GROPPA Stanislav academician AȘM, dr.hab. șt.med., prof.univ., șef catedră.
3. **Unde și când a fost implementată:** Departament Neurologie, STROKE și Epileptologie a IMSP IMU, perioada 2018-2024.
4. **Eficacitatea implementării:** Utilizarea modelului de monitorizare în timp a parametrilor individuali ai epilepsiei prin aplicarea agendei crizelor epileptice oferă beneficii directe atât în procesul de diagnostic și tratament prin obținerea unei caracteristici detaliate și individuale a evenimentelor ictale cât și în direcțiile de cercetare – crește rata de veridicitate, oferă informații suplimentare individualizate și scade probabilitatea rezultatelor eronate.
5. **Rezultatele:** Aplicarea agendei crizelor epileptice la pacienții cu epilepsie generalizată înrolați a permis elucidarea parametrilor individuali atât până la inițierea cTBS cât și după, ceea ce a permis evaluarea în dinamică a răspunsului la intervenția terapeutică aplicată. Metoda este adresată medicilor neurofiziologi, neurologi, epileptologi și este utilizată în practică în IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere nr.06 din 22.04.2024.

Persoana responsabilă de implementare,
Șef Departamentul clinic Neurologie,
STROKE și Epileptologie

Eremai ZOTA



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Vice Director medical IMSP IMU
Diana MANEA

ACT DE IMPLEMENTARE nr.07

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „PROTOCOL DE EXAMINARE A PACIENTULUI CU EPILEPSIE”.
2. **Autori:** LEAHU Pavel cercet. științific, asist. univ; GROPPA Stanislav academician AȘM, dr.hab. șt.med., prof.univ., șef catedră.
3. **Unde și când a fost implementată:** Departament Neurologic, STROKE și Epileptologie a IMSP IMU, perioada 2018-2024.
4. **Eficacitatea implementării:** Utilizarea protocolului de examinare a pacientului cu epilepsie oferă beneficii directe atât în procesul de diagnostic, tratament cât și în direcțiile de cercetare reprezentând o metodă veridică, eficientă și rapidă de elucidare a parametrilor individuali clinico-morfologici a subiecților în studii.
5. **Rezultatele:** Implementarea protocolului de examinare a pacienților cu epilepsie a permis elucidarea parametrilor individuali precum și diferențierea subtipurilor de epilepsie generalizată, ceea ce a contribuit în mod direct la selecția pacienților eligibili pentru înrolare în etapa experimentală a studiului – stimularea magnetică transcraniană cu frecvență theta burst (TBS), precum și la evaluarea în dinamică a răspunsului la intervenția terapeutică aplicată. Metoda este adresată medicilor neurofiziologi, neurologi, epileptologi și este utilizată în practică în USMF “Nicolae Testemițanu” și în IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere nr.07 din 22.04.2024

Persoana responsabilă de implementare,
Șef Departamentul clinic Neurologie,
STROKE și Epileptologie

Eremai ZOTA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

DIPLOMĂ DE ONOARE

Se decernează

Dlui Pavel Leahu

asistent universitar, student-doctorand,
Catedra de neurologie nr. 2

LAUREAT AL CONCURSULUI
„IMPACTUL ACTIVITĂȚII DE CERCETARE”



21

octombrie
2022

Rector

E. Ceban

Emil Ceban,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
președinte al Comitetului
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate
de cercetare

S. Groppa

Stanislav Groppa,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM,
președinte al Biroului Comitetului
științific al Conferinței



Universitatea "Apollonia" din Iași
Universitatea "Apollonia" din Iași este guvernată prin lege, disciplină și rigurozitatea bunelor proceduri
Str. Ponișorilor 13, Iași, 700311
Tel.: 0037318.339. Fax: 0037318.310
E-mail: secretariat@uaa-apolonia.ro
www.uaa-apolonia.ro

SERIA D NR. 000427

DISTINCȚIE DE EXCELENȚĂ

Se acordă d-lui Asist. univ. drd. Pavel Leahu în semn de prețuire pentru
activitatea susținută în slujba propășirii învățământului superior medical,
a culturii și științei românești.

CONGRESUL INTERNAȚIONAL „PREGĂTIM VIITORUL PROMOVÂND EXCELENȚA”

Ediția a XXXII-a

28 februarie - 2 martie 2022

Președinte,
Prof. univ. dr. V Burlui

Președinte Senat
Prof. univ. dr. C. STADOLEANU

Conf. univ. dr. G. G. G. G.



ДИПЛОМ

II степени

Международной научно-практической конференции
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
НЕВРОЛОГИИ, НЕЙРОХИРУРГИИ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ»

награждается

Мену Павел Анатольевич

Алматы
26.05.2023-27.05.2023



Е.С. Нургулаев
Профессор, Президент Ассоциации
неврологов РК





С.Т. Туруспекова
Заведующая кафедрой нервных болезней
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, главный
невролог МЗ РК



EUROINVENT

EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION

IASI - ROMÂNIA



under the patronage of



MINISTERUL CERCETĂRII,
INOVĂRII ȘI DIGITALIZĂRII

2023

DIPLOMA

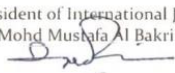
is awarded to:

SILVER MEDAL

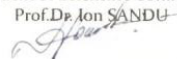
**Multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocol in the
treatment of migraine patients**

Stanislav Groppa, Pavel Leahu

President of International Jury
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH



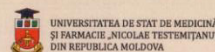
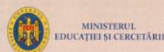
President of Scientific Committee
Prof.Dr. Ion SANDU



May 13, 2023



2nd edition of the International Exhibition of Innovation
and Technology Transfer **EXCELLENT IDEA – 2023**



DIPLOMA of GOLD MEDAL

Is awarded to: Increased migraine-free intervals with multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation.

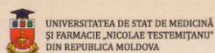
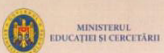
Autor/s: Pavel Leahu, Manuel Bange, Dumitru Ciolac, Stefanie Scheiter, Alexandru Matei, Gabriel Gonzalez-Escamilla, Venkata C. Chirumamilla, Stanislav, Groppa, Muthuraman Muthuraman, Sergiu Groppa

President of Jury
Profesor doctor ISTUDOR Nicolae

President of Organization Commite
Correspondent Member of ASM, Habilitation in economics,
Professor STRATAN Alexandru



Vernon | David



2nd edition of the International Exhibition of Innovation
and Technology Transfer **EXCELLENT IDEA – 2023**

DIPLOMA of GOLD MEDAL

Is awarded to: Innovation cycle for epilepsy and migraine patients through neuronal network paradigm.

Autor/s: Chiosa Vitalie, Vataman Anatolie, Ciolac Dumitru, Doțen Natalia, Leahu Pavel, Matei Alexandru, Groppa Stanislav

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

President of Jury
Profesor doctor ISTUDOR Nicolae

President of Organization Commite
Correspondent Member of ASM, Habilitation in economics,
Professor STRATAN Alexandru



Vernon | David



"CAROL DAVILA" UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY BUCHAREST

INIȚIERE EVOLUȚIE EXCELENȚĂ
din 1857

"Carol Davila" Award

presented to

Stanislav Groppa, Pavel Leahu

for Multifocal repetitive transcranial
magnetic stimulation (rTMS) protocol
in the treatment of migraine patients

in recognition of the outstanding contribution to

The 15th Edition of EUROINVENT
European Exhibition of Creativity and Innovation
May 11-13, 2023 at Palace of Culture Iași, Romania

Rector,
Prof. Dr. Viorel Jinga

AGEPI AGENTIA DE STAT
PENTRU PROPRIETATEA
INTELLECTUALA
A REPUBLICII MOLDOVA

Expoziția Internațională Specializată

"INFOINVENT"

Ediția a XVIII-a II

DIPLOMĂ

TROFEUL

„CEL MAI BUN PROIECT DE CERCETARE”

se acordă

autorilor: Pavel Leahu, Stanislav Groppa
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

pentru proiectul

Stimularea magnetică transcraniană repetitivă multifocală
în tratamentul pacienților cu migrenă

Eugeniu RUSU,
Președintele
Comitetului organizatoric

Svetlana COJOCARU,
Președintele Juriului

22-24 noiembrie 2023,
Chișinău, Republica Moldova

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Leahu Pavel

Semnătura



Data 29.05.2025

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Leahu Pavel

Signature



Date 29.05.2025

Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Leahu Pavel

Signature



Date 29.05.2025

CURRICULUM VITAE



europass



Pavel Leahu

Data nașterii: 25/12/1989 | **Cetățenie:** moldoveană | **Gen:** Masculin | **Număr de telefon:**

(+373) 69071451 (Număr de telefon mobil) | **E-mail:** leahu.pavel@yahoo.com | **E-mail:**

pavel.leahu@usmf.md |

Adresă: str. Toma Ciorba, 1, Institutul de Medicină Urgentă, Departament Neurologie, MD2004, Chișinău, Moldova (Muncă)

● EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” – CHIȘINĂU, MOLDOVA
ASISTENT UNIVERSITAR – 01/09/2020 – ÎN CURS

Catedra Neurologie nr. 2

SOCIETATEA NEUROLOGILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA – CHIȘINĂU, MOLDOVA
SECRETAR – 10/2023 – ÎN CURS

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” – CHIȘINĂU, MOLDOVA
Adresă bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD2004, Chișinău, Moldova | **Site de internet** www.usmf.md

CERCETĂTOR ȘTIINȚIFIC – 2021 – ÎN CURS

Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală

SWISS COOPERATION OFFICE (SDC)
CONSULTANT – 17/05/2024 – 05/06/2024

Proiect: "Strengthening the management of emergency care for acute stroke patients in Moldova"

SWISS COOPERATION OFFICE (SDC)
CONSULTANT/ EXPERT – 05/07/2023 – 31/10/2023

Moldovan-Swiss project: "Healthy life: reducing the burden of noncommunicable diseases" and "National campaign on stroke prevention"

INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ – CHIȘINĂU, MOLDOVA
Adresă str. Toma Ciorba, 1, MD2004, Chișinău, Moldova | **Site de internet** www.urgenta.md

MEDIC NEUROLOG – 2017 – 31/12/2023

CHIȘINĂU, MOLDOVA

INVESTIGATOR CLINIC – 2019 – 2021

Studiu clinic: PILOT, OPEN LABEL, BALANCED, RANDOMIZED, ONE PERIOD, PARALLEL DESIGN, SINGLE DOSE, COMPARATIVE BIOAVAILABILITY STUDY OF Paliperidone Palmitate extended release injectable suspension for intramuscular use 273 mg (175 mg Paliperidone) (TEST formulation) VERSUS EQUAL DOSE OF TREVICTA® 175 mg prolonged release suspension for injection (REFERENCE formulation) ADMINISTERED IN SINGLE FRACTIONED DOSE (1/2 of syringe content) TO HEALTHY ADULT MALE AND FEMALE VOLUNTEERS

CHIȘINĂU, MOLDOVA

INVESTIGATOR CLINIC – 2019 – 2021

Studiu clinic: PILOT, OPEN LABEL, BALANCED, RANDOMIZED, ONE PERIOD, THREE-TREATMENT, PARALLEL DESIGN, SINGLE DOSE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY STUDY OF TWO DISTINCT Aripiprazole LAI powder and solvent for prolonged-release suspension for intramuscular injection 400mg FORMULATIONS (TEST 1 and TEST 2) VERSUS EQUAL DOSE OF Abilify Maintena 400mg ADMINISTERED IN SINGLE FRACTIONED DOSE (1/4 of vial content) TO HEALTHY ADULT MALE VOLUNTEERS

INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ – CHIȘINĂU, MOLDOVA

Adresă str. Toma Ciorba 1, MD2004, Chișinău, Moldova | **Site de internet** www.urgenta.md

CERCETĂTOR ȘTIINȚIFIC – 2017 – 2020

Laborator Boli Cerebrovasculare

INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ – CHIȘINĂU, MOLDOVA

Adresă str. Toma Ciorba 1, MD2004, Chișinău, Moldova | **Site de internet** www.urgenta.md

MEDIC REZIDENT – 2015 – 2017

Specialitatea Neurologie

INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ – CHIȘINĂU, MOLDOVA

Adresă str. Toma Ciorba 1, MD2004, Chișinău, Moldova | **Site de internet** www.urgenta.md

CERCETĂTOR ȘTIINȚIFIC STAGIAR – 2015 – 2017

Proiectul „Particularitățile mecanismelor patogenetice, managementul ne-invaziv și neurochirurgical al AVC ischemic în populația RM.”, din cadrul Programului de Stat „Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a Accidentelor Vasculare Cerebrale”

INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ – CHIȘINĂU, MOLDOVA

Adresă str. Toma Ciorba 1, MD2004, Chișinău, Moldova | **Site de internet** www.urgenta.md

SUB-INVESTIGATOR CLINIC – 2016 – 2017

Studiu clinic: Open label, one treatment pilot exploratory bioavailability study of Invega Trinza® 273 mg (paliperidone palmitate) extended-release injectable suspension administered in single fractioned dose to healthy adult male and female volunteers.

INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ – CHIȘINĂU, MOLDOVA

Adresă str. Toma Ciorba 1, MD2004, Chișinău, Moldova | **Site de internet** www.urgenta.md

DATA ENTRY MANAGER – 2015 – 2016

Studiu clinic: A Study of the Safety, Imaging and Clinical Outcomes of THR-18 in Acute Stroke Subjects Treated With tPA.

INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ – CHIȘINĂU, MOLDOVA

Adresă str. Toma Ciorba 1, MD2004, Chișinău, Moldova | **Site de internet** www.urgenta.md

SUB-INVESTIGATOR CLINIC – 2015 – 2016

Studiu clinic: Paliperidone Palmitate extended-release injectable suspension 39 mg versus equal dose of Invega Sustenna 39 mg extended-release injectable suspension in healthy male and female volunteers.

INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ – CHIȘINĂU, MOLDOVA

Adresă str. Toma Ciorba 1, MD2004, Chișinău, Moldova | **Site de internet** www.urgenta.md

SUB-INVESTIGATOR – 10/2015 – 11/2015

Activitate: Evaluarea factorilor de risc ale AVC

Proiect: „Particularitățile factorilor de risc, profilaxia și impactul socio-economic al AVC în populația RM”

● **EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ**

2017 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

STUDII DE DOCTORAT Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Adresă bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD2004, Chișinău, Moldova | **Domeniu de studiu** Neurologie clinică |

Lucrare de diplomă Stimularea magnetică transcraniană în migrenă și epilepsie.

2014 – 2017 Chișinău, Moldova

STUDII DE REZIDENȚIAT (DIPLOMĂ DE MEDIC SPECIALIST) Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Baza clinică: Institutul de Medicină Urgentă

Specialitatea: Neurologie

Adresă bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD2004, Chișinău, Moldova

2008 – 2014 Chișinău, Moldova

STUDII UNIVERSITARE (DIPLOMĂ DE MEDIC) Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Facultatea Medicină Generală

Adresă bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD2004, Chișinău, Moldova

2000 – 2008 Chișinău, Moldova

DIPLOMĂ DE BACALAUREAT Liceul Teoretic “Mihai Eminescu”

1996 – 2000 Băcioi, Chișinău, Moldova

DIPLOMĂ DE STUDII PRIMARE Școala primară nr. 101

● **COMPETENȚE LINGVISTICE**

Limbă(i) maternă(e): **ROMÂNĂ**

Altă limbă (Alte limbi):

	COMPREHENSIUNE		VORBIT		SCRIS
	Comprehenșiune orală	Citit	Exprimare scrisă	Conversație	
ENGLEZĂ	C2	C2	C2	C2	C2
RUSĂ	C2	C2	C2	C2	C1
UCRAINEANĂ	C1	B1	B2	B2	B1
SPANIOLĂ	A2	A2	A2	A2	A2

Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat

● **PUBLICAȚII**

Publicații

- LEAHU P, BANGE M, CIOLAC D, SCHEITER S, MATEI A, GONZALEZ-ESCAMILLA G, CHIRUMAMILLA VC, GROPPA SA, MUTHURAMAN M, & GROPPA S. (2021). Increased migraine-free intervals with multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation. Brain stimulation, 14(6), 1544–1552. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.10.383>
- VATAMAN, A., CIOLAC, D., CHIOSA, V., AFTENE, D., LEAHU, P., WINTER, Y., GROPPA, SA., GONZALEZESCAMILLA, G., MUTHURAMAN, M., GROPPA, S. Dynamic flexibility and controllability of network communities in juvenile myoclonic epilepsy. Neurobiology of Disease, 2023, Apr, 179:106055.. ISSN:0969-9961. Doi:10.1016/j.nbd.2023.106055
- SVIN COVID-19 GLOBAL SAH REGISTRY (incl. LEAHU P, GROPPA SA). Global impact of the COVID-19 pandemic on subarachnoid hemorrhage hospitalizations, aneurysm treatment and in-hospital mortality: 1-year follow-up [published online ahead of print, 2022 Jul 28]. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;jnnp-2022-329200. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329200>
- RACILA R., CIOLAC D., LEAHU P., GASNAS A., GROPPA S.A. et al. Boosting Cortical Inhibition with Theta Burst TMS in a Case of Super-Refractory Status Epilepticus, American Clinical Neurophysiology Society 2021 ANNUAL MEETING & COURSES, 10-14 February 2021, USA
- GROPPA SA, CIOLAC D, DUARTE C, LEAHU P et al. Molecular Mechanisms of SARS-CoV-2/COVID-19 Pathogenicity on the Central Nervous System: Bridging Experimental Probes to Clinical Evidence and Therapeutic Interventions [published online ahead of print, 2021 Nov 5]. Adv Exp Med Biol. 2021;10.1007/5584_2021_675. doi: 10.1007/5584_2021_675

- Sacco S, Lampl C, Maassen van den Brink A, et al (incl. LEAHU P). Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance. J Headache Pain. 2021;22(1):39. Published 2021 May 18. doi: 10.1186/s10194-021-01252-4
- GROPPA S, ZOTA E, CHIOSA V, GASNAȘ A, CIOBANU N, VATAMAN A, CIOLAC D, MUNTEANU C, LEAHU P et al. Neurological aspects in the context of the SARS-Cov-2 pandemic. MJHS. 2020; 1(23), pp. 190-208. ISSN 2345-1467.
- LEAHU P, GROPPA SA, BANGE M, CIOLAC D, SCHEITER S, CHIRUMAMILLA VC, MUTHURAMAN M, GROPPA S. Multifocal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation — A Novel Paradigm in Migraine Treatment. 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2019. IFMBE Proceedings, vol 77. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_87
- LEAHU P, GROPPA SA, BANGE M, CIOLAC D, SCHEITER S, CHIRUMAMILLA VC, MUTHURAMAN M, GROPPA S. Increased migraine-free interval with multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation. Eur J Neurol. 2019; 26 (Suppl. 1), 628. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.14019>
- GROPPA SA, GAVRILIUC M, ZOTA E, CRIVORUCICA IG, CIOBANU N, MATEI A, LEAHU P. Protocol Clinic National "Accidentul vascular cerebral ischemic", 2017.

● REȚELE ȘI AFILIERI

Afilieri

- European Academy of Neurology - EAN
- Resident and Research Fellow Section of EAN
- EAN Headache Scientific Panel
- EAN Neuro-ophthalmology and -otology Scientific Panel
- EAN Clinical neurophysiology Scientific Panel (2021)
- International Parkinson and Movement Disorder Society - MDS
- International Headache Society - IHS
- Societatea Neurologilor din Republica Moldova

● CURSURI

Cursuri

- EAN/IFCN-EMEAC Course: Diagnostic and therapeutic transcranial magnetic stimulation and transcranial direct electrical stimulation (July 1, 2024)
- Regional Teaching Course 2024, Chișinău, Republic of Moldova (April 25-27, 2024)
- 3rd Task Force Teaching Course for Rare Neurological Diseases, Poiana Brasov, Romania (July 11-12, 2019)
- 14th International Summer School of Neurology, Poiana Brasov, Romania (July 08-10, 2019)
- 2nd Teaching Course in Movement Disorders, Chisinau, Rep. of Moldova (April 11-12, 2019)
- RoNeuro Brain Days, 8th European Teaching Course on Neurorehabilitation, Eforie Nord, Romania (June 29- July 1, 2018)
- EAN Regional Teaching Course, Odessa, Ukraine (April 27-29, 2017)
- RoNeuro Brain Days, 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation, Cluj-Napoca, Romania (June 1-3, 2016)
- 17th Course EAN Spring School, Stare Splavy, Czech Republic (May 12-15, 2016)
- Multiple national and international academic conferences

● CERTIFICĂRI

Certificări

- ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2) Certification (April 18, 2022)
- GCP Certification (January 14, 2019 - January 14, 2022)
- GCP Training (September 25, 2017)
- Applied ICH/GCP Training for clinical research studies (September 30, 2016)
- Certificate of Completion of GCP Training (October 15, 2015)

Aprecierea și recunoașterea rezultatelor

1. Expoziția Internațională Specializată „INFOINVENT” ediția a XVIII-a, 2023, 22-24 noiembrie 2023, Chișinău. LEAHU P, GROPPA S. Stimularea magnetică transcraniană repetitivă multifocală în tratamentul pacienților cu migrenă. Trofeul pentru „Cel mai bun proiect de cercetare”.
2. Expoziția Internațională de Inovație și Transfer Tehnologic EXCELLENT IDEA – ediția a II-a, 2023, 19-21 septembrie, Chișinău. CHIOSA V., VATAMAN A., CIOLAC D., DOȚEN N., LEAHU P., MATEI A., GROPPA S. Innovation cycle for epilepsy and migraine patients through neuronal network paradigm. Medalie de aur.

3. Expoziția Internațională de Inovație și Transfer Tehnologic EXCELLENT IDEA – ediția a II-a, 2023, 19-21 septembrie, Chișinău. PAVEL LEAHU, MANUEL BANGE, DUMITRU CIOLAC, STEFANIE SCHEITER, ALEXANDRU MATEI, GABRIEL GONZALEZ-ESCAMILLA, VENKATA C. CHIRUMAMILLA, STANISLAV GROPPA, MUTHURAMAN MUTHURAMAN, SERGIU GROPPA. Increased migraine-free intervals with multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation. Medalie de aur.
4. LEAHU P., GROPPA SA. Silver Medal. Multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocol in the treatment of migraine patients. The 15th edition of EUROINVENT European Exhibition of Creativity and Innovation. Iasi, Romania, 11-13 May 2023.
5. LEAHU P., GROPPA SA. "Carol Davila" Award. Multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocol in the treatment of migraine patients. The 15th edition of EUROINVENT European Exhibition of Creativity and Innovation. Iasi, Romania, 11-13 May 2023.
6. LEAHU P. Diploma grad II. Эффективность мультифокальной транскраниальной магнитной стимуляции в профилактике эпизодической мигрени. "XXIV-й научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрохирургии и нейрофизиологии»." 26-27 mai 2023, Almaty, Kazakhstan.
7. LEAHU P. Laureat al concursului „Impactul activității de cercetare”. Diplomă de onoare. 21.10.2022.
8. GROPPA SA, LEAHU P. Drept de autor, Seria OȘ nr. 7359 din 28.11.2022. "Stimulare magnetică transcraniană repetitivă multifocală în tratamentul pacienților cu migrenă".
9. LEAHU P., MATEI A., GROPPA SA. Certificat de inovator nr. 5949. "Protocol de screening și examinare a pacientului cu migrenă". 13 septembrie, 2022.
10. LEAHU P., MATEI A., GROPPA SA. Certificat de inovator nr. 5951. "Model de monitorizare a parametrilor individuali cefalalgici la pacienții cu migrenă". 15 septembrie, 2022.
11. LEAHU P., GROPPA SA. Certificat de inovator nr. 5934. "Implementarea rTMS (stimulare magnetică transcraniană repetitivă) multifocală în tratamentul pacienților cu migrenă". 02 august, 2022.
12. LEAHU P. "Bursa de excelență a Guvernului Republicii Moldova". 2020

● **COMPETENȚE PROFESIONALE**

Neurofiziologie

Nerve conduction studies (NCS/ ENG), Somatosensory evoked potentials (SSEP), Visual evoked potentials (VEP), Brainstem Auditory evoked potentials (BAEP), Motor evoked potentials (MEP), Transcranial magnetic stimulation (TMS).

Recenzent Reviste Internaționale Peer-Review

Frontiers in Neurology (Front. Neurol.), Journal of Medicine and Life (JML), European Medical Journal Neurology (EMJ Neurol.).

● **COMPETENȚE DE COMUNICARE ȘI INTERPERSONALE**

Competențe de comunicare și interpersonale

- Abilități bune de comunicare dobândite în calitate de medic specialist, cercetător;
- Abilitate de a interacționa cu membrii echipei, de a analiza și de a oferi soluții la problemele vizate;

● **COMPETENȚE ORGANIZATORICE**

Competențe organizatorice

"Team Building, Leadership, Motivation, Fundraising, Marketing & Publicity, Project Management and Web Instrument" organized by the Romania Training Division in Chisinau