

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.853-07-055.2

DUCA Victoria

**EPILEPSIA LA FEMEI DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ.
STUDIU CLINIC, IMAGISTIC, ELECTROENCEFALOGRAFIC**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată la Catedra de neurologie nr. 1, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, instituție-membră a Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale.

Conducător:

Gavriliuc Mihail

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



Membrii comisiei de îndrumare:

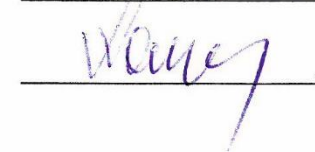
Lisnic Vitalie,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



Vovc Victor,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



Susținerea va avea loc la 07 februarie 2024, 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 05 octombrie 2023 (proces verbal nr. 24).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Nacu Anatol,

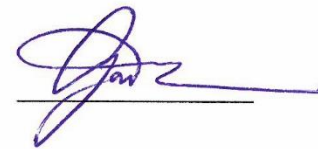
dr. hab. șt. med., prof. univ.



Membrii:

Gavriliuc Mihail,

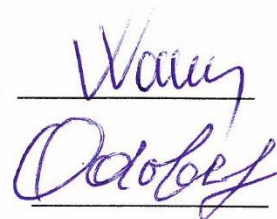
dr. hab. șt. med., prof. univ.



Referenți:

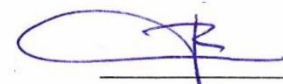
Vovc Victor,

dr. hab. șt. med., prof. univ.



Odobescu Stela,

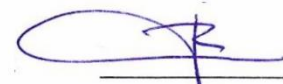
dr. hab. șt. med., conf. cercet.



Falup-Pecurariu Cristian,

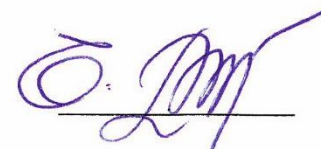
dr. șt. med., prof. univ.,

Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania, Brașov, România



Autor

Duca Victoria



© DUCA Victoria, 2024

CUPRINS

INTRODUCERE.....	4
1. EPILEPSIA LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ: CLASIFICARE, ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, CLINICE, NEUROFIZIOLOGICE ȘI IMAGISTICE ÎN VIZIUNE CONTEMPORANĂ (REVISTA LITERATURII).....	7
1.1. Problema clasificării crizelor epileptice: evoluția conceptelor și principiilor de abordare....	7
1.2. Aspecte epidemiologice generale și particulare ale epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă.....	7
1.3. Mecanismele epileptogenezei în viziune contemporană.....	7
1.4. Particularitățile clinice ale epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă.....	8
2. METODOLOGIA CERCETĂRILOR ȘI A ANALIZEI STATISTICE.....	8
2.1. Design-ul general al cercetărilor.....	8
2.2. Descrierea examenului clinic general și celui neurologic.....	10
2.3. Metodologia investigației prin EEG și RM cerebrală la pacientele din studiu.....	10
2.4. Analiza statistică descriptivă și inferențială, efectuată în cadrul tezei.....	11
2.5. Analiza statistică multivariată și elaborarea modelelor probabilistice.....	11
3. PREVALENȚE, TENDINȚE ȘI CORELAȚII DINTRE SEMIOLOGIA CLINICĂ, IMAGISTICĂ ȘI ELECTROENCEFALOGRAFICĂ ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA DE DEBUT ȘI EVOLUȚIA ÎN TIMP A CRIZELOR EPILEPTICE LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ.....	12
3.1. Prevalența tipurilor și subtipurilor de crize epileptice în funcție de categoriile de vârstă și evoluția în timp a maladiei.....	12
3.2. Semiologia clinică a crizelor epileptice la femeile de vârstă reproductivă. Abordarea în funcție de grupurile de vârstă.....	14
3.3. Semiologia clinică a crizelor epileptice la femeile de vârstă reproductivă. Abordarea în funcție de evoluția în timp a maladiei.....	15
3.4. Semiologia electroencefalografică a crizelor epileptice la femeile de vârstă reproductivă....	16
3.5. Semiologia imagistică cerebrală la pacientele de vârstă reproductivă, cu epilepsie.....	17
3.6. Corelații dintre simptomatologia clinică, electroencefalografică și imagistică.....	17
4. ELABORAREA MODELELOR PREDICTIVE PENTRU REZULTATE RELEVANTE DIN PUNCT DE VEDERE A EVOLUȚIEI CLINICE A EPILEPSIEI LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ.....	19
4.1. Modelul de predicție a agravării în timp a stării.....	19
4.2. Modelul de predicție a riscului de evoluție spre statusul epileptic.....	21
4.3. Modelul de predicție a dezvoltării rezistenței la medicamentele antiepileptice.....	22
4.4. Modelul de predicție a remisiilor stabile a maladiei.....	23
5. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE.....	24
6. CONCLUZII GENERALE.....	26
7. RECOMANDĂRI PRACTICE.....	27
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	28
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, PUBLICATE LA TEMA TEZEI.....	29
LISTA ABREVIERILOR.....	30

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Pot fi evidențiate trei aspecte importante, care conturează direcțiile de cercetare din cadrul lucrării: (a) problema prevalenței, semiologiei clinice, electroencefalografice și imagistice a epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă, cu luarea în considerație a vârstei de debut a maladiei și a evoluției ei în timp (după un *follow-up* al pacientelor timp de 5 ani de zile); (b) identificarea și descrierea unor corelații dintre tabloul semiologic, descrierile EEG și RM, cu eventuala posibilitate de a le utiliza în ghidarea diagnosticului exact și adaptării tratamentului antiepileptic; (c) încercarea de a găsi un răspuns privind scenariile posibile de evoluție a bolii (de ex., agravare, remisie, rezistență la antiepileptice, riscul de status epileptic), de preferință – obiectiv, bazat pe indicatori observabili simpli, reproductibili, care pot fi incluși într-un model matematic de estimare a probabilității. Se consideră că aceste trei aspecte, dacă ar fi cunoscute, ar ameliora semnificativ calitatea vieții pacientelor cu epilepsie de vârstă reproductivă și ar crește eficiența tratamentelor prescrise.

Descrierea situației în domeniu și identificarea problemei de cercetare. În pofida progreselor remarcabile ale neuroștiințelor, farmacologiei și tehnologiilor imagistice, epilepsia continuă să aibă o prevalență înaltă și să rămână o problemă importantă de sănătate publică. În Republica Moldova, în conformitate cu datele Biroului Național de Statistică, suferă de epilepsie aproximativ 60.000 de persoane, dintre care, 13.500-15.000 sunt femei de vârstă reproductivă. Incidența epilepsiei în Republica Moldova este de 19 cazuri la 100.000 de locuitori (datele anului 2015), prevalența este estimată la 16.0/1000 de persoane [1]. Incidența epilepsiei la femei este raportată variabil în literatură, fiind considerată mai rară la femei decât la bărbați (41 vs. 49 cazuri la 100.000 populație). Totuși, maladia dată se consideră a fi subraportată la femei din cauza stigmatizării bolii, nedeclarării ei sau variabilității naturale a incidenței reale a maladiei de-a lungul vieții [2-5]. Pe lângă necunoașterea incidenței reale a epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă, o problemă importantă este și lipsa unei descrieri complete a crizei-propriu-zise (semiologie, circumstanțe, factori declanșatori, durată, frecvență, semne postictale, trasee EEG sau imagini RM, care comportă modificări structurale specifice). Acest fapt împiedică clasificarea corectă a tipului (subtipului de criză epileptică). Abia între anii 2017-2021 a fost modificată și adoptată o nouă clasificare a crizelor epileptice, epilepsiei și a sindromului epileptic de către Liga Internațională Contra Epilepsiei, ILAE [6, 7].

Examenul electroencefalografic contemporan permite diferențierea zonelor corticale implicate în activitatea electrică anormală a creierului (zona de inițiere a crizelor, cea epileptogenă propriu-zisă, precum și zonele simptomogenă, iritativă și de leziune epileptogenă), precum și deosebirea fazelor activității date (frontul undei ictale, urmat de frontul de propagare a undelor de excitare și de inhibiție) [8, 9].

Dotarea spitalelor din Republica Moldova cu aparate de rezonanță magnetică performante deschide noi posibilități de identificare și diferențiere a leziunilor cerebrale cu potențial epileptogen. Algoritmii contemporani de tratare a imaginilor RM pot identifica și clasifica aceste leziuni în mod automat, devenind, astfel, instrumente importante în diagnostic, alegerea tacticii de tratament sau prognozarea a evoluției maladiei [10, 11]. Această tendință de utilizare a imagisticii RM în epileptologie este actuală, în prezent, pe plan internațional, iar coroborarea cu rezultatele clinice și neurofiziologice deschide noi paradigme de abordare.

Toate aceste descrieri au permis formularea ipotezei de cercetare, scopului lucrării și obiectivelor de cercetare.

Scopul lucrării. Studierea interrelațiilor de la debutul maladiei și timp de 5 ani de la înrolare în studiu, între particularitățile clinice, neurofiziologice și imagistice a epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă, cu elaborarea modelelor matematice predictive pentru cele mai importante evenimente clinice depistate.

Obiectivele cercetării

- 1) Caracterizarea evoluției în timp a particularităților clinice, neurofiziologice și imagistice a epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă, în funcție de vârsta de debut a maladiei;
- 2) Identificarea și parametrizarea corelațiilor clinico-neurofiziologice și clinico-imagistice, importante din punct de vedere clinic, la femeile cu epilepsie de vârstă reproductivă, în funcție de vârsta de debut a maladiei;
- 3) Argumentarea, elaborarea și caracterizarea modelelor matematice predictive pentru cele mai importante evenimente clinice identificate (agravarea în timp a stării, riscul spre evoluție în status epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice, remisia stabilă a maladiei), specifice femeilor de vârstă reproductivă cu epilepsie.

Ipoteza de cercetare. Epilepsia la femeile de vârstă reproductivă are caracteristici clinice, imagistice și neurofiziologice distincte, posibil diferite, dar care pot corela între ele, în funcție de vârsta de debut a maladiei sau a evoluției ei, iar probabilitatea de apariție a unor evenimente importante din punct de vedere clinic poate fi estimată prin modele matematice, bazate pe caracteristicile identificate.

Metodologia generală a cercetării. Studiul din cadrul tezei a fost unul prospectiv-retrospectiv, de cohortă, descriptiv-analitic, cu aprobarea protocolului de cercetare de către Comitetul de Etică a Cercetării (proces verbal nr. 55 din 03.06.2016). Datele au fost colectate timp de 5 ani (vizita primară și cele 3 vizite concludive anuale de monitorizare ale pacientelor, examinările neurofiziologice și neuroimagistice) în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Spitalul de Stat al Republicii Moldova și Instituția Medicală Privată „Excellence”. După numerizarea datelor primare, baza de date a fost importată în softul de analiză statistică *GraphPad Prism*, v. 9 de încercare (*Graph Pad Software*, Boston, SUA). Datele au fost analizate atât prin prisma categoriilor vârstei de debut a maladiei (3 loturi, lotul 1 – 0-11 ani; lotul 2 – 12-18 ani; lotul 3 – 19-49 de ani), cât și prin prisma evoluției în timp a maladiei (vizitele 1-4). Din aceste perspective, au fost caracterizate particularitățile clinice, electrofiziologice și imagistice ale epilepsiei, acestea fiind caracterizate prin prisma testului Fisher sau Mantel-Haenszel extins. După generalizarea rezultatelor și obținerea caracteristicilor generale, a fost efectuată analiza corelațională (*testul r Pearson*); analiza dată a permis identificarea celor date, care corespund unui grad de corelare clinico-neurofiziologic și clinico-imagistic semnificativ din punct de vedere statistic, din care au fost selectate corelările semnificative importante din punct de vedere clinic. Rezultatele obținute au permis argumentarea, elaborarea și caracterizarea unor modele probabilistice pentru 4 rezultate importante din punct de vedere clinic (agravarea în timp a stării, riscul evoluției spre statusul epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice, remisia stabilă a maladiei). Selectarea parametrilor clinici, electroencefalografici și imagistici, care au intrat în formula de calcul a probabilității s-a bazat pe analiza multivariată, testarea pentru multicolinearitate (calcularea factorului de inflație a varianței) și a aportului adus de fiecare parametru din formulă prin intermediul criteriului de informativitate Akaike. Performanța modelelor predictive elaborate a fost exprimată prin aria de sub curba ROC, a puterii prognostice pozitive și celei negative. În baza rezultatelor obținute, s-au elaborat recomandările practice.

Inovația științifică a rezultatelor obținute

1. Au fost caracterizate, în premieră, unele tipare de evoluție în timp, precum și interrelațiile dintre parametrii clinici, neurofiziologici și imagistici la femeile de vârstă reproductivă cu epilepsie, în funcție de vârsta de debut a maladiei.
2. S-a constatat că există mai multe corelări statistic semnificative dintre parametrii clinici, neurofiziologici și imagistici, însă o importanță clinică reală o au doar unele dintre ele.
3. De asemenea, în rezultatul propriilor cercetări, a fost posibilă elaborarea, în premieră, a unor modele matematice, care pot prognoza cu acuratețe agravarea în timp a stării, riscul de apariție a statusului epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice și remisia stabilă a maladiei la pacientele de vârstă reproductivă cu epilepsie.
4. Au fost identificate particularitățile evoluției în timp a caracteristicilor clinice, neurofiziologice și imagistice, precum și interrelațiile dintre ele la pacientele de vârstă reproductivă cu epilepsie, fapt ce a făcut posibilă elaborarea modelelor matematice predictive pentru 4 evenimente importante enumerate.
5. Lucrarea oferă o metodologie elaborată, adaptată, de investigare clinico-instrumentală, documentare și monitorizare în timp a pacientelor de vârstă reproductivă cu epilepsie, care permite identificarea particularităților clinice, neurofiziologice și imagistice în timp, în funcție de vârsta de debut a maladiei. De asemenea, lucrarea oferă suportul teoretic și metodologic al elaborării și aplicării modelelor matematice predictive pentru 4 evenimente importante (agravarea în timp a stării, riscul de apariție a statusului epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice și remisia stabilă a maladiei).

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele cercetării oferă soluții practice simple pentru medicii neurologi în evaluarea, stratificarea riscurilor, monitorizarea pacientelor de vârstă reproductivă cu epilepsie. Au fost identificate corelațiile semnificative din punct de vedere clinic dintre caracteristicile clinice, neurofiziologice și imagistice (leziunile cerebrale cu potențial epileptogen, identificabile la examenul prin rezonanță magnetică). Modelele matematice elaborate fac posibilă prognozarea cu o acuratețe net superioară a celor 4 evenimente importante identificate în studiu (agravarea în timp a stării, riscul evoluției spre statusul epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice, remisia stabilă a maladiei), specifice femeilor de vârstă reproductivă cu epilepsie.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetărilor au fost implementate în practica clinică curentă (parte componentă a protocolul clinic instituțional, procedura operațională standardizată a locului de lucru) în Secția de neurologie a Spitalului de Stat, Chișinău, RM.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale și internaționale: Congresul al 3-lea al Academiei Europene de Neurologie (24-27 iunie 2017), Olanda, Amsterdam; Congresul consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova; Congresul Mondial de Neurologie, ediția XXIV din 2019 (27-31 octombrie, 2019), Dubai, Emiratele Arabe Unite; Congresul tinerilor cercetători „MedEspera” (3-5 mai, 2018), Chișinău, Republica Moldova; Conferința „Zilele Universității USMF Nicolae Testemițanu”, secțiunea nr. 8 „Probleme actuale ale neurologiei și neurochirurgiei” (19 octombrie 2017), Chișinău, Republica Moldova; Conferința „Zilele Universității USMF Nicolae Testemițanu”, secțiunea nr. 8 „Probleme actuale ale neurologiei și neurochirurgiei” (20 octombrie 2016), Chișinău, Republica Moldova; Congresul al IV-ea al Academiei Europene de Neurologie (16-19 iunie 2018), Lisabona, Portugalia; Conferința Asociației Europene de Stroke, ediția 4 (16-18 mai, 2018), Goteborg, Suedia; Congresul European de

Epileptologie, ediția 13 (26-30 august 2018), Viena, Austria; Congresul Academiei Europene de Neurologie, ediția V, (iunie 2019), Oslo, Norvegia.

Publicații la tema tezei. Materialele de bază ale tezei au fost publicate în 12 lucrări științifice, inclusiv, 6 articole în reviste indexate la nivel național, 6 rezumate publicate în culegerile de lucrări la evenimente științifice (inclusiv, 4 peste hotare); 4 obiecte de proprietate intelectuală, 10 prezentări și comunicări orale la diverse evenimente științifice internaționale (4 în țară și 6 peste hotare).

Volumul și structura tezei. Textul tezei este expus pe 119 pagini text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din: lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, sinteza capitolelor, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 245 de surse și 8 anexe. Materialul ilustrativ include 28 de tabele, 21 de figuri.

Cuvinte cheie: Epilepsie, femei, vârstă reproductivă, corelații clinico-neurofiziologice, corelații clinico-imagistice, monitorizare de durată, modele matematice predictive.

1. EPILEPSIA LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ: CLASIFICARE, ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, CLINICE, NEUROFIZIOLOGICE ȘI IMAGISTICE ÎN VIZIUNE CONTEMPORANĂ (REVISTA LITERATURII)

1.1 Problema clasificării crizelor epileptice: evoluția conceptelor și principiilor de abordare

Dificultatea clasificării epilepsiei ține de multitudinea manifestărilor clinice, o parte dintre ele fiind discrete, neobservate de pacient sau martorul la criză, de asocierea clinicii cu modificările traseului EEG și localizarea acestora, precum și de prezența sau lipsa unor modificări structurale pe imaginea RM cerebrală. Din acest motiv, după multiple versiuni anterioare (1969, 1981, 1989, 2005-2009, 2010), abia între anii 2017-2021 a fost dată definiția consensuală a sindromului epileptic, precum și clasificarea nouă (2017) a crizelor epileptice de către Liga Internațională Contra Epilepsiei, ILAE [6, 7].

1.2 Aspecte epidemiologice generale și particulare ale epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă

Prevalența în populația generală a epilepsiei este raportată diferit, de la autor la autor. Se consideră că boala epileptică afectează între 1% și 3% din populație. În Republica Moldova, conform datelor BNS, prevalența este între 14,2-16,0 cazuri la 1000 populație. În România – 6,4 cazuri la 1000 populație [12], în Ucraina – 26,4 cazuri la 1000 populație [13], în Federația Rusă – 22,0 cazuri la 1000 populație [14]. Media Europeană este estimată la 8,2 cazuri la 1000 populație. Precizia estimării depinde mult de organizarea serviciului de epileptologie, de stigmatizarea pacienților în societate. Prevalența epilepsiei la femei este raportată variabil în literatură, fiind considerată mai rară la femei decât la bărbați (6,5 vs. 6,0 cazuri la 1000 loc.), incidența constituie 49.0/100.000 vs. 41.0/100.00, respectiv [2-5].

1.3 Mecanismele epileptogenezei în viziune contemporană

Rețelele neuronale, situate în arii corticale, sunt conectate între ele atât local, cât și la distanță. Rețeaua neuronală este asistată, funcțional, de o rețea astrocitară, cu configurație proprie. Sinapsele neuronale sunt, de fapt, tripartite (neuron, astrocit, neuron). Astrocitele au funcția menținerii constanței micromediului neuronal, metabolizării neuromediatorilor utilizați sau în exces, asigurării energetice și cu nutrienți a neuronilor [15]. Pe suprafața membranei neuronilor și astrocitelor se află o diversitate

mare de canale ionice, receptori biochimici, sisteme de mesagerie intracelulară. Toate sunt determinate genetic, în populație fiind prezente diferite variante fenotipice, uneori – mutații (de ex., canalele de Ca^{++} , K^{+} sau Na^{+} voltaj dependente, care stau la baza diferitor forme de epilepsie) [16]. Un rol important îl au receptorii AMPA, NMDA, KA, GABA-A, ATP-azele, pompele de eflux, mecanismele redox, neuroinflamarea și neuroplasticitatea – fiecare dintre ele fiind supuse variabilității genetice și epigenetice [17]. În final, se produce o activitate electrică anormală, localizată sau răspândită, până la generalizare, unde simptomatologia clinică depinde de funcția pe care o îndeplinește rețeaua respectivă de neuroni, implicarea prin activare sau inhibiție a zonelor adiacente sau îndepărtate [18].

1.4 Particularitățile clinice ale epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă

Odată cu descoperirea implicării estrogenilor și progesteronului în epileptogeneză, s-au conturat premisele studierii particularităților clinice și de evoluție a epilepsiei la femei, în funcție de vârstă (copii, adolescenți, vârstă reproductivă, sarcină, pre și post-menopauză). Particularitățile au argumentat utilizarea limitată a tratamentului hormonal al epilepsiei, a dezvoltării dimensiunii sociale a maladiei [19, 20].

Epilepsia catamenială

Identificarea corelării frecvenței, manifestărilor clinice ale crizelor epileptice cu dinamica nivelului hormonal și cu fazele ciclului menstrual a condus la separarea unei noi entități clinice – epilepsia catamenială, cu particularități specifice de diagnostic, tratament [20, 21].

Rolul electroencefalografiei în diagnosticul, monitorizarea și prognosticul epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă

Examenul EEG permite diferențierea zonelor corticale implicate în activitatea electrică anormală a creierului, precum și deosebirea fazelor activității date (frontul undei ictale, urmat de frontul de propagare a undelor de excitație și de inhibiție) [8, 9].

Rolul imaginerii cerebrale prin rezonanță magnetică în diagnosticul, monitorizarea și prognosticul epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă

RM poate identifica leziunile cerebrale relevante epileptogenezei, devenind, astfel, instrumente importante în diagnostic, alegerea tacticii de tratament sau prognozarea evoluției maladiei. Coroborarea datelor imagistice cu rezultatele clinice și neurofiziologice deschide noi paradigme de abordare [10, 11].

2. METODOLOGIA CERCETĂRILOR ȘI A ANALIZEI STATISTICE

2.1. Design-ul general al cercetărilor

Studiul din cadrul tezei a fost unul prospectiv-retrospectiv, de cohortă, descriptiv-analitic. Acumularea materialului primar a avut loc în perioada anilor 2016-2020 în secțiile consultative de ambulatoriu al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, a Spitalului de Stat al Republicii Moldova și Instituției Medicale Private „Excellence”, în baza contractelor de colaborare, semnate cu fiecare instituție, cu respectarea clauzelor bioetice, confidențialității și protecției datelor personale, acordului informat al pacientelor. Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 55 din 03.06.2016).

Obiectul de studiu a fost epilepsia la femei de vârstă reproductivă, unde prima criză epileptică a început în intervalul de vârstă de la 0 la 49 de ani. Caracterizarea generală a pacienților studiate (toată seria și pe loturi) este prezentată în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Caracterizarea generală (întreaga serie și pe loturi) a pacienților înrolate în studiu.

Parametri	Toate pacientele (n=159)	Lotul 1 (0-11 ani) (n=52)	Lotul 2 (12-18 ani) (n=54)	Lotul 3 (19-49 ani) (n=53)	F sau χ^2	p
Vârsta debutului maladiei, ani	14,0±6,3 [2-34]	7,0±6,4 [2-11]	14,0±6,3 [12-16]	21,0±6,4 [19-34]	295,8	0,0000
Vârsta primei adresări la specialist, ani	24,0±7,2 [2-46]	25,0±7,2 [15-46]	22,0±7,2 [15-38]	28,0±7,3 [19-45]	9,46	0,0001
<i>Studii</i>						
▪ primare	4 (2,5%)	4 (7,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,27	0,1952
▪ medii	100 (62,3%)	38 (73,0%)	15 (27,8%)	27 (54,7%)	21,90	0,0000
▪ superioare	56 (35,2%)	10 (19,2%)	39 (72,2%)	24 (45,3%)	29,90	0,0000
<i>Mediul de trai</i>						
▪ rural	84 (52,8%)	37 (71,1%)	23 (42,6%)	24 (45,3%)	10,50	0,0053
▪ urban	75 (47,2%)	15 (28,9%)	31 (57,4%)	29 (54,7%)		
<i>Starea familială</i>						
▪ celibatară	109 (68,6%)	42 (80,7%)	43 (79,6%)	24 (47,2%)	17,82	0,0001
▪ căsătorită	45 (28,3%)	8 (15,4%)	11 (20,4%)	24 (47,2%)	15,03	0,0005
▪ divorțată	5 (3,1%)	2 (3,9%)	0 (0,0%)	3 (5,6%)	1,07	0,5858
▪ văduvă	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NA	NA
<i>Clasa socială</i>						
▪ muncitori	83 (52,3%)	24 (46,2%)	24 (44,4%)	35 (66,0%)	6,13	0,0466
▪ țărani	61 (38,3%)	25 (48,0%)	21 (38,9%)	15 (28,3%)	4,35	0,1136
▪ intelectuali	15 (9,4%)	3 (5,8%)	9 (16,7%)	3 (5,7%)	5,00	0,0818
<i>Vulnerabilități</i>						
▪ șomere*	12 (7,6%)	6 (11,5%)	4 (7,4%)	2 (3,8%)	2,27	0,3214
▪ grad dizabilitate**	11 (6,9%)	6 (11,5%)	2 (3,7%)	4 (7,6%)	2,33	0,3118
<i>Funcția reproductivă</i>						
▪ nr. sarcini	40 (25,2%)	8 (15,4%)	8 (14,8%)	24 (45,3%)	17,11	0,0001
▪ nr. nașteri	33 (20,8%)	7 (13,5%)	6 (11,1%)	20 (37,7%)	14,03	0,0009

Notă: Calculele referitoare la caracterizarea generală a pacienților sunt efectuate în baza datelor colectate la vizita 1 (înrolare în studiu). Testele statistice efectuate între loturile L1, L2, L3. Datele pentru vârstă sunt exprimate drept medie și deviere standard, cu prezentarea valorilor extreme; test statistic aplicat – ANOVA. Datele de tip categorie sunt prezentate drept valori absolute și relative. Test statistic aplicat: Mantel-Haenszel pentru tendințe liniare. * – paciențe cu statut oficial de șomaj; ** – paciențe cu grad de dezabilitate, acordat de Consiliul Național de Determinare a Dizabilității al Republicii Moldova.

Criteriile de includere în studiu au fost: (1) femei de vârstă reproductivă (15-49 de ani); (2) care au dat acordul informat să fie înrolate în studiu; (3) fără o durată prestabilită a bolii până la înrolare, indiferent de tipul de criză epileptică; (4) lipsa maladiilor acute și a exacerbărilor maladiilor cronice; (5) debutul maladiei – începând cu copilăria și până la finalul vârstei reproductivă (49 ani);

Criteriile de excludere din studiu au fost: (1) lipsa acordului de a fi înrolată în studiu sau dorința de a ieși din studiu; (2) vârsta pacienților evaluate pentru înrolare înafara intervalului de vârstă de 15-49 ani; (3) crize epileptice nedocumentate sau neconfirmate; (4) paciențe cu encefalopatie epileptică persistentă.

Designul general al cercetărilor din cadrul tezei este redat în figura 2.1.

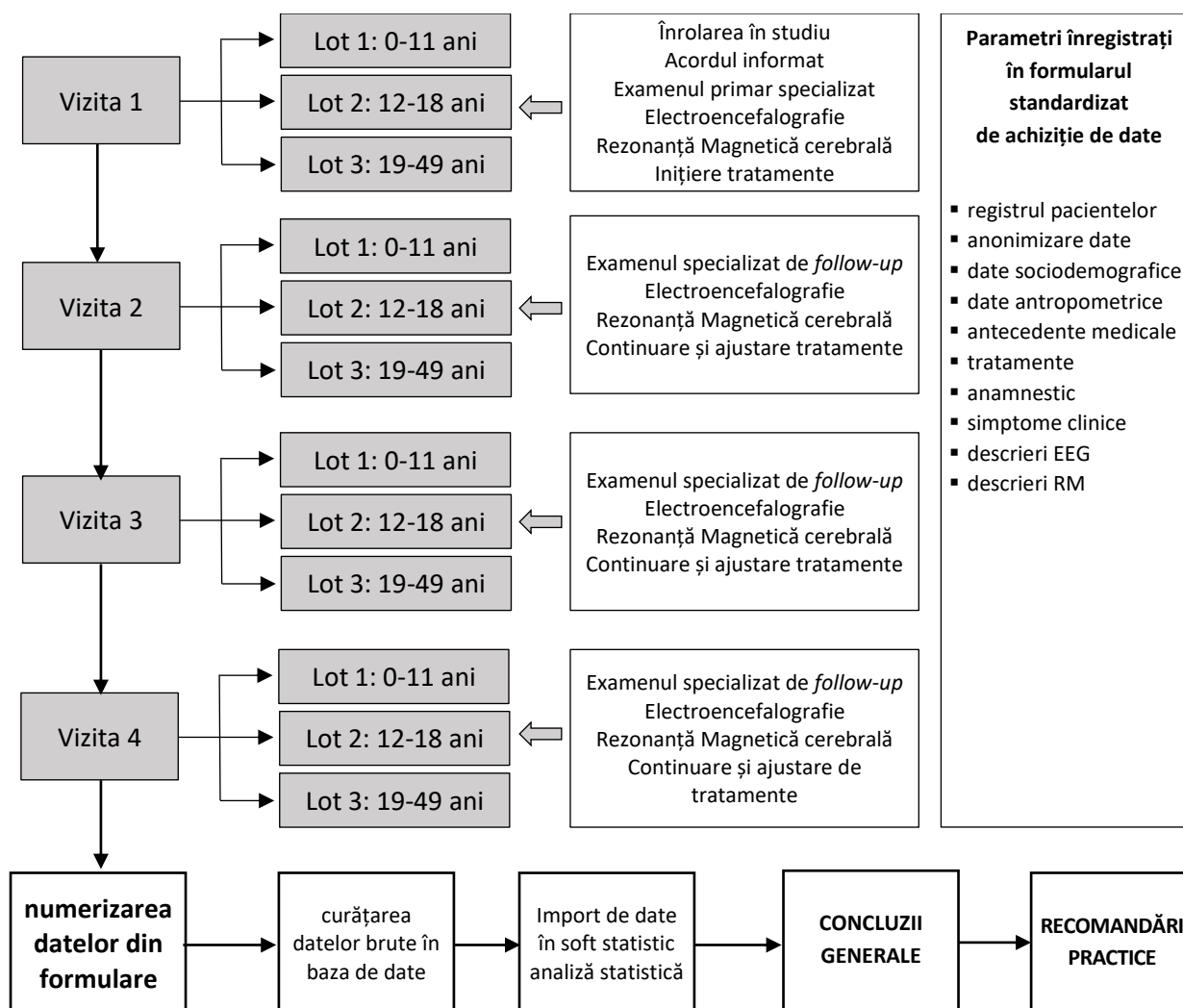


Figura 2.1. Designul general al studiului.

2.2 Descrierea examenului clinic general și celui neurologic

Examenul clinic general și neurologic s-a efectuat conform metodologiei și standardelor uzuale, conform Protocolului Clinic Național „Epilepsia la adult”. Au fost înregistrate: anamnesticul, date epidemiologice, demografice: vârsta, reședința, profesia (condițiile de muncă), nivelul de educație (studiile), antecedente medicale personale și heredo-colaterale (prezența epilepsiei la rudele de gradul I și II), deprinderi vicioase, anamneza sexuală, menarhe, caracteristica ciclului menstrual, anamneza obstetricală și ginecologică, activitatea sexuală și menopauza. Examenul clinic general obiectiv, pe sisteme, și examenul neurologic a fost aplicat integral. Au fost identificate simptomele neurologice generale și de focar, eventualele tulburări psihice, cognitive, care au fost introduse în formularul standardizat de înregistrare a datelor. Pentru precizarea unor evenimente, au fost intervievate, cu acordul pacienților, rudele lor și martorii oculari ai crizelor. Pacientele au îndeplinit, de asemenea, o agendă (format pe hârtie) a crizelor epileptice. Examenul s-a efectuat repetat (vizitele 1-4).

2.3 Metodologia investigației prin EEG și a RM cerebrale la pacientele din studiu

Examinările EEG au fost executate cu electroencefalografii de model *BMSI-5000* și *BMSI-6000* (producător – *Nicolet*, SUA) prin metoda monopolară și bipolară, utilizând schema internațională „10-20” de aplicare a electrozilor. EEG s-a efectuat la paciente în stare de veghe, în

stare relaxată, cu ochii închiși pe o durată de 20-30 minute. În timpul examinării, s-au efectuat probele funcționale: fotostimularea, prin expunerea la lumină intermitentă cu frecvența flash-urilor luminoase de la 2 Hz la 30 Hz și hiperventilarea, când pacientele trebuiau să respire profund, cu o frecvență a respirației de 40-60 pe minut, timp de 2-3 min. Metoda EEG asociată cu privare de somn s-a efectuat în cazurile, când focarul epileptic a fost suspect pe un traseu EEG standard. Înregistrarea video a fost efectuată cu două camere, cu vedere de zi și de noapte, iar datele au fost stocate fie pe casete video, fie – pe discul dur al calculatorului.

Înregistrările EEG de lungă durată au fost efectuate prin intermediul echipamentului pentru înregistrare de lungă durată model *Coherence system* (producător – *Deltamed SA, Natus Medical Incorporated, Franța*), în încăpere semi-întunecată, pe parcursul a minimum 8 ore de înregistrare continuă nocturnă. Pentru fiecare pacientă, inițial, a fost efectuată înregistrarea video-EEG standard, cu probele funcționale, urmată de înregistrarea video-EEG prelungită. Cu acest scop, au fost utilizați electrozii extra-cranieni (producător – *Astro-Med Inc Product Group*). Electrozii au fost plasați conform standardelor internaționale (sistemul internațional „10-20”), cu rata de eșantionare digitală de 256 Hz și impedanța de contact a electrozilor sub 10 k Ω . Parametrii de înregistrare utilizați au fost: filtrul de frecvență înaltă de 70 Hz, iar de frecvență joasă – de 0,3 Hz. Concomitent, au fost înregistrate oculografia, electrocardiografia, electromiografia mușchiului deltoid și respirația (mișcările respiratorii ale toracelui și abdomenului).

În cazul RM cerebrale (1,5T sau 3T, cu și fără contrast), a fost aplicat protocolul „*the essential six*”, recomandat – HARNESS (Conform *ILAE Neuroimaging Task Force*, 2019).

2.4 Analiza statistică descriptivă și inferențială, efectuată în cadrul tezei

Numărul necesar de paciente a fost calculat, utilizând softul *GPower* 3.1 (elaboratori: *Faul F. et al. Behaviour Research Methods*, 2007; 39: 175-191). Deoarece parametrii principali de rezultat ai studiului sunt de tip categorial, cu distribuție non-Gaussiană (non-normală), cu 3 serii de date, a fost selectat pentru calcul testul Kruskal-Wallis. A fost introdusă informația de fond: interval de încredere de 95% pentru semnificația rezultatelor, puterea statistică – 80%; diferența de rezultat $f=0,25$; numărul de grupe $n=3$; raport de număr între seriile de date – 1:1.

Rezultatele calculului: parametrul de noncentralitate $\lambda = 9,94$, valoarea F critică = 3,05. Total, număr necesar de paciente pentru cercetare = 159. Calculele matematico-statistice au fost efectuate în funcție de ipoteza formulată și numărul de serii de date luate în considerație. În lucrare, au fost aplicate următoarele teste statistice: Fisher exact, χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins), t-Student bicaudal nepereche, ANOVA (post-testul Kruskal-Wallis). Analiza de corelare: testul (r) *Pearson*.

Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute sau relative (%). Datele de tip continuu sau cele care reflectă gradul de corelare (r) *Pearson* sunt prezentate sub formă de medie și interval de încredere de 95% (95CI). O corelare slabă a fost considerată atunci când (r) <0,3; una intermediară – atunci când (r) = 0,3-0,6 și strânsă – când (r) >0,6. Pentru toate cazurile, semnificația statistică a fost considerată obținerea unei valori $p < 0,05$.

2.5 Analiza statistică multivariată și elaborarea modelelor probabilistice

Din cei 370 de parametri unici, care au fost înregistrați la cele 159 de paciente, înrolate în studiu la fiecare vizită concluzivă anuală (total, 4 vizite), pentru analiza multivariată s-au selectat 10 parametri, considerați relevanți pentru prognozarea rezultatelor semnificative din punct de vedere clinic. Criterii de relevanță au fost: atingerea unui $p \leq 0,1$ la analiza univariată permite ca parametrii considerați a fi importanți să fie ușor identificați și înregistrați; o parte au fost identificați și în literatura de specialitate.

Parametrii în baza cărora s-au construit modelele matematice probabilistice au fost: (1) vârsta de debut a maladiei (pe categorii de vârstă 10, 20 și 30 de ani); (2) renunțarea sau aderența redusă la tratamentul antiepileptic prescris; (3) prezența unei leziuni cerebrale la examenul de rezonanță magnetică cerebrală; (4) starea postictală cu confuzie prelungită; (5) focar de activitate pe electroencefalografie, fără simptomatice convulsivă; (6) anxietate; (7) depresie; (8) durata crizei epileptice peste 6 minute; (9) eveniment de status epileptic; (10) frecvența crizei epileptice (variabilă cantitativă discretă). Parametrii de rezultat (l. engl. *outcomes*), relevanți din punct de vedere clinic, pentru care s-au construit modelele, au fost: (1) eșecul tratamentului medicamentos (dezvoltarea rezistenței medicamentoase); (2) evoluția în agravare a bolii; (3) riscul evoluției spre statusul epileptic; (4) remisia stabilă a maladiei („stabilizarea” maladiei). Probabilitatea evenimentului a fost calculată conform formulei (2.1).

$$P = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X}} \quad (2.1)$$

Pentru fiecare model în parte, numărul final de parametri care au rămas, au fost selectați conform rezultatelor testului de colinearitate, factorului de inflație a varianței (VIF) și criteriului de informativitate Akaike. Toată analiza a fost efectuată cu ajutorul softului *Graph Pad Prism, versiunea 9* de încercare). În cadrul modelelor, calculul probabilităților a fost efectuat cu ajutorul formulei (2.1), unde (e^{β_0}) reprezintă valoarea interceptorului, iar ($\beta_1 X$, după caz $-\beta_2 X^2$ ș.a.m.d.) – reprezintă contribuția fiecărui parametru la probabilitatea finală a survenirii evenimentului de rezultat. Pentru comoditate practică, aceleași rezultate au fost reflectate și prin rații Odds.

3. PREVALENȚE, TENDINȚE ȘI CORELAȚII DINTRE SEMIOLOGIA CLINICĂ, IMAGISTICĂ ȘI ELECTROENCEFALOGRAFICĂ ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA DE DEBUT ȘI EVOLUȚIA ÎN TIMP A CRIZELOR EPILEPTICE LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ

3.1 Prevalența tipurilor și subtipurilor de crize epileptice în funcție de categoriile de vârstă și evoluția în timp a maladiei

Tipurile de crize epileptice au o prevalență și un coraport stabil între ele, indiferent de categoria de vârstă de debut a maladiei sau de durată a bolii (tabelul 3.1). Se schimbă semnificativ doar prevalențele subtipurilor de crize epileptice din categoriile CEDFCA ($\chi^2=18,6$, $p=0,005$), CE generalizate (anume, absențele) ($\chi^2=67,5$, $p=0,0001$) și CEFBTC ($\chi^2=20,34$, $p=0,016$), în special, datorită tratamentului aplicat și/sau remodelării cerebrale, produse în timp (tabelul 3.2).

Tabelul 3.1. Tipurile și subtipurile de crize epileptice în funcție de vârsta de debut a maladiei.

Tipul CE la debut	Tot lotul	Lotul I (0-11 ani)	Lotul II (12-18 ani)	Lotul III (19-49 ani)	χ^2	p
CE cu debut focal cu conștiența păstrată (CEDFCP)	741 (26,5%)	255 (26,1%)	258 (27,0%)	228 (26,4%)		
▪ CEDFCP motorii	118 (15,9%)	39 (15,3%)	42 (16,3%)	37 (16,2%)	10,4	0,235
▪ CEDFCP senzoriale	172 (23,2%)	60 (23,5%)	64 (24,8%)	48 (21,1%)		
▪ CEDFCP autonome	43 (5,8%)	16 (6,3%)	18 (7,0%)	9 (4,0%)		
▪ CEDFCP emoționale, cognitive, cu conservarea comportamentului	66 (8,9%)	28 (11,0%)	25 (9,7%)	13 (5,7%)		
▪ crize neclasificabile	342 (46,2%)	112 (43,9%)	109 (42,2%)	121 (53,0%)		

Tabelul 3.1. Tipurile și subtipurile de crize epileptice în funcție de vârsta de debut a maladiei (continuare).

Tipul CE la debut	Tot lotul	Lotul I (0-11 ani)	Lotul II (12-18 ani)	Lotul III (19-49 ani)	χ^2	P
CE cu debut focal cu conștiința afectată (CEDFCA)	714 (25,5%)	250 (25,6%)	236 (24,7%)	228 (26,4%)		
▪ CEDFCA motorii	162 (22,7%)	60 (24,0%)	65 (27,5%)	37 (16,2%)	18,6	0,005
▪ CEDFCA emoționale, cognitive, cu conservarea comportamentului	77 (10,8%)	33 (13,2%)	23 (9,8%)	21 (9,2%)		
▪ CEDFCA cu automatisme	195 (27,3%)	76 (30,4%)	50 (21,2%)	69 (30,3%)		
▪ crize neclasificabile	280 (39,2%)	81 (32,4%)	98 (41,5%)	101 (44,3%)		
CE focale cu generalizare bilaterală tonico-clonică (CEFBTC)	653 (23,3%)	228 (23,3%)	221 (23,1%)	204 (23,6%)	8,30	0,217
CE generalizate (CEG)	690 (24,7%)	245 (25,0%)	240 (25,2%)	205 (23,6%)		
▪ CEG absente	44 (6,4%)	28 (11,4%)	12 (5,0%)	4 (2,0%)	67,5	0,0001
▪ CEG mioclonice	66 (9,6%)	29 (11,8%)	37 (15,4%)	0 (0,0%)		
▪ CEG tonico-clonice	103 (14,9%)	43 (17,6%)	38 (15,8%)	22 (10,7%)		
▪ CEG atonice	14 (2,0%)	8 (3,3%)	0 (0,0%)	6 (3,0%)		
▪ crize neclasificabile	463 (67,1%)	137 (55,9%)	152 (63,8%)	174 (84,3%)		
Total pe loturi, nr. crize	2798 (100%)	978 (35,0%)	955 (34,1%)	865 (30,9%)		

Notă: Analiza statistică: χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins, calculat între loturile I, II, III, pentru fiecare tip și subtip de criză epileptică).

Tabelul 3.2. Tipurile și subtipurile de crize epileptice în funcție de vizitele de monitorizare.

Tipul CE la debut	Tot lotul	V1	V2	V3	V4	χ^2	P
CE cu debut focal cu conștiința păstrată (CEDFCP)	741 (26,5%)	202 (26,8%)	193 (26,9%)	182 (26,3%)	164 (5,8%)		
▪ CEDFCP motorii	118 (15,9%)	38 (18,8%)	31 (16,0%)	26 (14,3%)	23 (14,0%)	12,84	0,381
▪ CEDFCP sensoriale	172 (23,2%)	54 (26,7%)	43 (22,3%)	36 (19,8%)	39 (23,8%)		
▪ CEDFCP autonome	43 (5,8%)	11 (5,5%)	13 (6,7%)	10 (5,5%)	9 (5,5%)		
▪ CEDFCP emoționale, cognitive, conservarea comportamentului	66 (8,9%)	24 (11,9%)	16 (8,3%)	15 (8,2%)	11 (6,7%)		
▪ crize neclasificabile	342 (46,2%)	75 (37,1%)	90 (46,7%)	95 (52,2%)	82 (50,0%)		
CE cu debut focal cu conștiința afectată (CEDFCA)	714 (25,5%)	189 (25,0%)	182 (25,4%)	175 (25,3%)	168 (6,5%)		
▪ CEDFCA motorii	162 (22,7%)	54 (28,6%)	37 (20,3%)	35 (20,0%)	36 (21,4%)	8,65	0,470
▪ CEDFCA emoționale, cognitive, cu conservarea comportamentului	77 (10,8%)	19 (10,1%)	20 (11,0%)	19 (10,9%)	19 (11,3%)		
▪ CEDFCA cu automatisme	195 (27,3%)	56 (29,6%)	47 (25,8%)	46 (26,3%)	46 (37,4%)		
▪ Crize neclasificabile	280 (39,2%)	60 (31,7%)	78 (42,9%)	75 (42,8%)	67 (29,9%)		
CE focale cu generalizare bilaterală tonico-clonică (CEFBTC)	653 (23,3%)	175 (23,2%)	164 (22,9%)	167 (24,2%)	147 (23,2%)	20,34	0,016
CE generalizate (CEG)	690 (24,7%)	189 (25,0%)	178 (24,8%)	167 (24,2%)	156 (24,5%)		
▪ CEG absente	44 (6,4%)	15 (7,9%)	12 (6,7%)	7 (4,2%)	10 (6,4%)	10,95	0,533
▪ CEG mioclonice	66 (9,6%)	19 (10,1%)	18 (10,1%)	15 (9,0%)	14 (9,0%)		
▪ CEG tonico-clonice	103 (14,9%)	36 (19,1%)	26 (14,6%)	20 (12,0%)	21 (13,5%)		
▪ CEG atonice	14 (2,0%)	6 (3,2%)	2 (1,1%)	2 (1,2%)	4 (2,6%)		
▪ crize neclasificabile	463 (67,1%)	113 (59,7%)	120 (67,5%)	123 (73,6%)	107 (68,5%)		
Total pe loturi, nr. crize	2798 (100%)	755 (100%)	717 (100%)	691 (100%)	635 (100%)	0,89	0,999

Notă: Analiza statistică: χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins), calculat între seriile de date V1-V4, pentru fiecare tip și subtip de criză epileptică.

În general, odată cu vârsta se reduce semnificativ probabilitatea de debut a maladiei către vârsta de 30 de ani (r Pearson = 0,2393).

3.2 Semiologia clinică a crizelor epileptice la femeile de vârstă reproductivă. Abordarea în funcție de grupurile de vârstă

O serie de factori declanșatori ai CE au fost documentați la două treimi dintre paciente (renunțarea la tratamentul antiepileptic (44,7%), stresul (38,4%), deficitul de somn (31,4%), febra (8,8%) ciclul menstrual (7,5%) și flash-urile de lumină (5,7%), ultimele două cauze dispărând, practic, către maturitate (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Factorii declanșatori ai crizelor epileptice în funcție de categoria de vârstă.

Parametrii de debut (calculați în baza vizitei 1)	Tot lotul	Lotul I (0-11 ani)	Lotul II (12-18 ani)	Lotul III (19-49 ani)	χ^2	P
Starea de sănătate la debutul CE						
▪ Febrilă	16 (10,1%)	8 (13,8%)	3 (5,4%)	5 (9,1%)	2,86	0,2390
▪ comorbidități somatice	7 (4,4%)	3 (5,2%)	1 (1,8%)	3 (5,5%)	1,26	0,5313
▪ psihologic vulnerabile	50 (31,4%)	18 (31,0%)	14 (25,0%)	18 (32,7%)	1,16	0,5596
▪ insomnii	10 (6,0%)	3 (5,2%)	2 (3,6%)	5 (9,1%)	1,53	0,4663
▪ alți factori	20 (12,6%)	4 (6,9%)	11 (19,6%)	5 (9,1%)	4,59	0,1009
▪ fără alte afecțiuni	66 (41,5%)	22 (37,9%)	25 (44,6%)	19 (34,5%)	1,22	0,5426
Factori declanșatori						
▪ întreruperea DAE	71 (44,7%)	23 (25,0%)	25 (28,0%)	23 (28,0%)	0,10	0,9528
▪ disomnii	50 (31,4%)	21 (23,0%)	14 (16,0%)	15 (19,0%)	2,93	0,2037
▪ febra	14 (8,8%)	10 (10,9%)	1 (1,1%)	3 (3,7%)	10,94	0,0042
▪ menarce	12 (7,5%)	3 (3,3%)	5 (5,6%)	4 (4,9%)	0,46	0,7936
▪ stres	61 (38,4%)	22 (24,0%)	17 (19,0%)	22 (27,0%)	1,65	0,4392
▪ flash-uri de lumină	9 (5,7%)	5 (5,4%)	4 (4,5%)	0 (0,0%)	5,01	0,0816
▪ alți factori	30 (18,9%)	6 (6,5%)	13 (14,6%)	11 (13,6%)	2,90	0,2341
▪ fără factori declanșatori	15 (9,4%)	2 (2,0%)	10 (11,0%)	3 (4,0%)	8,00	0,0183
Total paciente per loturi	159 (100%)	52 (32,7%)	54 (34,0%)	53 (33,3%)	-	-

Notă: Unele paciente au prezentat mai multe tulburări ale stării de sănătate sau factori declanșatori, din acest motiv, suma procentelor pe loturi depășește cifra de 100%. Analiza statistică: χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins).

Aproape întotdeauna (98-99%), crizele epileptice suportate de pacientele de vârstă reproductivă se termină cu semne postictale, cele mai comune fiind somnolența (25,5%), amnezia (29,8%), confuzia (13,3%) și cefaleea (16,5%). Cu toate că s-au atestat variabilități statistice semnificative în frecvențele semnelor postictale, în funcție de vârsta de debut a maladiei, acestea nu ating magnitudinea unei semnificații clinice și sunt, mai curând, rezultatul influenței medicației antiepileptice și/sau remodelării cerebrale. Tendința se observă și de-a lungul timpului (tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Semnele postictale după crizele epileptice suportate, în funcție de categoria de vârstă.

Semnele postictale	Tot lotul	Lotul I (0-11 ani)	Lotul II (12-18 ani)	Lotul III (19-49 ani)	χ^2	P
Somnolență	435 (25,5%)	135 (22,1%)	180 (34,1%)	120 (23,0%)	9,21	0,0099
Confuzie	227 (13,3%)	95 (15,5%)	82 (14,3%)	50 (9,6%)	7,33	0,0255
Agitație	39 (2,3%)	18 (2,9%)	12 (2,1%)	9 (1,7%)	4,64	0,0981
Deficit de mers	43 (2,5%)	27 (4,4%)	4 (0,7%)	12 (2,3%)	27,39	0,0001
Amnezie	509 (29,8%)	200 (32,7%)	157 (27,4%)	152 (29,1%)	2,30	0,3170
Cefalee	281 (16,5%)	85 (13,9%)	86 (15,0%)	110 (21,2%)	8,35	0,0154
Tulburări de vorbire	94 (5,5%)	37 (6,1%)	27 (4,7%)	30 (5,7%)	5,11	0,0776
Alte semne	57 (3,3%)	10 (1,6%)	8 (1,4%)	39 (7,5%)	49,45	0,0001
Fără semne postictale	22 (1,3%)	4 (0,7%)	18 (3,1%)	0 (0,0%)	9,63	0,0019
Total	1707 (100,0%)	611 (35,8%)	574 (33,6%)	522 (30,6%)	-	-

Notă: Statistica efectuată pe toate semnele postictale însumate documentate, la toate pacientele pentru toate vizitele. Analiza statistică: χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins).

Aparent, frecvența crizelor epileptice nu depinde de vârsta de debut a maladiei, însă există o tendință, statistic semnificativă, că la debutul precoce al maladiei (0-11 ani) crizele epileptice sunt, predominant, săptămânale (26,7%, $\chi^2=7,37$, $p=0,0251$), iar odată cu creșterea vârstei de debut a maladiei, frecvența crizelor au tendința de a se manifesta mai rar. Odată cu inițierea tratamentului antiepileptic, crizele devin mai rare (frecvență anuală, multianuală) sau absente, în special din contul crizelor cu frecvență anterioară săptămânală și zilnică (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Frecvența înregistrată a crizelor epileptice suportate, în funcție de categoria de vârstă.

Frecvența CE	Tot lotul	Lotul I (0-11 ani)	Lotul II (12-18 ani)	Lotul III (19-49 ani)	χ^2	p
Zilnică	18 (7,7%)	9 (11,0%)	5 (6,0%)	4 (5,9%)	2,84	0,2421
Săptămânală	46 (19,7%)	22 (26,7%)	14 (16,9%)	10 (14,8%)	7,37	0,0251
Multisăptămânală	15 (6,4%)	3 (3,7%)	10 (12,0%)	2 (2,9%)	8,02	0,0181
Lunară	38 (16,3%)	14 (17,1%)	12 (14,5%)	12 (17,5%)	0,39	0,8224
Multilunară	32 (13,7%)	11 (13,4%)	14 (16,9%)	7 (10,3%)	2,74	0,2538
Multianuală	53 (22,9%)	13 (15,8%)	19 (22,9%)	21 (30,8%)	0,65	0,2656
Anuală	18 (7,7%)	7 (8,6%)	5 (6,0%)	6 (8,9%)	0,17	0,9183
Statusul epileptic	2 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0,03	0,9845
Frecvență neprecizată	11 (4,7%)	3 (3,7%)	3 (3,6%)	5 (7,4%)	0,78	0,6760
Total frecvențe înregistrate	233 (100,0%)	82 (35,2%)	83 (35,6%)	68 (29,2%)	-	-

Notă: Analiza statistică: χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins). Procentele calculate în funcție de frecvența crizelor epileptice („pe verticală”).

Tabelul 3.6. Durata înregistrată a crizelor epileptice suportate în funcție de categoria de vârstă.

Durata CE	Tot lotul	Lotul I (0-11 ani)	Lotul II (12-18 ani)	Lotul III (19-49 ani)	χ^2	p
≤10 sec	107 (6,4%)	58 (8,9%)	35 (5,8%)	14 (3,4%)	17,64	0,0001
11-30 sec	175 (10,5%)	80 (12,3%)	73 (12,2%)	22 (5,3%)	13,43	0,0012
31-60 sec	344 (20,6%)	124 (19,0%)	138 (23,0%)	82 (19,7%)	2,20	0,3323
2-5 min	578 (34,6%)	199 (30,5%)	199 (33,2%)	180 (43,2%)	8,90	0,1166
6-10 min	343 (20,5%)	134 (20,5%)	104 (17,3%)	105 (25,2%)	6,05	0,0485
11-30 min	104 (6,2%)	52 (8,0%)	42 (7,0%)	10 (2,4%)	63,90	0,0001
Durata neprecizată	19 (1,1%)	6 (0,9%)	9 (1,5%)	4 (1,0%)	2,13	0,3543
Total CE înregistrate	1670 (100%)	653 (39,1%)	600 (35,9%)	417 (25,0%)	-	-

Notă: Analiza statistică: χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins).

Cu toate că prevalența maximă o au duratele medii ale crizelor (fiecare a două pacientă, indiferent de vârsta de debut a maladiei, a avut o durată a crizei epileptice cuprinsă între 31 sec – 5 min), apare o diferență semnificativă între duratele scurte (sub 30 sec) și lungi (peste 11 min), unde prevalența scade semnificativ ($\chi^2=17,64$, $p=0,00001$ și $\chi^2=63,9$, $p=0,0001$, respectiv), odată cu creșterea vârstei de debut a maladiei. Tratamentele antiepileptice reduc semnificativ duratele anterior mari ale crizelor epileptice (începând cu 6 min și mai mult) ($\chi^2=107,7$, $p=0,0001$), dar fără a afecta semnificativ din punct de vedere clinic prevalența duratelor medii și scurte ale crizelor) (tabelul 3.6).

3.3 Semiologia clinică a crizelor epileptice la femeile de vârstă reproductivă. Abordarea în funcție de evoluția în timp a maladiei

Crizele epileptice nocturne au fost înregistrate, practic, la fiecare a doua pacientă (43,1% - 45,3%). Cu toate că în timp se atestă o variabilitate semnificativă a frecvenței crizelor în legătură cu somnul, proporțiile și coraporturile atestate par să nu aibă vreo semnificație clinică în acest sens (tabelul 3.7). Crizele epileptice legate de anumite faze ale ciclului menstrual sunt numite crize catameniale sau epilepsie catamenială. Trebuie de menționat faptul că varietatea incidenței epilepsiei catameniale este mare, fiind cuprinsă între 12% și 72%, în funcție de definiția aplicată. Din datele expuse în tabelul 3.7, reiese că la pacientele din studiu, în aproximativ 15% din cazuri a fost o corelare între crize și ciclul menstrual.

Tabelul 3.7. **Relația cu somnul a crizelor epileptice în funcție de evoluția în timp a maladiei.**

Momentul apariției CE	Vizita I	Vizita II	Vizita III	Vizita IV	χ^2	p
În timpul somnului	103 (45.3%)	82 (43.6%)	69 (43.1%)	68 (44.4%)	12.5	0.0050
În timpul stării de veghe	84 (37.0%)	65 (34.6%)	50 (31.3%)	53 (34.6%)	13.1	0.0045
La trezire	19 (8.4%)	16 (8.5%)	16 (10.0%)	14 (9.2%)	0.31	0.9584
Variabil, independent	21 (9.3%)	25 (13.3%)	25 (15.6%)	18 (11.8%)	0.61	0.8934
Total, pe vizite	227 (100%)	188 (100%)	160 (100%)	153 (100%)	-	-

Notă: Analiza statistică: χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins). Calculat pentru numărul de crize epileptice înregistrate în relație cu somnul.

Tabelul 3.8. **Relația cu ciclul menstrual al crizelor epileptice în funcție de evoluția în timp a maladiei.**

Momentul apariției CE	Vizita I	Vizita II	Vizita III	Vizita IV	χ^2	p
C1	11 (6,8%)	11 (6,9%)	12 (7,7%)	7 (5,1%)	0,92	0,8212
C2	6 (3,7%)	7 (4,4%)	6 (3,8%)	2 (1,5%)	2,90	0,4070
C3	6 (3,7%)	4 (2,5%)	4 (2,6%)	4 (2,9%)	0,50	0,9182
Necorelat	139 (85,8%)	138 (86,2%)	134 (85,9%)	124 (90,5%)	1,10	0,7770
Total, pe vizite	162 (100%)	160 (100%)	156 (100%)	137 (100%)	-	-

Notă: Analiza statistică: χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins). Calculat pentru numărul de crize epileptice înregistrate în relație cu ciclul menstrual.

Cota-parte a crizelor epileptice, asociate cu ciclul menstrual (suma evenimentelor C1, C2, C3) a avut o variabilitate statistic nesemnificativă de-a lungul monitorizării în dinamică (vizitele I-IV). Studiul dat nu a atestat vreo corelare statistic semnificativă a crizelor epileptice cu fazele ciclului menstrual, în timp sau în funcție de vârsta de debut a maladiei.

3.4 Semiologia electroencefalografică a crizelor epileptice la femeile de vârstă reproductivă

Traseul EEG al crizelor epileptice este similar din punctul de vedere al majorității parametrilor, adică anomaliile electrice cerebrale în funcție de criză, identificate în studiu arată o similaritate sau analogie cu cele bine cunoscute în epileptologie și aplicate în practica medicală, și nu a fost găsit ceva nou în corelare statistică aplicând testul de corelare r (Pearson), care ar fi semnificativ și ar apărea nou în diagnosticul tipului de criză sau a aprecia prognosticul în baza acestei corelări, în funcție de vârsta de debut a maladiei, cu excepția ritmului alfa dominant și traseului dezorganizat, mai comun la persoanele mai tinere (tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. **Parametrii EEG care caracterizează debutul crizei epileptice.**

Parametrii înregistrați	Tot lotul	Lotul I (0-11 ani)	Lotul II (12-18 ani)	Lotul III (19-49 ani)	χ^2	p
Focar eptic pe dreapta	76 (7,0%)	26 (6,7%)	28 (7,7%)	22 (6,7%)	1,30	0,7299
Focar epileptic pe stânga	77 (7,1%)	23 (5,9%)	30 (8,2%)	24 (7,3%)	1,68	0,6425
Activitate epileptică multifocală	85 (7,8%)	32 (8,2%)	30 (8,2%)	23 (7,0%)	3,60	0,3059
Activitate epileptică difuză	38 (3,5%)	19 (4,9%)	11 (3,0%)	8 (2,4%)	7,20	0,0659
Activitate epileptică bilaterală	73 (6,7%)	25 (6,4%)	25 (6,9%)	23 (7,0%)	0,24	0,9715
Traseu organizat	39 (3,6%)	12 (3,1%)	19 (5,2%)	8 (2,4%)	3,49	0,3216
Traseu dezorganizat	111 (10,2%)	48 (12,3%)	40 (11,0%)	23 (7,0%)	9,82	0,0202
Ritm alfa dominant	139 (12,8%)	60 (15,2%)	58 (16,0%)	21 (6,3%)	14,30	0,0008
Unde teta intricate	113 (10,4%)	42 (10,8%)	35 (9,6%)	36 (10,8%)	4,75	0,1911
Teta	113 (10,4%)	33 (8,5%)	24 (6,6%)	56 (16,9%)	3,83	0,2805
Delta	66 (6,1%)	18 (4,6%)	12 (3,3%)	36 (10,8%)	2,70	0,4454
Complex undă-ascuțită, undă-lentă cu frecvența 3Hz	9 (0,8%)	3 (0,8%)	3 (0,8%)	3 (0,9%)	0,01	1,0000
HV FS amplificată	146 (13,6%)	49 (12,6%)	49 (13,5%)	48 (14,5%)	0,51	0,9172
Totalul caracteristicilor	1085 (100%)	390 (100%)	364 (100%)	331 (100%)	-	-

Notă: Analiza statistică: χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins).

3.5 Semiologia imagistică cerebrală la pacientele de vârstă reproductivă, cu epilepsie

Corespunzător datelor din tabelul 3.10, mai frecvent s-au înregistrat 3 tipuri de leziuni cerebrale: atrofia cerebrală (generalizată și focală), scleroza de hipocamp și leziunile nespecifice de structură (glioză nespecifică, leucoaraioză). Atrofia cerebrală a fost înregistrată în 17,2% de cazuri, fiind considerată a fi o modificare de structură cerebrală cu potențial de epileptogeneză, indiferent de vârstă și desemnată a fi statistic nesemnificativă între loturi.

Tabelul 3.10. **Leziunile structurale cerebrale pe imagini RM la pacientele cu epilepsie, în funcție de categoria de vârstă.**

Parametrii înregistrați	Tot lotul	Lotul I (0-11 ani)	Lotul II (12-18 ani)	Lotul III (19-49 ani)	χ^2	p
Scleroza de hipocamp	25 (12,3%)	13 (17,6%)	9 (13,4%)	3 (4,8%)	7,46	0,0585
Anomalii cerebrale	5 (2,5%)	4 (5,4%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	5,56	0,1351
Tumori cerebrale	6 (2,9%)	0 (0,0%)	4 (6,0%)	2 (3,2%)	4,00	0,2612
Anomalii vasculare**	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1,92	0,5902
Atrofie cerebrală	35 (17,2%)	16 (21,6%)	8 (11,9%)	11 (17,5%)	4,00	0,2613
Leziuni nespecifice*	31 (15,2%)	7 (9,5%)	9 (13,4%)	15 (23,8%)	2,77	0,4292
Alte leziuni***	15 (7,4%)	9 (12,2%)	5 (7,5%)	1 (1,6%)	7,93	0,1170
Fără leziuni structurale	86 (42,2%)	25 (33,8%)	31 (46,3%)	30 (47,6%)	50,70	0,0000
Totalul caracteristicilor	1085 (100%)	390 (100%)	364 (100%)	331 (100%)	-	-

Notă: * – glioză nespecifică, leucoaraioză. ** – malformație arterio-venoasă; cavernom, *** – chisturi, calcinate. Analiza statistică: χ^2 pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins).

Scleroza de hipocamp și atrofia cerebrală a fost identificate ca fiind predominante în corelare cu debutul la vârstă precoce a crizelor epileptice; odată cu creșterea vârstei de debut a maladiei, proporția pacientelor fără leziuni cerebrale identificabile la RM crește la jumătate (47,6%; $\chi^2=50,7$, p=0,0000).

3.6 Corelații dintre simptomatologia clinică, electroencefalografică și imagistică

Deoarece fiecare pacientă prezintă un spectru întreg de simptome, evoluții temporale a maladiei, caracteristici neurofiziologice, imagistice, antecedente personale, stil și condiții de viață, tratamente etc., se conturează un mozaic de caracteristici care determină caracterul unic, individual al persoanei și stării ei de sănătate. Deoarece combinațiile posibile dintre simptome sunt foarte multe, totuși acestea reprezintă un număr finit.

Așadar, figura 3.1 prezintă matricea de corelare a semnelor clinice ale epilepsiei cu manifestările EEG, total și pe loturi (vizita 1). Dintre cele 30 de combinații dintre semnele clinice și descrierile EEG plasate pe axa y, unde fiecare combinație reflectă cele 4 serii de date (atât lotul integral, cât și cele 3 categorii de vârstă) – în total, o matrice de 120 de coeficienți r (Pearson), un grad puternic de corelare au prezentat doar combinația dintre CE generalizată și complexul *spike-unda lentă* 3 Hz (complex undă-ascuțită, undă-lentă cu frecvența 2,5-3Hz, 3c/sec), pentru lotul III (vârsta 19-49 de ani), și CE generalizată cu activitatea epileptică generalizată (difuză) pentru lotul II (vârsta 12-18 ani). Tendințele se mențin identice și pentru matricele de corelare efectuate pentru vizitele 2, 3 și 4, din acest motiv nu le-au fost prezentate imaginile.

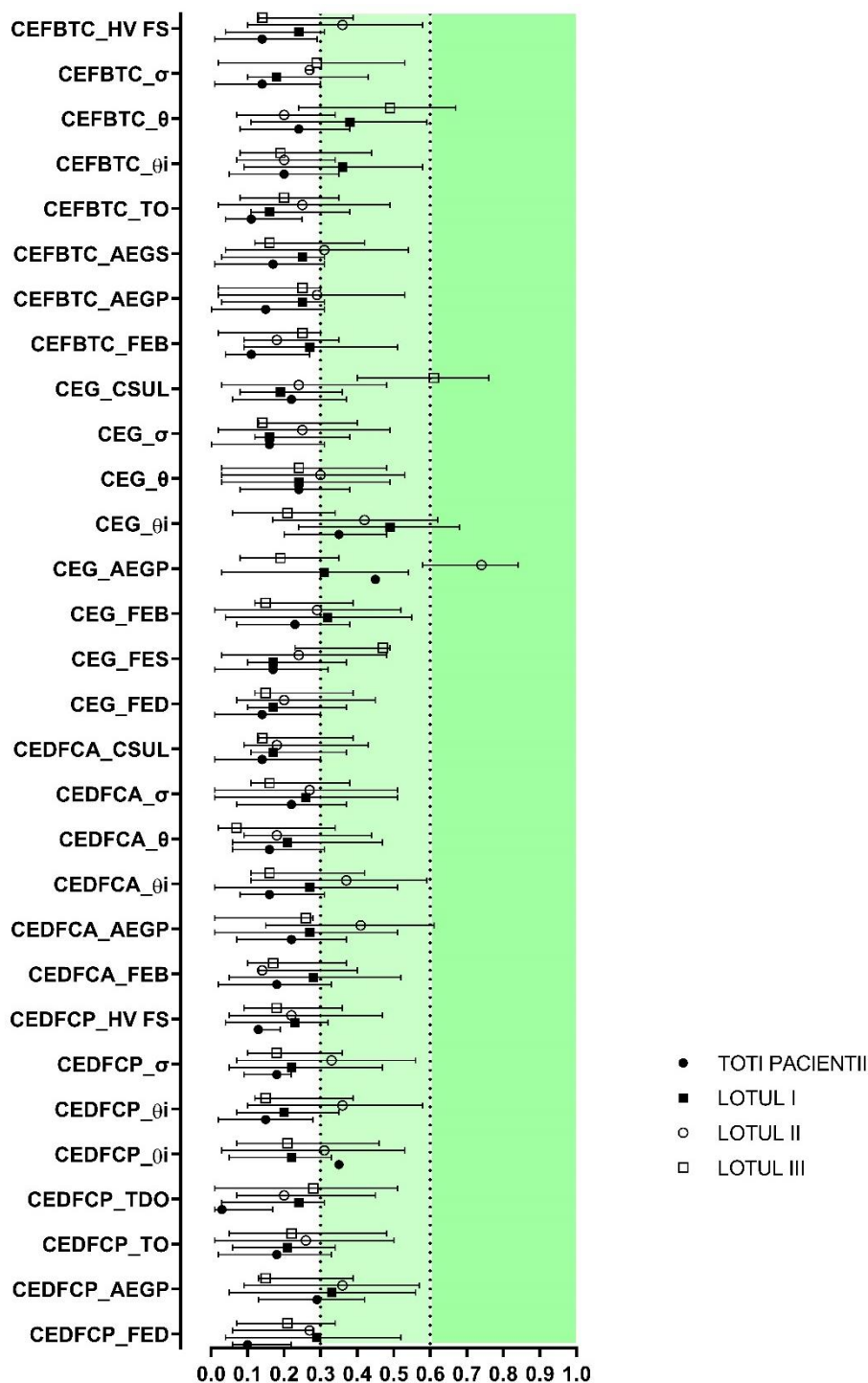


Figura 3.1. Matricea de corelare a tipului de criză epileptică cu traseul EEG, total și pe loturi (vizita 1).

Notă: CEDFCP – criză epileptică cu debut focal conștiența păstrată; CEDFCA – criză epileptică cu debut focal conștiența afectată; CEG – criză epileptică generalizată; CEFBTC – criză epileptică focală bilaterală tonico-clonică; FED – focar epileptic pe dreapta; FES – focar epileptic pe stânga; FEB – focar epileptic multifocal bilateral; AEG – activitate epileptică generalizată; AEB – activitate epileptică bilaterală; TO – traseu organizat; TDO – traseu dezorganizat; RαD – ritm alfa dominant; Θi – ritm Teta intricat; Θ – ritm Teta; Δ – ritm Delta; CSUL – complex *spike*-undă lentă 2,5-3Hz; HV FS – probe funcționale; NonEpi – pattern non-epileptic. Date prezentate sub formă de medie și interval de încredere de 95%.

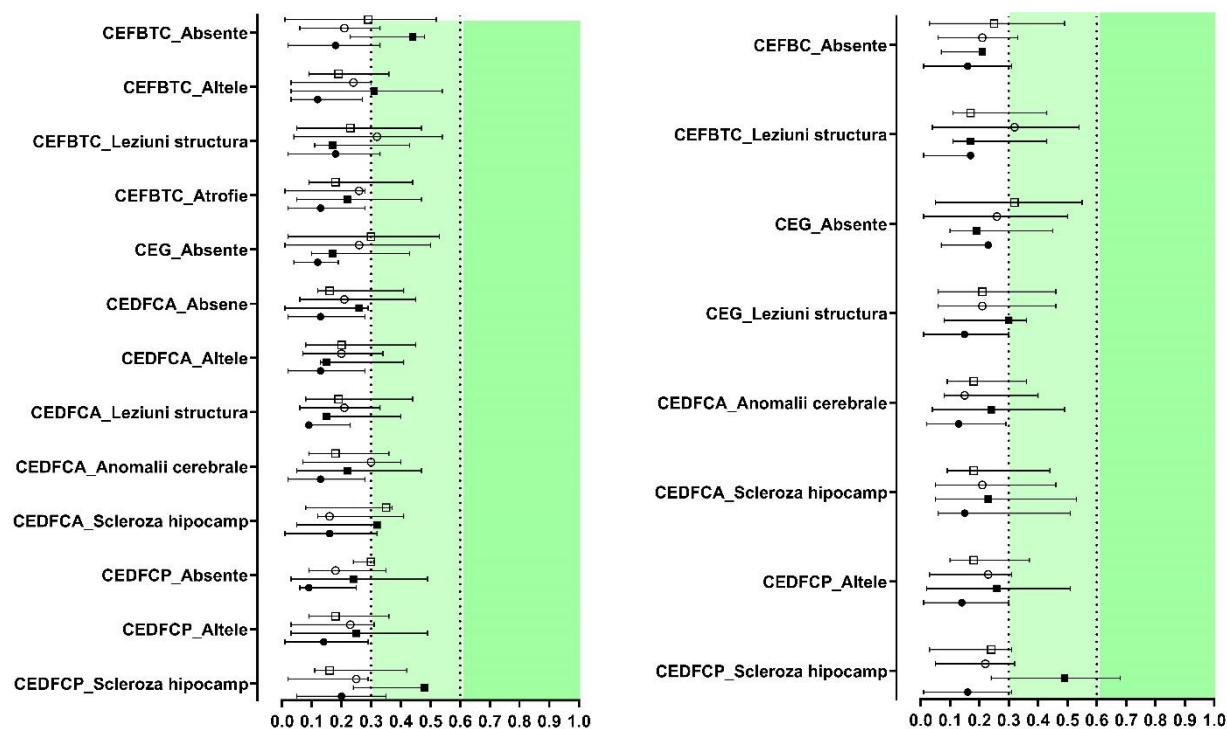


Figura 3.2. Matricea de corelare a tipului de criză epileptică cu manifestările RM cerebrală, total și pe loturi (vizitele 1-2).

Notă: CEDFCP – criză epileptică cu debut focal și cunoștință păstrată; CEDFCA – criză epileptică cu debut focal și cunoștință afectată; CEFBTC – criză epileptică focală cu generalizare în bilaterală tonico-clonică; MAV – malformație arterio-venoasă. Date prezentate sub formă de medie și interval de încredere de 95%.

Corelația dintre simptomatologia clinică și cea imagistică cerebrală pe RM s-a dovedit a fi identificată într-un segment de corelare după r (Pearson) de la slabă la moderat, atât din punctul de vedere al vârstei de debut a maladiei, cât și a evoluției ei în timp, gradul moderat fiind atribuit unei corelări dintre scleroza de hipocamp și crizele cu debut focal conștiența păstrată și cele cu debut focal conștiența afectată (figura 3.2). Deoarece imaginile referitoare la vizitele 3 și 4 sunt similare după aspect și parametri, acestea nu sunt prezentate.

4. ELABORAREA MODELELOR PREDICTIVE PENTRU REZULTATE RELEVANTE DIN PUNCT DE VEDERE A EVOLUȚIEI CLINICE A EPILEPSIEI LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ

4.1 Modelul de predicție a agravării în timp a stării

Din cei 10 parametri aleși pentru construirea modelelor de predicție pentru rezultate importante din punct de vedere clinic, 7 au fost selectați a fi eligibili pentru prognozarea agravării în timp a stării. Rezultatele regresiei logistice multiple sunt prezentate în tabelul 4.1. Deoarece 7 parametri într-un singur model este un număr excesiv, din această listă s-au constituit pentru testare 2 modele (denumite *agr_1* și *agr_2*). Performanța lor predictivă este exprimată prin intermediul curbelor ROC (figura 4.1).

Tabelul 4.1. Parametrii regresiei logistice multiple pentru agravarea stării pacientelor cu epilepsie în timp, calculați în baza indicatorilor clinici dovediți a fi relevanți.

Parametri	β (SE)	OR (95CI)	VIF	R ²	Probabilitate medie
Interceptorul (β_0)	0,04 (0,31)	1,04 (0,57 – 1,91)	-	-	51%
A (β_1)	-0,49 (0,25)	0,61 (0,37 – 0,99)	1,067	0,063	38%
B (β_2)	-0,15 (0,20)	0,86 (0,58 – 1,26)	1,088	0,081	46%
C (β_3)	-0,14 (0,23)	0,87 (0,56 – 1,37)	1,372	0,271	47%
D (β_4)	-0,02 (0,24)	0,98 (0,62 – 1,56)	1,387	0,279	49%
E (β_5)	0,73 (0,20)	2,08 (1,42 – 3,10)	1,070	0,066	68%
F (β_6)	0,92 (0,20)	2,50 (1,69 – 3,70)	1,097	0,089	71%
G (β_7)	0,39 (0,21)	1,47 (0,97 – 2,23)	1,100	0,091	60%

Notă: A – depresie; B – anormalitate structurală pe imaginea RM; C – vârsta de debut a epilepsiei 20 de ani; D – vârsta de debut a epilepsiei 30 de ani; E – renunțarea la tratamentul antiepileptic; F – criză epileptică cu o durată de peste 6 minute; G – confuzie postictală. VIF – factorul de inflație a varianței; R² – coeficientul corelărilor multiple.

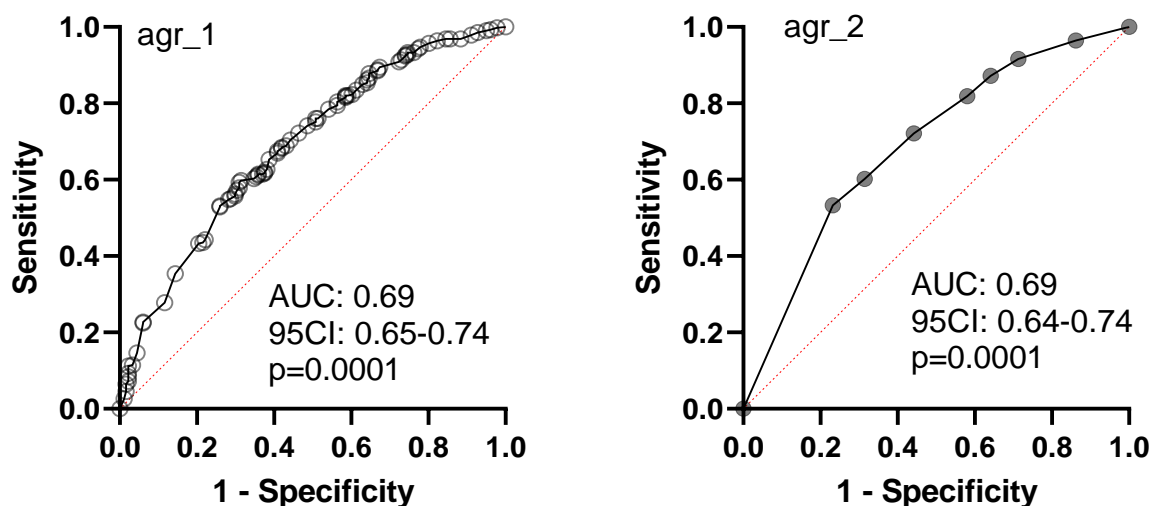


Figura 4.1. Parametrii modelelor probabilistice de prognozare a înrăutățirii stării pacientelor în timp, bazat pe parametrii identificați a fi cei mai relevanți dintr-o listă prestabilită (renunțarea la tratamentul antiepileptic, criză epileptică de peste 6 min. și confuzie postictală).

În urma exercițiului de testare la multicolaritate (valoarea R² din tabelul 4.1), precum și a contribuției fiecărui parametru la utilitatea fiecărui model (valoarea VIF din tabelul 4.1), versiunea finală, propusă pentru utilizarea în practica clinică este descrisă în formula 2. De menționat, calculele și formulele intermediare aici nu sunt prezentate.

$$P(agr_s) = \frac{e^{-0,7+ATAE^{0,74}+CE^{0,70}+CON^{0,37}}}{1+(e^{-0,7+ATAE^{0,74}+CE^{0,70}+CON^{0,37}})} \quad (2)$$

Respectiv,

$$P(agr_s) = 0,86 \text{ (86\%)} \quad (3)$$

4.2 Modelul de predicție a riscului de evoluție spre status epileptic

Pentru construirea modelului de predicție a riscului evoluției spre statusul epileptic, au fost selectați 4 parametri din cei 10; valorile regresiei logistice multiple este prezentată în tabelul 4.2.

Tabelul 4.2. Parametrii regresiei logistice multiple pentru riscul de evoluție spre status epileptic la pacientele cu epilepsie în timp, calculați în baza indicatorilor clinici dovediți a fi relevanți.

Parametri	β (SE)	OR (95CI)	VIF	R ²	Probabilitate medie
Interceptorul (β_0)	2,67 (0,74)	14,46 (3,89 – 74,13)	-	-	93%
A (β_1)	0,59 (0,67)	1,80 (0,44 – 6,47)	1,068	0,06	64%
B (β_2)	0,76 (0,72)	2,14 (0,56 – 10,39)	1,092	0,08	68%
C (β_3)	0,10 (0,66)	1,10 (0,27 – 3,87)	1,038	0,04	52%
D (β_4)	1,23 (0,63)	3,43 (0,99 – 12,42)	1,067	0,06	77%

Notă: A – depresie; B – anormalitate structurală pe imaginea RM; C – renunțarea la tratamentul antiepileptic; D – confuzie postictală. VIF – factorul de inflație a varianței; R² – coeficientul corelărilor multiple.

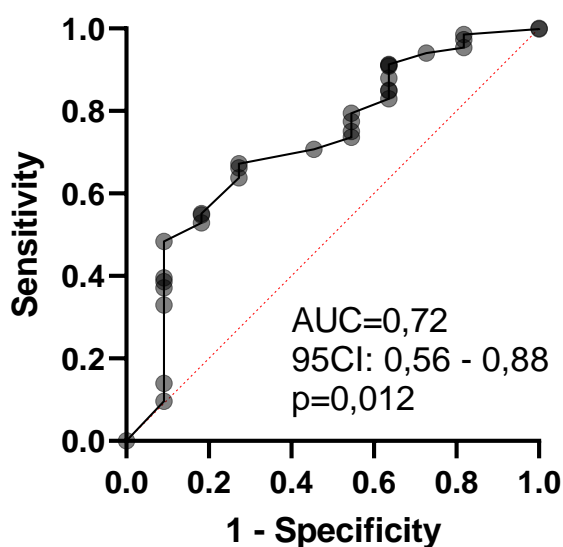


Figura 4.2. Parametrii modelului probabilistic de prognozare a riscului de evoluție spre status epileptic, bazat pe parametrii identificați a fi cei mai relevanți dintr-o listă prestabilită (starea de depresie; anormalitate structurală pe imaginea RM; renunțarea la tratamentul antiepileptic; confuzie postictală).

Ulterior, performanța lui predictivă a fost testată și exprimată prin prisma curbei ROC, parametri căreia sunt prezentați în figura 4.2. Deoarece fiecare din cei 4 parametri au avut o contribuție semnificativă la capacitatea predictivă a modelului final, fără a manifesta fenomene de colinearitate între ei, formula finală îi cuprinde pe toți (formula 4 și 5).

$$P(e_stat) = \frac{e^{2,37 + DEP^{0,59} + RM^{0,76} + ATAE^{0,1} + CON^{1,23}}}{1 + (e^{2,37 + DEP^{0,59} + RM^{0,76} + ATAE^{0,1} + CON^{1,23}})} \quad (4)$$

$$P(e_stat) = \frac{0,97 + 0,64 + 0,68 + 0,52 + 0,77}{1 + (0,97 + 0,64 + 0,68 + 0,52 + 0,77)} = 0,78 \quad (5)$$

4.3 Modelul de predicție a dezvoltării rezistenței la medicamentele antiepileptice

Pentru construirea modelului de predicție a apariției rezistenței în timp la medicamentele antiepileptice, au fost selectați 8 parametri din cei 10. Valoarea analizei de regresie logistică pentru ei este prezentată în tabelul 4.4.

Tabelul 4.4. Parametrii regresiei logistice multiple pentru dezvoltarea în timp a rezistenței la medicamentele antiepileptice a pacienților, calculați în baza indicatorilor clinici dovediți a fi relevanți.

Parametri	β (SE)	OR (95CI)	VIF	R ²	Probabilitate medie
Interceptorul (β_0)	0,78 (0,34)	2,19 (1,13 – 4,32)	-	-	69%
A (β_1)	0,06 (0,24)	1,06 (0,67 – 1,70)	1,046	0,04	52%
B (β_2)	0,75 (0,26)	2,11 (1,2 – 3,50)	1,066	0,06	68%
C (β_3)	0,68 (0,26)	1,97 (1,20 – 3,30)	1,095	0,09	66%
D (β_4)	-0,34 (0,25)	0,71 (0,43 – 1,17)	1,075	0,07	42%
E (β_5)	0,24 (0,25)	1,28 (0,78 – 2,08)	1,127	0,11	56%
F (β_6)	-0,43 (0,77)	0,65 (0,15 – 3,42)	1,039	0,04	39%
G (β_7)	0,16 (0,25)	1,17 (0,71 – 1,91)	1,049	0,05	54%
H (β_8)	-0,001 (0,001)	0,99 (0,99-1,00)	1,068	0,06	50%

Notă: A – anxietate; B – depresie; C – anormalitate structurală cerebrală pe imaginea RM; D – renunțarea la tratamentul antiepileptic; E – criză epileptică cu o durată de peste 6 minute; F – status epileptic; G – confuzie postictală; H – frecvența crizelor epileptice. VIF – factorul de inflație a varianței; R² – coeficientul corelărilor multiple.

Deoarece au fost identificate fenomene de colinearitate și contribuții modeste la performanța modelului final, în versiunea finală au rămas doar 3: prezența stării de depresie la pacientă, prezența unei leziuni cerebrale pe imaginea RM și frecvența anuală a crizelor epileptice. Performanțele modelului sunt exprimate prin curba ROC (figura 4.3). De notat, probabilitatea dezvoltării rezistenței în timp la medicamentele antiepileptice este aproape direct proporțională cu frecvența anuală a crizelor (figura 4.4). Această dependență face o performanță variabilă a modelului – cu cât frecvența anuală a crizelor epileptice este mai mare, cu atât probabilitate de instalare a rezistenței la medicamentele antiepileptice este mai mare (formulele 6 și 7).

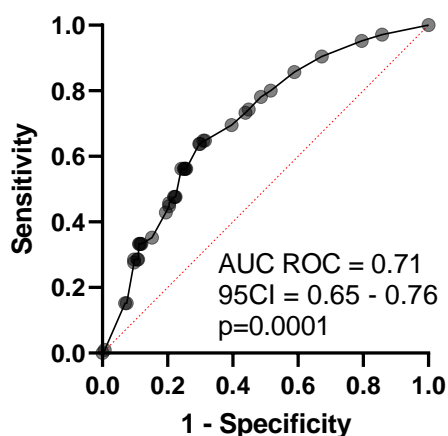


Figura 4.3. Curba ROC a cazurilor de epilepsie rezistentă la medicamentele antiepileptice, în funcție de numărul anual de crize epileptice.

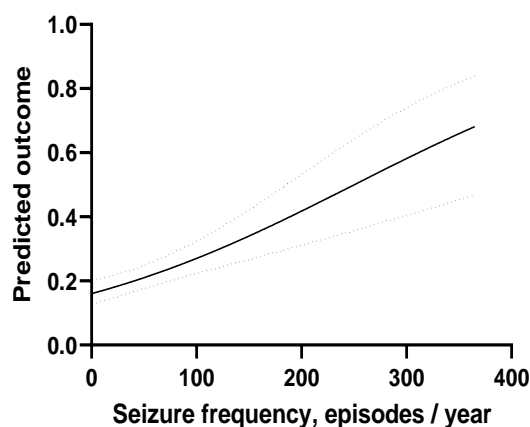


Figura 4.4. Probabilitatea apariției rezistenței la medicamentele antiepileptice în funcție de numărul anual al crizelor epileptice înregistrate.

$$P(AE_{rez}) = \frac{e^{1,16+DEP^{-0,21}+RMN^{-0,92}+FREQ^{-0,01}}}{1+(e^{1,16+DEP^{-0,21}+RMN^{-0,92}+FREQ^{-0,01}})} \quad (6)$$

$$P(AE_{rez}) = \frac{3,19+0,81+0,40+0,99}{1+(5,39)} = 0,84 \quad (7)$$

4.4 Modelul de predicție a remisiei stabile a maladiei

Ultimul model elaborat, conform metodologiei anterior descrise, a fost predicția remisiei stabile a maladiei. Parametrii eficienței modelului sunt exprimați prin prisma curbei ROC (figura 4.6). Cei patru parametri (lipsa depresiei, lipsa leziunilor cerebrale la imaginea RM, debutul maladiei la peste 10 ani) oferă o predicție cu o probabilitate de 87% (formulele 15, 16).

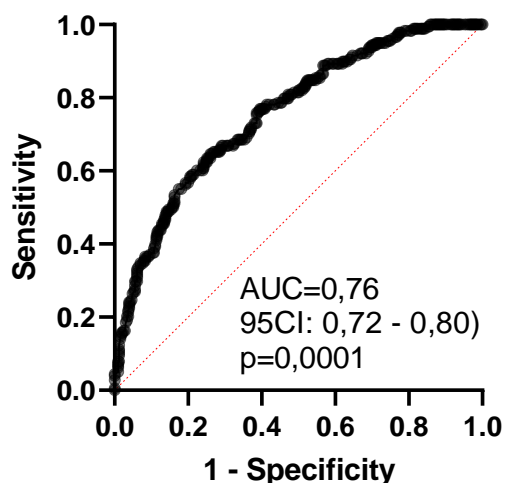


Figura 4.6. Parametrii modelului probabilistic de prognozare a remisiei de durată a maladiei, bazat pe parametrii identificați a fi cei mai relevanți (absența depresiei, lipsa semnelor pe RM, debutul crizelor la o vârstă mai mare de 10 ani).

$$P(\text{rem}_s) = \frac{e^{-0,87} + \text{DEPabs}^{1,22} + \text{RM}^{-0,35} + \text{DEBUT} \geq 10 \text{ ani}^{0,90}}{1 + (e^{-0,87} + \text{DEPabs}^{1,22} + \text{RM}^{-0,35} + \text{DEBUT} \geq 10 \text{ ani}^{0,90})} \quad (15)$$

$$P(\text{rem}_s) = \frac{0,42 + 3,39 + 0,7 + 2,46}{1 + (0,42 + 3,39 + 0,7 + 2,46)} = 0,87 \quad (16)$$

Tabelul 4.7. Caracteristicile comparative ale modelelor predictive proprii, elaborate.

Denumire model	AUC ROC	PPP, %	PPN, %	Probabilitate, %	Odds ratio
<i>agr_1</i>	0,69 (0,65 – 0,74)	76	58	93	13,3
<i>agr_2</i>	0,69 (0,64 – 0,74)	74	61	86	6,2
<i>agr_s</i>	-	-	-	86	6,2
<i>e_stat</i>	0,72 (0,56 – 0,88)	98	NA	78	3,5
<i>rez_1</i>	0,72 (0,56 – 0,88)	83	62	96	24,0
<i>rez_2</i>	0,74 (0,69 – 0,79)	83	59	96	24,0
<i>AErez</i>	-	-	-	84	5,3
<i>remisie</i>	0,76 (0,72 – 0,80)	65	75	90	9,0
<i>rem_s</i>	-	-	-	87	6,7

Tabelul 4.7 oferă o sinteză a caracteristicilor comparative a tuturor modelelor predictive proprii elaborate. De notat, caracteristicile asemănătoare, determinate de limitele naturale de sensibilitate și specificitate ale parametrilor clinici, neurofiziologici și imagistici utilizați.

5. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Datele cercetării efectuate au stabilit că prin utilizarea metodei modelelor matematice predictive, în care au fost aplicate caracteristicile specifice clinice, neurofiziologice și imagistice ale epilepsiei la femei de vârstă reproductivă, identificate în timp de 5 ani de monitorizare și perioada de debut a crizelor, pe baza investigațiilor clinico-instrumentale efectuate, documentate și monitorizate, devine posibil de a găsi un răspuns privind unele scenarii posibile de evoluție a bolii. Această metodă presupune luarea în considerație a unor indicatori (clinici, EEG și RM cerebrală) simpli, reproductibili, care pot fi incluși într-un model matematic de estimare a probabilității.

Rezumând activitatea efectuată pentru elaborarea modelelor predictive, putem releva punctele principale:

- 1) S-a efectuat numerizarea datelor (clinice, EEG, RM) primare, iar baza de date a fost importată în softul de analiză statistică *GraphPad Prism*, v. 9 de încercare (*Graph Pad Software*, Boston, SUA). Datele au fost analizate atât prin prisma categoriilor vârstei de debut a maladiei (3 loturi, lotul 1 – 0-11 ani; lotul 2 – 12-18 ani; lotul 3 – 19-49 de ani), cât și prin prisma evoluției în timp a maladiei (vizitele 1-4). Din aceste perspective, au fost caracterizate particularitățile clinice, electrofiziologice și imagistice ale epilepsiei, diferențele dintre loturi fiind estimate prin prisma testului Fisher sau, după caz, Mantel-Haenszel extins.
- 2) După sistematizarea rezultatelor și obținerii caracteristicilor generale, a fost efectuată analiza corelațională (*testul r Pearson*) dintre parametrii clinici și cei ai examinărilor instrumentale. Analiza dată a permis identificarea corelărilor clinico-neurofiziologice și clinico-imagistice care sunt semnificative atât din punct de vedere statistic, dar și din punct de vedere clinic.
- 3) Rezultatele obținute au permis argumentarea, elaborarea și caracterizarea unor modele probabilistice pentru 4 rezultate importante din punct de vedere clinic (agravarea în timp a stării, riscul evoluției spre status epileptic, dezvoltarea rezistenței la medicamentele antiepileptice, remisia stabilă a maladiei).
- 4) Au fost selectate caracteristicile care au intrat în formula finală de calcul a probabilității, bazată pe analiza multivariată. Testarea pentru multicolaritate (calcularea factorului de inflație a varianței) și a aportului adus de fiecare parametru din formulă prin intermediul criteriului de informativitate Akaike a permis simplificarea formulei finale, fără pierderea proprietăților ei. Astfel, din cei 370 de parametri unici, care au fost înregistrați la cele 159 de paciente înrolate în studiu și la fiecare vizită concluzivă anuală (total, 4 vizite concluzive, anuale), pentru analiza multivariată s-au selectat, în final, 10 parametri, considerați relevanți pentru prognozarea rezultatelor semnificative din punct de vedere clinic. Criterii de relevanță au fost: atingerea unui $p \leq 0,1$ la analiza univariată, pot fi ușor identificați și înregistrați, fie au fost menționați și în literatura de specialitate.
- 5) Caracteristicile, în baza cărora s-au construit modelele matematice probabilistice au fost: (1) vârsta de debut a maladiei (pe categorii de vârstă, la 10, 20 și 30 de ani); (2) renunțarea la tratamentul antiepileptic prescris; (3) prezența unei leziuni cerebrale la examenul de rezonanță magnetică cerebrală; (4) starea de confuzie prelungită după criză (semn postictal); (5) focar de activitate pe electroencefalografie, fără simptomatice convulsivă; (6) anxietate; (7) depresie; (8) durata crizei epileptice peste 6 minute; (9) eveniment de status epileptic; (10) frecvența crizei epileptice (variabilă cantitativă discretă).

- 6) Parametrii de rezultat (l. engl. *outcomes*), relevanți din punct de vedere clinic, pentru care s-au construit modelele, au fost: (1) eșecul tratamentului medicamentos (dezvoltarea rezistenței medicamentoase); (2) evoluția în agravare a bolii; (3) riscul evoluției spre status epileptic; (4) remisia stabilă a maladiei („stabilizarea” maladiei).
- 7) Calculul probabilităților a fost efectuat conform formulei:
$$P = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X}} \quad (2.1)$$
- 8) Pentru fiecare model în parte, numărul final de parametri care au rămas, au fost selectați conform rezultatelor testului de colinearitate, factorului de inflație a varianței (VIF) și criteriului de informativitate Akaike. Toată analiza a fost efectuată cu ajutorul softului *Graph Pad Prism, versiunea 9* de încercare. În cadrul modelelor, calculul probabilităților a fost efectuat cu ajutorul formulei (2.1), unde (e^{β_0}) reprezintă valoare interceptului, iar ($\beta_1 X$, după caz $-\beta_2 X^2$ ș.a.m.d.) – reprezintă contribuția fiecărui parametru la probabilitatea finală a survenirii evenimentului de rezultat. Pentru comoditate practică, aceleași rezultate au fost reflectate și prin rații Odds.
- 9) Performanța modelelor predictive elaborate a fost exprimată prin aria de sub curba ROC, a puterii prognostice pozitive și celei negative. În baza rezultatelor obținute, s-au elaborat recomandările practice.
- 10) Tiparele posibile de evoluție a bolii specificate în cercetarea de față sunt: 1) agravare în timp a bolii; 2) remisia stabilă a maladiei; 3) rezistența la antiepileptice; 4) riscul de evoluție spre status epileptic.

6. CONCLUZII GENERALE

- 1) Problema științifică importantă, soluționată în lucrare a fost caracterizarea interrelației în timp dintre manifestările clinice, neurofiziologice (EEG) și imagistice (RM cerebrală) a epilepsiei la femeile de vârstă reproductivă, cu elaborarea modelelor matematice predictive pentru cele 4 scenarii posibile de evoluție a maladiei. Astfel, datele cercetărilor proprii au constatat că prevalențele fiecărui tip și subtip de CE, atât din punctul de vedere al vârstei de debut al maladiei, cât și al evoluției ei în timp, au avut o prevalență și un coraport stabil între ele ($\chi^2=1,16$; $p=0,997$). S-au schimbat semnificativ doar prevalențele CEDFCA ($\chi^2=18,6$; $p=0,005$), CE generalizate (anume, absențele) ($\chi^2=67,5$; $p=0,0001$) și CEFBTC ($\chi^2=20,34$; $p=0,016$).
- 2) Corelarea dintre tipul crizei epileptice și traseul electroencefalografic, în funcție de vârsta de debut a maladiei sau a evoluției ei, a demonstrat o relație strânsă (r Pearson $\geq 0,6$) între CE generalizată și complexul *spike*-undă lentă 3 Hz, 3c/sec, pentru grupul de vârstă de 19-49 de ani, precum și pentru activitatea epileptică difuză, pentru grupul de vârstă de 12-18 ani.
- 3) A fost stabilit, că scleroza de hipocamp și atrofia cerebrală au fost cele mai frecvente leziuni cerebrale care au corelat cu debutul CE la vârstă precoce a pacientelor. Odată cu vârsta, proporția pacientelor fără leziuni cerebrale identificabile la RM a crescut la jumătate (47,6%; $\chi^2=50,7$, $p=0,0000$). Corelația dintre simptomatologia clinică și RM cerebrală a fost slabă (r^2 Pearson $\leq 0,3$), atât din punctul de vedere al vârstei de debut al maladiei, cât și a evoluției ei în timp, cu excepția unei corelări de grad mediu (r^2 Pearson până la 0,48; 95%CI = 0,24-0,49, $p=0,0001$) dintre scleroza de hipocamp și CEDFCP, și CEDFCA.
- 4) Cercetările proprii au stabilit că o prevalență maximă (~50%) au avut duratele medii (31 sec – 5 min) ale CE. Prevalența duratelor scurte (sub 30 sec) și lungi (peste 11 min) ale CE s-a redus semnificativ ($\chi^2=17,64$; $p=0,00001$ și $\chi^2=63,9$; $p=0,0001$, respectiv) odată cu creșterea vârstei de debut a maladiei. Tratamentele antiepileptice au redus semnificativ doar duratele anterior mari ale CE (începând cu 6 min și mai mult) ($\chi^2=107,7$; $p=0,0001$).
- 5) În baza rezultatelor obținute, au fost elaborate modele predictive pentru cele 4 scenarii probabile de evoluție a maladiei. Astfel, cercetarea proprie a stabilit că cei mai importanți parametri predictivi ai evoluției maladiei sunt: (a) starea de confuzie postictală; (b) aderența redusă la tratamentul antiepileptic; (c) durata CE mai lungă de 6 minute; (d) starea depresivă; (e) modificările structurale la RM cerebrală, în special, scleroza de hipocamp și atrofia cerebrală și (f) vârsta de debut a maladiei de la 10 ani în sus. Modelele probabilistice predictive proprii elaborate au permis prognozarea: (a) agravării stării în dinamică (AUC ROC = 0,69; 95%CI = 0,64-0,74; OR = 6,2-13,3); (b) riscului spre evoluție a statusului epileptic (AUC ROC = 0,72; 95%CI = 0,56-0,88; OR=3,5); (c) dezvoltării rezistenței față de medicația antiepileptică (AUC ROC = 0,74; 95%CI = 0,69-0,79; OR=5,3-24,0); remisiei maladiei (AUC ROC = 0,76; 95%CI = 0,72-0,80; OR=6,7-9,0).

7. RECOMANDĂRI PRACTICE

- 1) Deoarece tabloul clinic al epilepsiei la pacientele de vârstă reproductivă este divers, se recomandă verificarea prezenței sau absenței unei caracteristici anume dintr-un set de descrieri, parte a unui formular standardizat de consultare primară și/sau vizită de monitorizare.
- 2) Se recomandă verificarea sistematică a prezenței anxietății, semnelor depresive la pacientă, precum și identificarea unor bariere specifice (accesibilitate teritorială, financiară, la specialist, la investigații etc.), care ar determina pacienta să renunțe la tratamentul antiepileptic.
- 3) Se recomandă elaborarea unui caiet de monitorizare a evoluției bolii pacientelor cu epilepsie (preferabil, electronic), pentru a documenta prezența, lipsa sau dinamica unor simptome, în funcție de tratamente, factori declanșatori, circumstanțe și evenimente personale.
- 4) În baza rezultatelor obținute, se recomandă aplicarea modelelor predictive elaborate, pentru a estima riscul dezvoltării unor evenimente importante din punct de vedere clinic, pentru a informa pacienta și a aplica măsuri preventive, după caz. Pentru o estimare rapidă și simplă:
 - a) Pacientele care fac crize epileptice cu o durată de 6 minute sau mai mare, urmată de stări confuzionale și care au întrerupt de sine stătător tratamentul antiepileptic, au șanse de 6-13 ori mai mari să se agraveze în dinamică, comparativ cu pacientele care nu prezintă aceste caracteristici.
 - b) Pacientele care au semne de depresie, au întrerupt de sine stătător medicația antiepileptică, prezintă stări confuzionale după criză și au leziuni structurale documentate la RM (în special, leziune de hipocamp, atrofie cerebrală), au un risc de 3,5 ori mai mare de a intra în *status epilepticus*.
 - c) Pacientele depresive, cu leziuni structurale documentate la RM (în special, leziune de hipocamp, atrofie cerebrală), și o frecvență înaltă a crizelor epileptice, au un risc progresiv, semnificativ (de 5,3-24,0 ori mai mare), de apariție a rezistenței la medicamentele antiepileptice.
 - d) Pacientele fără simptomatologie depresivă, fără leziuni structurale cerebrale la RM și la care maladia a debutat la o vârstă mai mare de 10 ani, au o șansă de 6,7 ori mai mare de a obține o remisie de durată a maladiei.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova (2015). www.statistica.md.
2. Trostle J. Social aspects: stigma, beliefs and measurement. In: Engel J., Pedley T. (eds.) *Epilepsy: a comprehensive textbook, vol. 2*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2183-2189.
3. Harden C. *et al.* Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology*, 2003; 61: 451-455.
4. Klein P, van Passel-Clark L., Pezzullo J. Onset of epilepsy at the time of menarche. *Neurology*, 2003; 60 (3): 495-7.
5. Harden C. *et al.* Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology*, 2003; 61: 451-455.
6. Scheffer I. *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017; 58 (4): 512-521.
7. Pressler R. *et al.* The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*, 2021; 62 (3): 615-628.
8. Foldvary-Schaefer N., Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav.*, 2011; 20: 160-6.
9. Liou J.-Y., Smith E., Bateman L. *et al.* A model for focal seizure onset, propagation, evolution, and progression. *Elife*, 2020; 9: e50927.
10. Morita-Sherman M., Li M., Joseph B. *et al.* Incorporation of quantitative MRI in a model to predict temporal lobe epilepsy surgery outcome. *Brain Commun*, 2021; 3 (3): fcab164.
11. Bernasconi A., Bernasconi N. The role of MRI in the treatment of drug-resistant focal epilepsy. *Eur Neurol.*, 2022; 85 (5): 333-341.
12. Iliescu C. Date actuale ale incidenței și prevalenței epilepsiei la copii și adolescenți. *Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*. ISSN 2068-8040.
13. Dyachenko L. *et al.* The prevalence of epilepsy in Ukraine. *Український Вісник Психоневрології*, 2014; 4 (81): 42.
14. Guekht (Gekht) A. Epidemiology and economic aspects of epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S. S. Korsakova.*, 2005; 105: 63-65.
15. Duffy S., MacVicar B. Modulation of neuronal excitability by astrocytes. *Adv. Neurol.* 1999; 79: 573-581.
16. Somjen G. Ion regulation in the brain: implications for pathophysiology. *Neuroscientist*, 2002; 8: 254-267.
17. Armijo J. *et al.* Ion channels and epilepsy. *Rev. Neurol.*, 2000; 30 Suppl 1: S25-41.
18. Goldberg E., Coulter D. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2013; 14 (5): 337-349.
19. Reddy D. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci.*, 2013; 7: 115.
20. Wiebe S. Managing women with epilepsy. *British Medical Journal*, 2000; 320: 7226.
21. Herzog A. Catamenial epilepsy: definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure*, 2008; 17 (2): 151-159.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
 - ✓ **articole în reviste de categoria B+**
 - 1. **DUCA, V.** Anxiety and depressive disorders associated with epilepsy in women of reproductive age. In: *Moldovan Medical Journal*, 2021; nr. 2 (64), pp. 16-20. ISSN 2537- 6373. DOI: <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-2.21.03>
 - ✓ **Articole în reviste de categoria B**
 - 2. **DUCA, V., GAVRILIUC, M.** Epilepsia la femei de vârstă reproductivă. Aspecte clinice-imagistice-electroencefalografice. Revista literaturii. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2020; 3 (67): pp. 6-13. ISSN 1857-0011.
 - 3. **DUCA, V., GAVRILIUC, M.** Modificarea crizelor epileptice generalizate clonico-tonice și crizelor absență: caracteristici clinice și electroencefalografice. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017; 5 (57): pp. 68-72. ISSN 1857-0011.
 - 4. **DUCA, V., CHIOSA, V.** Mioclonusul epileptic la femei sub aspect evolutiv de vârstă. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2011; 1 (29): pp. 52-57. ISSN 1857-0011.
 - 5. **DUCA, V., GAVRILIUC, M.** Model predicting the onset of antiepileptic drug resistance in women of reproductive age with epilepsy: analytical study. *Moldovan Journal of Health Sciences*, 2023; nr. 10 (4): 11-18. ISSN 2345-1467.
- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**
 - ✓ **naționale**
 - 6. **DUCA, V.** Aspectul corelativ al manifestărilor clinice și electroencefalografice în epilepsia catamenială. În: *Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Chișinău, 2008, vol. 3, pp. 392-395. ISSN 1857-1719.
- **Rezumate în culegerile de lucrări ale conferințelor științifice naționale și internaționale**
- 7. **DUCA, V., GAVRILIUC, M.** The structure of epileptic seizures in women of reproductive age. *The WFN's XXIV World Congress of Neurology (WCN 2019)*, Dubai, United Arab Emirates on October 27-31, 2019. In: *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 405, Suppl., 46-47, October, 15, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.853>
- 8. **DUCA V., GAVRILIUC M.** Isolated post-stroke epileptic seizures in women. The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera, 3-5 May, 2018. In: *Abstracts Book MedEspera*. Chisinau, 2018, p. 26. ISBN 978-9975-47-174-9.
- 9. **DUCA, V.** Myoclonic seizures in different types of epilepsy in women of reproductive age. The 9th Congress of The Romanian Society of Neurology. In: *Romanian Journal of Neurology*. Bucharest, Romania, 2011, vol. X. Supplement 1, pp. 67-68. ISSN 1843-8148.
- 10. **DUCA, V.** The structure of epileptic seizures in women. The 7th Congress of The Romanian Society of Neurology. Sinaia, May 13th-16th, 2009. In: *Romanian Journal of Neurology*, 2009; vol. VIII, Supplement 1, p. 52. ISSN 1843-8148.
- 11. **DUCA, V.** Epilepsy and comorbidity. In: *Abstracts book from the 8th European Congress on Epileptology*. 21st-25th September, 2008. Berlin, Germany, 2008, p. T 095.
- 12. **DUCA, V.** The relationship between catamenial and non-catamenial epileptic seizure. In: *Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union, since 1935*. 2008. New series, vol. 3, no. 3 (supplement), p. 128. ISSN 0041-6940.

LISTA ABREVIERILOR

AED	— activitate epileptică difuză
AIC_(c)	— criteriul de informativitate Akaike (cu corecție)
ANOVA	— analiza varianței (test statistic)
AUC	— aria de sub curbă
CE	— crize epileptice
CEDFCA	— criză epileptică cu debut focal și conștiență afectată
CEDFCP	— criză epileptică cu debut focal și conștiență păstrată
CEG	— criză epileptică generalizată
CSUL	— complex „ <i>spike</i> -undă lentă”
TC	— tomografie computerizată
MAE	— medicație antiepileptică
EEG	— electroencefalografie
ERM	— epilepsie rezistentă la medicamente
FEB	— focar epileptic multifocală
FED(S)	— focar epileptic pe dreapta (pe stânga)
HV FS	— proba de hiperventilare voluntară și fotostimulare
ILAE	— Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (l. engl. <i>International League Against Epilepsia</i>)
MAV	— malformație arterio-venoasă
ML	— învățare automată (l. engl. <i>machine learning</i>)
MVS	— mașină vectorială de sprijin
OR	— rația Odds
PPN	— putere predictivă negativă
PPP	— putere predictivă pozitivă
RM	— rezonanță magnetică
ROC	— caracteristicile operatorului-recepționist (l. engl. <i>receiver operator characteristics</i>)
SDC	— instrument de sprijinire a deciziei clinice
SE	— <i>status epilepticus</i>
SE	— eroare standard
TDO	— traseu EEG dezorganizat
TO	— traseu EEG organizat
VIF	— factorul de inflație a varianței (test statistic)

DUCA Victoria

**EPILEPSIA LA FEMEI DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ.
STUDIU CLINIC, IMAGISTIC, ELECTROENCEFALOGRAFIC**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 21.12.2023

Hârtie offset, tipar digital.

Coli de tipar: 2,0

Formatul A5

Tiraj: 50 ex.

Comanda nr.52729.

Tiparit la SRL „Sirius”

Chisinau, str. A. Lăpușneanu, 2, tel.: 022 23 23 52