

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.853-072.8-073.7(043.2)

**VATAMAN Anatolie**

**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-NEUROFIZIOLOGICE ALE  
EPILEPSIEI CU CRIZE MIOCLONICE**

**321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2024**

Teza a fost elaborată la Catedra de neurologie nr.2 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Conducător:**

Groppa Stanislav,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,  
academician al AȘM



**Conducător prin cotutelă:**

Groppa Sergiu,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



**Membrii comisiei de îndrumare:**

Ciocanu Mihail,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



Chiosa Vitalie,  
doctor în științe medicale, conferențiar universitar



Ciolac Dumitru,  
doctor în științe medicale, asistent universitar



Susținerea va avea loc la data 04.06.2024, 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 05.12.2023 (proces-verbal nr. 27).

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

**Președinte:**

Lacusta Victor,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,  
academician al AȘM



**Secretar:**

Zota Eremei,  
doctor în științe medicale, conferențiar universitar



**Conducător:**

Groppa Stanislav,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,  
academician al AȘM



**Referenți oficiali:**

Hadjiu Svetlana,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



Lupescu Tudor,  
doctor în științe medicale, președinte al Societății Române  
de Neurofiziologie Electrodiagnostică, București, România



Ciocanu Mihail,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



**Autor:** Vataman Anatolie



© Vataman Anatolie, 2024

## CUPRINS

<b>REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII</b> .....	4
<b>1. CONCEPTE MODERNE ÎN DOMENIUL EPILEPSIEI CU CRIZE MIOCLONICE</b> ...	8
<b>2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE</b> .....	9
<b>3. CARACTERISTICA CLINICO-NEUROFIZIOLOGICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIAȚE</b> .....	10
3.1. Caracteristica generală a loturilor studiate.....	10
3.2. Caracteristica neuropsihologică .....	10
3.3. Caracteristica clinică și neurofiziologică prin video-EEG.....	11
3.4. Caracteristica neurofiziologică prin EEG de densitate înaltă .....	12
<b>4. CARACTERISTICA NEUROIMAGISTICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIAȚE</b> .....	14
4.1. Date neuroimagistice generale .....	14
4.2. Morfometria cerebrală (grosimea și volumetria corticală, volumetria subcorticală) .....	14
<b>5. ORGANIZAREA MODULARĂ ȘI CONTROLABILITATEA DINAMICĂ A REȚELELOR CEREBRALE</b> .....	18
5.1. Conectivitatea intramodulară a rețelelor cerebrale .....	18
5.2. Conectivitatea intermodulară a rețelelor cerebrale .....	19
5.3. Controlabilitatea și flexibilitatea rețelelor cerebrale .....	21
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE</b> .....	24
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	25
<b>LISTA ABREVIERILOR</b> .....	27
<b>LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI</b> .....	27
<b>ADNOTARE</b> (în română, rusă și engleză).....	35

## REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

### **Actualitatea temei și importanța problemei studiate.**

Crizele și sindroamele epileptice au o rată crescută a prevalenței și incidenței, care afectează toate vârstele și toate rasele de ambele sexe. Ele constituie o parte importantă în practica clinică a medicilor. Persoanele care suferă de epilepsie sunt printre cele mai vulnerabile în orice societate. Stigmatizarea acestor pacienți este răspândită în întreaga lume și conduce la discriminare și oamenii cu epilepsie suferă de la un comportament discriminatoriu în mai multe sfere ale vieții cum ar fi limitări în drepturile economice, sociale și culturale. Conform Ligii Internaționale de Combatere a Epilepsiei (ILAE) din anul 2014 [1], epilepsia este o boală a creierului definită prin oricare dintre următoarele condiții: (1) Cel puțin două crize neprovocate (sau reflexe) separate de mai mult de 24 de ore; (2) O criză neprovocată (sau reflexă) și o probabilitate de a repeta crize similare cu riscul general de recurență (cel puțin 60%), după două crize neprovocate în următorii 10 ani; (3) Diagnosticul unui sindrom epileptic. Epilepsia afectează aproximativ 1% (65–70 milioane) din populația globală. Aproximativ 10% vor experimenta o criză la un moment dat în timpul vieții lor.

În țările dezvoltate, epilepsia este cel mai frecvent întâlnită la copii și vârstnici, iar în țările în curs de dezvoltare, epilepsia apare la adolescenți și la adulții tineri [2]. ILAE susține că în Europa de Vest și Europa Centrală există 6 milioane de persoane cu epilepsie. Incidența epilepsiei în Germania este de 2,9%, în Marea Britanie variază între 0,3-6,49%, în Suedia constituie 5%. Potrivit altor surse, incidența epilepsiei în țările dezvoltate este de aproximativ 50 la 100.000. Incidența crizelor neprovocate variază în Europa de la 33,6 în Suedia, la 68,8 la 100.000 în Danemarca. Conform Protocolului Clinic Național „Epilepsia la adult”, prevalența epilepsiei în Republica Moldova în anul 2015 a constituit 16 cazuri la 1.000 de locuitori [3]. Datele statistice prezentate de Centrul Național de Management în Sănătate al Republicii Moldova reflectă o prevalență totală pe Republică (fără raioanele de est) în anul 2016 de 16,4 cazuri la 10.000 de locuitori (5815 pacienți), iar în anul 2021, 25,3 cazuri la 10.000 de locuitori (6627 de pacienți). Incidența prezentată de Centrul Național de Management în Sănătate pe ultimii ani: 2016 – 1,8 la 10.000 de locuitori, 2017 – 1,9 la 10.000 de locuitori, 2018 – 1,8 la 10.000 de locuitori, 2019 – 1,7 la 10.000 de locuitori, 2020 – 2,0 la 10.000 de locuitori și 2021 – 2,1 la 10.000 de locuitori.

Persoanele cu epilepsie au un risc mai mare de moarte subită, cu incidențe anuale raportate de 1 la 1.000. Pentru cei cu epilepsie necontrolată, incidența este mai mare ca 1 la 200, dar cea mai mică incidență este la copii și constituie 0-0,2 la 1.000. Riscul de moarte subită este mai mare la femei, reprezentând 1,45 la 1.000, decât la bărbați - 0,98 la 1.000. Numărul persoanelor diagnosticate cu epilepsie la nivel mondial este în creștere în legătură cu majorarea factorilor de risc: traumatism, alcoolism, patologie obstetricală etc. Diagnosticul exact este regula de aur în medicină. Epilepsia reprezintă multe sindroame și boli care au o multitudine de cauze și manifestări diferite [2]. Sindroamele epileptice și epilepsia prezintă un polimorfism clinic major, ce frecvent induce probleme considerabile de diagnostic și diagnostic diferențial. Definirea tipului de epilepsie ar trebui să fie obligatorie, deoarece oferă informații despre managementul, prognosticul bolii și selectarea strategiilor de tratament [4]. Caracterul crizelor mioclonice rămâne de multe ori necunoscut din cauza polimorfismului crizelor de acest tip, atât din punct de vedere clinic cât și neurofiziologic, iar epilepsiile mioclonice de obicei rămân subdiagnosticate. Într-un studiu care a investigat efectul privării de somn asupra descărcărilor spike-undă lentă la pacienții cu EIG, cea mai mare activare a descărcărilor epileptiforme a fost observată în timpul somnului

superficial, după privarea de somn [5]. Somnul după privarea de somn a determinat o creștere a densităților de descărcare spike-undă lentă la toate nivelurile de vigilență, inclusiv în starea de veghe. Cel mai înalt grad de activare a fost observat în fazele de somn superficial (non-REM1 și non-REM2) [6, 7]. Epilepsia mioclonică se manifestă prin prezența contracțiilor musculare involuntare, bruște și scurte (durata 10-50 ms.), de origine corticală, asociate cu descărcări EEG (poli)spike-unde lente, care corelează în timp exact sau preced contracțiile musculare înregistrate la EMG [8]. Prevalența epilepsiei cu crize mioclonice studiată în America Latină, Honduras, Medina a constituit 2,2% din toate epilepsiile, iar în Islanda studiile au arătat o rată de 2% a crizelor generalizate mioclonice.

Managementul pe termen scurt și lung al epilepsiei este realizat de sindroamele conexe și diferă semnificativ între diferitele sindroame, astfel subliniind necesitatea unui diagnostic exact. Diagnosticul nespecificat în epilepsii de obicei conduce la morbidități evitabile și, uneori, la mortalitate [9]. Serviciile de sănătate necesită includerea informațiilor cu privire la accesibilitatea și disponibilitatea serviciilor, gradul la care tratamentele bazate pe dovezi sunt asigurate și la detalii privind eventualele încălcări ale drepturilor omului [10].

Implicarea părților cointeresate în planificarea și elaborarea sistemului de sănătate în epilepsie, a legislației în epilepsie sau în revizuirea și reformarea legislației existente care afectează viața oamenilor cu epilepsie este crucială pentru a se asigura că sistemul de sănătate și legislația satisface nevoile diferite ale pacienților cât mai eficient posibil [11]. Fiecare țară este unică și are propriile sale nevoi, culturi și condiții, precum și având convențiile legislative care pot fi diferite. În Republica Moldova au fost obținute succese în domeniul restructurării serviciului de epileptologie, sub egida Academicianului Stanislav Groppa, unde un deosebit progres a fost determinat de trecerea serviciului de epileptologie din sfera sistemului de sănătate psihiatrică la cea neurologică și de crearea Centrului Național de Epileptologie (CNE), din 30 decembrie 2011, prin ordinul Ministerului Sănătății (nr.1027) pacienții cu epilepsie fiind transferați la evidența CNE, în cadrul Institutului de Medicină Urgentă (IMU).

**Scopul studiului:** Studiarea particularităților clinice, neurofiziologice și imagistice ale epilepsiei cu crize mioclonice pentru a identifica aspectele patofiziologice și rețelele cerebrale implicate în epileptogeneza crizelor generalizate mioclonice.

**Obiectivele studiului:**

1. Studiarea particularităților clinice la pacienți cu crize generalizate mioclonice;
2. Studiarea profilului neuropsihologic la pacienți cu crize generalizate mioclonice;
3. Aprecierea pattern-elor electroencefalografice la pacienți cu crize generalizate mioclonice;
4. Studiarea morfometrică a structurilor cerebrale la pacienți cu crize generalizate mioclonice;
5. Identificarea abnormalităților de organizare a rețelelor cerebrale implicate în epileptogeneza crizelor generalizate mioclonice.

**Ipoteza de cercetare:** Pacienții cu crize generalizate mioclonice manifestă caracteristici clinice, neurofiziologice și imagistice distincte, care sunt condiționate de particularitățile de organizare a rețelelor cerebrale.

**Metodologia generală a cercetării:** Cercetarea a fost organizată și realizată la Catedra de neurologie nr.2 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în Centrul Național de Epileptologie și în secția de epileptologie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă din Republica Moldova, cu permisiunea administrației instituției respective pentru colectarea și prelucrarea datelor primare, în perioada anilor 2015–2021. Proiectul de cercetare a

fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 47/52 din 14.03.2017).

**Noutatea și originalitatea științifică:** s-a efectuat un studiu al mecanismelor cerebrale de epileptogeneză cu aprecierea sursei activității epileptiforme în crizele generalizate mioclonice, particularitățile neurofiziologice, neuroimagistice și ale conectivității cerebrale.

**Problema științifică importantă soluționată în teză:** rezidă în constatarea polimorfismului clinico-neurofiziologic asociat cu alterări neuroimagistice și organizare modulară a rețelelor cerebrale în cadrul epilepsiei cu crize generalizate mioclonice.

**Importanța teoretică a tezei:** Determinarea corelațiilor clinico-neurofiziologice și neuroimagistice pentru identificarea patofiziologiei și rețelelor cerebrale implicate în generarea crizelor generalizate mioclonice.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** A fost demonstrată utilitatea datelor EEG-DÎ în corelare cu datele IRM în detectarea unui fenomen trigger în timpul tranziției la stările interictale și ictale la pacienți cu crize generalizate mioclonice.

**Implementarea rezultatelor:** Rezultatele studiului au fost implementate și valorificate în procesul didactic la Catedra de neurologie nr.2 și în Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, cât și în secția de epileptologie și în Centrul Național de Epileptologie din cadrul Institutului de medicină urgentă.

**Aprobarea rezultatelor științifice:** rezultatele științifice obținute pe parcursul efectuării studiului au fost prezentate, discutate și publicate în cadrul forumurilor științifice:

- *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXIV.* Iași, România. 29 februarie – 3 martie 2024.
- *13th ILAE forum on Pre-Surgical Evaluation for Epilepsy and Epilepsy Surgery (EPODES Advanced II).* Brno, Czech Republic. 22 – 26 January 2024.
- *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXIII.* Iași, România. 2 – 5 martie 2023.
- *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXII.* Iași, România. 28 februarie – 2 martie 2022.
- *Conferința anuală Zilele USMF, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță.* Chișinău, Republica Moldova, 2022.
- *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXI.* Iași, România. 1 – 3 martie 2021.
- *Conferința anuală Zilele USMF, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță.* Chișinău, Republica Moldova. 20 – 22 octombrie 2021.
- *Congresul VII al neurologilor din Republica Moldova.* Chișinău, Republica Moldova. 16 – 18 septembrie 2021.
- *8<sup>th</sup> International Medical Congress For Students and Young Doctors MedEspera.* Chișinău, Republica Moldova. 24 – 26 septembrie 2020.
- *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXX.* Iași, România. 27 februarie – 1 martie 2020.
- *A XXVII-a Conferință a Societății Române împotriva Epilepsiei.* București, România. 14 – 16 noiembrie 2019.
- *Conferința Internațională de Nanotehnologie și Inginerie Biomedicală ediția IV.* Chișinău, Republica Moldova. 19 – 21 septembrie 2019.
- *Conferința Societății Române împotriva Epilepsiei.* Sucevița, România. 11 – 13 iulie 2019.

- *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXIX.* Iași, România. 28 februarie – 3 martie 2019.
- *Conferința Științifică Anuală a Tinerilor Specialiști din cadrul IMSP IMU „Performanțe și Perspectivă în Urgențele Medico-Chirurgicale”,* consacrată zilei internaționale a științei pentru pace și dezvoltare. Chișinău, Republica Moldova. 8 noiembrie 2019.
- *Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților.* Chișinău, Republica Moldova. 15 – 18 octombrie 2019.
- *Conferința Științifică „Actualități în tratamentul patologiilor sistemului nervos” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate Moldmedizin-Molddent ediția a XXV-a.* Chișinău, Republica Moldova. 11 – 13 septembrie 2019.
- *33rd International Epilepsy Congress.* Bangkok, Thailand. 22 – 26 iunie 2019.
- *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXIX.* Iași, România. 28 februarie – 3 martie 2019.
- *Al IX-lea Forum internațional al epileptologilor țărilor CSI „Epilepsia și stările paroxismale”.* Rostov pe Don, Rusia. 26 – 27 octombrie 2018.
- *IV<sup>th</sup> Eastern European Epilepsy Course.* Chernihiv, Ucraina. 13 – 15 iunie 2018.
- *IV<sup>th</sup> Congress of Imaging Doctors from the Republic of Moldova with international participation.* Chișinău, Republica Moldova. 31 mai – 2 iunie 2018.
- *Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”.* Chișinău, Republica Moldova. 15 – 19 octombrie 2018.
- *Conferința științifică anuală a tinerilor specialiști din cadrul IMSP IMU „Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale.* Chișinău, Republica Moldova. 18 mai 2018.
- *13<sup>th</sup> European Congress on Epileptology.* Vienna, Austria. 26 – 30 august 2018.
- *Congresul Internațional pentru Studenți și Medicii tineri – ediția a 7-ea MedEspera.* Chișinău, Republica Moldova. 3 – 5 mai 2018.
- *Conferința Națională de Neuroștiințe cu participare internațională, Congresul reunit de neurologie, Simpozionul Iași-Chișinău 2017, ediția a XV-a.* Iași, România. 19 – 22 octombrie 2017.
- *Al III-lea Curs Est-European de Epilepsie.* Borovets, Bulgaria. 5 – 8 iulie 2017.
- *Zilele Universității și Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu.* Chișinău, Republica Moldova. 18 – 20 octombrie 2017.
- *Conferința științifică anuală a tinerilor specialiști IMSP IMU „Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale”.* Chișinău, Republica Moldova. 26 mai 2017.
- *Al 6-lea Congres al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova și Ziua Academiei Europene de Neurologie în Republica Moldova.* Chișinău, Republica Moldova. 3 – 5 octombrie 2017.
- *Cea de-a XXIV-a Conferință Națională SRIE „Tratamentul în Epilepsie”,* București, România. 18–19 noiembrie 2016.
- *East European Course of Epilepsy,* Cheile Gradiștei, România. 15 – 17 iunie 2016.
- *Salzburg Weill Cornell Seminar In Neurology.* Salzburg, Austria. 28 februarie – 5 martie 2016.

**Publicații:** La subiectul tezei au fost publicate 35 de lucrări științifice, inclusiv 13 articole, dintre care 5 articole în reviste cu impact factor (IF), articol cu cel mai mare IF = 7,046; 4 publicații ca monoautor, prezentări și comunicări rezumative la 12 conferințe științifice naționale și 23 de conferințe și congrese internaționale. Au fost autorizate 5 brevete de inovație, 4 acte de implementare, 2 protocoale clinice naționale.

**Sumarul compartimentelor tezei:** teza este scrisă pe 99 de pagini de text de bază; include 39 de figuri, 28 de tabele și 3 anexe; este compusă din introducere, 5 capitole, dintre care 3 conțin material propriu, concluzii generale, recomandări practice și bibliografie cu 318 referințe.

Cercetarea a fost efectuată în baza avizului favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (nr. 47/52 din 14.03.2017) și al conducătorului Institutului de Medicină Urgentă, unde s-a efectuat cercetarea.

**Cuvinte-cheie:** epilepsie mioclonică, polimorfism clinic, neurofiziologie, alterări morfologice, conectivitatea rețelelor cerebrale.

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. CONCEPTE MODERNE ÎN DOMENIUL EPILEPSIEI CU CRIZE MIOCLONICE

Epilepsia mioclonică juvenilă (EMJ) a fost recunoscută ca un sindrom epileptic frecvent în întreaga lume cu o incidență estimată de 1 la 100.000 de persoane și o prevalență de 0,1 până la 0,2 la 100.000. Prevalența EMJ în cohortele mari a fost estimată de la 5% până la 10% din toate epilepsiile și este cea mai frecventă (18%) dintre toate sindroamele a EIG. Crizele generalizate mioclonice sunt mai frecvente la trezire și, prin urmare, sunt frecvente dimineața. Mioclonusul este o contracție musculară scurtă, bruscă, involuntară, asemănătoare șocului. Cei mai puternici triggeri ai crizelor generalizate mioclonice sunt deprivarea de somn și oboseala. Tulburările cognitive și afective sunt cele mai frecvente comorbidități psihice în epilepsie cu impact negativ asupra funcționării psihice individuale și profesionale, reducând calitatea vieții pacienților cu epilepsie [12]. A fost raportată o eficiență a administrării medicamentelor antiepileptice într-o proporție de 60% până la 90%. Prognosticul pentru EMJ este, în general, considerat excelent, deoarece majoritatea pacienților pot fi tratați cu succes cu medicamente antiepileptice însă cu recurențe frecvente. Triada crizelor de tip absență, crize mioclonice și CTCG arată un debut caracteristic legat de vârstă în EMJ [13, 14]. CTCG sunt de obicei precedate de o serie de tresăriri mioclonice de severitate crescândă și acest tip de criză se asociază cel mai frecvent la crizele mioclonice [15]. Alte studii demonstrează că prognosticul terapeutic în epilepsia farmacorezistentă generalizată este foarte dependent de profilul de conectivitate individual, implicând circuitele cerebelo-talamo-corticale [16] și sistemele neuronale proconvulsive/anticonvulsive [17], de asemenea, și de tratamentul corect ales [18]. Electroencefalografia rămâne cea mai utilă evaluare a pacienților suspecți la EMJ dezvăluind o activitate normală de fundal și unde interictale specifice spike-undă lentă și unde polispice [19]. Imagistica prin rezonanță magnetică contribuie în special la diagnosticul etiologic. Evaluarea obișnuită a rezultatului IRM de regulă nu redă modificări patologice în EMJ, însă apariția IRM de înaltă rezoluție cu un protocol dedicat epilepsiei a majorat semnificativ valoarea aplicării acestei metode în identificarea substraturilor patologice [20]. Există constatări contradictorii cu privire la regiunile cerebrale implicate în epileptogeneza crizelor generalizate mioclonice. Măsurile de conectivitate sunt folosite din ce în ce mai mult pentru a investiga integritatea rețelelor cerebrale în epilepsie [21, 22]. Studiile au



evidențiat paterne specifice de creștere și scădere a conectivității, dar nu clarifică modul în care sunt organizate aceste sisteme complexe și ne redau puțin despre mecanismul de bază care determină aceste schimbări în conectivitate.

## 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării s-a efectuat un studiu descriptiv care a inclus 2 loturi de pacienți cu crize epileptice: unul cu crize generalizate mioclonice care a cuprins 40 de pacienți, și al doilea cu crize focale clonice, constituit, de asemenea, din 40 de pacienți. Criteriile de includere în studiu au fost: acordul informat în formă scrisă, pacienți cu crize generalizate mioclonice și focale clonice, vârsta > 18 ani. Criteriile de excludere au fost: lipsa acordului informat în formă scrisă, vârsta < 18 ani, patologia somatică în faza decompensată, abuzul de alcool și substanțe psihoactive. Metodele de investigație aplicate în studiu au fost: chestionarul, examenul neurologic, examinarea neuropsihologică, video-EEG, EEG-DÎ, IRM, analiza rețelor neurale (figura 1). Pentru valorile cantitative a fost calculată media, mediana, AS și intervalul intercuartilic. Pentru valorile calitative a fost calculat intervalul de încredere pentru semnificația rezultatelor pentru 95 %. Pentru compararea diferențelor dintre loturile studiate a fost utilizat softul SPSS (versiunea 21.0; IBM, Armonk, NY, SUA.). Diferențele între variabilele continue au fost evaluate prin testul T student în caz de distribuție normală a datelor sau testul Mann-Whitney în cazul unei distribuții nenormale. Analiza statistică a datelor neuroimagistice a fost efectuată și prin softul MATLAB 2015a (Mathworks, Natick, Mass).

Distribuția variabilelor a fost analizată prin testul Shapiro-Wilk. Designul cercetării și metodele aplicate au permis caracterizarea și diferențierea particularităților clinice, neurofiziologice și imagistice la pacienți cu crize generalizate mioclonice în comparație cu pacienții cu crize focale clonice, cât și particularitățile de organizare modulară și controlabilitatea dinamică a rețelor neurale.

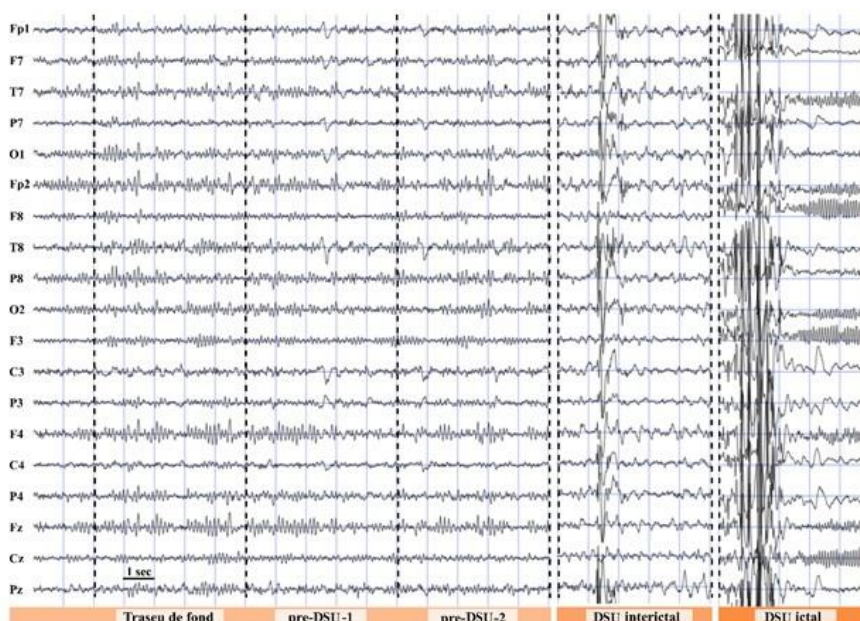


Figura 1. Perioadele de timp analizate. Traseele EEG-DÎ au fost împărțite în perioade de 5 secunde care nu se suprapun – două perioade înainte de descărcare spike-undă (DSU) interictală sau ictală (perioadele pre-DSU 1 și pre-DSU 2) și o perioadă interictală sau ictală

### 3. CARACTERISTICA CLINICO-NEUROFIZIOLOGICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE

#### 3.1. Caracteristica generală a loturilor studiate

Vârsta medie ( $\pm$  abaterea standard (AS)) la momentul cercetării a subiecților din lotul de bază, diagnosticați cu crize generalizate mioclonice, a constituit  $24,6 \pm 7,3$  ani (mediana 22,0; IIQ = 12; 15 bărbați), având o vârstă mai tânără, comparativ cu lotul de control, diagnosticați cu crize focale clonice, care a constituit  $32,6 \pm 9,7$  ani (mediana 32,0; IIQ = 13; 15 bărbați), diferența fiind statistic semnificativă ( $p < 0,001$ ). În scopul identificării și altor particularități de vârstă, am analizat vârsta medie la debutul bolii, care la lotul de bază a fost  $13,5 \pm 6,4$  ani (mediana = 14,0; IIQ = 7), iar la lotul de control a fost  $17,2 \pm 12,4$  ani (mediana = 15,0; IIQ = 19), ceea ce nu a reprezentat o diferență statistic semnificativă ( $p = 0,09$ ). Următoarea particularitate de vârstă a fost vârsta medie la prima adresare pentru ajutor medical pe motivul acestor crize, care în lotul de bază a constituit  $14,6 \pm 8,1$  ani (mediana = 14,0; IIQ = 7), iar în lotul de control  $17,3 \pm 12,4$  ani (mediana = 15,5; IIQ = 19) ( $p = 0,25$ ). Evaluând timpul scurs din momentul debutului bolii până la solicitarea ajutorului medical, se apreciază faptul că adresabilitatea la ajutorul medical a fost mai întârziată la pacienții din lotul de bază decât la pacienții din lotul de control. Acest fapt probabil are la bază simptomatologia clinică de debut diferită, care la majoritatea pacienților din lotul de bază este inițiată cu secuse mioclonice slab evidențiate și subestimate, în comparație cu lotul de control, la care debutul este de regulă mai pronunțat clinic. În ambele loturi au fost înrolați pacienți cu vârsta minimă de 18 ani, iar vârsta maximă a fost diferită: 44 de ani în lotul de bază și 63 de ani în lotul de control, prezentat în *tabelul 1*.

Tabelul 1. Repartizarea pacienților conform vârstei și sexului biologic

Loturile	Parametrii	Numărul		Vârsta medie la debutul bolii (ani)	Vârsta medie la prima adresare la medic (ani)	Vârsta medie la momentul cercetării (ani)	Vârsta minimă la momentul cercetării (ani)	Vârsta maximă la momentul cercetării (ani)
		Ab-solut	%					
Lotul I n = 40	Masculin	15	37,5	13,5 $\pm$ 6,4 (mediana = 14,0; IIQ = 7)	14,6 $\pm$ 8,1 (mediana = 14,0; IIQ = 7)	24,6 $\pm$ 7,3 (mediana = 22,0; IIQ = 12)	18	44
	Feminin	25	62,5					
Lotul II n = 40	Masculin	15	37,5	17,2 $\pm$ 12,4 (mediana = 15,0; IIQ = 19)	17,3 $\pm$ 12,4 (mediana = 15,5; IIQ = 19)	32,6 $\pm$ 9,7 (mediana = 32,0; IIQ = 13)	18	63
	Feminin	25	62,5					
Valoarea p				0,09	0,25	0,001		

#### 3.2. Caracteristica neuropsihologică

Tulburările neuropsihologice sunt frecvent întâlnite la pacienții cu epilepsie și au impact negativ asupra funcționării psihice individuale și profesionale, reducând calitatea vieții acestor pacienți. Astfel, în acest studiu ne-am pus ca scop evaluarea prevalenței tulburărilor cognitive și

afective (depresia și anxietatea) la pacienți cu crize generalizate mioclonice și compararea acestor date cu starea neuropsihologică a pacienților cu crize focale clonice.

Pentru a aprecia funcția cognitivă s-a utilizat testul de evaluare cognitivă Montreal (MoCA test). Pentru evaluarea afectivă s-a aplicat scala de evaluare a anxietății Hamilton (HAM-A) și, de asemenea, inventarul de depresie Beck (BDI-II) [23] (*tabelul 2*).

**Tabelul 2. Parametrii demografici și clinici ai subiecților**

Parametri	Pacienți cu crize generalizate mioclonice	Pacienți cu crize focale clonice	Valoarea p
MoCA media ± AS	25,2 ± 4,6 (mediana = 27,0; IIQ = 3)	25,7 ± 3,5 (mediana = 27,0; IIQ = 3)	0,592
Hamilton media + AS	9,9 ± 6,7 (mediana = 8,0; IIQ = 8)	11,2 ± 8,7 (mediana = 10,0; IIQ = 10)	0,477
Beck media + AS	8,7 ± 6,6 (mediana = 7,0; IIQ = 5)	9,9 ± 8,4 (mediana = 7,0; IIQ = 6)	0,466

Nivelul de depresie și anxietate nu a fost diferit între loturi, probabil că aceste comorbidități apar la toți pacienții cu epilepsie indiferent de tipul epilepsiei – generalizată sau focală. Tulburările cognitive, de asemenea, nu au prezentat diferențe între loturi, durata epilepsiei nu a influențat semnificativ starea cognitivă și afectivă a pacienților din ambele loturi de cercetare.

### 3.3. Caracteristica clinică și neurofiziologică prin video-EEG

La mai mult de jumătate din numărul pacienților din lotul de bază au fost înregistrate crize generalizate mioclonice cu corelare electrografică, mai frecvent în stare de veghe (n=16), preponderent în primele minute după trezire. Descărcările video-EEG ictale polispike și spike-undă lentă au avut practic aceeași frecvență (n=11) și (n=12), respectiv (*tabelul 3*).

**Tabelul 3. Localizarea crizelor generalizate mioclonice și asocierea acestora cu descărcările epileptiforme ictale video-EEG la lotul de bază**

Localizarea mioclonusului	Descărcări video-EEG		95% Î
	polispike-undă lentă	spike-undă lentă	
Membrul superior drept	1 (4,4%)	2 (8,6%)	0,05 - 0,29
Membrul superior stâng	1 (4,4%)	0 (0%)	0,001 - 0,13
Ambele membre superioare	6 (26,0%)	7 (30,5%)	0,43 - 0,75
Membrul inferior drept	1 (4,4%)	0 (0%)	0,001 - 0,13
Membrele superioare + inferioare	2 (8,6%)	3 (13,1%)	0,05 - 0,29

Descărcările video-EEG interictale au fost observate atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului, mai mult de jumătate din numărul de pacienți (n=24) au avut descărcări atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului. Pe lângă descărcările generalizate, în perioada interictală au fost identificate și descărcări focale într-o proporție de 26,3% (95% Î = 0,14-0,43) în stare de veghe și 40% (95% Î = 0,24-0,56) în timpul somnului, cele mai frecvente fiind descărcările focale de tip spike-undă lentă. Cea mai des întâlnită frecvență de răspuns fotoparoxistic la lotul de bază a fost

la 20 Hz. La 3 (27,3%; 95%  $\hat{I}\hat{I} = 0,01-0,20$ ) pacienți au fost înregistrate crize generalizate mioclonice în timpul probei cu fotostimulare, la frecvența de 10 Hz – la un pacient și la frecvența de 20 Hz – la doi pacienți (*figura 2*).

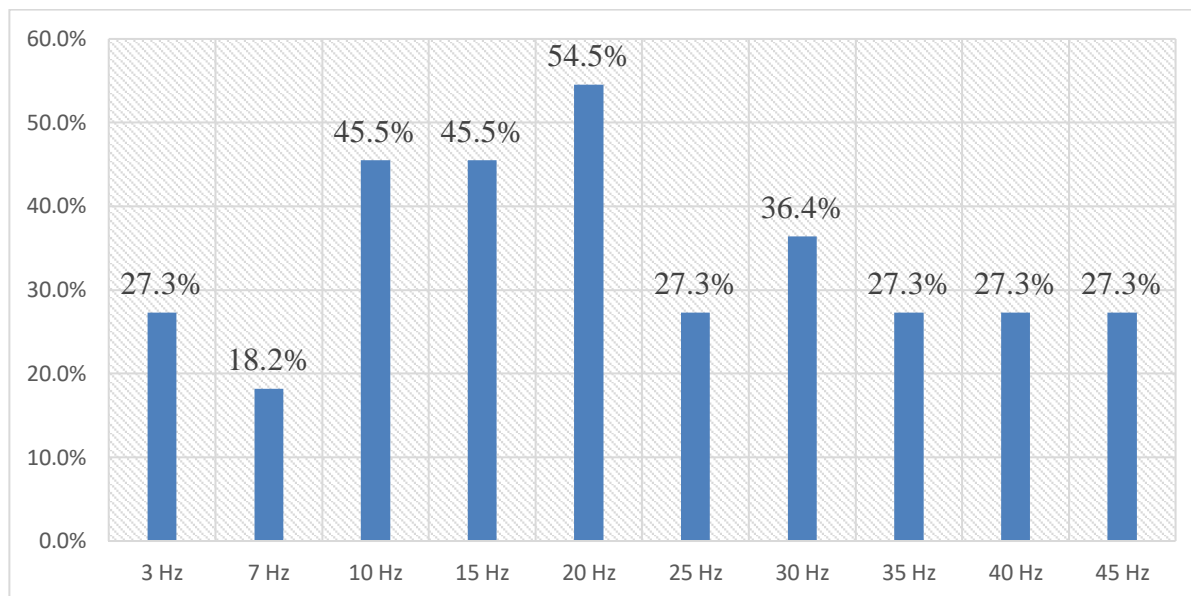


Figura 2. Răspunsul fotoparoxistic la pacienții din lotul de bază

Din anamneză s-a identificat că dintre pacienții, la care nu s-a obținut traseu video-EEG ictal, cei mai mulți au prezentat crize în ambele membre superioare. Este notabil faptul că a fost identificată și o eterogenitate în corelarea clinico-electrofiziologică. Astfel, crizele generalizate mioclonice au survenit la diferite timpuri ale descărcărilor generalizate ictale (treimea inițială, mijlocie sau terminală) și la diferite intervale ale complexului polispike-undă lentă (părțile spike-ului și ale undei lente). Cel mai des mioclonusul a debutat în mijlocul descărcării generalizate (39,1%; 95%  $\hat{I}\hat{I} = 0,10-0,38$ ) și după analiza momentului debutului pe complexul polispike-undă lentă s-a evidențiat o frecvență mai mare la începutul undei lente a complexului polispike-undă lentă (30,5%; 95%  $\hat{I}\hat{I} = 0,07-0,32$ ).

### 3.4. Caracteristica neurofiziologică prin EEG de densitate înaltă

În toate cazurile a fost identificat lobul frontal ca sursă electrică a descărcărilor epileptiforme [24, 25], mai frecvent în aria Brodmann 6 (33%; 95%  $\hat{I}\hat{I} = 0,18-0,49$ ) și 11 (20%; 95%  $\hat{I}\hat{I} = 0,09-0,35$ ), ceea ce este concordant cu ipoteza fronto-talamică a descărcărilor în EMJ (*figura 3*). Iar în lotul de control au fost identificate mai multe surse electrice, preponderent în lobul temporal (*figura 4*).

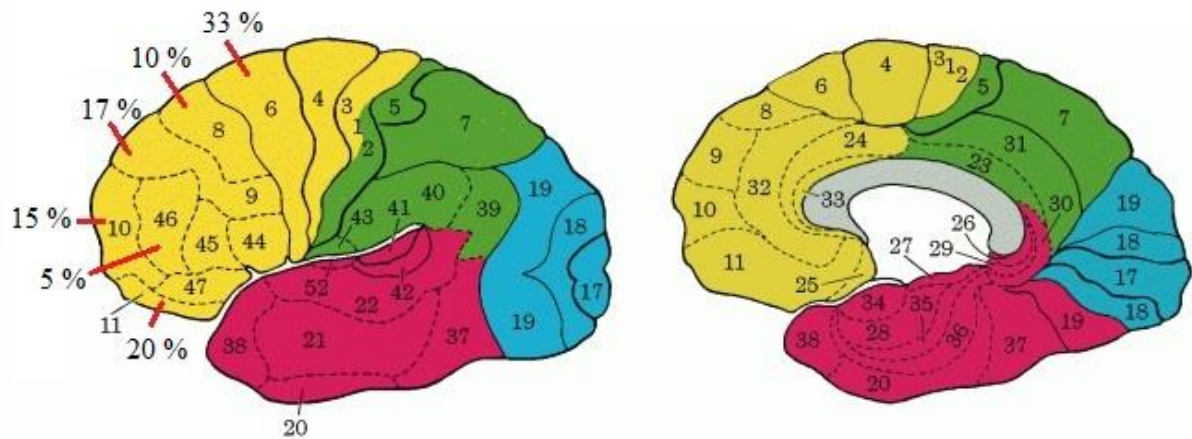


Figura 3. Localizarea surselor electrice ale descărcărilor generalizate interictale conform ariilor Brodmann în lotul de bază

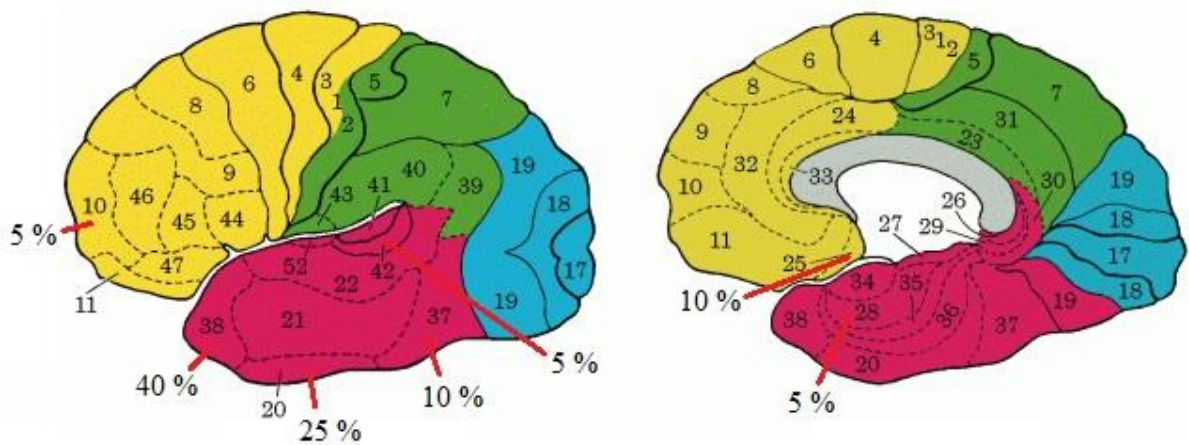


Figura 4. Localizarea surselor electrice ale descărcărilor interictale conform ariilor Brodmann în lotul de control

Caracterizând particularitățile crizelor mioclonice expuse mai sus putem constata existența unui polimorfism multidimensional, care a cuprins domeniul clinic (semiologic), electrofiziologic, topografic și circadian. Astfel, polimorfismul clinic al crizelor generalizate mioclonice s-a manifestat prin implicarea diferențiată a extremităților în perioada ictală – implicarea fie a membrelor superioare, fie a membrelor inferioare sau a ambelor, forma predominantă fiind cea cu implicarea ambelor membre superioare. Polimorfismul electrofiziologic a fost reflectat prin varietatea descărcărilor epileptiforme atât generalizate, cât și focale și prin varietatea răspunsului la fotostimulare dependent de frecvență (Hz). Prin urmare, descărcările epileptiforme ictale/interictale au variat de la descărcări de tip polispike-undă lentă (cele mai frecvente) până la descărcări de tip unde ascuțite. Este notabil faptul că a fost identificată și o eterogenitate în corelarea clinico-electrofiziologică. Luând în considerare legătura strânsă dintre generarea descărcărilor epileptiforme și ciclul veghe-somn, putem remarca prezența unui polimorfism circadian, adică apariția descărcărilor epileptiforme în timpul veghii, în timpul somnului sau în ambele stări.

Polimorfismul topografic s-a exprimat prin localizarea distinctă a surselor electrice ale descărcărilor generalizate – ariile Brodmann 6/8/9/10/11/46. Această varietate a locațiilor corticale ca surse de descărcări generalizate ar putea explica varietatea în extremitățile implicate (adică polimorfismul clinic), diversitatea descărcărilor epileptiforme (adică polimorfismul electrofiziologic) și corelarea dintre debutul crizei generalizate mioclonice și intervalul descărcării generalizate (adică polimorfismul clinico-electrofiziologic).

## 4. CARACTERISTICA NEUROIMAGISTICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIAȚE

### 4.1. Date neuroimagistice generale

Scopul nostru a fost de a cuantifica volumele corticale și subcorticale, cât și de a evalua grosimea corticală la pacienți cu crize generalizate mioclonice. Cu acest scop, pacienții cu crize generalizate mioclonice incluși în studiu au fost examinați prin IRM 3T, conform unui protocol de epilepsie predefinit, prin intermediul scannerului Siemens Magnetom Skyra [26, 27]. Rezultatele IRM a acestor pacienți au fost examinate în comparație cu modelul standardizat al creierului adult sănătos (*tabelul 4*) [28]. Parametrii tehnici de achiziție a IRM din repozitoriul OASIS-3 au fost similari cu parametrii IRM la pacienții cu crize generalizate mioclonice.

**Tabelul 4. Date demografice la pacienți cu crize generalizate mioclonice în comparație cu modelul standardizat al creierului adult sănătos examinat prin IRM**

	Pacienți	Modelul standardizat al subiecților sănătoși	Valoarea p
Numărul subiecților	N = 40	N = 40	
Sexul (feminin/masculin)	25/15	26/14	0,65
Vârsta (ani)	24,6 ± 7,3 (mediana = 22,0; IIQ=12)	23 ± 5,0 (mediana = 23,0; IIQ=6)	0,17
Lateralitatea (dreptaci/stângaci)	37/3	38/2	0,41

### 4.2. Morfometria cerebrală (grosimea și volumetria corticală, volumetria subcorticală)

*a) Grosimea corticală* fiind analizată la pacienți cu crize generalizate mioclonice, întrucât descărcările epileptiforme sunt generate în special de cortex, a prezentat diferențe statistice semnificative la nivel regional între pacienții cu crize generalizate mioclonice, în comparație cu modelul standardizat al creierului adult sănătos în următoarele clustere ale emisferei stângi: partea orbitală (p max. 4.36), cortexul caudal medio-rostral (p max. -5.30) și girusul precentral (p max. -4.18), iar în emisfera dreaptă girusul supramarginal (p max. -7,14), după corecția pentru comparații multiple utilizând permutarea Monte Carlo la un prag statistic  $p < 0,05$  (*tabelul 5* și *figura 5*).

Grosimea corticală a corelat negativ cu vârsta pacienților cu crize generalizate mioclonice (cu cât a fost mai mare vârsta, cu atât a fost mai mică grosimea corticală) în următoarele clustere: în emisfera stângă – partea operculară și girusul frontal superior, iar în emisfera dreaptă – caudal medio-rostral și frontal superior.

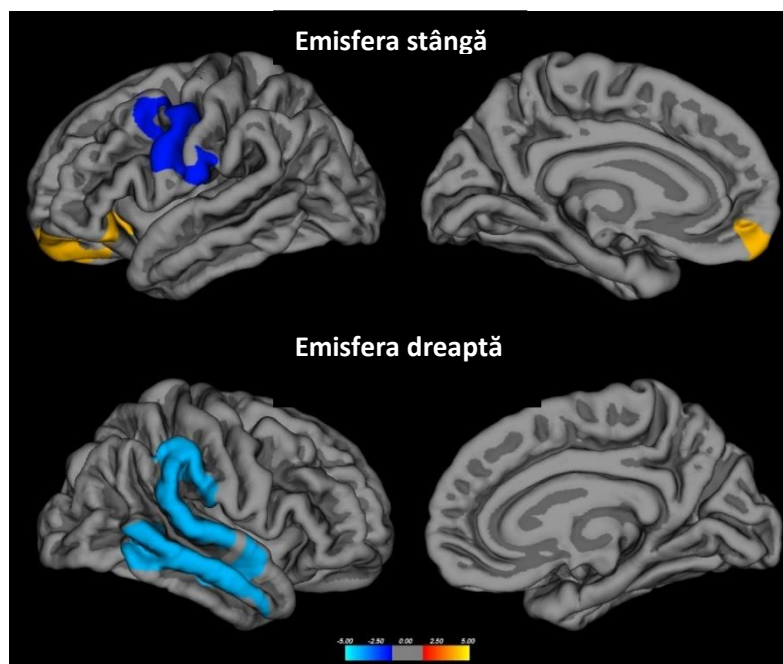
În același timp, grosimea corticală a corelat negativ cu durata epilepsiei la pacienții cu crize generalizate mioclonice în următoarele clustere: în emisfera stângă – girusul frontal superior, iar în emisfera dreaptă – girusul pericalcarin.

Întrucât pacienții cu crize generalizate mioclonice au fost sensibili la proba de fotostimulare în timpul efectuării video-EEG într-o proporție semnificativă (27,5%; 95% ÎĈ = 0,14-0,43), s-au analizat diferențele în grosimea corticală între pacienți cu și fără răspuns fotoparoxistic. S-a identificat o diferență statistic semnificativă în grosimea corticală a girusului medial orbitofrontal al emisferei stângi, iar în emisfera dreaptă nu s-au identificat diferențe statistic semnificative.

De asemenea, au fost analizate diferențele grosimii corticale în raport cu sexul pacienților cu crize generalizate mioclonice. Astfel a fost identificată o diferență statistic semnificativă în girusul frontal superior al ambelor emisfere.

**Tabelul 5. Clustere de diferențe statistic semnificative ale grosimii corticale între pacienți cu crize generalizate mioclonice și modelul standardizat a creierului adult sănătos cu valorile p maximele (log(10)), aria suprafeței (mm<sup>2</sup>) și coordonatele Talairach (Tal)**

Numărul clusterului	<i>p</i> -max	Mărimea (mm <sup>2</sup> )	Tal X	Tal Y	Tal Z	Clustere
Emisfera stângă						
1.	-5,30	1086,53	-29,90	11,80	44,40	caudal medio-frontal
2.	4,36	2190,69	-36,60	33,50	-10,00	partea orbitală
3.	-4,18	1118,55	-52,10	-5,60	18,90	girus precentral
Emisfera dreaptă						
1.	-7,14	2692,11	59,30	-37,90	26,70	girus supramarginal



**Figura 5. Clustere de diferențe statistic semnificative ale grosimii corticale între pacienți cu crize generalizate mioclonice și modelul standardizat al creierului adult sănătos (corectat pentru comparații multiple prin metoda Monte Carlo, *p* < 0,05, *Z* = 1,3)**

**b) Volumetria corticală** a identificat că în comparație cu modelul standardizat al creierului adult sănătos, pacienții cu crize generalizate mioclonice au prezentat volume corticale semnificativ mai mici în următoarele cluster: parietal superior, cortexul postcentral și cortexul fuziform al emisferei stângi; cortexul temporal mediu al emisferei drepte și cortexul precentral, frontal superior și precuneal al ambelor emisfere (toate  $p < 0,05$ , corectate prin metoda Monte Carlo) (tabelul 6 și figura 6).

Tabelul 6. Clustere de diferențe statistic semnificative ale volumelor corticale regionale între pacienți cu crize generalizate mioclonice și modelul standardizat al creierului adult sănătos, cu valorile  $p$  maxime ( $\log(10)$ ), aria suprafeței ( $\text{mm}^2$ ) și coordonate (Tal)

Numărul clusterului	$p$ -max	Mărimea ( $\text{mm}^2$ )	Tal X	Tal Y	Tal Z	Clustere
Emisfera stângă						
1.	-6,13	875,23	-29,70	-47,60	49,00	parietal superior
2.	-5,94	6076,56	-50,30	-20,40	32,90	postcentral
3.	-4,45	1064,66	-24,60	-11,00	52,90	precentral
4.	-3,92	737,82	-23,00	17,60	46,30	frontal superior
5.	-3,69	667,55	-35,30	-8,60	-31,20	fuziform
6.	-3,35	681,04	-10,00	-49,90	59,20	precuneus
Emisfera dreaptă						
1.	-8,88	8748,10	60,00	-22,00	-15,30	temporal mediu
2.	-5,62	3619,41	52,50	-0,20	40,90	precentral
3.	-5,32	2243,37	8,00	12,30	59,20	frontal superior
4.	-3,77	972,97	5,50	-62,30	36,90	precuneus

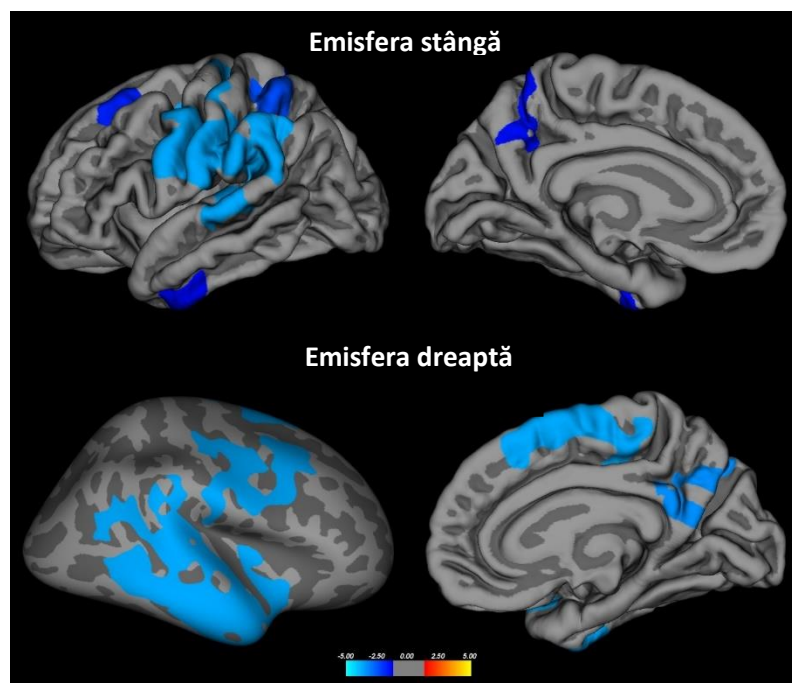


Figura 6. Clustere de diferențe statistic semnificative ale volumului cortical între pacienți cu crize generalizate mioclonice și modelul standardizat al creierului adult sănătos (corectat pentru comparații multiple prin metoda Monte Carlo,  $p < 0,05$ ,  $Z = 1,3$ )



Volumul cortical a corelat negativ cu vârsta pacienților cu crize generalizate mioclonice în următoarele clustere: frontal superior în emisfera stângă și frontal orbitomedial în emisfera dreaptă. De asemenea, volumele corticale regionale au corelat cu durata epilepsiei la pacienți cu crize generalizate mioclonice în următoarele clustere: girusul frontal superior al emisferei stângi și cuneusul emisferei drepte.

A fost cercetată și diferența volumelor corticale în raport cu sexul masculin/feminin a pacienților cu crize generalizate mioclonice. Astfel au fost identificate diferențe statistic semnificative în cortexul insular, girusul precentral, girusul frontal medio rostral, girusul parietal superior și temporal superior al emisferei stângi. În emisfera dreaptă diferențele au fost determinate în girusul cingulat rostral anterior, girusul frontal superior, occipital lateral, insular și precuneal.

Au fost analizate și volumele corticale emisferiale atât la pacienții cu crize generalizate mioclonice, cât și la modelul standardizat al creierului adult sănătos. Astfel a fost evidențiat un volum emisferial mediu pe dreapta de  $236709,60 \text{ mm}^3$  și pe stânga de  $236723,70 \text{ mm}^3$  la pacienți cu crize generalizate mioclonice, iar în modelul standardizat a creierului adult sănătos pe dreapta –  $245522,21 \text{ mm}^3$  și pe stânga –  $259647,95 \text{ mm}^3$ . Diferențele raportate nu au atins pragul de semnificație statistică ( $p > 0,05$ ).

**c) Volumetria subcorticală** a evidențiat faptul că la pacienții cu crize generalizate mioclonice comparativ cu modelul standardizat al creierului adult sănătos, volumul talamusului atât în emisfera dreaptă ( $7043,8 \pm 921,8 \text{ mm}^3$ ; mediana = 7043,8; IIQ = 607 vs.  $8148,6 \pm 720,4 \text{ mm}^3$ ; mediana = 7807,0; IIQ = 963,  $p < 0,05$ ), cât și în emisfera stângă ( $7697,9 \pm 1045,5 \text{ mm}^3$ ; mediana = 7764,9; IIQ = 469 vs.  $9205,4 \pm 1151,4 \text{ mm}^3$ ; mediana = 9536,9; IIQ = 2022,  $p < 0,05$ ) a fost statistic semnificativ mai redus. De asemenea, s-a identificat un volum mai redus al nucleului caudat bilateral la pacienți (drept:  $3542,9 \pm 598,1 \text{ mm}^3$ ; mediana = 3542,9; IIQ = 456/ stâng:  $3536,6 \pm 575,2 \text{ mm}^3$ ; mediana = 3557,8; IIQ = 490), față de modelul standardizat al creierului adult sănătos (drept  $3817,4 \pm 451,1 \text{ mm}^3$ ; mediana = 3778,8; IIQ = 470/ stâng  $3960,0 \pm 438,9 \text{ mm}^3$  mediana = 3886,3; IIQ = 621, ambele  $p < 0,05$ ); (figura 7).

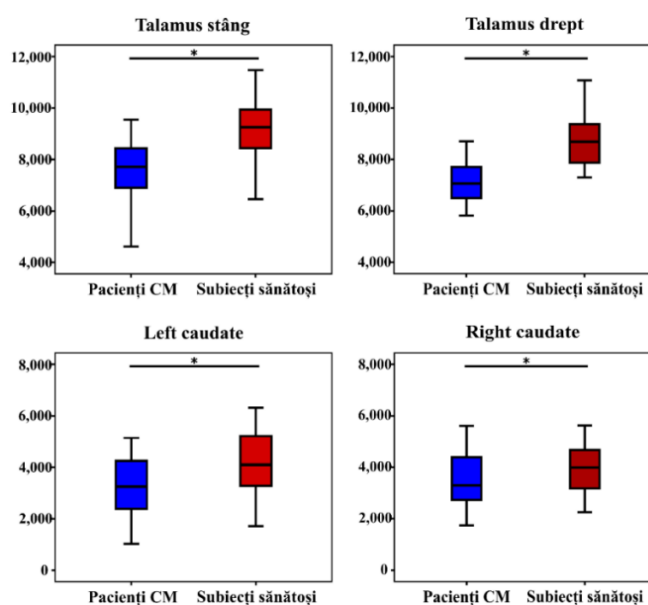


Figura 7. Diferențe în volumele talamusului și nucleului caudat stâng și drept la pacienți cu crize generalizate mioclonice (CM) și modelul standardizat al creierului adult sănătos ( $p < 0,05$ )

Alterările morfometriei corticale (grosime, volum) la pacienți cu crize generalizate mioclonice se asociază cu diminuarea bilaterală a volumului talamusului, susținând ipoteza implicării structurilor cortico-talamice aberante în epilepsia mioclonică. Cu toate acestea, datele obținute sugerează că modificările structurale nu pot fi limitate numai la talamus și cortex, ci pot afecta și ganglionii bazali. Aceste descoperiri evidențiază anomalii clare pe scară largă ale integrității structurale a creierului legate de crize generalizate mioclonice și reprezintă amprente neuroanatomice care pot sta la baza generării acestui tip de crize.

## **5. ORGANIZAREA MODULARĂ ȘI CONTROLABILITATEA DINAMICĂ A REȚELOR CEREBRALE**

### **5.1. Conectivitatea intramodulară a rețelilor cerebrale**

Utilizând traseele EEG-DÎ la pacienți cu crize generalizate mioclonice, s-au investigat organizarea și proprietățile dinamice ale modulelor (comunităților) rețelilor cerebrale în timpul tranziției de la starea de repaus la starea interictală și ictală. Au fost identificate mai multe module care cuprind regiuni corticale și subcorticale specifice, în funcție de perioadele de timp analizate ale înregistrărilor EEG-DÎ reprezentate în *figura 1*.

**Comunitățile de rețea înainte și în timpul descărcărilor interictale.** Analizând descărcările interictale la EEG-DÎ în frecvența beta, au fost identificate șase module în traseul de bază (traseul de fond), aceleași șase module au fost identificate în perioada de timp pre-DSU-1 (*figura 8 A*). În perioada de timp pre-DSU-2 au fost detectate două module suplimentare (la cele 6 module identificate în perioadele de timp precedente): modulul 7 și 8 (*figura 8 B*). În perioada de timp DSU-interictal au fost identificate două module suplimentare: modulul 9 și 10 (*figura 8 C*). Respectiv, în frecvența beta, în perioada de timp DSU-interictal în total au fost identificate 10 module.

Analizând descărcările interictale la EEG-DÎ în frecvența gamma, au fost identificate aceleași șase module în traseul de bază și în perioada de timp pre-DSU-1 (*figura 8 A*), modulul 7 a fost identificat în perioada de timp pre-DSU-2 și modulul 9 în perioada de timp DSU-interictal. Respectiv, în frecvența gamma, în perioada de timp DSU-interictal în total au fost identificate 8 module.

**Comunitățile de rețea înainte și în timpul descărcărilor ictale.** Analizând descărcările ictale la EEG-DÎ în frecvența beta, a fost identificat că în perioadele de timp care preced aceste descărcări ictale, și anume perioada de timp pre-DSU-1 și pre-DSU-2, au avut aceleași module ca și cele detectate înainte de descărcările interictale. În perioada de timp DSU-ictal a fost detectat un modul suplimentar care cuprindea ganglioni bazali (fără talamus), inclusiv nucleul caudat, putamen și globul palid (*figura 8 D*). Același modul a fost detectat în frecvența gamma în perioada de timp DSU-ictal. Respectiv, în frecvențele beta și gamma, în perioada de timp DSU-ictal în total au fost identificate 9 module.

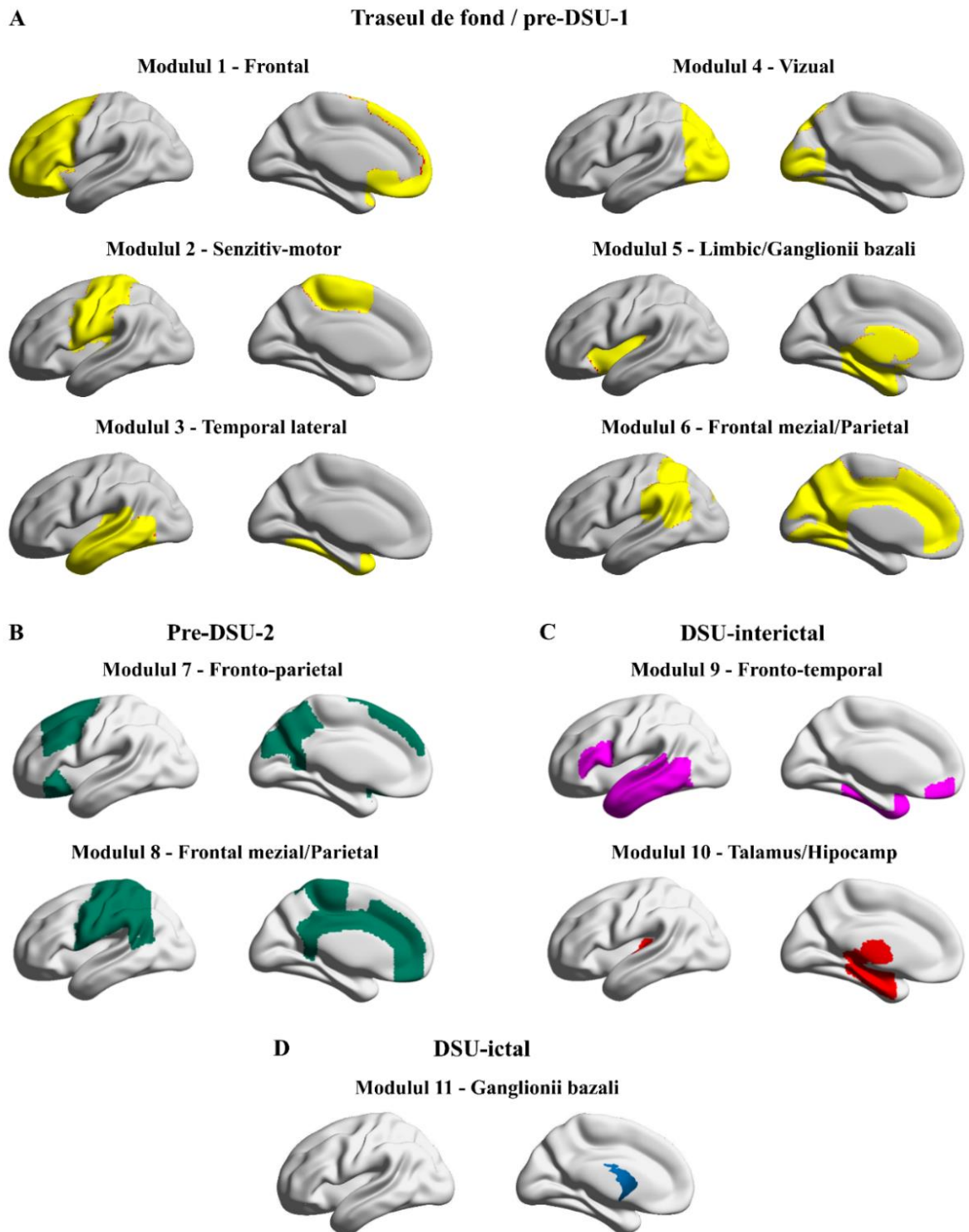


Figura 8. Comunitățile de rețea în traseul de fond și în perioadele de timp pre-DSU-1, pre-DSU-2, DSU-interictal și DSU-ictal

## 5.2. Conectivitatea intermodulară a rețelelor cerebrale

Nu au fost identificate diferențe semnificative în coeficientul de clusterizare între modulele identificate în traseul EEG-DÎ de fond și perioada de timp pre-DSU-1 în frecvențele beta și gamma (figura 9).

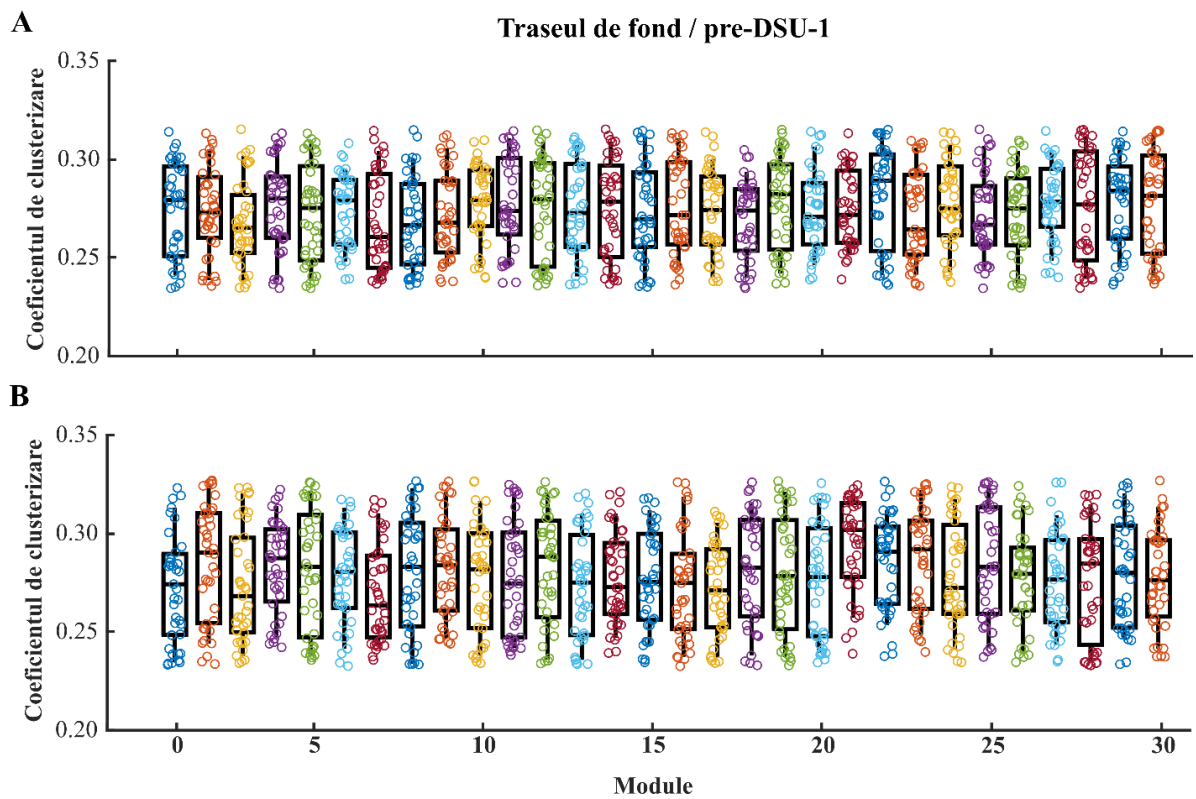


Figura 9. Coeficientul de clusterizare în traseul de fond și în perioada de timp pre-DSU-1 în benzile de frecvență beta (A) și gamma (B); pentru toate comparațiile  $p > 0,05$

O dinamică opusă dependentă de frecvența coeficientului de clusterizare între module a fost identificată în cele patru perioade de timp. Astfel, în frecvența beta coeficientul de clusterizare era mai mic între modulele identificate în perioadele de timp pre-DSU-2 ( $F(1, 39) = 3,2, p < 0,05$ ), DSU-interictal ( $F(1, 39) = 8,8, p < 0,001$ ) și DSU-ictal ( $F(1, 14) = 27,2, p < 0,001$ ) în comparație cu perioadele de timp precedente (figura 10).

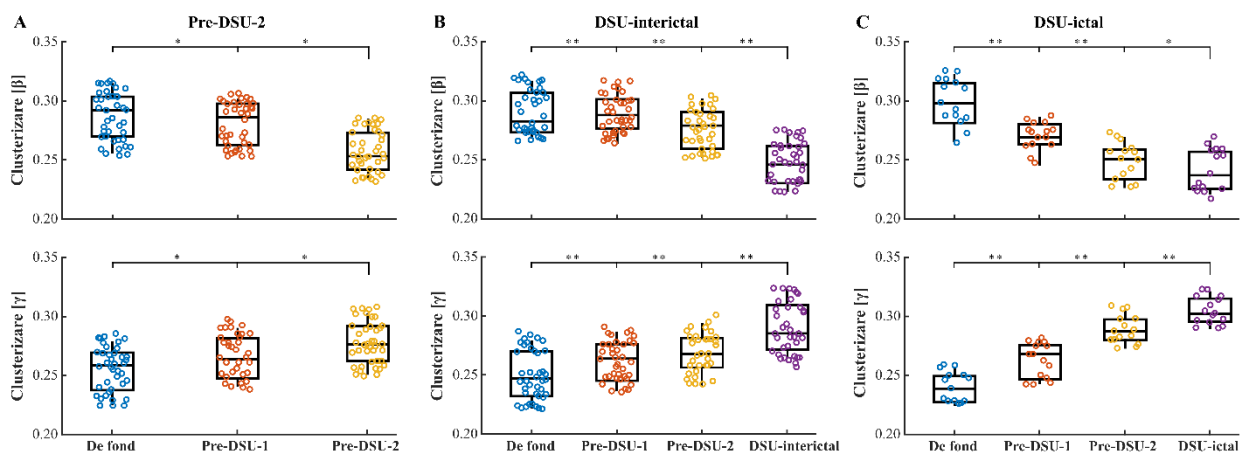


Figura 10. Topologia intermodulară a rețelelor în perioadele de timp pre-DSU-2, DSU-interictal și DSU-ictal (frecvențele beta și gamma). Coeficientul de clusterizare între modulele identificate în perioadele de timp pre-DSU-2 (A), DSU-interictal (B) și DSU-ictal (C) în comparație cu perioadele de timp precedente; \* $p < 0,05$  și \*\* $p < 0,001$

În frecvența gamma a fost observat un coeficient de clusterizare mai mare între modulele identificate în perioadele de timp pre-DSU-2 ( $F(1, 39) = 7,0, p < 0,001$ ), DSU-interictal ( $F(1, 39) = 12,8, p < 0,001$ ) și DSU-ictal ( $F(1, 14) = 76,5, p < 0,001$ ) în comparație cu perioadele de timp precedente (*figura 10*).

### 5.3. Controlabilitatea și flexibilitatea rețelelor cerebrale

Am studiat proprietățile dinamice ale comunităților de rețea și anume flexibilitatea și controlabilitatea în timpul tranziției de la starea de repaus la stările interictale și ictale utilizând traseele EEG-DÎ la pacienți cu crize generalizate mioclonice. Controlabilitatea este capacitatea unei rețele de a fi comutată din starea ei actuală către o stare țintă, iar flexibilitatea este frecvența cu care o regiune de interes definită funcțional își schimbă comunitatea atribuită în timp.

Analizând proprietățile dinamice în frecvența beta, nu au fost identificate diferențe statistic semnificative (toate  $p > 0,05$ ) în măsurările de flexibilitate și controlabilitate în cadrul celor șase module detectate în perioada de timp pre-DSU-1 în comparație cu traseul de fond (*figura 11*).

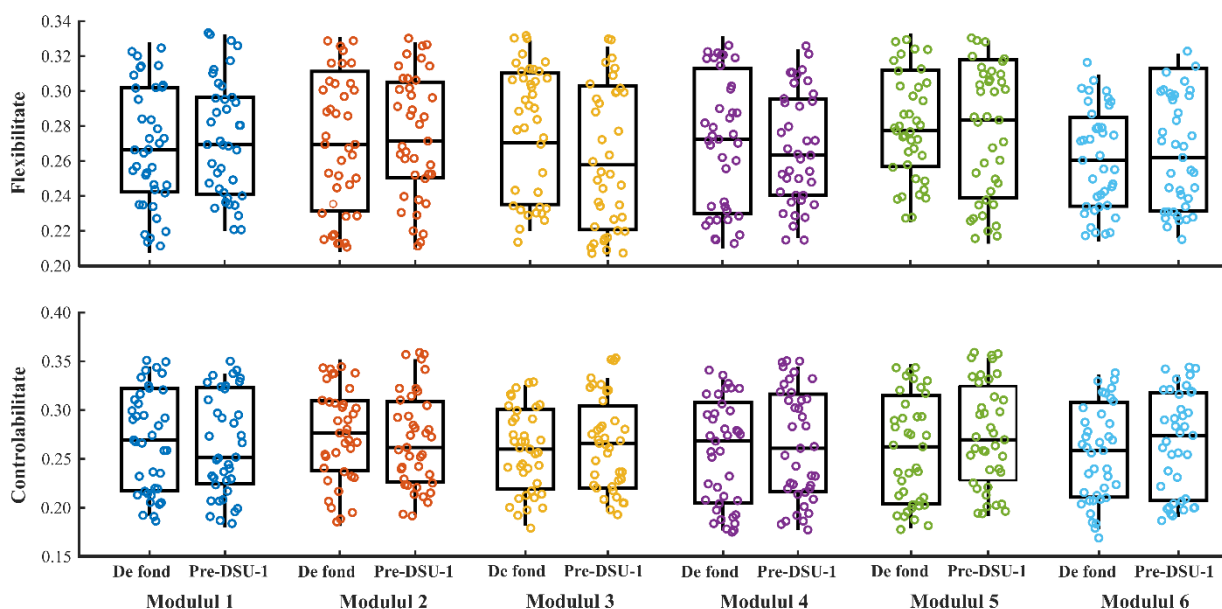


Figura 11. Flexibilitatea și controlabilitatea în traseul de fond și în perioada de timp pre-DSU-1 (frecvența beta)

Totodată, în perioada de timp pre-DSU-2 s-a identificat că flexibilitatea a fost în scădere semnificativă ( $F(1, 39) = 39,9, p < 0,001$ ;  $F(1, 39) = 31,3, p < 0,001$ ), iar controlabilitatea în creștere ( $F(1, 39) = 21,7, p < 0,001$ ;  $F(1, 39) = 19,3, p < 0,001$ ) în modulele 7 și 8 în comparație cu traseul de fond și perioada de timp pre-DSU-1 (*figura 12 A*). În mod similar, în perioada de timp DSU-interictal flexibilitatea scade ( $F(1, 39) = 13,6, p < 0,001$ ;  $F(1, 39) = 27,7, p < 0,001$ ) și controlabilitatea crește ( $F(1, 39) = 17,3, p < 0,001$ ;  $F(1, 39) = 11,2, p < 0,001$ ) în modulele 9 și 10 în comparație cu perioadele de timp precedente (*figura 12 B*). În perioada de timp DSU-ictal s-a identificat din nou o flexibilitate scăzută ( $F(1, 14) = 30,6, p < 0,001$ ) și o controlabilitate crescută ( $F(1, 14) = 59,8, p < 0,001$ ) în cadrul modulului 11 în comparație cu perioadele de timp anterioare (*figura 12 C*).

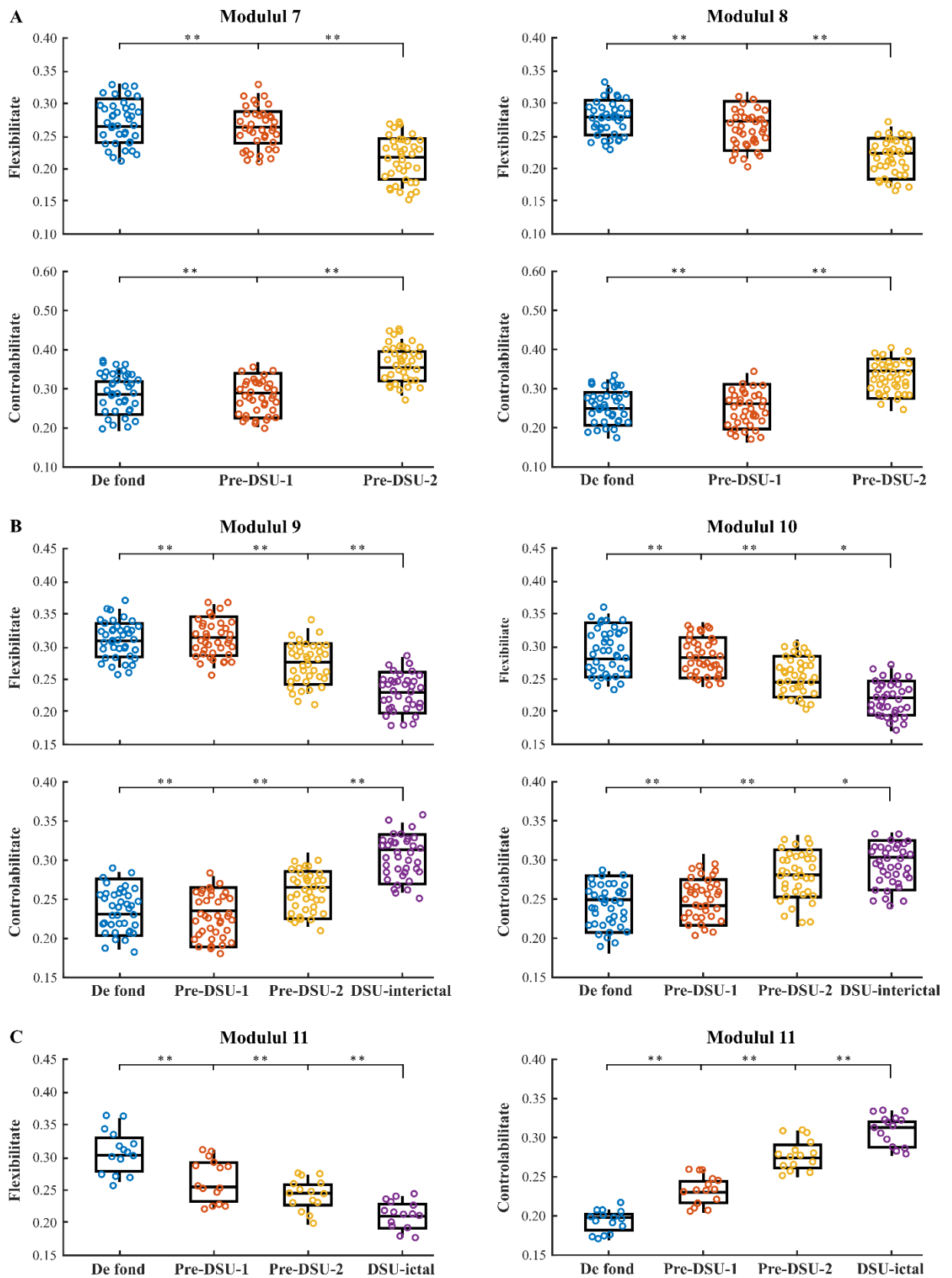
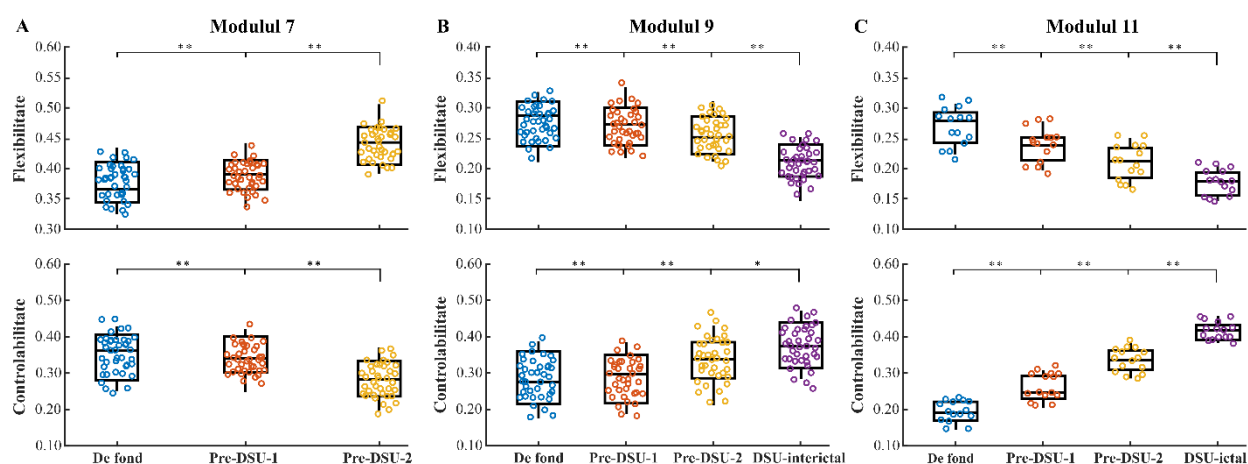


Figura 12. **Flexibilitatea și controlabilitatea în perioada de timp pre-DSU-2, DSU-interictal și DSU-ictal (frecvența beta).** Scăderea flexibilității și creșterea controlabilității în modulele 7 și 8 în perioada de timp pre-DSU-2 (A), în modulele 9 și 10 în perioada de timp DSU-interictal (B) și în modulul 11 în perioada de timp DSU-ictal (C); \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$

Analizând proprietățile dinamice în frecvența gamma, nu au fost identificate diferențe statistice semnificative (toate  $p > 0,05$ ) în măsurile de flexibilitate și controlabilitate (toate  $p > 0,05$ ) în cadrul celor șase module detectate în perioada de timp pre-DSU-1 în comparație cu traseul EEG-DÎ de fond.

În cadrul modulului 7 identificat în perioada de timp pre-DSU-2 s-a detectat o dinamică opusă cu flexibilitate în creștere semnificativă ( $F(1, 39) = 34,8, p < 0,001$ ) și controlabilitate în descreștere ( $F(1, 39) = 77,9, p < 0,001$ ) în comparație cu traseul de fond și perioada de timp pre-DSU-1 (*figura 13 A*). Dinamica similară a flexibilității ( $F(1, 39) = 14,5, p < 0,001$ ) și a controlabilității ( $F(1, 39) = 13,1, p < 0,001$ ) au fost identificate în cadrul modulului 9 în perioada de timp DSU-interictal în comparație cu perioadele de timp precedente (*figura 13 B*). De asemenea, modificările de rețea ale modulului 11 în perioada de timp DSU-ictal au fost marcate prin scăderea flexibilității ( $F(1, 14) = 46,1, p < 0,001$ ) și creșterea controlabilității ( $F(1, 14) = 58,9, p < 0,001$ ) comparativ cu perioadele de timp anterioare (*figura 13 C*).



**Figura 13. Flexibilitatea și controlabilitatea în perioada de timp pre-DSU-2, DSU-interictal și DSU-ictal (frecvența gamma).** Creșterea flexibilității și scăderea controlabilității în cadrul modulului 7 din perioada de timp pre-DSU-2 (A). Dinamică opusă în modulul 9 din perioada de timp DSU-interictal (B) și în modulul 11 din perioada de timp DSU-ictal (C); \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$

Abordând abnormalitățile rețelelor cerebrale la pacienți cu crize mioclonice, am demonstrat o organizare modulară a comunităților în rețelele cortico-subcorticeale în timpul tranziției la stările interictale și ictale. Aceste modificări au fost însoțite de modificări dinamice ale flexibilității rețelelor fronto-parietale în frecvența beta, cu dovezi de controlabilitate crescută imediat înainte de descărcările ictale. Acest lucru indică faptul că fluctuațiile frecvenței beta ar putea iniția un fenomen de trigger în segregarea funcțională care este susținut în continuare prin intermediul coeficientului de clusterizare crescut. Momentul modificărilor observate în conectivitatea creierului ar putea servi ca markeri de diagnostic și prognostic, totodată, poate contribui la dezvoltarea unor terapii inovatoare, țintite, dependente de starea cerebrală.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

### CONCLUZII GENERALE

1. Rezultatele studiului au demonstrat că crizele generalizate mioclonice prezintă un polimorfism clinic, exprimându-se atât prin varietatea distribuției corporale a mioclonusului, cât și prin asocierea cu alte tipuri de crize, preponderent cu crizele tonico-clonice generalizate, în 85% din cazuri. Crizele generalizate mioclonice au implicat preponderent ambele membre superioare, reprezentând 60% din cazuri.
2. Nivelul de depresie și anxietate nu a fost diferit între loturi ( $p > 0,05$ ), probabil că aceste comorbidități apar la toți pacienții cu epilepsie indiferent de tipul epilepsiei – generalizată sau focală. Tulburările cognitive, de asemenea, nu au prezentat diferențe între loturi, durata epilepsiei nu a influențat semnificativ starea cognitivă și afectivă a pacienților din ambele loturi de cercetare, dar prezența depresiei a corelat cu prezența tulburărilor cognitive ( $p < 0,05$ ).
3. La mai mult de jumătate din numărul de pacienți (57,5%; 95%  $\hat{I}\hat{I}=0,41-0,73$ ) din lotul de bază au fost înregistrate crize mioclonice cu corelare electrografică, preponderent în primele minute după trezire. Datorită EEG-ÎD, în toate cazurile a fost identificat lobul frontal ca sursă electrică a descărcărilor epileptiforme, mai frecvent în aria Brodmann 6 (33%; 95%  $\hat{I}\hat{I}=0,18-0,49$ ) și 11 (20%; 95%  $\hat{I}\hat{I}=0,09-0,35$ ), ceea ce este concordant cu ipoteza fronto-talamică a descărcărilor în crizele mioclonice. Iar în lotul de control au fost identificate mai multe surse electrice, preponderent în lobul temporal.
4. Alterările grosimii corticale la pacienții cu crize generalizate mioclonice se asociază cu diminuarea bilaterală a volumului talamusului ( $p < 0,05$ ), susținând ipoteza implicării structurilor cortico-talamice aberante în epilepsia mioclonică. Totodată, datele obținute sugerează că modificările structurale nu pot fi limitate numai la talamus și cortex, ci pot afecta și ganglionii bazali. Aceste descoperiri evidențiază anomalii clare pe scară largă ale integrității structurale a creierului legate de crize generalizate mioclonice și reprezintă amprente neuroanatomice care pot sta la baza generării acestui tip de crize.
5. Abordând abnormalitățile rețelelor cerebrale la pacienți cu crize generalizate mioclonice, am demonstrat o organizare modulară a comunităților în rețelele cortico-subcorticale în timpul tranziției la stările interictale și ictale. Aceste modificări au fost însoțite de modificări dinamice ale flexibilității rețelelor fronto-parietale în frecvența beta, cu dovezi de controlabilitate crescută ( $p < 0,001$ ) imediat înainte de descărcările ictale. Momentul modificărilor observate în conectivitatea creierului ar putea servi ca markeri de diagnostic și prognostic la pacienți cu crize mioclonice.

### RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Rezultatele studiului argumentează necesitatea informării populației la nivel național cu privire la crizele subtile de epilepsie, mai ales cele mioclonice care sunt din start subestimate de pacienți, îmbunătățind astfel timpul de adresabilitate la serviciile medicale.
2. Interdependența între starea cognitivă și afectivă denotă importanța evaluării ambelor compartimente în aprecierea veridică a profilului neurocognitiv al pacienților cu crize generalizate mioclonice.



3. Pacienții cu crize generalizate mioclonice necesită să fie investigați prin video-electroencefalografie cu monitorizare de lungă durată, inclusiv înregistrând prima oră după trezire, cu utilizarea suplimentară a electrozilor electromiografici.
4. În procesul de înregistrare electroencefalografică la pacienții cu crize generalizate mioclonice se recomandă atenție sporită la efectuarea probei cu fotostimulare la frecvența de 20 Hz.
5. Evaluarea prin IRM cu programe automatizate ar putea facilita identificarea pacienților cu alterări structurale cerebrale și corelarea acestora cu statutul cognitiv/afectiv.
6. Parametrii dinamici ai rețelelor cerebrale ar putea sprijini elaborarea de biomarkeri de diagnostic și prognostic, totodată, a unui tratament neuromodulator mai țintit în crize generalizate mioclonice.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fisher, R.S. et al., *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. *Epilepsia*, 2014. 55(4): p. 475-482.
2. Groppa St., Chiosa V., Ignatenco A. *Clasificarea și diagnosticul diferențial al crizelor epileptice: Studiu clinic-neurofiziologic*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2011. 29(1): p. 65-67.
3. Groppa St., Chiosa V., Cobîleanschi O., Gorincioi N., Ciolac D., Popov A., Cojocaru V., **Vataman A.** et al., *Epilepsia la adult: protocol clinic național 290*. 2017.
4. Гроппа Ст., Киоса В., Хангану А., *Особенности клинического полиморфизма острых эпилептических приступов. Клинико-телеметрическое видео-ЭЭГ исследование. Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 2010. 2(2): p. 6-9.
5. Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa S.A. *Epilepsy with nocturne epileptic seizures. Generalities. În Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” 2019*. Iași, România.
6. Halász, P. et al., *Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalised epilepsy: a 4× 24 h continuous long term EEG monitoring study*. *Epilepsy research*, 2002. 51(1-2): p. 123-132.
7. Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa St. *Crizele epileptice hipermotorii: Particularități clinice și electrofiziologice. În Conferința Națională de Neuroștiințe cu participare internațională, Congresul reunit de neurologie, Simpozionul Iași-Chișinău, ediția a XV-a*. 2017. Iași, România.
8. RIVA, Antonella et al. Myoclonus: Differential diagnosis and current management. *Epilepsia Open*, 2024. <https://doi.org/10.1002/epi4.12917>.
9. Chakravarty, A., A. Mukherjee, and D. Roy, *Observations on juvenile myoclonic epilepsy amongst ethnic Bengalees in West Bengal—an Eastern Indian State*. *Seizure*, 2007. 16(2): p. 134-141.
10. Vaughn, B., *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 1998, LWW.
11. Jallon, P. and P. Latour, *Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies*. *Epilepsia*, 2005. 46: p. 10-14.

12. **Vataman A.** *Aspecte neuropsihologice la pacienți cu crize mioclonice. În Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”.* 2023. Iași, România: Journal of Medical Dentistry.
13. Panayiotopoulos, C., T. Obeid, and A. Tahan, *Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study.* *Epilepsia*, 1994. 35(2): p. 285-296.
14. Michelle, B., G. Pierre, and D. Charlotte, *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 2012: John Libbey Eurotext.
15. **Vataman A.,** Ciolac D., Chiosa V., Groppa S.A. *Profilul demografic și electroclinic la pacienți cu crize mioclonice. În Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”* 2021. Iași, România.
16. Torres Diaz, C.V. et al., *Network substrates of centromedian nucleus deep brain stimulation in generalized pharmacoresistant epilepsy.* *Neurotherapeutics*, 2021. 18(3): p. 1665-1677.
17. Lacusta V. *Cerebelul și funcțiile cognitive*, 2010. – 220 p. ISBN 978-9975-106-02-3.
18. Chiosa, V., Ciolac D., **Vataman A.,** Groppa St. *Features of presurgical assesment of patients with pharmacoresistant epilepsy.* 2016.
19. **Vataman A.** *Corelații electrofiziologice ale mioclonusului epileptic. În Conferință a Societății Române împotriva epilepsiei.* 2019. București, România.
20. **Vataman A.** *Alterations of brain structure linked to myoclonic epilepsy. in 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering: Proceedings of ICNBME-2019, September 18-21, 2019, Chisinau, Moldova.* 2020. Springer.
21. **Vataman A.** et al., *Dynamic flexibility and controllability of network communities in juvenile myoclonic epilepsy.* *Neurobiology of Disease*, 2023. 179: p. 106055.
22. **Vataman A.,** V. Chiosa, and D. Ciolac, *Brain grey matter abnormalities associated with myoclonic seizures.* *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2022. 29(3 An. 1): p. 281-281.
23. **Vataman, A.** et al., *Profilul neuropsihologic la pacienți cu crize mioclonice: studiu descriptiv.* *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2021. 26(1): p. 57-64.
24. **Vataman A.,** V. Chiosa, and D. Ciolac. *Frontal lobe origin in myoclonic seizures: a high-density EEG study.* in *MedEspera.* 2020.
25. **Vataman A.** *EEG de densitate înaltă dezvăluie originea în lobul frontal a descărcărilor generalizate interictale la pacienți cu crize mioclonice. În Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”.* 2022. Iași, România: Journal of Medical Dentistry.
26. Chiosa V., C.D., **Vataman A.,** Groppa S.A. . *Neuroimaging la pacienții de diferită vârstă cu epilepsie. În Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”.* 2023. Iași, România: Journal of Medical Dentistry.
27. Betting, L. et al., *MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy.* *Neurology*, 2006. 67(5): p. 848-852.
28. **Vataman A.,** Ciolac D., Chiosa V., Doțen N., Groppa St. . *Particularități morfologice subcorticale ale epilepsiei cu crize mioclonice. În Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”.* 2023. Iași, România: Journal of Medical Dentistry.

## LISTA ABREVIERILOR

AS	- abaterea standard
AȘM	- Academia de Științe a Moldovei
BDI-II	- inventarul de depresie Beck
CNE	- Centrul Național de Epileptologie
CTCG	- criză tonico-clonică generalizată
DSU	- descărcare spike-undă
EEG-DÎ	- electroencefalografie de densitate înaltă
EIG	- epilepsie idiopatică generalizată
IF	- impact factor
HAM-A	- scala Hamilton de evaluare a anxietății
IIQ	- intervalul intercuartilic
Î	- intervalul de încredere
ILAE	- liga internațională de combatere a epilepsiei
IMU	- Institutul de Medicină Urgentă
IRM	- imagistica prin rezonanță magnetică
MoCA	- testul Montreal cognitive assessment
Video-EEG	- videoelectroencefalografie

## LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

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

1. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V. et al. Dynamic flexibility and controllability of network communities in juvenile myoclonic epilepsy. In: *Neurobiology of Disease* 2023, 179, 12 p. ISSN 0969-9961 <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106055>  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996123000694> (**IF: 7.046**).
2. Chiosa V., Ciolac D., Groppa St., 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. In: *Sleep*. 2019, 4(42). ISSN 0161-8105 <https://academic.oup.com/sleep/article/42/4/zsz006/5304608> (**IF: 4.805**).
3. **Vataman A.** Alterations of brain structure linked to myoclonic epilepsy. *IFMBE Proceedings*. 2019, pp. 535-539 ISSN 1680-0737. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6\\_96](https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_96). [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-31866-6\\_96](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-31866-6_96) (**IF: 0.45**).
4. Groppa St., Ciolac D., **Vataman A.**, Chiosa V. Dense array electroencephalography-based electric source imaging of interictal epileptiform discharges. In: *IFMBE Proceedings*. 2019, pp. 461-467 ISSN 1680-0737. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6\\_83](https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_83). [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-31866-6\\_83](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-31866-6_83) (**IF: 0.45**).
5. Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa SA. Features of presurgical assessment of patients with pharmacoresistant epilepsy. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2016, 51(1): pp. 195-199. ISSN 0041-6940 (**IF: 0.03**).

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
  - ✓ **articole în reviste de categoria B**
  - 6. **Vataman, A.** et al., *Profilul neuropsihologic la pacienți cu crize mioclonice: studiu descriptiv*. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2021, 26(1): pp. 57-64. ISSN 2345-1467 [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/142571](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142571)
  - 7. Chiosa V.; Ciolac D., Chelban V., Gasnas D., **Vataman A.** et al. Drug-resistant epilepsy: modern concepts, integrative mechanisms, and therapeutic advances. In: *Moldovan Medical Journal*. 2021, 64(4): pp. 72-85. ISSN 2537-6373. <https://cyberleninka.ru/article/n/drug-resistant-epilepsy-modern-concepts-integrative-mechanisms-and-therapeutic-advances>
  - 8. Groppa SA., Zota E., Chiosa V., Gasnas A., Ciobanu N., **Vataman A.** et al. Patologia neurologică în contextul pandemiei SARS-CoV-2. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020, 1(23), pp. 190-208. ISSN 2345-1467. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/109222](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/109222)
  - 9. Groppa SA., Chiosa V., Munteanu C., Mișina L., **Vataman A.** et al. Importanța EEG de densitate înaltă în detectarea modificărilor epileptiforme interictale și localizarea focarelor epileptogene. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, 47(2): pp. 201-208. ISSN:1857-0011 [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/42507](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/42507)
- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
  - 10. Condrea A., Chiosa V., **Vataman A.**, Ciolac D., Groppa St. A case of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. In: *8th edition International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera, Chișinău, Moldova, 2020*, p.39 ISBN 978-9975 <https://core.ac.uk/download/pdf/335261198.pdf>
  - 11. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. Frontal lobe origin in myoclonic seizures: a high-density EEG study. In: *8th edition International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera, Chișinău, Moldova, 2020*, p. 133. ISBN 978-9975 [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/117433](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/117433)
  - 12. **Vataman, A.** et al. Myoclonic seizures and the frontal lobe. In: *7th Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova*, 2021, pp. 43-43. ISSN 2537-6381 [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/139141](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139141)
  - 13. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D. Epilepsy with myoclonic seizures: electrophysiological and neuromorphological peculiarities. In: *7th edition International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera, Chișinău, Moldova, 2018*, pp. 59-60. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/112935](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/112935)
  - 14. Chiosa V., Ciolac D., Anestiadi V., **Vataman A.**, Groppa St. What makes the difference: revealing the neuroanatomical correlates of nocturnal and diurnal seizures. In: *The Moldovan Medical Journal: The IV<sup>th</sup> Congress of Radiology and Medical Imaging of the Republic of Moldova with international participation, Chisinau, May 31–June 2. 2018*. The Scientific Medical Association of the Republic of Moldova. [https://scholar.google.com/scholar?hl=ro&as\\_sdt=0%2C5&q=What+makes+the+difference%3A+revealing+the+neuroanatomical+correlates+of+nocturnal+and+diurnal+seizures&btnG=](https://scholar.google.com/scholar?hl=ro&as_sdt=0%2C5&q=What+makes+the+difference%3A+revealing+the+neuroanatomical+correlates+of+nocturnal+and+diurnal+seizures&btnG=)

15. Groppa St., **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V. Cortical and Subcortical Morphological Aspects in Myoclonic Epilepsy. In: *Epilepsia: 13th European Congress on Epileptology, Vienna, Austria 26th - 30th August, 2018*. ISSN 0013-9580 <http://repository.usmf.md/.handle/20.500.12710/23948>
16. **Vataman A.** et al. Brain structural integrity alterations in epilepsy with myoclonic seizures. In: *The Moldovan Medical Journal*. 2018 p.64. ISSN 2537-6381. [https://scholar.google.com/scholar?hl=ro&as\\_sdt=0%2C5&q=Brain+structural+integrity+alterations+in+epilepsy+with+myoclonic+seizures.&btnG=](https://scholar.google.com/scholar?hl=ro&as_sdt=0%2C5&q=Brain+structural+integrity+alterations+in+epilepsy+with+myoclonic+seizures.&btnG=)
17. Ciolac D., Chiosa V., Muthuraman M., Koirala N., **Vataman A.** et al. Differences of subcortical structures in patients with nocturnal, diurnal and mixed seizures. In: *European Journal of Neurology*. 2017 pp. 468-468. ISSN 1351-5101. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/143182](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/143182)
18. **Vataman A.** et al., Aspectele morfologice corticale și subcorticale în epilepsia mioclonică. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017. **57**(5): pp. 101-102. ISSN 1857-0011. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/57997](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/57997)
19. Groppa, St., Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.** Nocturnal versus diurnal seizures: Brain MRI-derived structural distinctions. In: *Journal of the Neurological Sciences*, 2017, 381 (339). DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.962> [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(17\)31459-4/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(17)31459-4/fulltext)
20. **Vataman A.**, Chiosa V, Ciolac D., Groppa St. Brain grey matter abnormalities associated with myoclonic seizures. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2022. 3 (29) p. 281. ISSN 2345-1467. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/167843](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/167843)
21. Ciolac D., Groppa St., Chiosa V., Winter Y., **Vataman A.** et al. Increased vulnerability of brain networks in focal epilepsy is driven by local topology reorganization. In *Epilepsia*. 2022. Wiley 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA. <http://repository.usmf.md/.handle/20.500.12710/23951>
22. Ciolac D., Chiosa V., Koirala N., **Vataman A.** et al. Effective Connectivity Dynamics Within Interictal Pre-Spike Networks in Focal Epilepsy. In: *Epilepsia*. 2019. Wiley 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA. <http://repository.usmf.md/.handle/20.500.12710/23952>
23. Ciolac D., Chiosa V., Munteanu C., Mișina L., **Vataman A.** et al. The importance of dense array EEG in detection of interictal epileptiform discharges and localisation of epileptogenic foci. In. *European Journal of Neurology*, Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology. 2016. <http://repository.usmf.md/.handle/20.500.12710/23953>
24. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. Profilul demografic și electroclinic la pacienți cu crize mioclonice. În: *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”* Ediția 31; 1-3 martie 2021, Iași România.
25. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. Electrophysiological landmarks in the epileptic myoclonus. În: *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”* Ediția a XXX-a 27 februarie - 1 martie 2020. 299. Iași România. Selection of Abstracts: highlights in advanced medicine.

26. **Vataman A.** Corelații electrofiziologice ale mioclonusului epileptic. În: *Culegeri de lucrări științifice a XXVII-a Conferință a Societății Române Împotriva Epilepsiei*, București, România 13-16 noiembrie 2019.
27. Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa S.A. Extinderea metodei de telemetrie video-EEG in asociere cu oculografia, EMG și EKG sincronizate. În: *Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovativă 2015-2018*. Chișinău, 2019. 112. ISBN 978-9975-57-260-6.
28. Groppa S.A., Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.** Implementarea ISE (Imageria Sursei Electrice) prin video-EEG de densitate înaltă cu 256 electrozi in evaluarea pacienților cu epilepsie. In: *Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovativă 2015-2018*. Chișinău, 2019. 111. ISBN 978-9975-57-260-6.
29. Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa St. Epilepsy with nocturn epileptic seizures. Generalities. In: *Proceedings of International Congress*. 2019, 23 (2), 316. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXIX-a 28 februarie - 3 martie 2019, Iași România. ISSN 2066-6063.
30. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. Long-lasting video-EEG in myoclonic epilepsy. In: *Proceedings of International Congress*. 2019, 23 (2), p 317. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXIX-a 28 februarie - 3 martie 2019, Iași România. ISSN 2066-6063
31. Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa St. Crizele epileptice hipermotorii: Particularități clinice și electrofiziologice. In: *Buletin Informativ 2017 ANV Nr.5*, p.90. Rezumate lucrări și prezentări la Conferința Națională de Neuroștiințe cu participare internațională, Congresul reunit de neurologie, Simpozionul Iași-Chișinău 2017, ediția a XV-a. Iași, România.
32. Ciolac D., Chiosa V., **Vataman A.**, Groppa St. Reorganizarea rețelelor neurale în epilepsie. In: *Proceedings of International Congress*. 2019, 23 (2), 317. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXIX-a 28 februarie - 3 martie 2019, Iași România. . ISSN 2066-6063.
33. **Vataman A.** EEG de densitate înaltă dezvăluie originea în lobul frontal a descărcărilor generalizate interictale la pacienți cu crize mioclonice. In: *Journal of Medical Dentistry 2022*. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXXII-a 28 februarie - 2 martie 2022, Iași România. ISSN 2066-6063. <https://ijmd.ro/wp-content/uploads/2022/06/021-Proceedings-318-361-2.pdf>
34. **Vataman A.** Aspecte neuropsihologice la pacienți cu crize mioclonice. In: *Journal of Medical Dentistry 2023*. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXXIII-a 2-5 martie 2023, Iași România. ISSN 2066-6063.
35. **Vataman A.** Ciolac D., Chiosa V., Doțen N., Groppa St. Particularități morfologice subcorticale ale epilepsiei cu crize mioclonice. In: *Journal of Medical Dentistry 2023*. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXXIII-a 2-5 martie 2023, Iași România. ISSN 2066-6063.
36. Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa St. Neuroimaging la pacienții de diferită vârstă cu epilepsie. In: *Journal of Medical Dentistry 2023*. Congresul Internațional al

- **Certificate de inovator:**

37. „Implementarea ISE prin video-EEG de densitate înaltă cu 256 electrozi în evaluarea pacienților cu epilepsie”. Autori: Groppa Stanislav, Chiosa Vitalie, Ciolac Dumitru, Vataman Anatolie. Certificat de Inovator Nr. 5663 din 08.10.2018.
38. „Extinderea metodei de telemetrie video-EEG în asociere cu oculografia, EMG și EKG sincronizate”. Autori: Chiosa Vitalie, Vataman Anatolie, Ciolac Dumitru, Groppa Stanislav. Certificat de Inovator Nr. 5664 din 08.10.2018.
39. „Implementarea fișei de evaluare a pacienților cu epilepsie supuși testării genetice”. Autori: Groppa Stanislav, Chiosa Vitalie, Ciolac Dumitru, Aftene Daniela, Gasnaș Daniela, Vataman Anatolie, Gorincioi Nadejda. Certificat de Inovator Nr.5917 din 03.06.2022.
40. „Evaluarea rețelelor neurale prin aplicarea teoriei grafurilor la pacienții cu crize mioclonice”. Autori: Vataman Anatolie, Ciolac Dumitru, Chiosa Vitalie, Groppa Stanislav. Certificat de inovație nr. 6020 din 07.04.2023.
41. „Utilizarea înregistrării EEG și EMG la pacienți cu crize mioclonice”. Autori: Vataman Anatolie, Chiosa Vitalie, Ciolac Dumitru, Groppa Stanislav. Certificat de inovație nr. 6019 din 07.04.2023.

- **Act de implementare:**

42. „Implementarea ISE prin video-EEG de densitate înaltă cu 256 electrozi în evaluarea pacienților cu epilepsie”. Autori: Groppa Stanislav, Chiosa Vitalie, Ciolac Dumitru, Vataman Anatolie. Act de implementare nr. 46 din 08.10.2018, implementat în anul 2018 în Departamentul clinic neurologie, STROKE și epileptologie.
43. „Extinderea metodei de telemetrie video-EEG în asociere cu oculografia, EMG și EKG sincronizate”. Autori: Chiosa Vitalie, Vataman Anatolie, Ciolac Dumitru, Groppa Stanislav. Act de implementare nr. 47 din 08.10.2018, implementat în anul 2018 în Departamentul clinic neurologie, STROKE și epileptologie.
44. „Implementarea fișei de evaluare a pacienților cu epilepsie supuși testării genetice”. Autori: Groppa Stanislav, Chiosa Vitalie, Ciolac Dumitru, Aftene Daniela, Gasnaș Daniela, Vataman Anatolie, Gorincioi Nadejda. Act de implementare nr. 39 din 03.06.202, implementat în perioada 2020 – 2022, Catedra de neurologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”; Departamentul Neurologie, Epileptologie și Boli interne, IMSP IMU.
45. „Evaluarea rețelelor neurale prin aplicarea teoriei grafurilor la pacienții cu crize mioclonice”. Autori: Vataman Anatolie, Ciolac Dumitru, Chiosa Vitalie, Groppa Stanislav. Act de implementare nr. 50 din 07.04.2023.
46. „Utilizarea înregistrării EEG și EMG la pacienți cu crize mioclonice”. Autori: Vataman Anatolie, Chiosa Vitalie, Ciolac Dumitru, Groppa Stanislav. Act de implementare nr. 49 din 07.04.2023.

- **Protocoale clinice publicate:**

47. Groppa St., Chiosa V., Cobîleanski O., Gorincioi N., Ciolac D., Popov A., Cojocar V., **Vataman A.**, Stoianov N. Epilepsia la adult: protocol clinic național PCN-290. 2017. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/10670>

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

- ✓ **internaționale**

48. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. „23-year-old boy with likely temporal lobe epilepsy, MRI-negative, discussing intracranial EEG study”. *13th ILAE School on Pre-Surgical Evaluation for Epilepsy and Epilepsy Surgery (EPODES Advanced II)*. Brno, Czech Republic. 22–26 January 2024.

49. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St., Groppa S. „Dynamic neural network abnormalities during the transition to interictal and ictal states in patients with myoclonic seizures” *A XXXI-a conferință națională a Societății Române Împotriva Epilepsiei*. București, România. 23–25 noiembrie 2023.

50. **Vataman A.** „Aspecte neuropsihologice la pacienți cu crize mioclonice” *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXIII*. Iași, România. 2–5 martie 2023.

51. Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa St. „Neuroimaging la pacienții de diferită vârstă cu epilepsie” *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXIII*. Iași, România. 2–5 martie 2023.

52. **Vataman A.** „EEG de densitate înaltă dezvăluie originea în lobul frontal a descărcărilor generalizate interictale la pacienți cu crize mioclonice” *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXII*. Iași, România. 28 februarie–2 martie 2022.

53. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. „Profilul demografic și electroclinic la pacienți cu crize mioclonice”. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXI*. Iași, România. 1-3 martie 2021.

54. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. „Frontal lobe origin in myoclonic seizures: a high-density EEG study”. *8<sup>th</sup> International Medical Congress For Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, Republica Moldova. 24–26 septembrie 2020.

55. **Vataman A.** „Corelări electroencefalografice ale mioclonusului epileptic”. *A XXVII-a Conferință a Societății Române Împotriva Epilepsiei*. București, România. 14–16 noiembrie 2019.

56. **Vataman A.** „Alterations of brain structure linked to myoclonic epilepsy”. *Conferința Internațională de Nanotehnologie și Inginerie Biomedicală ediția IV*. Chișinău, Republica Moldova. 19–21 septembrie 2019.

57. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. „Myoclonic epileptic seizures – EEG patterns”. *Conferința Societății Române împotriva Epilepsiei*. Sucevița, România. 11–13 iulie 2019.

58. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. „Video-EEG de lungă durată în epilepsia mioclonică”. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXIX*. Iași, România. 28 februarie–3 martie 2019.



59. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. „Клинико-нейрофизиологические особенности миоклонической эпилепсии”. *Al IX-lea Forum internațional al epileptologilor țărilor CSI „Epilepsia și stările paroxismale”* Rostov pe Don, Rusia. 26–27 octombrie 2018.
60. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. „Clinical and neurophysiological (electroencephalographic) correlations of Status Epilepticus”. *IV<sup>th</sup> Eastern European Epilepsy Course*. Chernihiv, Ucraina. 13–15 iunie 2018.
61. **Vataman A.**, Chiosa V., Anestiadi V., Ciolac D., Groppa St. „Brain structural integrity alterations in epilepsy with myoclonic seizures”. *IV<sup>th</sup> Congress of Imaging Doctors from the Republic of Moldova with international participation*. Chișinău, Republica Moldova. 31 mai–2 iunie 2018.
62. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. „Particularități neurofiziologice și morfologice ale epilepsiei cu crize mioclonice”. *Conferința Națională de Neuroștiințe cu participare internațională, Congresul reunit de neurologie, Simposiul Iași-Chișinău 2017*, ediția a XV-a. Iași, România. 19–22 octombrie 2017.
63. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. „Particularități video-EEG la pacienți cu crize mioclonice”. *Al III-lea Curs Est-European de Epilepsie*. Borovets, Bulgaria. 5–8 iulie 2017.
64. Stoianov N., **Vataman A.**, Groppa St. „Epilepsia structurală pe fundal de heterotopie cerebrală”. *Cea de-a XXIV-a Conferința Națională SRIE „Tratamentul în Epilepsie”*, București, România. 18–19 noiembrie 2016.
65. **Vataman A.** „Caz clinic: Etiologie rară și deosebită a statusului epileptic”. *East European Course of Epilepsy*, Cheile Gradiștei, România. 15–17 iunie 2016.
66. **Vataman A.** „Caz clinic: Structural Epilepsy with dyscognitive seizures”. *Salzburg Weill Cornell Seminar In Neurology*. Salzburg, Austria. 28 februarie–5 martie 2016.

✓ **naționale**

67. **Vataman A.**, Doțen N., Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. „Profilul neuropsihologic la pacienți cu crize mioclonice: studiu descriptiv”. *Conferința anuală Zile USMF, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță*. Chișinău, Republica Moldova. 20–22 octombrie 2021.
68. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. „Anatomo-electro-clinical correlations in myoclonic epilepsy”. *Congresul VII al neurologilor din Republica Moldova*. Chișinău, Republica Moldova. 16–18 septembrie 2021.
69. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. „Video-EEG de lungă durată în epilepsia mioconică”. *Conferința Științifică Anuală a Tinerilor Specialiști din cadrul IMSP IMU „Performanțe și Perspectivă în Urgențele Medico-Chirurgicale”* consacrată zilei internaționale a științei pentru pace și dezvoltare. Chișinău, Republica Moldova. 8 noiembrie 2019.
70. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. „De la modificări electroencefalografice la mioclonus”. *Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților*. Chișinău, Republica Moldova. 15–18 octombrie 2019.

71. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. „Mioclonus epileptic, particularități clinico-neurofiziologice”. *Conferința Științifică „Actualități în tratamentul patologiilor sistemului nervos” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate Moldmedizin-Molddent ediția a XXV-a*. Chișinău, Republica Moldova. 11–13 septembrie 2019.
72. **Vataman A.** „Aspecte clinico-neurofiziologice în epilepsia cu crize mioclonice” *Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, Republica Moldova. 15–19 octombrie 2018.
73. **Vataman A.** „Particularitățile clinice și imagistice la pacienții cu epilepsie mioclonică”. *Conferința științifică anuală a tinerilor specialiști din cadrul IMSP IMU „Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale”*. Chișinău, Republica Moldova. 18 mai 2018.
74. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. „Particularitățile clinico-neurofiziologice și neuroanatomice ale crizelor epileptice mioclonice”. *Zilele Universității și Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*. Chișinău, Republica Moldova. 18–20 octombrie 2017.
75. **Vataman A.** „Particularitățile clinico-neurofiziologice ale epilepsiei mioclonice”. *Conferința științifică anuală a tinerilor specialiști IMSP IMU „Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale”*. Chișinău, Republica Moldova. 26 mai 2017.

- **Participări cu postere la forumuri științifice:**

- ✓ **internaționale**

76. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Doțen N., Groppa St. „Particularități morfologice subcorticale ale epilepsiei cu crize mioclonice” *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXIII*. Iași, România. 2–5 martie 2023.
77. Condrea A., Chiosa V., **Vataman A.**, Ciolac D. „A case of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis”. *8<sup>th</sup> International Medical Congress For Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, Republica Moldova. 24–26 septembrie 2020.
78. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Doțen N., Groppa St. „Repere electrofiziologice în mioclonusul epileptic”. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXX*. Iași, România. 27 februarie–1 martie 2020.
79. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. „Brain grey matter abnormalities associated with myoclonic seizures”. *33rd International Epilepsy Congress*. Bangkok, Thailand. 22-26 iunie 2019.
80. Ciolac D., Chiosa V., Koirala N., **Vataman A.** et al. „Effective connectivity dynamics within interictal pre-spike networks in focal epilepsy” *33rd International Epilepsy Congress*. Bangkok, Thailand. 22-26 iunie 2019.
81. Ciolac D., Chiosa V., **Vataman A.**, Groppa St. „Reorganizarea rețelelor neurale în epilepsie”. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXIX*. Iași, România. 28 februarie–3 martie 2019.

82. Groppa St., **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V. „Cortical and subcortical morphological aspects in myoclonic epilepsy”. *13<sup>th</sup> European Congress on Epileptology*. Vienna, Austria. 26-30 august 2018.
83. Groppa St., Chiosa V., Ciolac D., Muthuraman M., Koirala N., **Vataman A.** et al. „Cortical and subcortical structural alterations mirroring daytime-related seizure occurrence”. *13<sup>th</sup> European Congress on Epileptology*. Vienna, Austria. 26-30 august 2018.
84. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppsa St. „Epilepsy with myoclonic seizures: electrophysiological and neuromorphological peculiarities” *Congresul Internațional pentru Studenți și Medicii tineri – ediția a 7-ea MedEspera*. Chișinău, Republica Moldova. 3–5 mai 2018.
85. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. „Cortical and subcortical morphological aspects in myoclonic epilepsy” *Al 6-lea Congres al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova și Ziua Academiei Europene de Neurologie în Republica Moldova*. Chișinău, Republica Moldova. 3–5 octombrie 2017.

✓ **naționale**

86. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. Alterările substanței cenușii a creierului asociate cu crize mioclonice. *Conferința anuală Zile USMF, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță*. Chișinău, Republica Moldova. 19–21 octombrie 2022.

## ADNOTARE

Tezei pentru conferirea gradului științific de doctor în medicină dlui Vataman Anatolie, tema tezei „**Particularitățile clinico-neurofiziologice ale epilepsiei cu crize mioclonice**”, Chișinău, 2023

**Structura tezei:** introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 318 titluri, 99 de pagini de text de bază, 28 de tabele, 39 de figuri. Sunt publicate 35 de lucrări științifice, 5 brevete de inovație și 4 acte de implementare în activitatea clinică. **Cuvinte-cheie:** epilepsie mioclonică, polimorfism clinic, neurofiziologie, alterări morfologice, conectivitatea rețelelor cerebrale. **Domeniul de studiu:** neurologie clinică. **Scopul studiului:** Studierea particularităților clinice, neurofiziologice și imagistice a crizelor epileptice mioclonice pentru a identifica aspectele patofiziologice și rețelele cerebrale implicate în generarea crizelor generalizate mioclonice. **Obiectivele studiului:** 1. Studierea particularităților clinice ale crizelor generalizate mioclonice; 2. Studierea profilului neuropsihologic la pacienți cu epilepsie mioclonică; 3. Aprecierea pattern-elor electroencefalografice ale epilepsiei cu crize generalizate mioclonice; 4. Studierea morfometrică a structurilor cerebrale la pacienți cu epilepsie mioclonică; 5. Identificarea aspectelor patofiziologice și rețelelor cerebrale implicate în generarea crizelor generalizate mioclonice. **Noutatea și originalitatea științifică:** s-a efectuat un studiu al mecanismelor cerebrale de epileptogeneză cu aprecierea sursei activității epileptiforme în crizele generalizate mioclonice, particularitățile neurofiziologice, neuroimagistice și ale conectivității cerebrale. **Problema soluționată în teză:** rezidă în caracterizarea polimorfismului clinico-neurofiziologic asociat cu alterări neuroimagistice și organizare modulară a rețelelor cerebrale în cadrul epilepsiei cu crize generalizate mioclonice. **Semnificația teoretică:** Determinarea corelațiilor clinico-neurofiziologice și neuroimagistice pentru identificarea patofiziologiei și rețelelor cerebrale

implicate în generarea crizelor generalizate mioclonice. **Valoarea aplicativă a lucrării:** A fost demonstrată utilitatea datelor video-EEG în corelare cu datele IRM în detectarea unui fenomen trigger în timpul tranziției la stările interictale și ictale la pacienți cu crize generalizate mioclonice. **Implementarea rezultatelor:** Rezultatele studiului au fost implementate și valorificate în procesul de studiu la Catedra de neurologie nr.2 și la Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, cât și în secția de epileptologie și în Centrul Național de Epileptologie ale Institutului de Medicină Urgentă.

## АННОТАЦИЯ

Диссертации на соискание научной степени доктора медицинских наук Ватаман Анатолий, тема диссертации «**Клинико-нейрофизиологические особенности эпилепсии с миоклоническими приступами**», Кишинёв, 2023

**Структура диссертации:** введение, 5 глав, обобщение результатов, общие выводы и рекомендации, библиография из 318 наименований, 99 стр. основной текст, 28 таблиц, 39 рисунков. Опубликовано 35 научных статьи, пять патентов и четыре акта внедрения в клиническую деятельность. **Ключевые слова:** миоклоническая эпилепсия, клинический полиморфизм, нейрофизиология, морфологические изменения, связность мозговых сетей. **Область исследования:** клиническая неврология. **Цель исследования:** изучить клинические, нейрофизиологические и визуализационные характеристики миоклонических эпилептических приступов с целью выявления патофизиологических аспектов и мозговых сетей, участвующих в генерации генерализованных миоклонических приступов. **Задачи исследования:** 1. Изучение клинических особенностей генерализованных миоклонических судорог; 2. Изучение нейропсихологического профиля у больных с миоклонической эпилепсией; 3. Оценка электроэнцефалографической картины эпилепсии с генерализованными миоклоническими приступами; 4. Морфометрическое исследование мозговых структур у больных миоклонической эпилепсией; 5. Выявление патофизиологических аспектов и мозговых сетей, участвующих в генерации генерализованных миоклонических припадков. **Научная новизна и оригинальность:** проведено изучение церебральных механизмов эпилептогенеза с оценкой источника эпилептиформной активности при генерализованных миоклонических приступах, особенностей нейрофизиологических, нейровизуализационных и церебральных связей. **Проблема, решенная в диссертации:** заключается в выявлении клиничко-нейрофизиологического полиморфизма, связанного с нейровизуализирующими изменениями и модульной организацией сетей головного мозга при эпилепсии с генерализованными миоклоническими припадками. **Теоретическое значение исследования:** Определение клиничко-нейрофизиологических и нейровизуализационных корреляций для выявления патофизиологии и сетей головного мозга, участвующих в возникновении генерализованных миоклонических судорог. **Практическое значение работы:** Показана полезность данных ЭЭГ в сочетании с данными МРТ при выявлении триггерного феномена при переходе в интериктальные и иктальные состояния у больных с генерализованными миоклоническими судорогами. **Внедрение результатов:** Результаты исследования внедрены в учебном процессе на кафедре Неврологии №2 и в Лаборатории

нейробиологии и медицинской генетики ГМФУ «Николае Тестемицану», а также в отделении эпилептологии при Институте скорой медицинской помощи.

## ANNOTATION

Author of the thesis Vataman Anatolie, for PhD degree in medicine, the thesis title „**Clinical-neurophysiological peculiarities of epilepsy with myoclonic seizures**”, Chisinau, 2023

**Structure of the thesis:** introduction, 5 chapters, synthesis of results, general conclusions and recommendations, bibliography of 318 titles, 99 pages of basic text, 28 tables, 39 figures. There are published 35 scientific papers, 5 patents and 4 acts of implementation in clinical activity. **Key words:** myoclonic epilepsy, clinical polymorphism, neurophysiology, morphological alterations, brain network connectivity. **Field of study:** clinical neurology. **The aim of the study:** To study the clinical, neurophysiological and imaging characteristics of myoclonic seizures in order to identify the pathophysiological aspects and brain networks involved in the generation of generalized myoclonic seizures. **The objectives of the study:** 1. Studying the clinical features of generalized myoclonic seizures; 2. Study of the neuropsychological profile of patients with myoclonic seizures; 3. Evaluation of electroencephalographic patterns of generalized myoclonic seizures; 4. Morphometric evaluation of brain structures in patients with generalized myoclonic seizures; 5. Identification of pathophysiological aspects and brain networks involved in the generation of generalized myoclonic seizures. **Scientific novelty and originality:** a study of the brain mechanisms of epileptogenesis was carried out with the assessment of the source of epileptiform activity in generalized myoclonic seizures, as well as of neurophysiological, neuroimaging and cerebral connectivity features. **Problem solved in the thesis:** resides on identifying the clinical-neurophysiological polymorphism in association with neuroimaging alterations and modular organization of brain networks in epilepsy with generalized myoclonic seizures. **Theoretical significance of the study:** Determination of clinical-neurophysiological and neuroimaging correlations to identify the pathophysiology and brain networks involved in the generation of generalized myoclonic seizures. **Practical value of the work:** The usefulness of video-EEG data in correlation with MRI data in detecting a trigger phenomenon during the transition to interictal and ictal states in patients with generalized myoclonic seizures was demonstrated. **Implementation of the results:** The results of the study were implemented and utilized in the didactic process at the Department of Neurology no. 2 and in the Laboratory of Neurobiology and Medical Genetics of the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu", as well as in the Department of Epileptology and National Center of Epileptology of the Institute of Emergency Medicine.

**VATAMAN Anatolie**

**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-NEUROFIZIOLOGICE ALE  
EPILEPSIEI CU CRIZE MIOCLONICE**

**321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**