

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

Rezumatul tezei 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

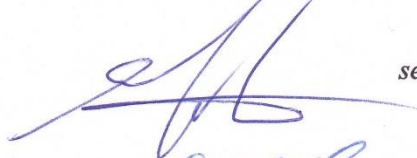


semnătura

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).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Vovc Victor

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

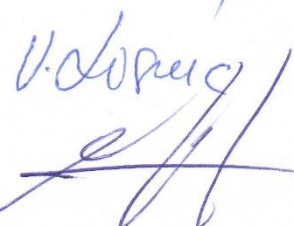


semnătura

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

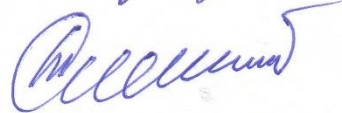


semnătura

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

© Leahu Pavel, 2025

CUPRINS

INTRODUCERE	4
CONCEPTE ÎN DOMENIUL NEUROMODULĂRII PRIN STIMULARE MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ (TMS)	7
STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ MULTIFOCALĂ ÎN MIGRENĂ.....	10
2.1 Materiale și metode	10
2.2 Rezultate	13
STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ THETA BURST ÎN EPILEPSIE.....	18
3.1 Materiale și metode	18
3.2 Rezultate	20
DISCUȚII DE GENERALIZARE	24
CONCLUZII.....	29
RECOMANDĂRI PRACTICE	29
BIBLIOGRAFIE	30
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE	35
ADNOTARE	40
АННОТАЦИЯ.....	41
ANNOTATION.....	42

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]. Studiile epidemiologice au constatat o creștere semnificativă în ultimii decenii a impactului tulburărilor neurologice asupra stării de sănătate. Conform raportului Organizației Mondiale a Sănătății, în topul primilor cinci maladii cu cea mai mare contribuție la anii de viață ajustați în funcție de incapacitate (DALYs) se regăsesc și tulburările neurologice cu prezentare paroxistică, precum migrena (16,3%) și epilepsia (4,9%) [2]. Specificul paroxismal a celor din urmă, în aspectul temporal, influențează mult atât abordarea terapeutică cât și impactul propriu-zis al acestor maladii asupra calității vieții persoanelor ce suferă de migrenă sau epilepsie [3].

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 [4].

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 inclus 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 medicația antiepileptică inițială (ASM). Însă, odată ce ASM inițial eșua, șansele de a nu răspunde la tratament pentru fiecare medicație antiepileptică ulterioară deveneau de 1,73 ori mai mari [5].

Migrena, la rândul său constituie o patologie recidivantă, cronică, progresivă la persoane cu o predispoziție genetică și biologică [6]. În Republica Moldova prevalența acesteia a fost raportată ca fiind de 16,5% pentru migrena episodică și 3,5% pentru migrena cronică [7].

Similar ca și în epilepsie, în pofida faptului că la moment spectrul intervențiilor farmacologice în managementul migrenei este destul de variat, rata de răspuns este frecvent suboptimă, întâlnindu-se în până la 62,2% dintre pacienți [8].

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 [9].

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, având ca substrat mutația genei CACNA1A (MHF tip 1) care codifică canalele de calciu voltaj dependente de tip P/Q; genei ATP1A2 ce codifică Na/K-ATPaza transmembranară (MHF tip 2); sau a genei SCNA1 care codifică canalele de sodiu (MHF tip 3) [10]. 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 SCNA1. 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 [11] în același timp prezentând o incidență mai mare a epilepsiei (1–17%) decât populația generală (0,5–1%) [12].

Toate acestea au impus pe parcursul anilor la schimbarea perspectivei de abordare diagnostică și terapeutică spre o tulburare de comunicare a structurilor cerebrale [13].

În ultimul deceniu studierea conectivității cerebrale și analiza rețelelor neuronale la pacienții cu epilepsie și migrenă prezintă un interes tot mai mare. 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 [14]. 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 [15]. 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 [16]. În același timp, datele din domeniu neuromodulării prin TMS rămân a fi contradictorii, în special în domeniul epilepsiei [17].

Astfel, cercetările în această sferă vor deschide perspective noi având în vedere numărul limitat la moment a studiilor concludente în domeniul utilizării TMS multifocale (majoritatea studiilor aplicând paradigma unifocală) 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 inovaționale 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)

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” [18].

În vivo, pentru prima dată, stimularea magnetică transcraniană a fost prezentată în 1985 de către Barker și colegii [19], 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.

În pofida faptului 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 [20].

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.

Un alt element care limitează propagarea câmpului electric indus este și impedența țesutului cerebral. Din motiv că impedența 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 [21].

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 [22].

Parametrii excitabilității corticale

Având la bază fenomenul de inducție electromagnetică TMS a fost aplicat și în măsurarea parametrilor de excitabilitate și inhibiție ale cortexului motor primar. Astfel, 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 [23] pe când potențialul evocat motor (MEP) este definit ca un răspuns motor obținut produs la stimuli TMS a cortexului și caracterizează proiecțiile corticospinale [24].

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 [25]; precum și de către agenți care acționează asupra receptorilor ionotropi de glutamat non-N-metil-D-aspartat (non-NMDA), cum ar fi ketamina [26]. 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 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 agoniștilor receptorilor GABA_A și crește sub influența agoniștilor DOPA și NA [27].

Protocoale de aplicare a pulsurilor TMS

În protocoalele clinice și de cercetare există o diversitate de scheme de aplicare a pulsurilor TMS, în contextul cercetării efectuate, interes deosebit prezintă:

TMS repetitivă (rTMS): Majoritatea protocoalelor 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. Protocoalele cu frecvențe peste 5Hz sunt considerate protocoale de înaltă frecvență. Frecvențele de 1 Hz și mai mici sunt considerate frecvențe joase. 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). Cu toate acestea, efectele rTMS pot fi influențate de o varietate de factori, cum ar fi durata stimulării, plasticitatea homeostatică sau administrarea de medicamente.

Stimularea Magnetică Transcraniană 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. Efectele induse asupra excitabilității corticale după TBS par a fi dependente de receptorii N-metil-d-aspartat (NMDA) și canalele de Ca^{2+} .

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 influența a unui agent modulator (experimental, comportamental sau de antrenament) [28]. 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). 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 [29]. 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 [30]. 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, iar atât receptorii NMDA, cât și receptorii de glutamat par să joace un rol în aceasta.

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. 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% [31, 32]. Ambele reacții adverse, atât disconfortul local cât și cefaleea sunt asociate mai frecvent cu stimulării profunde de frecvență înaltă, stimularea ramurilor nervului trigemen și inducerea contracțiilor musculaturii pericraniene. 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) [33].

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.

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) [34].

În pacienții ce suferă de epilepsie - riscul total de crize epileptice induse de aplicarea TMS a fost de 2,9% (interval de încredere 95%: 1,3 - 4,5) [35].

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 [36].

Siguranța în sarcină

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. 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 [36]. 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, însă, există date care au pus în evidență faptul că copii născuți de la mame tratate cu rTMS de înaltă frecvență pentru depresie în timpul sarcinii, nu au prezentat risc crescut a complicațiilor perinatale precum și faptul că dezvoltarea motorie și neuro-cognitivă acestora au fost comparabile cu cele ale copiilor care s-au născut la mame cu depresie netratată [37]. Prin urmare, la momentul actual nu există date concrete care ar afirma contrariul.

STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ MULTIFOCALĂ ÎN MIGRENĂ

2.1 Materiale și metode

Design-ul studiului

A fost efectuat un studiu experimental, randomizat, dublu-orb, rTMS-intervențional, care a inclus subiecți adulți cu migrenă episodică cu și fără aură. După o perioadă de *screening* de 4 săptămâni în care a fost îndeplinită agenda de cefalee, toți subiecții eligibili au fost 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 (Figura 1).

Subiecții

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.

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 – 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), din aceștia au finalizat studiul la 12 săptămâni în grupul rTMS real (n=33) și rTMS simulat (n=27). Fiecărui subiect i-a fost oferită o caciuliță textilă de tratament TMS 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 (**Figura 3**).

Criterii de includere: 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 [38].

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); anamnezic 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; utilizarea medicației pentru prevenirea migrenei, medicamente opioide sau relaxante musculare; antecedente de abuz de substanțe; contraindicații absolute sau relative pentru TMS (implanturi feromagnetice în regiunile capului și gâtului, stimulatoare cardiace și femeile însărcinate sau care alăptează).

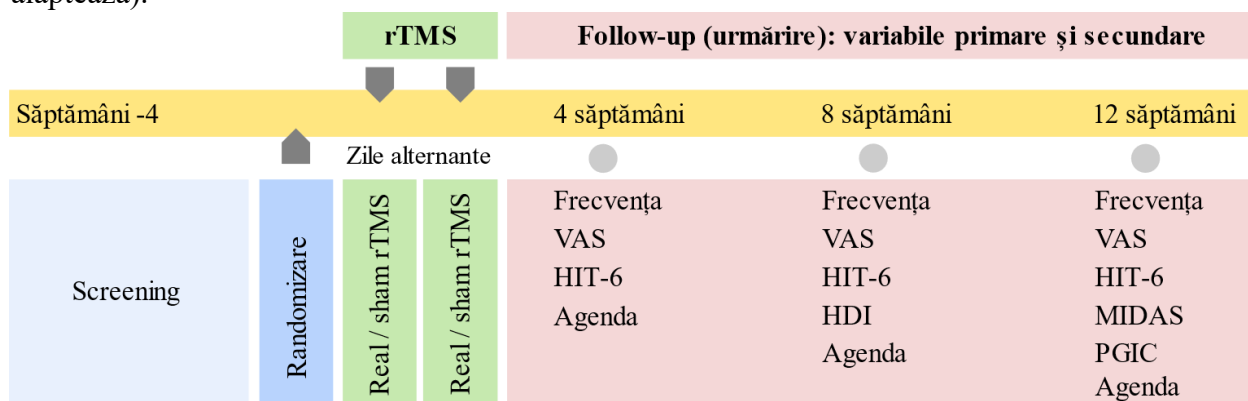


Figura 1. Design-ul studiului rTMS-Migrenă. Subiecții au completat agenda de cefalee timp de patru săptămâni și chestionarele Headache Impact Test (HIT-6), Headache Disability Index (HDI) și Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) înainte de prima sesiune de stimulare rTMS. Îmbunătățirea $\geq 50\%$ 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 (HIT-6, MIDAS) și de evaluare a impresiei globale de schimbare (PGIC) 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.

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, care funcționează fie ca bobină activă, fie ca bobină placebo, în funcție de numărul de randomizare atribuit subiectului.

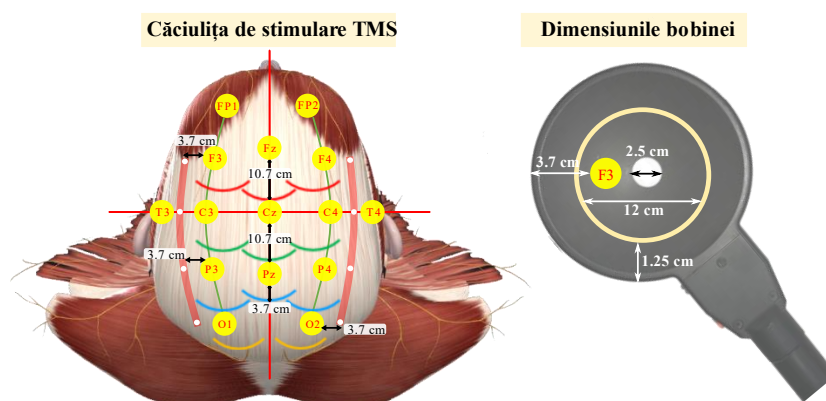


Figura 3. Marcaje limită și zonele de stimulare spot marcate pe căciulița de tratament TMS aplicate în protocolul de stimulare experimentală conform sistemului EEG 10-20.

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.

Protocolul de stimulare experimentală a cuprins stimularea prin glisare urmată de stimularea focalizată (*spot burst*) (**Figura 4**).

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. Această fișă a urmărit apariția următoarelor reacții adverse: cefalee, disconfort auditiv, senzația de amețală (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.

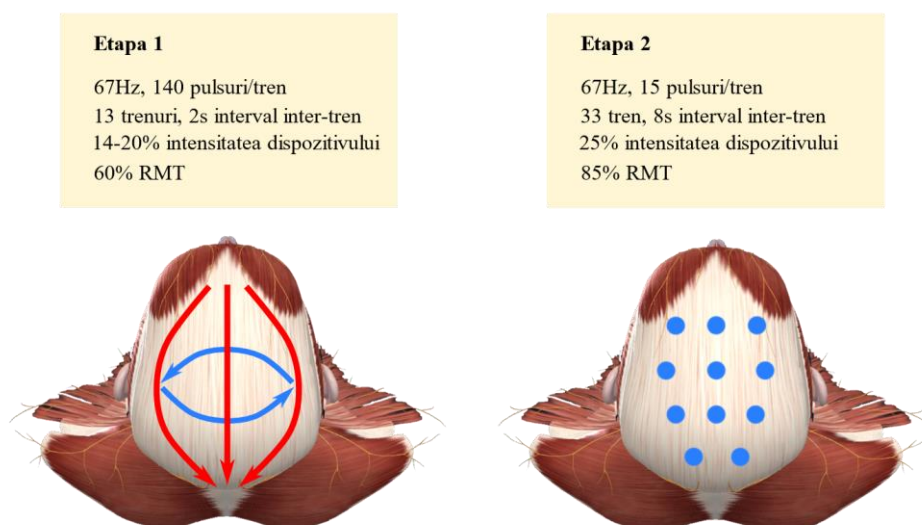


Figura 4. Protocol de stimulare experimentală. Etapa 1 – stimularea prin glisare, Etapa 2 – stimularea în *spot burst*.

Toate reacțiile adverse, în cazul prezenței, au fost categorizate după intensitate (ușoară, moderată, severă), durată (minute, ore) și în raport cu relația sesiunii 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 sesiunile 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. Acest formular a inclus aprecierea a trei componente de bază pe parcursul sesiunii 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.

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 nonparametrice 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 [39] 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: $1/\text{reducerea riscului absolut}$. Puterea statistică a studiului a fost calculată prin analiza Bayesiană post-hoc a puterii de distribuție posterioare pentru a verifica dimensiunea eșantionului și mărimea efectului.

2.2 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. 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 [40]. 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 5**). Aceasta indică o dimensiune suficientă a eșantionului pentru analiza rezultatului primar din acest studiu.

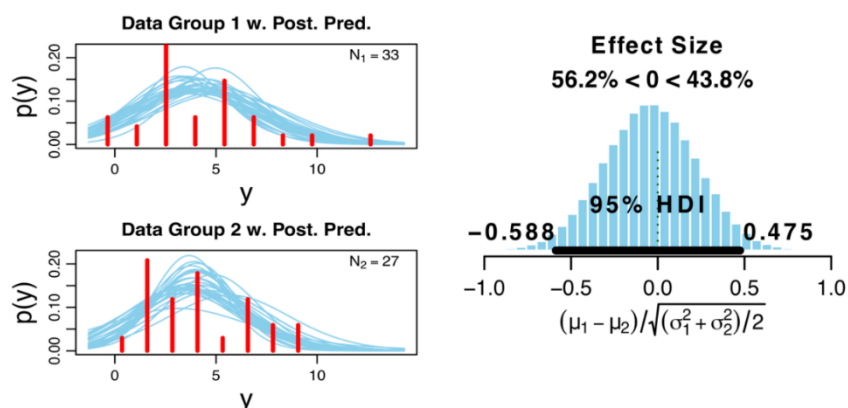


Figura 5. Distribuția posterioară a grupelor studiate. Histograma de distribuție a mărimii efectului care afișează intervalul de densitate de 95% (HDI) a setului de date analizate și indică o dimensiune suficientă a eșantionului de subiecți incluși pe baza rezultatului primar (adică, $\geq 50\%$ reducere a numărului de zile cu migrenă).

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 ($p > 0,05$).

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 6**). 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).

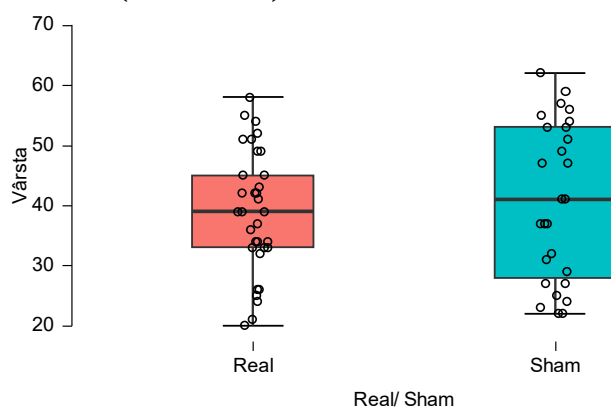


Figura 6. Distribuția pe vârste a grupurilor de studiu.

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 7**). 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.

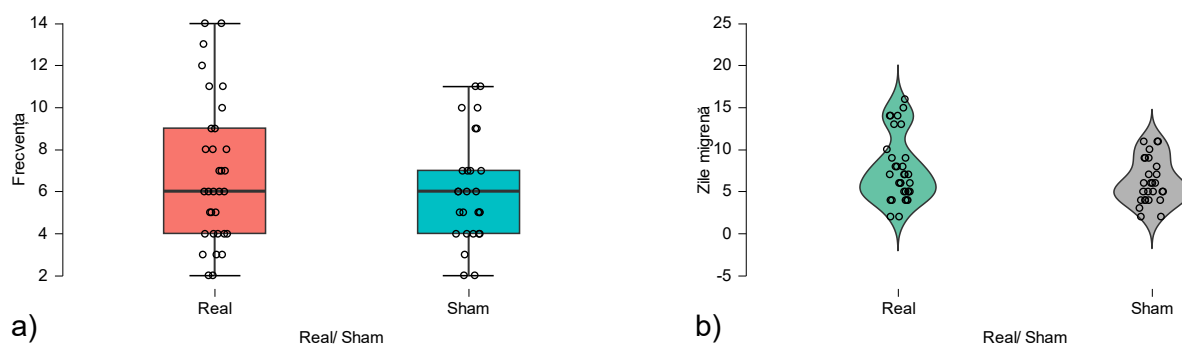


Figura 7. Distribuția (a) frecvenței crizelor și (b) zilelor de migrenă între grupurilor de studiu real și sham rTMS.

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%).

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, ($p > 0,05$).

Parametri 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 ($p < 0,05$).

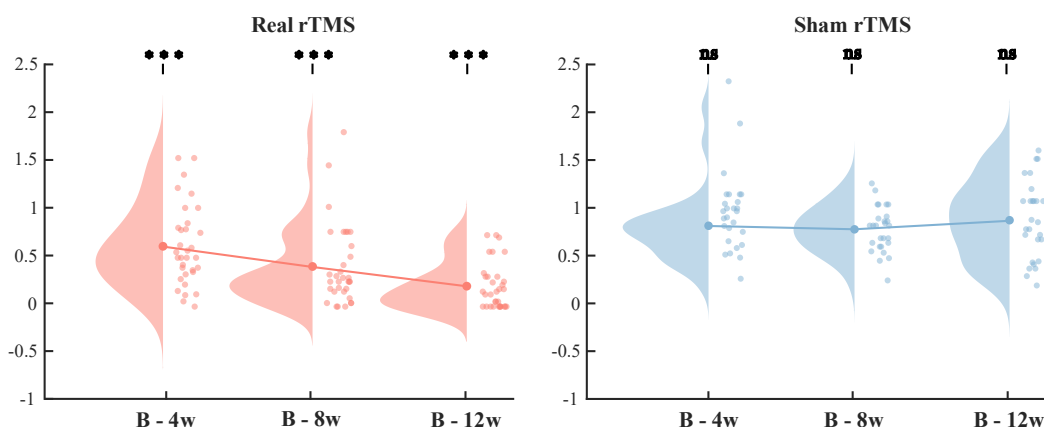


Figura 8. Parametrul primar de outcome (zile cu migrenă). Măsurările repetate ANOVA ale zilelor de migrenă în grupurile rTMS real și simulat, se observă scădere semnificativă între toate punctele de timp de *follow up* în comparație cu valoarea inițială numai în grupul rTMS real (***) $p < 0,001$.

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 8**).

La 12 săptămâni de urmărire, rata respondenților privind 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 migrenței 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 9**).

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 10**).

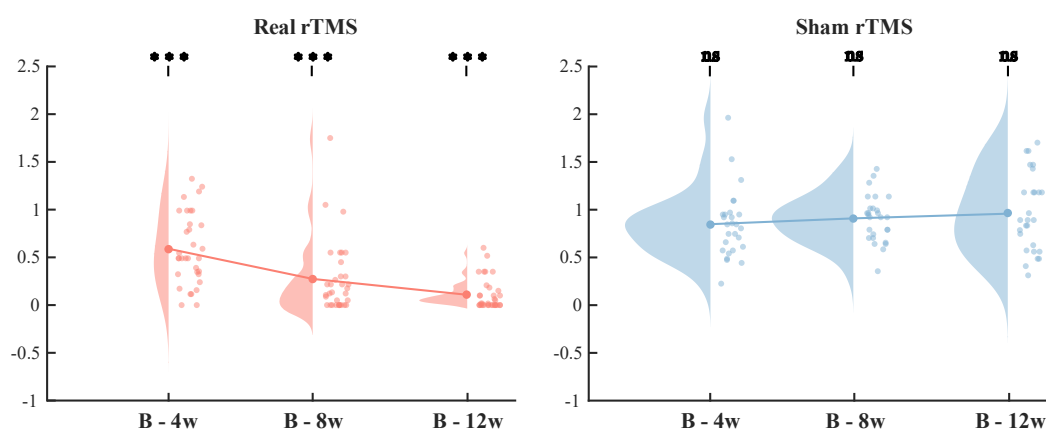


Figura 9. Parametrul secundar de *outcome* (frecvența crizelor). Măsurările repetate ANOVA ale frecvenței atacurilor de migrenă în grupurile cu rTMS real și simulat, arătând o scădere semnificativă a frecvenței în grupul cu rTMS real (** $p<0,001$), în timp ce grupul cu rTMS simulat a prezentat o ușoară creștere, care nu a fost semnificativ statistic ($ns=p>0,05$).

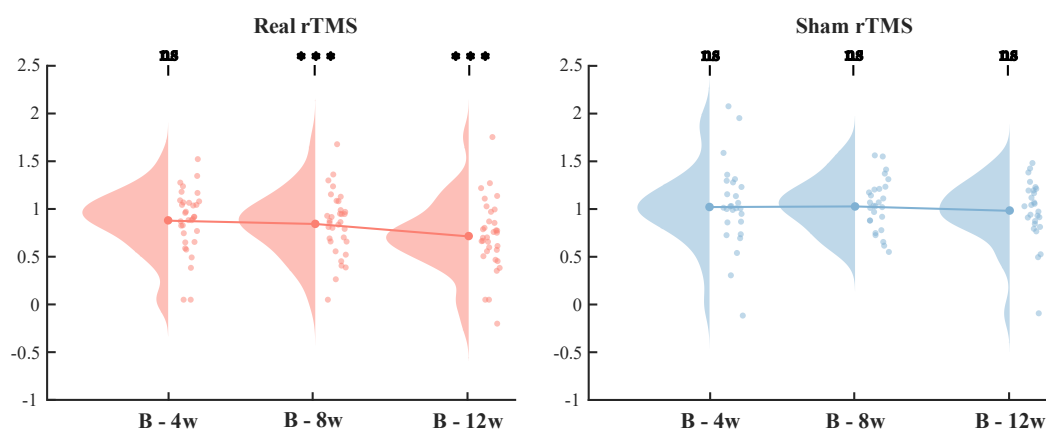


Figura 10. Parametrul secundar de *outcome* (Scala vizual analogică). Măsurările repetate ANOVA a scalei vizual analogice (VAS) a demonstrat o scădere semnificativă a intensității

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 11).

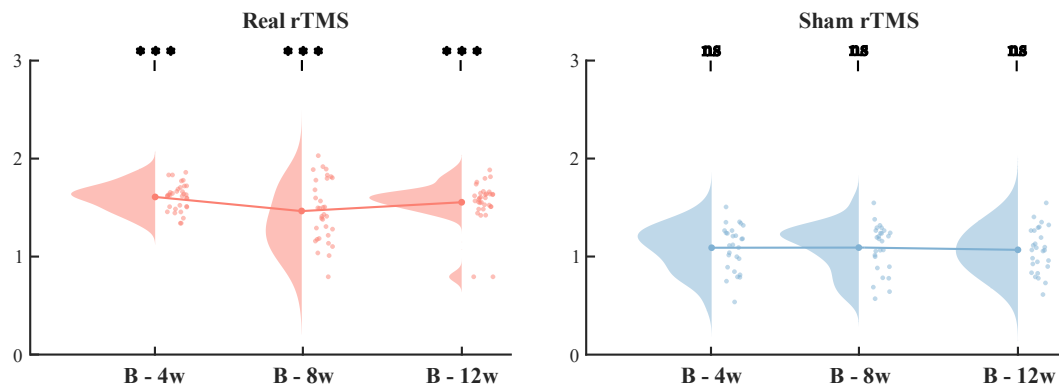


Figura 11. Parametrul secundar de outcome (HIT-6). Măsurările repetate ANOVA a scorului HIT-6 au arătat o diferență semnificativă între grupuri cu reducerea impactului cefaleei în grupul rTMS real (** $p < 0,001$) și nici-o schimbare în grupul rTMS simulat.

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 nesemnificative în analiza intergrup ($p > 0,05$) (Figura 12).

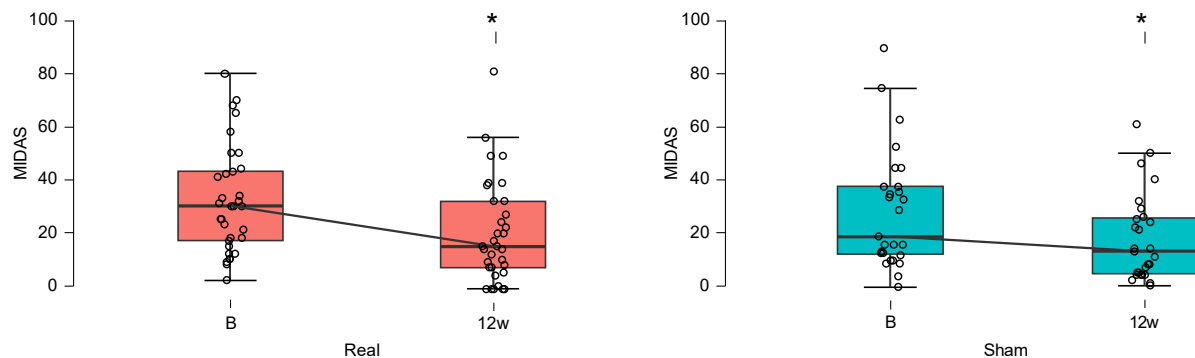


Figura 12. Parametrul secundar de outcome (MIDAS). Măsurările repetate ANOVA a scorului MIDAS au arătat o diferență semnificativă între perioadele de urmărire *baseline* (B) și 12 săptămâni (12w) pentru fiecare grup în parte (* $p < 0,001$), însă, diferența inter-grup real vs sham rTMS a fost nesemnificativă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

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 (înăutățirea 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 (ΔFR), numărul zilelor cu migrenă (ΔMIG) și intensității atacurilor de migrenă (ΔVAS). 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, $p>0,05$. Diferența în raportarea scorurilor 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 ($p>0,05$).

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 ($\chi^2 = 2,73$; $p>0,05$).

Nu au fost raportate evenimente adverse severe atribuite protocolului experimental rTMS nici în unul din grupurile de studiu.

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 ($p>0,05$).

STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ THETA BURST ÎN EPILEPSIE

3.1 Materiale și metode

Design-ul studiului

A fost efectuat un studiu experimental, cTBS-intervențional, *open-label*, cu un singur braț, care a inclus subiecți adulți cu epilepsie generalizată. După o perioadă de *screening* de 4 săptămâni, toți subiecții eligibili au fost repartizați în grupul de stimulare magnetică "theta burst" (TBS) pentru 6 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 (**Figura 13**).

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 [41] și design-ul studiului în cauză, acestea fiind transpuse în calculul statistic utilizând GPower v.3.197. În final, pentru a menține puterea statistică a studiului (0,8 – valoare frecvent folosită și apreciată ca suficientă în studiile biomedicale experimentale [42]), considerând că studiul include un singur braț, am obținut valoare de cel puțin 13 subiecți pentru puterea statistică reală de 0,8200031.

Subiecții

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).

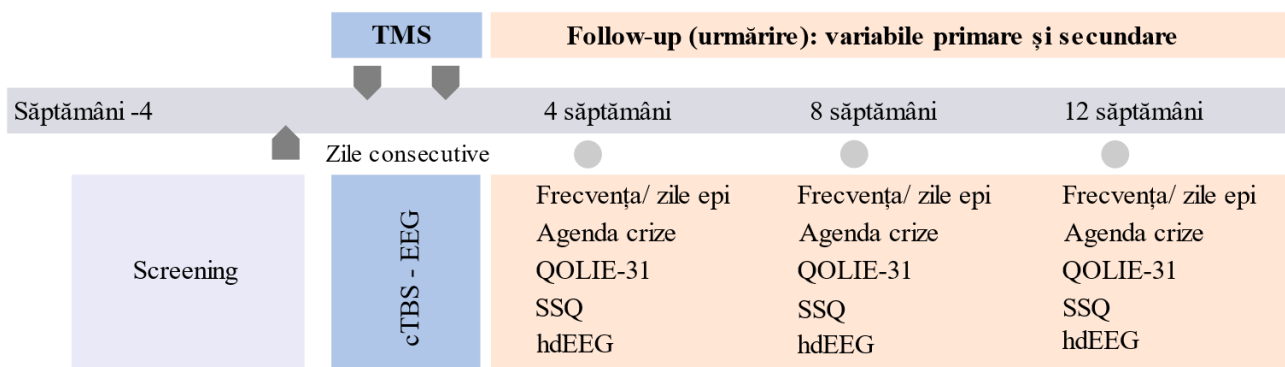


Figura 13. Design-ul studiului cTBS-epilepsie. Subiecții au completat agenda de crize timp de patru săptămâni și chestionarele *Quality Of Life In Epilepsy* (QOLIE-31), *Seizure Severity Questionnaire* (SSQ) înainte de prima sesiune de stimulare cTBS. Îmbunătățirea $\geq 50\%$ față de valoarea inițială 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.

Criterii de includere: Au fost incluși pacienți adulți cu epilepsie generalizată conform clasificării ILAE 2017 [43].

Criterii excludere: Refuzul semnării consimțământului informat; epilepsia focală, combinată sau necunoscută; forma farmacorezistentă de epilepsie; 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; implanturi feromagnetice în regiunile capului și gâtului, stimulatoare cardiace și femeile însărcinate sau care alăptează.

Evaluarea pragului motor de repaus (RMT)

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 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. 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.

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.

Protocolul de stimulare experimentală a cuprins 1800 de pulsuri cu frecvența de 50Hz, 80% din RMT divizate în 3 trenuri aplicate la nivel de vertex (Cz) cu interval inter-tren de 10 min. (Figura 14).

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

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.3.197. 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 constatat 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.

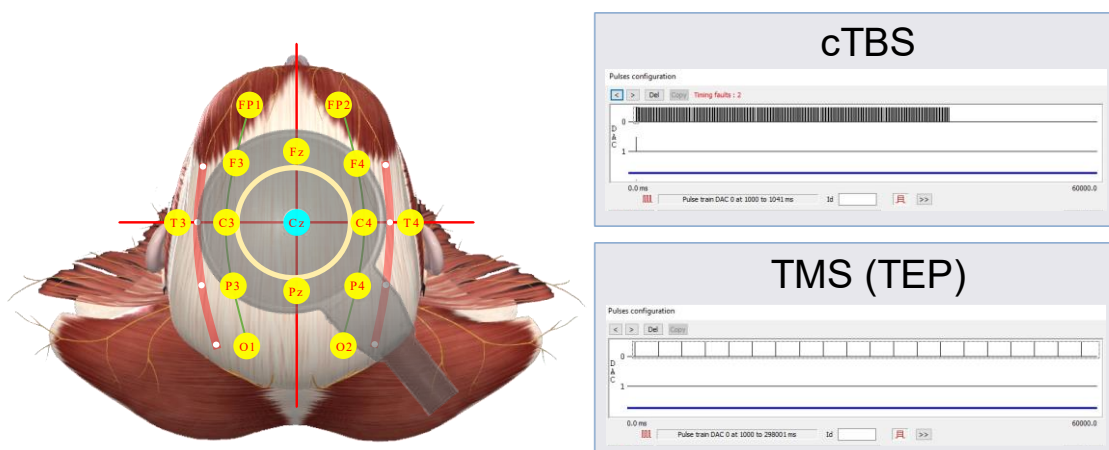


Figura 14. Protocol de stimulare cTBS. Poziționarea bobinei MMC-140 pe vertex (Cz) permite stimularea simultană multifocală atât a zonelor corticale motorii cât și somatosensoriale. Protocolul de stimulare cTBS (1 tren de stimulare cTBS ce conține 600 pulsuri), stimulare TMS (1 puls la interval de 3s, aplicat în evaluarea RMT sau Potențialului evocat cortical TEP).

3.2 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 1**.

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. 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.

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 semnaleză impactul semnificativ asupra calității vieții acestor pacienți. Intensitatea stimulului determinat la evaluarea RMT a constituit $30,46 \pm 7,37\%$.

Tabelul 1. 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*.

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.

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

Analizând medicația antiepileptică (ASM): 38,5% cazuri utilizau 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.

Parametri de outcome

Analiza detaliată a parametrilor de outcome primar și secundar a pus în evidență următoarele modificări:

Rata de răspuns a fost de 69,2% la urmărire după 4 săptămâni și de 76,9% după 8 și, respectiv, 12 săptămâni. Numărul mediu de crize epileptice a scăzut de la 6,7 la 2,6 pe lună ($p < 0,05$). O scădere semnificativă a frecvenței crizelor a fost observată la toate vizitele de urmărire (4, 8 și 12 săptămâni) comparativ cu valoarea inițială ($p < 0,05$, Figura 15).

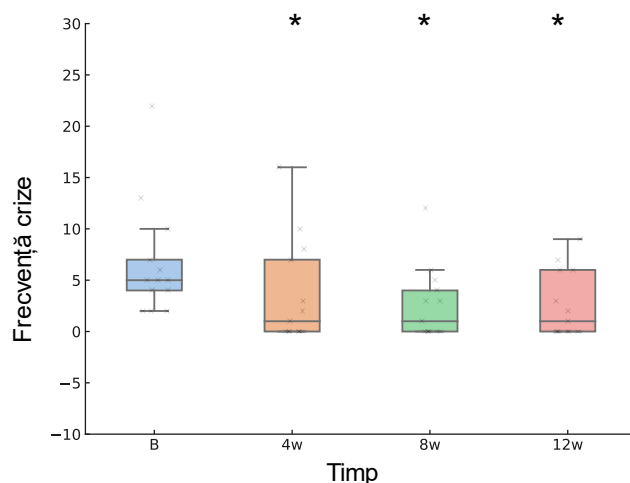


Figura 15. Parametru primar de outcome (frecvența crizelor). Măsurări repetate ANOVA ale frecvenței crizelor epileptice în grupul de studiu, se observă scădere semnificativă între toate punctele de timp de *follow up* în comparație cu valoarea inițială (* $p < 0,05$).

O creștere medie a scorurilor QOLIE-31 de 16,3 puncte (de la $60,3 \pm 14,8$ la $76,6 \pm 12,9$, $p < 0,001$) a fost observată între momentul inițial și vizita de 12 săptămâni (Figura 16). În plus, scorurile QOLIE-31 au crescut semnificativ la toate vizitele de urmărire (4, 8 și 12 săptămâni) comparativ cu valoarea inițială ($p < 0,001$). Valorile subscorurilor „bunăstare emoțională”, „energie/oboseală”, „funcție socială” și „funcție cognitivă” s-au îmbunătățit la toate urmărirea (4, 8, 12 săptămâni) comparativ cu valoarea inițială ($p < 0,05$). În comparație cu valorile inițiale, subscorul „îngrijorare convulsivă” a arătat o scădere semnificativă la examinările de urmărire la 4 și 8 săptămâni ($p < 0,05$), dar nu la 12 săptămâni.

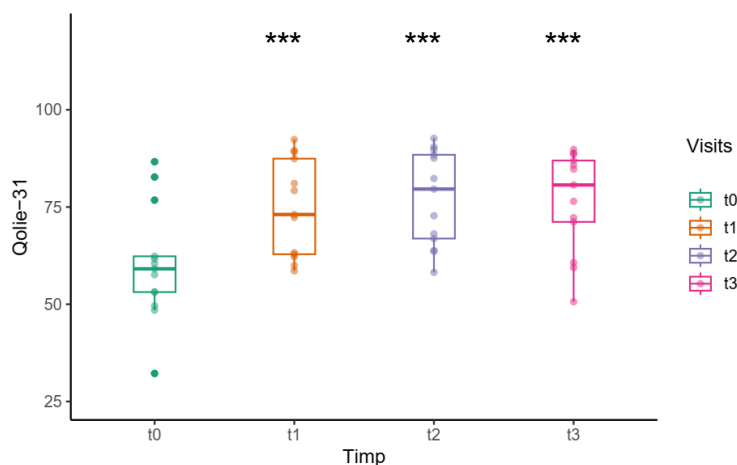


Figura 16. Parametrul secundar de outcome (QOLIE-31). Măsurări repetate ANOVA ale scorului calității vieții în epilepsie în grupul de studiu, se observă o creștere semnificativă între toate punctele de timp de *follow up* în comparație cu valoarea inițială (** $p < 0,001$).

O scădere semnificativă a scorului de severitate a crizelor (SSQ) a fost observată la toate vizitele de urmărire (4, 8 și 12 săptămâni) comparativ cu valoarea inițială, $p < 0,001$. O scădere medie de 75,3 puncte (de la $100,7 \pm 28,9$ la $25,4 \pm 33,7$, $p < 0,001$) a fost observată între momentul inițial și vizita de 12 săptămâni (Figura 17).

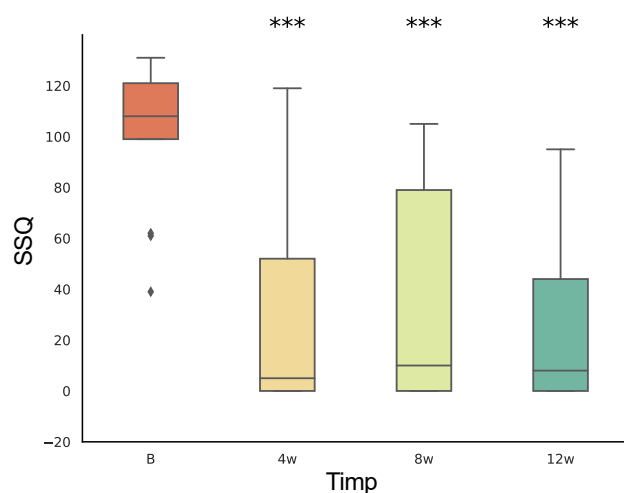


Figura 17. Parametrul secundar de outcome (SSQ). Măsurări repetate ANOVA ale scorului severității crizelor epileptice în grupul de studiu, se observă o scădere semnificativă între toate punctele de timp de *follow up* raportate la valoarea inițială (** $p < 0,001$).

O scădere a excitabilității corticale a fost observată după cTBS prin evaluarea RMT și a parametrilor electrofiziologici ai MEP. Un RMT semnificativ mai mare a fost măsurat după cTBS ($M = 43,1 \pm 9,4$) decât RMT înainte de cTBS ($M = 38,0 \pm 9,2$, $p < 0,001$), indicând un proces de creștere a pragului excitator. În mod similar, latența MEP după cTBS ($M = 21,4 \pm 2,8$) a fost semnificativ mai mare decât latența MEP înainte de cTBS ($M = 19,9 \pm 2,47$, $p < 0,001$); în timp ce amplitudinea MEP după cTBS ($M = 3,1 \pm 1,2$) a fost semnificativ mai mică în comparație cu valorile înainte de cTBS ($M = 3,7 \pm 1,7$, $p < 0,05$, Figura 18).

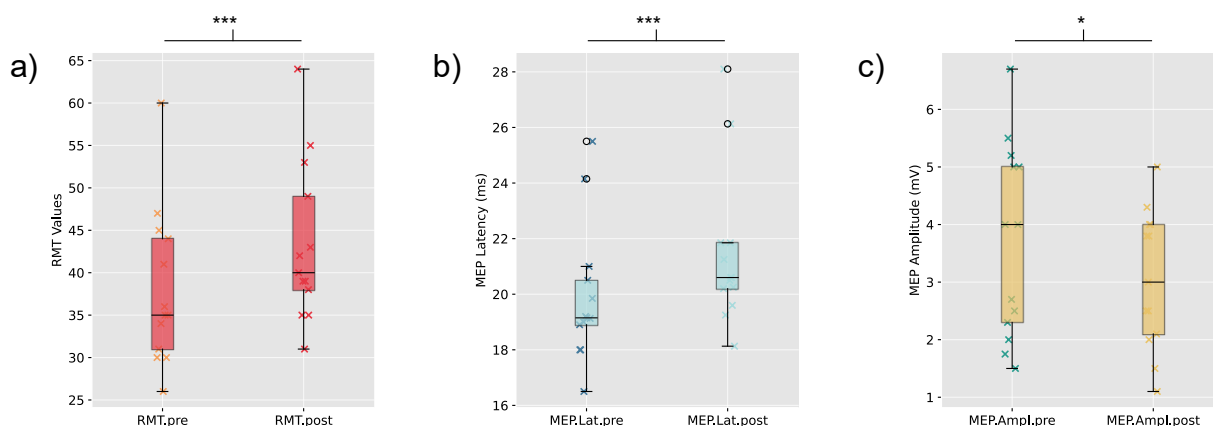


Figura 18. Modificarea parametrilor de excitabilitate corticală pre/ post-cTBS. A fost observată o diferență statistic semnificativă între parametrii (a) prag motor de repaus RMT, (b)

Latența potențialului evocat motor MEP, (c) amplitudinea potențialului evocat motor MEP pre- și post-cTBS. ($***p<0,001$, $*p<0,05$).

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.

Evenimentele adverse ale cTBS în studiul nostru au fost dureri de cap la 46,2% subiecți, disconfort la locul de stimulare la 7,7% și amețeli la 15,4%. În majoritatea cazurilor, intensitatea evenimentelor adverse a fost evaluată ca ușoară, cu o durată medie de $31,5 \pm 42,5$ minute (Tabelul 2). 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.

Tabelul 2. 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

Analiza percepției protocolului experimental cTBS 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], $r^2 = 77,4\%$. 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 nesemnificative ($p>0,05$).

DISCUȚII DE GENERALIZARE

Importanța cercetării noilor mijloace de tratament prin prizma 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 prin viziunea unor perturbări ale rețelelor neuronale [44] 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 și non-invazive de modulare. În epilepsie, *Food and Drug Administration* (FDA) din SUA încă din 1997 a aprobat utilizarea stimulării electrice invazive 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 [45]. 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) [46], stimularea electrică transcraniană cu curent continuu (tDCS) sau alternativ (tACS) [47], stimularea electrică nervoasă transcutanată (TENS), stimularea magnetică transcraniană (TMS) repetitivă (rTMS) sau în regim ”theta burst” (TBS). Dintre toate acestea, stimularea magnetică transcraniană (TMS) pare a fi cea mai promițătoare, având un șir de avantaje în comparație cu alte tehnici neuromodulatoare.

Iar 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 și cuantificarea exactă în timp real a schimbărilor induse asupra excitabilității neuronale. Totodată, protocoalele de stimulare magnetică transcraniană în o bună parte din studiile din domeniul migrenei și epilepsiei aplică stimularea focală asupra structurilor cerebrale [48].

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 [49, 50], 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.

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 [7]; 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 cercerări ($39,7 \pm 11,6$ 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 exeperimental rTMS multifocal a ținut mecanismele patofiziologice aberante descrise la pacienții cu migrenă, precum sensibilizarea centrală și periferică [6]. 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 subpragat [51]. 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 translarea 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) [52], 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 analiza 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 [53-55], 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 evaluarea a eficacității intervențiilor

experimentale preventive în migrena episodică elaborate de Societatea Internațională de Cefalee [56]. 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 evaluarea 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% [57].

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 [13], sugerând astfel o diferență potențială în răspunsurile terapeutice. 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 [58].

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. Cu toate acestea, acest lucru nu este unic pentru studiul nostru și aceasta este o problemă comună în cercetarea TMS, astfel încât ne îndoiim 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, contracțiunile ocazionale ale mușchilor pericranieni în grupul rTMS real este puțin probabil să afecteze rezultatele finale [54]. 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.

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 [59], considerând rezultatele studiilor din domeniu ce au demonstrat disfuncțiile rețelelor neuronale [60] talamo-corticale [61], cortico-bazale [62], cortico-corticale [63] 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 [64, 65]. 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%) [64]. 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 [66]. 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 [67].

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-migrenă, 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.

În raport cu limitările studiului am putea considera că 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 [42], 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*) [64, 65, 68]. În acest aspect, consideram această limitare ca una relativă, iar creșterea numărului de subiecți cât și design-ul de tip încrucișat (cross-over) ar putea aduce date suplimentare în cercetarea cTBS în pacienții cu epilepsie.

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.

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) [69].

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. 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, 1990–2013; 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*. 2024;23(4):344-81.
2. (WHO) WHO. Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders 2022–2031. Geneva 2023.
3. Haki C, Akdoğan Ö, Bora İ. Headaches Associated with Seizure: A Prospective Comparative Cohort Study. *Noro psikiyatri arsivi*. 2021;58(1):48-51.
4. Groppa S, Chiosa V, Cobîleanschi O, Gorincioi N, Ciolac D, Popov A, et al. Epilepsia la adult. Protocol clinic național. PCN 290.: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; 2017.
5. 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.
6. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain*. 2019;20(1):117.
7. 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.
8. 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.
9. Liao J, Tian X, Wang H, Xiao Z. Epilepsy and migraine-Are they comorbidity? *Genes & diseases*. 2018;5(2):112-8.
10. 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.
11. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *The Lancet Neurology*. 2006;5(2):148-57.

12. Cuciureanu DI, Bistriceanu CE, Vulpoi G-A, Cuciureanu T, Antochi F, Roceanu A-M. Migraine Comorbidities. *Life*. 2024;14(1):74.
13. 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.
14. Lisnic V, Gavriliuc M. Explorări electrofiziologice ale sistemului nervos. Chișinău. 1999. 40 p.
15. Soma FA, de Graaf TA, Sack AT. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Neurological Diseases. *Frontiers in Neurology*. 2022;13.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet*. 1985;325(8437):1106-7.
20. 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.
21. 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.
22. Groppa S. Multifocal TMS for temporo-spatial description of cortico-cortical connectivity patterns. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1005-6.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 7):1659-73.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
39. 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.
40. Kruschke JK. Bayesian estimation supersedes the t test. *Journal of Experimental Psychology: General*. 2013;142(2):573-603.

41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Ciolac D, Chiosa V, Groppa S. Epilepsy as a dynamic disorder of neural networks. *European teaching course on neurorehabilitation*;2016. p. 28.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of migraine. *J Headache Pain*. 2003;4(1):18-22.
59. 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.
60. 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.
61. 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).
62. 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).
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Chai Z, Ma C, Jin X. Homeostatic activity regulation as a mechanism underlying the effect of brain stimulation. *Bioelectronic Medicine*. 2019;5(1):16.
68. 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.

69. 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.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

a dlui **Leahu Pavel Catedra Neurologie nr. 1**, realizate la teza de doctor în științe medicale, cu tema "Stimularea magnetică transcraniană multifocală în migrenă și epilepsie",
321.05 – Neurologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

✓ Articole în reviste științifice peste hotare:

✓ articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale*

1. Vataman A., Ciolac D., Chiosa V., Aftene D., **Leahu P.**, et al. Dynamic flexibility and controllability of network communities in juvenile myoclonic epilepsy. In: *Neurobiology of Disease*. 2023; 179:106055. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106055>. (IF 7.046)
2. **Leahu P.**, Bange M., Ciolac D., Scheiter S., Matei A., et al. Increased migraine-free intervals with multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation. In: *Brain stimulation*. 2022; 6(14):1544-1552. ISSN 1935-861X. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.10.383> (IF 8.955)
3. Sacco S., Lampl C., Maassen Van Den Brink A., **Leahu P.**, 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. In: *J Headache Pain*. 2021; 22(1):39. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01252-4> (IF 7.277)
4. **Leahu P.**, Matei A., Groppa SA. Transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis. In: *Journal of Medicine and Life*. 2018; 11(2):175-176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6101679/> (IF 1.345)

✓ articole în reviste din străinătate recenzate

5. **Leahu P.**, Bange M., Ciolac D., Scheiter S., Matei A., Gonzalez-Escamilla G., Chirumamilla VC, Groppa SA, Muthuraman M., Groppa S. Multifocal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation — A Novel Paradigm in Migraine Treatment. In: *Tiginyanu, I., Sontea, V., Railean, S. (eds) 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2019. IFMBE Proceedings, vol 77*. Springer, Cham. Online ISBN 978-3-030-31866-6. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_87

✓ Articole în reviste științifice naționale acreditate:

✓ articole în reviste de categoria B

6. Chiosa V., Ciolac D., Chelban V., Gasnas D., **Leahu P.**, et al. Drug-resistant epilepsy: modern concepts, integrative mechanisms, and therapeutic advances. In: *Mold Med J*. 2021; 64(4):72-85. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-4.21.14>

7. **Leahu P**, Groppa S. Neuromodulatory approach in paroxysmal neurological disorders. In: *Mold Med J*. 2020; 63(5):26-29. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4018912>
8. Groppa S., Zota E., Chiosa V., Gasnaș A., Ciobanu N., **Leahu P.**, et al. Neurological aspects in the context of the SARS-Cov-2 pandemic. In: *MJHS*. 2020; 1(23):190-208. ISSN 2345-1467
- ✓ **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
 9. **Leahu P.**, Groppa S. Theta burst transcranial magnetic stimulation in patients with generalized epilepsy. A TBS-hdEEG paradigm approach. In: *Abstract book. The 10th Congress of the European Academy of Neurology*. Helsinki, Finland, 2024, p.116.
 10. **Leahu P.**, Groppa S. [Impact of multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation \(rTMS\) neuromodulation on pain intensity and pain free intervals in episodic migraine patients](#). In: *Proceedings of the Roma Pain Days (#RPD24) Hybrid Congress 2024. Advancements in Health Research*, 1(1). Roma, Italy, 2024, p.18. <https://doi.org/10.4081/ahr.2024.16>
 11. **Leahu P.** [Transcranial magnetic stimulation \(TMS\) with high density electroencephalography \(hdEEG\): a viable biomarker in epilepsy](#). In: *International Journal of Medical Dentistry 2023. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXXIII-a*. Iași, România, 2023. ISSN: 2066-6063.
 12. **Leahu P.**, Groppa SA. Transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis. Results of an experimental, double-blind, randomized controlled study. In: *Abstracts of Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, Ediția XXXII-a. International Journal of Medical Dentistry 2022;26(2)*. Iași, Romania, 2022, p. 327. <https://ijmd.ro/in-review/proceedings-of-international-congress-by-promoting-excellence-we-prepare-the-future-selection-of-abstracts-28-february-2-march-2022/>
 13. **Leahu P.** [Cuplarea stimulării magnetice transcraniene \(TMS\) cu electroencefalografia de densitate înaltă \(HDEEG\) în formele generalizate de epilepsie](#). In: *Culegere de rezumate al Conferinței științifice anuale a USMF “Nicolae Testemițanu”, cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Moldovan Journal of Health Science 2022;29(3)*. Chișinău, 2022, p. 259. ISSN 2345-1467.
 14. Racila R., Ciolac D., **Leahu P.**, Gasnas A., Gorincioi N., et al. [Boosting Cortical Inhibition with Theta Burst TMS in a Case of Super-Refractory Status Epilepticus](#). In: *Abstracts of Annual Meeting & Courses of American Clinical Neurophysiology Society 2021*. SUA (virtual), 2021, p. 3. ISSN 0736-0258.
 15. Racila R., Ciolac D., **Leahu P.**, Groppa SA. [Transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory and superrefractory status epilepticus](#). In: *The Moldovan Medical Journal Issue dedicated to the 7th Congress of the Society of Neurologists of the Republic of Moldova ediția 7, vol. 64*. Chișinău, 2021 p. 57. ISSN: 1875-0666.
 16. **Leahu P.**, Groppa St. [Neuromodulatory approach in paroxysmal neurological disorders](#). In: *Culegere de rezumate a Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF “Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p. 362. ISBN 978-9975-82-198-8.

17. **Leahu P.** Clinical Neuromodulatory Outcome of Multifocal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Episodic Migraine. In: *International Journal of Medical Dentistry: Proceedings of International Congress "By promoting excellence we prepare the future"* 24(2). Iași, România, 2020, p. 293. <https://ijmd.ro/2020/proceedings-of-international-congress-2/>
18. **Leahu P.**, Groppa SA., Bange M., Ciolac D., Scheiter S., et al. Increased migraine-free interval with multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation. In: *Eur J Neurol*. 2019; 26 (Suppl. 1). Oslo, Norway, 2019, p.628. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.14019>

✓ **Certificate de inovator:**

19. "Implementarea rTMS (stimulare magnetică transcraniană repetitivă) multifocală în tratamentul pacienților cu migrenă". Autori: **Leahu Pavel**, Groppa Stanislav. Certificat de inovator nr. 5934 din 02.08.2022.
20. "Protocol de screening și examinare a pacientului cu migrenă". Autori: **Leahu Pavel**, Matei Alexandru, Groppa Stanislav. Certificat de inovator nr. 5949 din 13.09.2022.
21. "Model de monitorizare a parametrilor individuali cefalgici la pacienții cu migrenă". Autori: **Leahu Pavel**, Matei Alexandru, Groppa Stanislav. Certificat de inovator nr. 5951 din 15.09.2022.
22. "Protocol de examinare a pacientului cu epilepsie". Autori: **Leahu Pavel**, Groppa Stanislav. Certificat de inovator nr. 6248 din 22.04.2024.
23. "Agenda de monitorizare a caracteristicilor crizelor epileptice la persoane cu epilepsie". Autori: **Leahu Pavel**, Groppa Stanislav. Certificat de inovator nr. 6247 din 22.04.2024.

✓ **Drept de autor (AGEPI):**

24. "Stimularea magnetică transcraniană repetitivă multifocală în tratamentul pacienților cu migrenă". Autori: Groppa Stanislav, **Leahu Pavel**. Certificat de înregistrare OȘ 7359 din 28.11.2022.

✓ **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

✓ **internaționale**

25. **Leahu P.**, Groppa S. Exploring multifocal theta burst transcranial magnetic stimulation for generalized epilepsy through a tms/high-density-eeg paradigm. *Congresul Internațional "Pregătim viitorul promovând excelența"*, Ediția a XXXIV-a. Iași, România, 29 februarie – 3 martie 2024.
26. **Leahu P.**, Groppa St. [Theta burst transcranial magnetic stimulation in patients with generalized epilepsy](#). A TMS/ high-density-EEG paradigm approach. *Conferința SRIE, Ediția a XXXI-a*. București, România, 22-25 noiembrie 2023.
27. **Leahu P.** 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»*. Almaty, Kazakhstan, 26-27 mai 2023.

28. **Leahu P.** Transcranial magnetic stimulation (TMS) with high density electroencephalography (hdEEG): a viable biomarker in epilepsy. *Congresul Internațional "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția a XXXIII-a.* Iași, România, 2-5 martie, 2023.
29. **Leahu P.** Роль зрительных вызванных потенциалов в диагностике демиелинизирующих поражений зрительного нерва. *Центрально-Азиатский Неврологический Форум «Актуальные Вопросы Клинической Неврологии».* Almaty, Kazakhstan, 17-18 februarie 2023.
30. **Leahu P, Groppa SA.** Transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis. Results of an experimental, double-blind, randomized controlled study. *Congresul Internațional "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția a XXXII-a.* Iași, România, 28 februarie – 2 martie 2022.
31. **Leahu P.** Neurostimulation possibilities in epilepsy patients. *Congresul Internațional "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția a XXXI-a.* Iași, România, 1-3 martie, 2021.
32. **Leahu P.** Clinical Neuromodulatory Outcome of Multifocal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Episodic Migraine. *Congresul Internațional "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția a XXX-a.* Iași, România, 27 februarie-1 martie, 2020.

✓ **naționale cu participare internațională**

33. **Leahu P.** Modularea non-invazivă a activității rețelelor neuronale în formele generalizate de epilepsie. *Congresul 37-ea ediție a săptămânii medicale balcanice: "Perspective ale medicinei balcanice în era post COVID-19".* Chișinău, 07-09 iunie 2023.
34. **Leahu P.** Conceptele neurobiologice moderne ale tulburărilor depresive. *Conferința științifico-practică cu participare internațională "Provocări actuale în diagnosticul și tratamentul depresiei".* Chișinău, 12 mai, 2023.
35. **Leahu P.** Neuromodularea durerii: o abordare moderna a problemei existențiale. *Conferința interdisciplinară cu participare internațională "Academia Durerii".* Chișinău, 10 martie 2023.
36. **Leahu P.** Rezultatul terapeutic de lungă durată al rTMS multifocale în prevenția migrenei. *Congresul al VII-lea al Neurologilor din Republica Moldova.* Chișinău, 16-18 septembrie 2021.
37. **Leahu P.** Multifocal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation — A Novel Paradigm in Migraine Treatment. *The 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME.* Chișinău, 18-21 septembrie 2019.
38. **Leahu P., Groppa S.** Stimularea magnetică transcraniană în practica neurologică. *Conferința internațională "Cefaleea la Copil".* Chișinău, 25 mai 2018.

✓ **naționale**

39. **Leahu P.**, Groppa SA. Cuplarea stimulării magnetice transcraniene (TMS) cu electroencefalografia de densitate înaltă (hdEEG) în formele generalizate de epilepsie. *Conferința științifică “Performante si perspective in urgentele medico-chirurgicale”*. Chișinău, 25 noiembrie 2022.
 40. **Leahu P.** Cuplarea stimulării magnetice transcraniene (TMS) cu electroencefalografia de densitate înaltă (hdEEG) în formele generalizate de epilepsie. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 77-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*. Chișinău, 18-21 octombrie 2022.
 41. **Leahu P.** Progrese în managementul modern al epilepsiei: stimularea cerebrală. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 76-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*. Chișinău, 19-22 octombrie 2021.
 42. **Leahu P.** Creșterea perioadei interictale la pacienții cu migrena utilizand stimularea magnetica transcraniană multifocala. *Conferința științifică “Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale”*. Chișinău, 8 noiembrie 2019.
 43. **Leahu P.** Efectul neuromodulator al stimulării magnetice transcraniene multifocale la pacienții cu migrena. *Zilele Universității și Conferința Științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților*. Chișinău, 15-18 octombrie 2019.
 44. **Leahu P.** Perspective in managementul migrenei. *Conferința științifică “Actualități în tratamentul patologiilor sistemului nervos”*. Chișinău, 13 septembrie 2019.
 45. **Leahu P.** Particularitățile conectivității cerebrale la pacienții cu epilepsie versus migrenă. *Zilele Universității și Conferința științifică anuală, consacrate aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 16-20 octombrie 2017.
- ✓ **Participări cu postere la foruri științifice:**
- ✓ **internaționale**
46. **Leahu P.**, Groppa S. Impact of multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) neuromodulation on pain intensity and pain free intervals in episodic migraine patients. *Roma Pain Days 2024 Congress*. Roma, Italy, 13-15 iunie 2024.
 47. **Leahu P.**, Groppa S. Theta burst transcranial magnetic stimulation in patients with generalized epilepsy. A TBS-hdEEG paradigm approach (ePresentation). *The 10th Congress of the European Academy of Neurology*. Helsinki, Finland, 29 iunie – 2 iulie 2024.
 48. Racila R., Ciolac D., **Leahu P.**, Gasnas A., Gorincioi N., 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*. SUA, 10-14 februarie 2021.
 49. **Leahu P.**, Bange M., Ciolac D., Scheiter S, Matei A., et al. Increased migraine-free interval with multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation. *The 5th Congress of the European Academy of Neurology*. Oslo, Norway, 29 iunie - 2 iulie 2019.

50. **Leahu P.** Recurrent transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. *Congresul International Pregatim viitorul, promovind excelenta*”, sectiunea Repere in medicina avansata - Tribuna practicianului, Universitatea Apollonia din Iasi. Iasi, România, 28 februarie - 03 martie 2019.

✓ **naționale**

51. Racila R., Ciolac D., **Leahu P.**, Groppa SA. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory and superrefractory status epilepticus. *Congresul al VII-lea al Neurologilor din Republica Moldova*. Chișinău, 16-18 septembrie 2021.
52. **Leahu P.**, Groppa S. Neuromodulatory approach in paroxysmal neurological disorders. *The congress dedicated to the 75th anniversary of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020.

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.

Сemnificația 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 (pTMS 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.