

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

Teză 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 științific:

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



CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	5
INTRODUCERE	6
1. CONCEPTE MODERNE ÎN DOMENIUL EPILEPSIEI CU CRIZE MIOCLONICE ..	12
1.1. Aspecte epidemiologice a epilepsiei cu crize generalizate mioclonice	12
1.2. Particularități patofiziologice ale epilepsiei cu crize generalizate mioclonice	14
1.3. Semiologia clinică și neuropsihologică a epilepsiei cu crize mioclonice.....	17
1.4. Rolul examenului electroencefalografic în diagnosticul epilepsiei cu crize mioclonice....	24
1.5. Aspectele neuroimagistice a epilepsiei cu crize mioclonice.....	29
1.6. Conceptele de conectivitate și rețele neurale în epilepsie și epilepsia cu crize mioclonice	34
2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU	41
2.1. Materiale și designul cercetării.....	41
2.2. Metodele de investigație aplicate în studiu.....	44
2.3. Metode de prelucrare a datelor electroencefalografice (MATLAB, FieldTrip) și imagistice (FreeSurfer)	48
2.4. Testele de prelucrare statistică a rezultatelor	50
3. CARACTERISTICA CLINICO-NEUROFIZIOLOGICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE	51
3.1. Caracteristica generală a loturilor studiate	51
3.2. Caracteristica neuropsihologică.....	54
3.3. Caracteristica clinică și neurofiziologică prin video-EEG	58
3.4. Caracteristica neurofiziologică prin EEG de densitate înaltă.....	71
4. CARACTERISTICA NEUROIMAGISTICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE	78
4.1. Date neuroimagistice generale.....	78
4.2. Morfometria cerebrală (grosimea și volumetria corticală, volumetria subcorticală)	78
5. ORGANIZAREA MODULARĂ ȘI CONTROLABILITATEA DINAMICĂ A REȚELELOR CEREBRALE	90
5.1. Conectivitatea intramodulară a rețelelor cerebrale.....	90
5.2. Conectivitatea intermodulară a rețelelor cerebrale.....	92
5.3. Controlabilitatea și flexibilitatea rețelelor cerebrale	93
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	98
BIBLIOGRAFIA	100
ANEXE	115

Anexa 1. Fișele de examinare a pacienților din loturile de studiu.....	115
Anexa 2. Descrierea pacienților din lotul de bază și cel de control.....	130
Anexa 3. Rezultatele analizei organizării modulare și controlabilității dinamice a rețelelor cerebrale.....	131
Informații privind valorificarea rezultatelor cercetării.....	133
Declarație privind asumarea răspunderii	188
CURRICULUM VITAE	189

LISTA ABREVIERILOR

AS	- abaterea standard
AȘM	- Academia de Științe a Moldovei
BA	- aria Brodmann
BDI-II	- inventarul de depresie Beck
CNE	- Centrul Național de Epileptologie
CTCG	- crize tonico-clonice generalizate
DSU	- descărcare spike-undă
EEG	- electroencefalografie
EEG-DÎ	- electroencefalografie de densitate înaltă
EIG	- epilepsie idiopatică generalizată
EMG	- electromiografie
FLAIR	- fluid attenuated inversion recovery
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
IRMf	- imagistica prin rezonanță magnetică funcțională
LNGM	- laboratorul de neurobiologie și genetică medicală
MoCA	- testul Montreal cognitive assessment
PAC	- pattern-ul alternant ciclic
REM	- rapid eye movement
SLI	- stimulare luminoasă intermitentă
SUDEP	- moarte subită neașteptată în epilepsie
TE	- timpul de ecou
TI	- timpul de inversie
TMS	- stimulare magnetică transcraniană
TR	- timp de repetare
Video-EEG	- videoelectroencefalografie

INTRODUCERE

Actualitatea temei

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: Cel puțin două crize neprovocate (sau reflexe) separate de mai mult de 24 de ore; 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; sau diagnosticul unui sindrom epileptic. Epilepsia afectează aproximativ 1% (65–70 de 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 al Republicii Moldova 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. Anual o rată estimată de 11% din populație poate dezvolta crize epileptice primare, care pot apărea în orice perioadă a vieții.

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 sunt în mare măsură bine clinic definite, dar prezintă un polimorfism clinic major, ce frecvent induc 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. 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.

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 [5]. 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 [6].

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 [7]. 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 determinate 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 cercetării au fost raportate și discutate în cadrul forumurilor științifice naționale și internaționale:

- *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.
- *A XXXI-a conferință națională cu participare internațională a Societății Române Împotriva Epilepsiei.* București, România. 23 – 25 noiembrie 2023.
- *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, 2021.
- *8th International Medical Congres 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 Perspective în Urgențele Medico-Chirurgicale”, consacrată zilei internaționale a științei pentru pace și dezvoltare.* Chișinău, Republica Moldova. 8 noiembrie 2019.

- Conferința științifică anuală USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova. 15 – 18 octombrie 2019.
- Conferința științifică „Actualități în tratamentul patologiilor sistemului nervos” în cadrul Expoziției Internaționale Moldmedizin ediția a XXV-a. Chișinău, 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.
- IVth Eastern European Epilepsy Course. Chernihiv, Ucraina. 13 – 15 iunie 2018.
- IVth Congress of Imaging Doctors from the Republic of Moldova with international participation. Chișinău, Republica Moldova. 31 mai – 2 iunie 2018.
- Conferința științifică anuală USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, Republica Moldova. 15 – 19 octombrie 2018.
- Conferința științifică anuală a tinerilor specialiști IMSP IMU „Performanțe în urgențele medico-chirurgicale. Chișinău, Republica Moldova. 18 mai 2018.
- 13th 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.
- 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.
- 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. 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, sinteza rezultatelor după fiecare capitol, 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.

1. CONCEPTE MODERNE ÎN DOMENIUL EPILEPSIEI CU CRIZE MIOCLONICE

1.1. Aspecte epidemiologice ale epilepsiei cu crize generalizate mioclonice

Epilepsia cu crize generalizate mioclonice (EMJ) cuprinde o constelație de epilepsii de etiologie eterogenă care se prezintă clinic prin mioclonii. Crizele generalizate mioclonice sunt variate din punct de vedere clinic și sunt asociate cu multe tipuri diferite de epilepsii și sindroame epileptice de la vârsta de sugar până la vârsta adultă. Crizele generalizate mioclonice pot fi asociate cu sindroame generalizate epileptice genetice și spasme mimetice ale musculaturii faciale. Cea mai frecventă formă a epilepsiei cu crize generalizate mioclonice este epilepsia mioclonică juvenilă (EMJ). Caracteristicile clinice ale EMJ au fost descrise inițial la un pacient, în 1867, de către Herpin [8]. În 1899, savantul Rabot a remarcat importanța și particularitățile tresăririlor mioclonice asociate [9]. În 1957, Janz și Christian au raportat 47 de cazuri și au propus denumirea de „petit mal impulsiv” ca sindrom epileptic definit clinic. În 1989, Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (ILAE) a sugerat că „epilepsia mioclonică juvenilă” și „petit mal impulsiv” sunt echivalente [10]. Epilepsia mioclonică juvenilă a fost recunoscută ca un sindrom epileptic frecvent în întreaga lume, cu o serie mare de pacienți raportați, de exemplu, din India [5]. Deși primele evidențe au fost în favoarea predominanței masculine, cele mai recente serii de cazuri arată că aproximativ 60% dintre pacienți sunt femei [6]. De asemenea, un studiu populațional a constatat că femeile cu EMJ depășesc numărul bărbaților [11]. Literatura sugerează că EMJ apare, de obicei, în al doilea deceniu de viață. Cu toate acestea, vârsta de debut a EMJ variază de la aproximativ 8 la 36 de ani, cu debutul maxim între 12 și 18 ani [12]. Alte studii raportează un interval de vârstă și mai larg pentru debut de la 2 la 40 de ani [13, 14]. Pacienții cu debutul EMJ în afara intervalului de vârstă 8-36 de ani se întâlnesc mai rar și ar trebui evaluați cu atenție pentru alte diagnostice. Este bine documentat faptul că aproximativ 15% dintre copiii cu crize epileptice de tip absență a copilăriei și crize de tip absență juvenilă progresează într-o EMJ [15], de obicei, la sfârșitul primului deceniu de viață sau începutul celui de-al doilea deceniu de viață. Este probabil ca pacienții cu crize de tip absență a copilăriei, cu fotosensibilitate și cu spike-undă lentă pe traseul video-EEG au o probabilitate înaltă să evolueze în EMJ [16].

Incidența EMJ a fost estimată de 1 la 100.000 de persoane, cu o prevalență de 0,1 până la 0,2 la 1.000 de persoane [7]. Prevalența EMJ în cohortele mari a fost estimată de la 5% până la 10% din toate epilepsiile și 18% din epilepsiile idiopatice generalizate (EIG) [7]. S-a raportat că anumite populații sau grupuri de familii au o incidență mai mare a EMJ, cum ar fi Arabia Saudită și unele regiuni din India [17, 18]. Cazurile de EMJ pot fi mai puțin numeroase în centrele de referință, datorită faptului că majoritatea pacienților sunt ușor de controlat medicamentos și nu vor fi îndrumați către clinici de specialitate [19]. Astfel, o prevalență mai mică în rândul tuturor

cazurilor de epilepsie a fost raportată în clinicile înalt specializate (4,3% de Janz [20] și 4,1% de Genton și colab. [21]) decât în clinicile mai puțin selective (11,4% de Wolf și Gooses [22], 10,7% de Obeid și Panayiotopoulos [17] și 10,2% de Panayiotopoulos și colab. [13]). Aceste cifre au fost confirmate de un studiu din Kuala Lumpur, Malaysia: dintre 165 de cazuri consecutive de epilepsie cu debut nou colectate pe parcursul a trei ani, care acoperă toate clasele de vârstă, cu excepția neonatală, și dintr-un mediu etnic mixt, EMJ a reprezentat 5,5% din toate cazurile de epilepsie (vs 3,6% pentru epilepsia absență a copilăriei și 1,2% pentru sindromul Lennox-Gastaut) [23]. Cu toate acestea, prevalența EMJ în studiile populaționale poate fi mai mică. Un studiu efectuat la adulți (cu vârsta de 15 ani și mai mult) în Hong Kong [24] a constatat 756 de cazuri de epilepsie, adică o prevalență a epilepsiei active de 1,54 la 1 mln, inclusiv 38,7% din epilepsiile idiopatice și doar 0,68% din cazurile de EMJ sau 0,95% din cazurile de epilepsie de tip absență a copilăriei. Totuși, dacă prevalența generală acceptată a epilepsiei active este de 5-6 la 1 mln, aceasta ar putea indica o prevalență reală a EMJ la aproximativ 2%. Un alt studiu din Singapore, unde toți cetățenii de gen masculin la împlinirea vârstei de 18 ani sunt examinați medical, pentru implicare ulterioară în serviciul militar obligatoriu: la împlinirea vârstei de 18 ani a bărbaților născuți în anul 1974 în număr de 20542, prin examen medical au fost identificați 89 de bărbați cu epilepsie, dintre care 5,6% au prezentat EMJ [25].

Epilepsia mioclonică juvenilă este cea mai frecventă dintre toate sindroamele EIG conform multor autori (23,3% conform Numata și colab. și 26,7% conform Genton și colab. [21]) sau 20,6% conform Gooses [26], deși cazurile cu „numai crize tonico-clonice generalizate (CTCG)” îi poate depăși numeric pe cei cu EMJ: dintre 223 de pacienți cu EIG, EIG numai cu CTCG a fost diagnosticată la 94 de pacienți (34 de bărbați și 60 de femei), față de EMJ la 42 de pacienți (15 bărbați și 27 de femei) [27]. Sindromul este adesea dificil de diagnosticat din cauza dificultății de a recunoaște prezența mioclonusului subtil. Într-un studiu al pacienților trimiși către un centru de epilepsie, diagnosticul definitiv de EMJ a fost întârziat cu o medie de 14,5 ani [28].

Mortalitatea în EMJ nu a fost studiată pe larg. Epilepsia mioclonică juvenilă nu pare să aibă un impact major asupra speranței de viață. Într-o serie de cazuri de trei pacienți cu EMJ și moarte prematură legată de epilepsie, doi au avut moarte subită neașteptată în epilepsie (SUDEP) probabilă sau posibilă și toți trei au avut tulburări psihiatrice grave concomitente [29]. Autorii au sugerat că problemele psihiatrice semnificative sunt un factor de risc pentru mortalitate. Există și alte raportări de caz de SUDEP în EMJ: o pacientă care a avut un episod recent de edem pulmonar din cauza unei CTCG [30] și o pacientă care a avut SUDEP în contextul unei sarcini în adolescență [31].

După cum a scris Janz, „EMJ este foarte ușor de ratat atunci când medicul nu este conștient de particularitățile acesteia. Cu toate acestea, criteriile de diagnosticare stricte sunt oarecum vagi,

incomplete și diferă între experți [19, 32, 33]. La un simpozion din mai 2011 la Avignon, intitulat „Epilepsia mioclonică juvenilă: ce este de fapt?”, autorii au prezentat rezultatele unui studiu privind criteriile de diagnosticare pentru EMJ utilizate de două grupuri de medici. Un grup a fost format din 43 de neurologi canadieni (32 de neurologi pediatri și 11 epileptologi pentru adulți) din aproape toate centrele majore. Chestionarul a fost trimis prin poștă, iar rata de răspuns a fost >90%. Celălalt grup a inclus 25 de experți medicali din întreaga lume, care au participat la simpozionul de la Avignon și au completat același chestionar. Chestionarul a întrebat dacă prezența anumitor constatări clinice și video-EEG a fost necesară pentru diagnosticul de EMJ și cea mai mică vârstă de debut pentru a identifica credibil un copil sau un tânăr cu EMJ. A existat un acord complet că diagnosticul de EMJ poate fi făcut cu istoricul mioclonusului + o singură CTCG + constatări video-EEG tipice. Experții internaționali în epilepsie au menționat că este nevoie de a analiza, înregistra un mioclonus pentru a stabili diagnosticul. Celelalte întrebări au fost cu aceleași răspunsuri între loturi. A existat o diferențiere semnificativă pentru fiecare criteriu de diagnosticare, chiar și necesitatea de mioclonus! Această variabilitate este observată în Canada și în întreaga lume [32].

Procesul de definire a sindroamelor cu criteriile necesare trebuie consolidat dacă deciziile optime cu privire la investigație, tratament, management și studii de cercetare trebuie să se bazeze pe diagnosticul unui anumit sindrom. Până când criteriile de diagnostic nu sunt bine stabilite, epidemiologia detaliată a EMJ va rămâne imprecisă. Sunt recomandate următoarele criterii de diagnosticare [32] pentru EMJ: 1) Prezența tresăririlor mioclonice la pacient. Crizele tonico-clonice generalizate sunt foarte frecvente (80%), iar diagnosticul de EMJ fără CTCG este speculativ. Absențele apar în aproximativ 1/3 din cazuri și nu sunt necesare pentru diagnostic, fără a diminua diagnosticul. 2) Examenul neurologic și inteligența generală trebuie să fie normale. Tulburările specifice de învățare sunt permise. 3) Neuroimagingistica nu trebuie să demonstreze anomalii care pot fi potențial epileptogene. 4) Vârsta de debut este variată, cu o vârstă medie de 14 ani și un interval de 8-36 de ani. Copiii sau adulții din afara acestui interval de vârstă ar trebui studiați cu atenție pentru un diagnostic alternativ. 5) Video-EEG-ul interictal trebuie să prezinte un fundal normal cu descărcări de tip spike-undă generalizată sau polyspike-undă.

1.2. Particularități patofiziologice ale epilepsiei cu crize generalizate mioclonice

Există un acord unanim că antecedentele familiale de EMJ sau alte tulburări convulsive sunt frecvente la pacienți [34] și că în populațiile cu rate ridicate de consangvinitate aceasta poate fi întâlnită la mai mult de 60% [13, 35]. Optzeci la sută dintre frații simptomatici și 6% dintre frații asimptomatici au video-EEG care prezintă descărcări specifice (multiple descărcări de spike-undă la 4-6 Hz), iar unele descărcări pot fi observate și la părinții asimptomatici ai probanzilor [34, 35]. Acest fapt oferă dovezi puternice pentru o componentă genetică a bolii și au fost sugerate diferite

moduri de moștenire, inclusiv autozomal-dominant [34] cu penetranță variabilă și poligenică [36]. Folosind criteriile fenotipice stricte pentru EMJ, un studiu de familie din Arabia Saudită a găsit dovezi de moștenire autozomal-recesivă [35]. Legătura unui locus pentru EMJ (EfMI) cu regiunea HLA de pe brațul scurt al cromozomului 6 a fost sugerată, utilizând factorul properdin și tiparea HLA ca markeri împreună cu diferite modele de moștenire [34, 37, 38]. Inițial, scorurile ridicate de legătură au fost obținute doar presupunând că membrii familiei asimptomatice cu video-EEG care prezintă descărcări au fost purtători ai trăsăturii genetice. Mai târziu, folosind o definiție fenotipică mai strictă a sindromului, a fost găsită legătura unui locus de susceptibilitate a EMJ cu aceeași regiune de pe cromozomul 6, dar în afara regiunii HLA [39]. Totodată, acești autori au afirmat că, din cauza numărului mare de modele diferite de moștenire analizate, trebuie să rămână unele îndoieli cu privire la semnificația acestui locus genetic pentru expresia EMJ.

Se cunoaște puțin despre anomaliiile fizice sau biochimice din creier care stau la baza EMJ. Constatările de la examinările clinice și imagistice sunt în mod caracteristic normale, deși ocazional se constată leziuni ale creierului, probabil secundare unor traume sau crizelor prelungite. Într-un studiu histologic [40] pe opt pacienți cu epilepsie primar generalizată, dintre care doi probabil aveau EMJ, au fost raportate o varietate de anomalii structurale subtile (microdisgeneză corticală și distopie neuronală), dar semnificația rămâne incertă.

Deși unele descoperiri sugerează că mecanismele finale responsabile pentru secusa mioclonică ictală în EMJ sunt similare cu cele identificate în condițiile patologice mai severe, cum ar fi epilepsiile mioclonice progresive, în care miocloniile se datorează în principal unui generator neocortical, studiul excitabilității corticale prin aplicarea stimulării magnetice transcraniene (TMS) a dezvăluit diferențe interesante între cele două condiții. Modificările de excitabilitate la nivel cortical sau talamic pot media acest model anormal de răspuns cortical la pacienții cu EGI [41]. Într-adevăr, prin furnizarea de stimuli magnetici perechi la intervale interstimulare variabile, este posibil să se evalueze inhibarea intracorticală precoce (cu intervale interstimulare variabile de 1–5 ms) și tardivă (cu intervale interstimulare variabile de 50–400 ms), mediată respectiv de receptorii GABA-A și GABA-B. Datele actuale indică faptul că inhibarea mediată de GABA-A și GABA B caracterizează EMJ [41,42], în timp ce în epilepsiile mioclonice progresive procesele inhibitorii defectuoase mediate de GABA-B stau la baza hiperexcitabilității corticale anormale [42, 43]. În plus, evidențele că excitabilitatea corticală în EMJ crește dimineața precoce ar putea explica susceptibilitatea la crize la trezirea pacienților cu EMJ [44]. Printre pacienții cu EIG, studiile la pacienții cu EMJ au confirmat lipsa inhibării corticale. La pacienții cu EMJ au fost observați doi parametri patologici în comparație cu subiecții sănătoși și ceilalți pacienți cu epilepsie: (1) absența suprimării potențialului evocat motor la stimularea pereche prin TMS și (2) o creștere progresivă a amplitudinii potențialului motor evocat doar la stimulul de testare. La

pacienții cu altă formă de epilepsie, pattern-ul de inhibiție a fost în general păstrat, chiar dacă a existat o oarecare diferență față de profilul normal. Rezultatele sugerează că pierderea inhibiției potențialului evocat motor poate fi privită ca un marker al EMJ [45].

S-a sugerat faptul că activarea după privarea de somn s-ar putea datora mai degrabă unei somnolențe crescute decât unei activări directe a frecvenței de descărcare [46]. 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 [47]. 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) [48, 49]. Studiile ulterioare au analizat acest efect de activare a descărcărilor epileptiforme după privarea de somn și au emis ipoteza că efectul de activare poate fi legat mai degrabă de fluctuațiile de vigilență între veghe și somn și de schimbările dinamice ale stadiilor de somn, decât de somnul în sine. Descoperirea excitațiilor în timpul somnului a permis o mai bună înțelegere a acestui fenomen. Asociația Americană pentru tulburări de somn a descris excitațiile ca o schimbare bruscă a frecvenței EEG, care poate include frecvențele teta, alfa și/sau frecvențe mai mari de 16 Hz, dar nu și fuzurile [50, 51]. Passouant și colab. [52] au fost primii care au raportat o relație între descărcările epileptice și fenomenele de somn fazic ca complexe K. Ei au observat că pacienții tind să prezinte descărcări de tip spike și spike-undă lentă în asociere cu complexe K și au introdus termenul de „complex K epileptic”. Niedermeyer [53] a studiat asocierea răspunsurilor de excitare și a descărcărilor epileptice generalizate în contextul „trezirii epilepsiei” și a concluzionat că „stimulii de trezire reprezintă un mecanism important în precipitarea descărcărilor epileptice precum și a crizelor clinice”. Terzano și colab. [54] au identificat și au numit fluctuațiile periodice și fiziologice ale nivelului de activare EEG în somnul non-REM ca pattern-ul alternant ciclic (PAC). În cadrul acestor fluctuații se pot distinge două faze alternante: a) faza A (PAC A) care reflectă o vigilență sporită și poate fi compusă (în funcție de stadiul de somn) din ritmuri mai lente de voltaj înalt, ritmuri mai rapide de amplitudine joasă sau pattern-e mixte care includ ambele și b) faza B (acea a excitării reduse) care constă în activitate fără evenimente de amplitudine joasă. Secvențele de patterne alternante ciclice corespund perioadelor de instabilitate susținută a somnului ca răspuns fiziologic homeostatic la stimulii endogeni. Numărul de perioade PAC în timpul somnului non-REM identifică rata PAC, un marker al instabilității somnului. Parrino și colab. [55] au demonstrat că rata PAC este mai mare în somnul de dimineață după privare de somn datorită rezultatului celor două tendințe opuse ale somnului (influența homeostatică) și a tendinței la starea de veghe (influența circadiană). La studierea relației dintre descărcările epileptice ale pacienților cu EIG și microstructura hipnică, s-a demonstrat că activarea maximă a paroxismelor

epileptice generalizate are loc în fazele A ale PAC [56]. Aceeași relație a fost identificată în rândul pacienților cu EMJ [57], sugerând că PAC A este fereastra prin care trece mai ușor activitatea epileptiformă, în timp ce PAC B este faza de inhibiție crescută (rebound). Un studiu pe 19 pacienți cu EMJ a demonstrat că la pacienții cu crize slab controlate (dar nu la cei care nu prezentau simptome sau au prezentat doar ocazional secuse mioclonice), descărcările polispike-undă lentă generalizate par să susțină tranziția de la PAC B la PAC A. Rezultatele acestui studiu susțin ipoteza că amplitudinea epileptică crescută poate provoca perturbarea mecanismelor inhibitorii ale fazei B, crește rata PAC prin contribuția la mai multe faze A și, prin urmare, favorizează mai multe descărcări epileptiforme prin fereastra PAC A. Cu alte cuvinte, pare să existe un feedback pozitiv epileptic cu corelații clinice: creșterea activității epileptice este asociată cu o intensificare a activității spike-undă în faza PAC B, creșterea ratei PAC, mai multe descărcări epileptiforme și, implicit, o probabilitate mai mare de a avea mai multe crize. Trezirile electrografice crescute fragmentează somnul și pot contribui în mod independent la deteriorarea clinică prin afectarea calității somnului [58]. Relația dintre excitații și descărcările epileptiforme a fost parțial explicată de mai multe studii. Mecanismul fusurilor de somn se bazează pe relația complexă dintre neuronii talamocorticali și nucleul reticular talamic trecând la „modul de spargere” în timpul somnului non-REM [59-62]. Recunoașterea faptului că evenimentele fazice non-REM (fusuri de somn) și descărcările cu unde lente au aceeași rețea talamocorticală susține puternic activarea descărcărilor epileptiforme în timpul somnului non-REM [61, 62].

1.3. Semiologia clinică și neuropsihologică a epilepsiei cu crize mioclonice

Este recunoscut de mai bine de un secol că tresăririle mioclonice pot fi o particularitate a unor tipuri de epilepsie [63]. Prima descriere substanțială a unui caz probabil de EMJ este dată de Herpin în 1867 [8], unde descrie caracteristicile fiului unui medic: băiat tânăr de 14 ani, chiar în luna în care a debutat epilepsia acestuia, el a suferit o frică enormă în urma căderii dintr-o trăsură [8]. El descrie crizele mioclonice caracteristice: acest tip de debut este o tremurătură care scutură întregul corp ca un șoc electric. Această comparație o fac toți pacienții care au experiență cu un astfel de șoc electric. Alți pacienți compară fenomenul cu un fior brusc și violent; debutul produs de o înțepătură neașteptată. Efectul imediat al acestei crize, care după unii pacienți epileptici s-a încheiat într-o clipă, este oarecum variat. Cel mai adesea mâinile se deschid și scapă ceea ce țin în mâini; unii pacienți aruncă involuntar obiectul, alții în schimb prind obiectul, dar aruncă conținutul. Un pacient poate lovi violent masa, altul se poate lovi de mobilier. Coborând scările, poate să-și lovească dureros piciorul pe o treaptă. Cel mai frecvent efect asupra posturii este aplecarea trunchiului înainte, ridicarea brațelor și flexia picioarelor. Cu toate acestea, trunchiul se poate îndoi înapoi. Tresăritura tocmai descrisă ca generalizată poate fi parțială, limitată la ambele

brațe, un braț, o mână sau un deget, cap sau jumătatea superioară a corpului fără picioarele afectate. De obicei, pacientul nu cade, dar unii cad aproape tot timpul [8].

Epilepsia mioclonică juvenilă este o epilepsie generalizată idiopatică cu debut al simptomelor în funcție de vârstă [66, 67]. Majoritatea pacienților au CTCG sau crize mioclonico-tonico-clonice [13, 17] și până la o treime au crize tipice de absență [13, 68] după trezire. Examenul neurologic este, de obicei, normal (în afară de o prevalență ridicată a tremorului similar cu tremorul esențial [13, 69]). Tulburarea este moștenită, iar distribuția pe sexe este egală. Există o suprapunere considerabilă a caracteristicilor clinice ale EMJ și a sindroamelor de epilepsie de absență juvenilă, epilepsie de absență a copilăriei și epilepsie cu CTCG la trezire [68, 70], deși prin video-EEG pot fi distinse trăsăturile caracteristice ale fiecărui sindrom [71]. O astfel de suprapunere poate să se extindă la genotip și s-a sugerat faptul că un proband cu unul dintre aceste sindroame poate avea frați afectați de o altă formă de EIG [34].

Triada crizelor de absență, crize mioclonice și CTCG arată un debut caracteristic legat de vârstă în EMJ [13, 19]. Crizele de absență încep între 5 și 16 ani, crizele generalizate mioclonice au debut între 1 și 9 ani mai târziu (în medie 4 ani), de obicei, în jurul vârstei de 15 ani. Rareori încep după a doua decadă de viață. CTCG, de obicei, dar nu întotdeauna, apar cu câteva luni mai târziu decât tresăririle mioclonice. Tresăririle sunt mișcări clonice simple, scurte, sincrone, asemănătoare șocului, atât ale mușchilor proximali, cât și ale mușchilor distali, care afectează în principal extremitățile superioare [8, 72]. Deși de obicei bilaterale, pot fi unilaterale [13, 73] și pot afecta izolat extremitățile superioare sau inferioare. Tresărirea variază atât la pacient, cât și între pacienți, iar uneori tresăririle pot fi suficient de violente pentru a induce căderea. Vocalizarea poate apărea prin implicarea toracelui și a musculaturii laringiene. Tresăririle pot fi ușoare și pot afecta doar mușchii distali ai membrelor superioare. Spre deosebire de epilepsia cu absențe mioclonice [74], conștiența nu este afectată în timpul tresăririlor mioclonice din EMJ. Studiile videografice au arătat că fața este rar implicată [12]. La unii pacienți, tresăririle mioclonice pot fi singura caracteristică clinică a bolii [13, 75], dar, de obicei, sunt urmate de debutul CTCG în decurs de 2 ani [13, 76]. O serie de astfel de tresăririi mioclonice nu este neobișnuită la pacienți și pot apărea la fiecare câteva minute timp de multe ore (statusul mioclonic). În mod caracteristic, conștiența este minim afectată [77], dar starea mioclonică poate trece într-o CTCG. Crizele de absență tipică se întâlnesc la 10%-33% dintre pacienți [13], deși pot fi discrete. În cazul EMJ, crizele de tip absență prezintă, de obicei, prima manifestare clinică, anticipând crizele generalizate mioclonice în medie cu 4 - 5 ani. Acestea pot să apară de câteva ori pe zi fără variații circadiene. Severitatea este dependentă de vârstă [13, 71]. La pacienții cu debut înainte de vârsta de 10 ani, crizele de absență pot fi similare cu cele de epilepsie absență a copilăriei, dar afectarea conștienței nu este la fel de gravă, unele amintiri ale evenimentelor ictale sunt frecvente, iar automatismele sunt extrem de rare [71]. La

pacienții cu debut mai târziu (>10 ani), crizele de absență pot fi mai puțin severe și pot cauza întreruperi puțin sau deloc ale activității fizice. Aceste crize de absență pot fi descrise doar ca o scurtă pierdere de concentrare, sunt, de obicei, rare și pot deveni evidente doar pe EEG sau video-EEG. CGTC pot apărea numai sau predominant la trezire [72], dar pot apărea și aleatoriu în timpul zilei [13]. CTCG sunt, de obicei, precedate de o serie de tresăriri mioclonice de severitate crescândă și acest tip de criză se asociază cel mai frecvent cu crizele mioclonice [78].

Crizele generalizate mioclonice sunt mai frecvente la trezire și, prin urmare, sunt frecvente dimineața [13]. Cei mai puternici triggeri ai tresărilor și CTCG sunt deprivarea de somn și oboseala. Alcoolul, stresul mental, emoțiile puternice, anxietatea, menstruația și luminile intermitente sunt, de asemenea, raportate că provoacă crize la unii pacienți [13, 79]. Hiperventilația este un alt factor trigger eficient utilizat în evaluarea prin video-EEG a sindromului dat. Crizele de tip absență la pacienți cu EMJ [13] în general nu sunt la fel de sensibile la factorii care provoacă tresăririle mioclonice și CTCG.

Epilepsia mioclonică juvenilă este un sindrom comun, dar diagnosticul poate să nu fie evident clinic. De regulă, este dificil să se obțină istoricul tresărilor mioclonice; prin urmare, toți pacienții trebuie să fie întrebați despre tresăririle matinale. Poate fi necesar din punct de vedere fizic să se demonstreze pacientului crizele mioclonice; dacă pacientul a experimentat mioclonii hipnagogice normale pe parcursul vieții, atunci el ar putea mai ușor să înțeleagă semiologia acestora. Accentul pe relația dintre tresăriri cu oboseala și deprivarea de somn poate îmbunătăți și mai mult diagnosticul [80]. Tresăririle dominante unilateral nu trebuie interpretate greșit ca simple crize parțiale, nici crizele de tip absență ca crize parțial complexe. Medicii ar trebui să mențină un indice ridicat de suspiciune pentru EMJ, în special la pacienții cu (1) CTCG dimineața devreme; (2) CTCG care sunt slab controlate cu carbamazepină; (3) CTCG rare asociate cu privarea de somn sau consumul de alcool; și (4) un diagnostic de crize focale cu bilateralizare ale căror trasee video-EEG arată descărcări generalizate, chiar și în prezența descărcărilor focale. Diagnosticul vag și non-sindromologic al epilepsiei nu mai este acceptabil.

O criză mioclonică generalizată este o scurtă criză motorie generalizată care are ca rezultat o tresărire ca un fulger. Mioclonusul este o contracție musculară scurtă, bruscă, involuntară, asemănătoare șocului, a corpului, care are ca rezultat o mișcare ce poate fi epileptică, sau neepileptică. Crizele mioclonice nonepileptice pot fi activate în timpul mișcării intenționate (mioclonus de acțiune) sau pot apărea spontan în fața altor afecțiuni neurologice (de exemplu, disfuncția măduvei spinării și cerebeloasă). O criză mioclonică generalizată are o corelație electroclinică cu mioclonusul ictal pe video-EEG la un pacient cu epilepsie. O criză mioclonică generalizată poate apărea predominant la trezire sau în timpul tranziției la somn. Mioclonusul reflex cortical este un termen care reflectă o mișcare rezultată din regiunea focală a disfuncției

creierului în epilepsie, manifestările clinice reflectând zona creierului responsabilă de activarea motorie. Pe de altă parte, mioclonusul reflex reticular poate apărea în cazul epilepsiei generalizate, dar are originea în structurile subcorticale și în trunchiul cerebral. Criza mioclonică poate apărea ca parte a unui sindrom de epilepsie generalizată genetică.

Criza mioclonică generalizată poate fi regulată sau neregulată, simetrică sau asimetrică și sincronă sau asincronă. Ele pot fi izolate sau repetate. Crizele mioclonice pot apărea ca o mișcare motorie pozitivă sau negativă, manifestând o mișcare suplimentară sau o pierdere bruscă a mișcării și a tonusului postural [81]. Mioclonusul epileptic masiv implică faptul că o tresărire bilaterală este suficient de puternică pentru a induce o cădere. Crizele focale cu postură tonică pot imita ocazional crizele mioclonice, deși prezența unei asimetrii relative sau a creșterii susținute a tonusului motor ar trebui să ajute să distingă această semiologie. Criza mioclonică generalizată poate apărea ca parte a unui alt tip de crize (adică, epilepsia cu crize de tip absență mioclonică).

Pot exista dificultăți semiologice în a distinge crizele generalizate mioclonice de atacurile de cădere asociate crizelor tonice generalizate. Crizele generalizate mioclonice și tonico-clonice generalizate la pacienții cu cogniție normală sugerează EMJ, în timp ce crizele generalizate mioclonice asociate cu alte tipuri de crize și retard mental sugerează una dintre encefalopatiile epileptice. Cauzele crizelor generalizate mioclonice variază foarte mult de la cauze genetice la cauze dobândite [82, 83]. Caracteristicile asociate ajută la definirea sindromului de epilepsie mai degrabă decât a semiologiei [4]. În EMJ, prezența mioclonusului precedând CTCG ajută la distingerea unei relații cu epilepsia genetică generalizată [84]. În alte epilepsii, crizele generalizate mioclonice pot apărea și cu consecințe ca dezvoltarea crizelor mioclonice astatice [85]. Pacienții cu EIG manifestă rar crize mioclonice rezistente la medicamente, deși se observă frecvent în contextul întârzierii dezvoltării [84]. O etiologie structural-metabolică (sau necunoscută) este adesea găsită atunci când crizele mioclonice încep înainte de vârsta de 4 ani [86]. Crizele febrile și crizele generalizate mioclonice ulterioare denotă adesea o epilepsie malignă în timpul copilăriei timpurii (encefalopatie mioclonică timpurie și sindromul Dravet) [86]. Crizele generalizate mioclonice pot fi distinse prin caracteristicile video-EEG de fond asociate, cum ar fi hipsaritmia în spasme infantile și pattern-ul suppression-burst în encefalopatia mioclonică precoce. Acest lucru este în contrast cu video-EEG din EIG și crizele generalizate mioclonice, fiind, de obicei, asociat cu descărcări video-EEG generalizate de tip polyspike. Epilepsiile mioclonice progresive cu deteriorare cognitivă și semne neurologice patologice sunt un subgrup rar, dar extrem de debilitant și progresiv, eterogen al encefalopatiei epileptice generalizate, cu crize generalizate mioclonice ca semn distinctiv al afecțiunilor [83].

Prezentarea clinică a EMJ este, de obicei, o CTCG care apare dimineața după o noapte de privare de somn și/sau consum de alcool la o persoană altfel sănătoasă. Un istoric detaliat va

dezvălui adesea tresărituri ale întregului corp care apar mai ales dimineața și au ca rezultat vărsarea de băuturi, scăparea obiectelor și/sau scurte perioade de lipsă de răspuns care au avut loc cu câteva luni înainte de CTCG. Pacienții cu EMJ vor avea cel mai frecvent crize mioclonice (100%), 87% până la 95% având CTCG și 10% până la 33% având crize de absență [13, 87]. Crizele generalizate mioclonice asimetrice pot întârzia diagnosticul de EMJ, iar video-EEG trebuie utilizat pentru a face diagnosticul definitiv [88]. Crizele generalizate mioclonice ale extremităților superioare pot determina adesea pacienții să scape obiectele și pot afecta activitățile de dimineață, cum ar fi micul dejun, spălătul pe dinți sau aplicarea produselor cosmetice. Crizele pot fi simple sau repetitive și implică adesea mușchii extensori. Amplitudinea tresăriturii este variabilă, dar, de obicei, nu este puternică sau masivă, iar recuperarea este imediată, fără pierderea conștienței. Unii pacienți raportează doar sentimente de tip șoc electric, fără semne fizice ale crizei generalizate mioclonice. Crizele generalizate mioclonice relativ ușoare din EMJ sunt în contrast cu crizele mioclonice din sindromul Lennox-Gastaut și unele epilepsii mioclonice progresive, care sunt masive și propulsează pacienții la sol cu mare forță. Pacientul nu are nicio pierdere a conștientizării în timpul tresăririlor mioclonice, iar acest lucru servește ca un avertisment pentru unii pacienți să ajungă într-un loc sigur cu câteva secunde înainte de o CTCG [87]. Pacienții emit adesea un „strigăt ictal” ascuțit în timpul fazei tonice inițiale. Datorită contracției puternice a multor mușchi agoniști și antagoniști simultan, pacienții sunt adesea foarte oboseți după criză și simt durere. Mușcătura limbii și/sau buzelor precum și incontinența urinară sau intestinală sunt frecvente. După criză, confuzia și dezorientarea durează, de obicei, 5 până la 30 de minute. Pacienții, de obicei, nu au nicio amintire despre eveniment. Crizele de absență în EMJ sunt mai puțin frecvente, apar la 10% până la 33% dintre pacienți și tind să fie relativ rare, de scurtă durată și neasociate cu automatisme. Într-un studiu prospectiv video-EEG al pacienților cu EMJ, 16 din 42 (31,9%) s-au dovedit a avea crize de absență [71]. Când crizele au avut loc înainte de vârsta de 10 ani, pacientul întrerupea activitățile, nu răspundea la întrebări și se uita într-un punct fără simptome postictale și fără amintirea evenimentului. Când crizele au apărut după vârsta de 10 ani, manifestările au fost, de obicei, mai puțin severe și au constat în pierderea subiectivă instantanee a contactului și a concentrării sau în afectarea scurtă a concentrării evidențiate doar prin testare [71]. Factorii precipitanți sunt raportați frecvent la pacienții cu EMJ. Crizele generalizate mioclonice și CTCG apar cel mai adesea dimineața sau la trezire [13]. Studiile privind excitabilitatea corticală cu TMS sugerează o creștere a excitabilității corticale/pierderea inhibării intracorticale în primele ore ale dimineții la pacienții cu EMJ aflați sub tratament medicamentos [44]. De asemenea, s-a demonstrat că lipsa de somn, oboseala, consumul de alcool, stimularea fotică (jocuri video, lumini stroboscopice) și menstruația precipită crizele la pacienții cu EMJ [87, 89]. Pacienții trebuie sfătuiți să mențină o bună igienă a somnului și să evite consumul excesiv de alcool, deoarece acești

factori precipitanți pot contribui la un control slab al crizelor, în pofida managementului bun cu medicamente antiepileptice. Examenul neurologic la pacienții cu EMJ este în general normal, deși unele teste neuropsihologice au sugerat o tulburare cognitivă cu deficite în funcția executivă și limbaj expresiv în concordanță cu disfuncția lobului frontal [90, 91].

Prognosticul pentru EMJ este, în general, considerat excelent, deoarece majoritatea pacienților pot fi tratați cu succes cu medicamente antiepileptice. A fost raportată eficiența administrării medicamentelor antiepileptice cu o rată de 60% până la 90% [75, 92]. S-a observat că în timp ce răspunsul la medicamente este bun, pacienții au tendința de a avea crize din cauza nerespectării, deprivării de somn, consumului de alcool sau altor factori precipitanți. Obținerea libertății de crize implică adesea modificări ale stilului de viață, precum și respectarea administrării medicamentelor antiepileptice. Mai multe studii din trecut au sugerat că EMJ este adesea o afecțiune pe tot parcursul vieții [12]. Delgado-Escueta și Enrile-Bacsal au raportat o rată de reapariție în 90% din cazuri odată cu retragerea medicamentelor în trecut. Cu toate acestea, un studiu longitudinal a urmărit pacienții cu EMJ timp de 25 de ani și a constatat că 48% dintre aceștia și-au întrerupt voluntar medicația, 17% nu au avut crize fără medicamente și 13% au avut numai mioclonii fără medicație [11]. Trebuie remarcat faptul că 36% dintre pacienții urmăriți în studiu au avut un episod de status epileptic convulsiv. În timp ce un mic procent de pacienți cu EMJ ar putea renunța la medicamente la un interval de timp sugerat în studiu, determinarea cine va rămâne fără crize și cine va continua să aibă crize este mai puțin clară. Totodată, sunt rare cazurile când pacienții prezintă EMJ după vârsta de 40 de ani [13], ceea ce implică o scădere a susceptibilității convulsive după a patra decadă. Alte studii demonstrează că prognosticul terapeutic în epilepsia farmacorezistentă generalizată este foarte dependent de profilul de conectivitate individual, implicând circuitele cerebelo-talamo-corticale [93], și de tratamentul corect ales [94-96], unde de prima linie sunt preparatele Acidum Valproicum, Lamotriginum, Levetiracetamum și Topiramatul [3]. Pe de altă parte, pacienții cu crize focale, de asemenea, necesită o abordare detaliată [97, 98], unele rezultate valoroase au fost raportate din studiile privind excitabilitatea corticală în epilepsia generalizată și focală, unde stimularea magnetică transcraniană, de asemenea, poate furniza date relevante cu privire la efectele medicamentelor antiepileptice [99].

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 [100, 101]. Tulburările de memorie, lentoarea psihică, deficitele de atenție și de limbaj sunt cele mai frecvente tulburări cognitive raportate de pacienți [102]. Performanța neuropsihologică la pacienții cu epilepsie este afectată de abnormalitățile structurale cerebrale, de frecvența și severitatea crizelor, localizarea și lateralizarea focarului epileptogen, medicația și eficiența tratamentului antiepileptic [103]. În funcție de tipul de epilepsie, debutul și durata bolii,

activitatea epileptică și tipul de crize, impactul asupra cursului dezvoltării cognitive este diferit [104, 105]. Mai mult ca atât, alte studii dovedesc faptul că tulburările cognitive sunt deja prezente la debutul bolii [106]. Ultimele studii în domeniu evidențiază că profilul neuropsihologic al pacienților cu crize generalizate mioclonice este sugestiv pentru o disfuncție frontală subtilă [107, 108] și susțin originea crizelor generalizate mioclonice în regiunea lobului frontal [109-111]. Studiile privind profilul neuropsihologic la pacienții cu crize mioclonice rămân încă controversate, majoritatea autorilor constată la pacienții cu crize mioclonice tulburări cognitive specifice [112, 113], stări de anxietate, tendințe depresive și chiar trăsături impulsive [114, 115].

Importanța clasificării precise sindromologice a epilepsiilor nu este mai evidentă decât la pacienții cu EMJ. Permite optimizarea controlului crizelor prin tratament cu antiepileptice adecvate și permite pacienților să fie avertizați cu privire la factorii care precipită crizele și un posibil risc genetic. Eșecul diagnosticului de EMJ crește morbiditatea [116]; în plus, din cauza prognosticului și tratamentului distinct al EMJ, diagnosticul greșit confundă și analiza studiilor efectuate pe populații epileptice clasificate inadecvat. Din păcate, diagnosticalele vagi, cum ar fi epilepsia, grand mal sau petit mal, sunt încă de uz comun. Un studiu din Regatul Unit a demonstrat un interval mediu de 14,5 ani între apariția simptomelor și diagnosticul de EMJ [116]. Factorii responsabili pentru întârzierea diagnosticului au inclus lipsa de familiarizare cu sindromul, eșecul de a evoca antecedente de tresărire mioclonică, interpretarea greșită a crizelor de absență ca crize parțiale complexe și prevalența ridicată a anomaliilor focale pe video-EEG [79]. Crizele mioclonice au fost uneori neglijate de către pacienți sau interpretate ca „nervozitate” sau „tremurături” dimineța. Precipitarea crizelor după consum de alcool și deprivare de somn poate să nu fie recunoscută de medic ca parte a sindromului de EMJ, iar o asociere temporală a crizelor cu ingestia de alcool a dus uneori la diagnosticul de crize induse de alcool. Crizele de absență tipice sunt discrete din punct de vedere clinic și pot fi percepute doar ca o scădere a concentrației [71, 117]. Acest lucru contrastează cu percepția generală a crizelor de absență, care sunt, de obicei, considerate de către medici ca fiind fenomene din copilărie asociate cu afectarea severă a conștienței. Prin urmare, ele pot fi interpretate greșit ca crize parțiale complexe, care, în contrast, sunt mai des asociate cu fenomene experiențiale și automatisme. Crizele mioclonice, mai ales dacă sunt unilaterale, pot fi interpretate greșit ca crize motorii parțiale. Video-EEG care demonstrează descărcări de tip spike-undă poate fi de neprețuit în stabilirea diagnosticului de EMJ. Debutul precoce al crizelor de absență poate preceda crizele generalizate mioclonice cu până la 9 ani [13, 71]; debutul EMJ poate fi apoi imposibil de distins de epilepsia de absență a copilăriei. Crizele de absență cu mioclonii palpebrale pot fi dificil de distins doar pe baza istoricului pacientului, dar video-EEG va arăta mioclonia caracteristică a pleoapelor și deviația în sus a ochilor în timpul crizelor de absență, care se limitează la debutul somnului. Epilepsiile mioclonice progresive sunt

asociate cu deteriorarea intelectuală, miocloniile nu prezintă exacerbare matinală, iar video-EEG are modificări marcate ale ritmului de fond și paroxisme. Diagnosticul este dificil la pacienții ale căror CTCG sunt anterioare apariției tresăririlor generalizate mioclonice.

1.4. Rolul examenului electroencefalografic în diagnosticul epilepsiei cu crize mioclonice

Electroencefalografia rămâne o metodă neinvazivă esențială pentru analiza activității electrofiziologice a creierului în epilepsie. Electroencefalografia la pacienții cu crize generalizate mioclonice dezvăluie o activitate normală de fundal și unde interictale specifice spike-undă lentă și unde polispike. Descărcările sunt observate mai ales la debutul somnului și la trezire. La unii pacienți traseul video-EEG rămâne normal chiar și în timpul înregistrărilor de lungă durată. La unii pacienți se constată descărcări nespecifice sau descărcări înșelătoare, cum ar fi descărcări focale. Prezența unui răspuns fotoparoxistic în timpul stimulării luminoase intermitente (SLI) este frecventă (30% din cazuri). Electroencefalografia rămâne cea mai utilă evaluare a pacienților suspecți la EMJ.

Activitatea electroencefalografică de fond în limite normale în EMJ a fost raportată și în unele studii [118]. Genton și colab. [119] au observat o activitate de fond anormală în 8% din cazuri, întotdeauna în timpul unei perioade de control inadecvat al crizelor, dar toate cu înregistrările ulterioare normale. Analiza cantitativă EEG a activității de fond a arătat că, în pofida analizei vizuale normale a traseului de fond la pacienții cu EMJ, există o creștere a puterii absolute în benzile delta, alfa și beta, ceea ce este mai evident în regiunile fronto-parietale [120].

Caracteristicile video-EEG în EMJ sunt prezentate prin polispike-undă lentă, constând din unde lente precedate de trei sau mai multe spike-uri, adesea cu accentuare fronto-centrală [121, 122]. Alte constatări ocazionale la video-EEG includ spike-undă lentă la 2,5–3,5/s (pattern clasic) sau >3,5/s (pattern rapid), spike-uri unice și complexe spike-undă lentă neregulate [68, 123]. Complexele clasice de 3Hz spike-undă lentă sau complexe de 3 Hz polispike-undă lentă caracteristice crizelor de absență tipice apar în aproximativ 17% din cazuri. Procentul de trasee video-EEG cu anomalii epileptiforme variază în funcție de studii. Mulți pacienți afectați de EMJ pot prezenta un traseu video-EEG normal, subliniind faptul că un traseu video-EEG normal nu exclude un diagnostic de EMJ. Genton și colab. [124] au descoperit că video-EEG de rutină au fost normale în 27% din cazuri, înșelătoare sau nespecifice în 20% și au prezentat descărcări tipice în 54% din cazuri. Descărcări focale pot fi găsite și la pacienții cu EMJ, conducând la un diagnostic eronat de epilepsie focală. Procentul de descărcări la video-EEG sau descărcări asimetrice legate de localizare variază de la 6 la 40% din cazuri; înregistrările prelungite oferă o șansă mai mare de a dezvălui descărcările asimetrice. Aliberti și echipa [125] a studiat 49 de trasee video-EEG la 22

de pacienți și a constatat o prevalență ridicată a anomaliilor focale – unde lente, spike-uri și unde ascuțite. Debutul descărcărilor generalizate a fost prezent în 36,7% din cazuri. În seria publicată de Lancman [88], 16,5% dintre cei 85 de pacienți au prezentat asimetrii pe video-EEG, cu alternarea interemisferială în aproximativ 80% din cazuri. Genton și colab. [119] au raportat într-o cohortă de 85 de pacienți cu descărcări focale/asimetrice care s-ar putea modifica de la o emisferă la alta în timpul aceleiași înregistrări în 15% din cazuri. Aceeași echipă a evaluat sensibilitatea video-EEG standard de 20 de minute la 56 de pacienți consecutivi recent referiți cu EMJ și a identificat unde lente focale sau asimetrice în 20% din cazuri [124]. Studiile ulterioare au raportat procente de asimetrii de 20,6% [126], 19,7% [127] și 38,1% [128]. Evaluând caracteristicile video-EEG ale 58 de pacienți cu EEG monitorizați timp de aproape 20 de ani, Lombroso și colab. [129] au observat că doar 15% dintre pacienții cu EMJ au dezvoltat descărcări focale; niciunul dintre ei nu a prezentat astfel de anomalii în înregistrările timpurii. Dhanuka și colab. [130] au observat descărcări focale la video-EEG de rutină la 6% dintre pacienți. Jayalakshmi și colab. [131] au raportat anomalii asimetrice sau focale la 45,5% dintre cei 266 de pacienți cu EMJ după privarea de somn (privare de somn de 4 ore în ultimele 24 de ore; înregistrări video-EEG: somn de 20 de minute urmat de 20 de minute de stare de veghe sau 40 de minute de stare de veghe). Pe lângă descărcările generalizate și/sau focale, alte constatări ocazionale la video-EEG constau în încetinirea difuză sau intermitentă, asociate sau nu cu spike-uri generalizate [128]. Aceste descărcări sunt observate la 6-11% dintre pacienți [128, 132].

Descărcările video-EEG paroxistice la pacienții cu EMJ pot prezenta adesea fluctuații circadiene, la necesitate această metodă este utilizată în monitorizarea pacienților cu dereglări de conștiință în unitatea de terapie intensivă [133]. Un studiu efectuat cu video-EEG de rutină în rândul pacienților cu EMJ a demonstrat o rată mai mare de descărcări epileptiforme în orele dimineții, indiferent de starea de veghe [134, 135]. Labate și colab. [136] au raportat o rată semnificativ mai mare de detecție a anomaliilor epileptiforme generalizate prin efectuarea video-EEG standard în stare de veghe dimineața în comparație cu o înregistrare de după-amiază. Astfel, se pare că distribuția descărcărilor epileptiforme urmează distribuția circadiană a crizelor în rândul pacienților cu EMJ [137]. Un alt studiu a constatat că pacienții cu EMJ pot prezenta un stil de viață circadian alterat, fiind mai activi seara [138]. Autorii au concluzionat că afectarea funcțională matinală a pacienților cu EMJ poate fi consecința activității epileptice subclinice. Activarea de dimineață a crizelor și a descărcărilor video-EEG interictale ar putea fi consecința, cel puțin parțial, a unei privări de somn. Prin urmare, nu este clar dacă activitatea epileptiformă dimineața este cauza sau consecința vigilenței afectate. Ritmuri neobișnuite (spike-wicket, descărcare spike-undă lentă de 6 Hz) pot fi observate la pacienții cu EMJ ca și la alți pacienți. Pattern-urile wicket sau undele temporale ascuțite sunt adesea interpretate greșit ca epileptogene și pot conduce la un diagnostic

incorect al EMJ și la prescrierea de medicamente antiepileptice inadecvate [139]. Trebuie cunoscută morfologia acestor elemente fiziologice pentru a evita un diagnostic greșit al tipului de epilepsie.

Epilepsia mioclonică juvenilă este sindromul de epilepsie cu cea mai strânsă relație cu fotosensibilitatea. Prezența unui răspuns fotoparoxistic cu sau fără secuse mioclonice provocat de SLI este frecventă. Este deosebit de interesant să se efectueze SLI în perioada de trezire. La 170 de pacienți cu EMJ (104 femei și 66 de bărbați) s-a constatat o reacție fotoparoxistică în 38% din cazuri, mai mare la femei (48%) decât la bărbați (26%) [21].

Video-EEG de rutină poate adesea împiedica diagnosticul corect din cauza absenței caracteristicilor tipice la video-EEG [140]. Deseori video-EEG într-adevăr pot fi normale, de aceea este necesar de a efectua proceduri de activare. Unul dintre ele, folosit în mod obișnuit în cadrul clinic, este înregistrarea somnului, care poate ajuta la confirmarea diagnosticului atunci când video-EEG de rutină sunt normale sau nespecifice. Billiard [141] a constatat o creștere a descărcărilor epileptice la debutul somnului, la somn lent la 77 de pacienți cu crize tonico-clonice generalizate. În acest studiu, pacienții cu EMJ au prezentat descărcări epileptice la începutul somnului, la trezirea din somn și, uneori, în somnul REM. Salas Puig și colab. [142] au efectuat un studiu folosind înregistrarea poligrafică a somnului în timpul unei perioade de somn și au documentat că video-EEG de somn a fost anormal la toți pacienții cu EMJ. Într-adevăr, pentru EMJ descărcările interictale cresc în frecvență în timpul somnului și sunt mai frecvente decât în starea de veghe. Pe de altă parte, în somnul REM descărcările se reduc sau dispar. Trezirile din somn sunt activatori mai puternici decât trezirile spontane, indiferent de etapele somnului în care au avut loc trezirile [143]. Dhanuka și colab. [130] au studiat 15 pacienți cu EMJ. În toate înregistrările de somn au fost găsite descărcări epileptiforme generalizate. Descărcările au fost caracterizate prin spike-uri, polispikes-uri și descărcări cu unde lente care au fost, de obicei, predominant frontale. De asemenea, autorii au analizat distribuția diferitor anomalii epileptiforme între etapele de somn. Rata de descărcare (numărul de descărcări pe oră) a fost mai mare în timpul fazei de tranziție (1 oră înainte de trezirea finală și în prima jumătate de oră după trezire) în comparație cu orice altă etapă a somnului. Trecerea de la starea de adormire la starea de veghe a provocat o creștere a ratei de descărcare, iar trecerea la somnul cu unde lente a suprimat numărul de descărcări. Aceste rezultate demonstrează modul în care descărcările epileptiforme ale pacienților cu EMJ sunt dezactivate de etapele profunde ale somnului. Această suprimare a descărcărilor în timpul somnului ar putea explica parțial lipsa manifestărilor EMJ în timpul somnului, în timp ce creșterea descărcărilor la trecerea de la somn la veghe explică apariția crizelor după trezire.

Crizele mioclonice sunt asociate cu scurte descărcări de 10 până la 27 Hz de spike-uri urmate de unde lente neregulate. Numărul de spike-uri variază de la 5 la 20 per descărcare și corelează mai degrabă cu intensitatea, decât cu durata fiecărei crize [144]. Amplitudinea spike-urilor crește progresiv și este maximă pe derivațiile frontale, unde poate varia de la 200 la 300 μ V. Această descărcare polispike este urmată sau precedată de perioade scurte de unde lente cu frecvență de aproximativ 3-4 Hz, rezultând un complex de unde polispike care durează în jur de 2-4 s. Înregistrările activității EMG asupra mușchilor deltoizi pot înregistra mioclonii neobservate clinic. Crize generalizate mioclonice pot fi observate în timpul somnului REM la pacienții care prezintă descărcări interictale în timpul acestei etape de somn [143]. Când o criză tonico-clonică generalizată este precedată de tresăriri mioclonice, video-EEG demonstrează descărcări de polispike rapide neregulate înainte de debutul pattern-ului obișnuit de generalizare.

La pacienții cu EMJ, mioclonusul epileptic apare, de obicei, în descărcări scurte neregulate, care implică în principal membrele superioare. Se presupune că tresăririle mioclonice, precum și complexe polispike-undă lentă, sunt strict sincrone bilateral, dar nu neapărat simetrice [145, 146]. Analiza computerizată a traseelor poligrafice într-un studiu pe 6 pacienți cu EMJ a arătat că componenta polispike a complexului polispike-undă lentă a constat dintr-o serie de spike-uri cu o frecvență de 16 până la 27 Hz [147]. Aceste frecvențe sunt în intervalul ritmului central rapid legat de mișcare observat la subiecții sănătoși [148] și similare cu cele ale activităților video-EEG legate de mioclonii înregistrate din cortexul senzitiv-motor al pacienților cu tulburări simptomatice ale sistemului nervos central [149, 150]. Observațiile care demonstrează o facilitare a activității ritmice de 20 Hz prin TMS la pacienții cu epilepsie mioclonică progresivă susțin în continuare o relație între frecvențele rapide senzitiv-motorii și funcția motorie anormală [42]. Aplicarea tehnicii de mediere jerk-locked a furnizat date concordante cu originea corticală a secuselor mioclonice în EMJ. De fapt, debutul activității EMG înregistrate pe mușchii deltoizi a urmat componenta pozitivă a spike-ului pe video-EEG legat în timp cu o latență de aproximativ 10-11 ms [147], similară cu cea măsurată la subiecții sănătoși între stimularea magnetică corticală și activarea deltoizului contralateral. Detectarea unui interval de timp interemisferic de aproximativ 10 ms între vârful pozitiv al spike-ului mediu înregistrat pe cele două emisfere a sugerat un debut lateralizat al EEG care conduce la secuse mioclonice. Această latență se potrivește cu timpul necesar pentru propagarea interemisferică prin calea transcalozală [149, 151]. În mod analog, aceeași latență a fost măsurată între activarea musculară de pe cele două părți ale corpului, care s-a datorat activării mai devreme a deltoizului contralateral la spike-ul principal la video-EEG. Aceste constatări indică faptul că activitatea corticală legată de secusă în EMJ apare dintr-o emisferă, apoi se răspândește în cealaltă, așa cum a fost descrisă în mioclonusul spontan și cel stimul-indus, care caracterizează sindroamele mioclonice simptomatice sau progresive [149, 152].

Recent a fost raportat un debut localizat al activității epileptice pe video-EEG, precum și implicarea unei rețele corticale restrânse în timpul propagării descărcării, inclusiv cortexul frontal și temporal [153, 154].

Privarea de somn în sine poate rezulta ca un factor de activare pentru apariția activității paroxistice sau a crizelor chiar și la persoanele fără epilepsie [155, 156]. Din aceste observații, privarea de somn pare să fie capabilă să influențeze activitatea epileptică ictală sau interictală și să fie un activator puternic al crizelor în toate tipurile de epilepsie. Prin urmare, a început să fie folosită în clinici ca procedură activatoare la pacienții suspecți de epilepsie, dar negativ la video-EEG de rutină. Într-o recenzie publicată în anul 2000, Marinig et al. [157] au raportat că procentul de trasee video-EEG cu activitate epileptică a fost mai mare în rândul înregistrărilor de somn după privarea de somn. Acest procent a fost mai mare decât acele înregistrări obținute în timpul trezirii după privarea de somn. Multe variabile pot influența efectul privării de somn asupra activității video-EEG, care includ în primul rând durata și gradul privării de somn. Primele studii au indicat privarea de somn de 24 de ore ca fiind cea mai eficientă procedură. Cu toate acestea, mai târziu, s-a demonstrat că chiar și privarea parțială de somn poate stimula activitatea EEG [158, 159]. De asemenea, a fost studiat efectul privării specifice a unei anumite etape de somn. Privarea selectivă a somnului non-REM nu a demonstrat niciun efect asupra descărcărilor generalizate, în timp ce deprivarea selectivă a somnului REM a determinat o creștere a descărcărilor generalizate [160]. Un alt factor care crește randamentul diagnosticului privării de somn pe video-EEG este durata înregistrărilor EEG: înregistrările prelungite oferă o șansă mai bună de a înregistra paroxisme. Cel mai important factor care influențează efectul privării de somn asupra video-EEG este tipul de epilepsie. Într-adevăr, privarea de somn este capabilă în special să activeze descărcările generalizate în EEG. În special, cel mai important efect este observat asupra epilepsiilor la trezire [161-163]. Printre aceste tipuri de epilepsie, EMJ pare să fie deosebit de sensibilă la efectele activatoare ale privării de somn. Într-adevăr, atât video-EEG de veghe, cât și de somn înregistrate după privarea de somn au demonstrat o activare a descărcărilor paroxistice [157]. Activarea după privarea de somn este observată atât în indicii de descărcare, cât și în durata de descărcare [140].

În practica clinică secusele mioclonice asociate cu complexe polispice-undă lentă reprezintă principala caracteristică a EMJ. Epilepsia mioclonică juvenilă poate fi diagnosticată cu ușurință și ferm prin interviul atent al pacientului cu accent pe crize și prin video-EEG; dacă este necesar și cu ajutorul monitorizării video-EEG de lungă durată [164, 165], folosind înregistrările de somn și/sau privarea de somn. Un traseu video-EEG tipic este reprezentat în *Figura 1*.

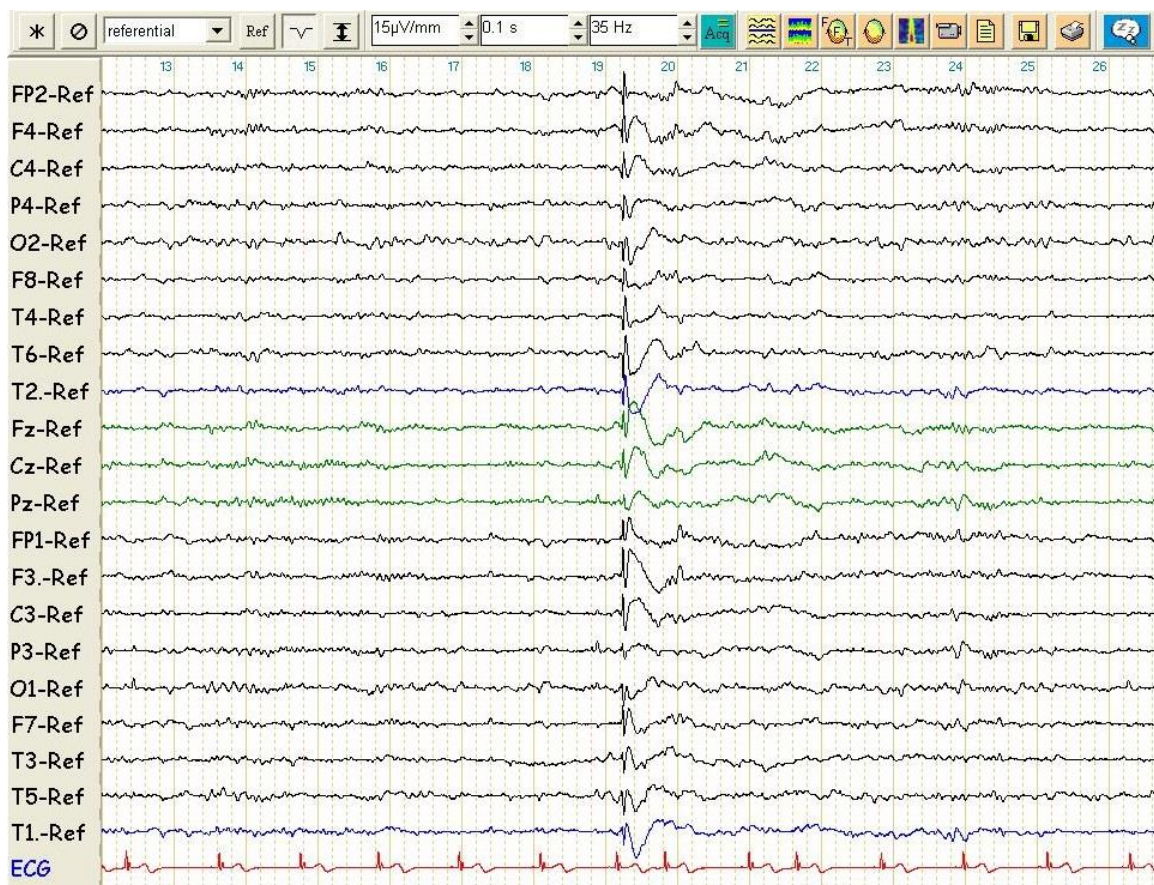


Figura 1. Video-EEG interictal cu bufeu generalizat al unui pacient cu crize generalizate mioclonice

EEG de densitate înaltă (EEG-DÎ) este o metodă de înregistrare a electroencefalografiei cu un număr de electrozi de până la 256, care acoperă uniform întreaga suprafață a scalpului, astfel contribuind la estimarea precisă a sursei electrice utilizând rezoluție spațială și temporală înaltă [166, 167]. Într-un studiu efectuat de cercetătorii științifici superiori Chiosa Vitalie, Ciolac Dumitru și echipa s-a demonstrat că datorită acestei metode pot fi identificate surse electrice localizate chiar și în structurile cerebrale profunde [168].

1.5. Aspectele neuroimagistice ale epilepsiei cu crize mioclonice

Imagistica prin rezonanță magnetică este una din metodele de elecție în evaluarea pacientului cu epilepsie la orice vârstă și are rolul de a evidenția potențiale cauze în corelație cu alte metode de investigație paraclinică și de a evalua în dinamică pacientul cu epilepsie [169]. Această metodă este esențială în stabilirea diagnosticului de epilepsie și contribuie în special la diagnosticul etiologic [170]. Apariția IRM de înaltă rezoluție cu un protocol dedicat epilepsiei a majorat semnificativ valoarea aplicării acestei metode în identificarea substraturilor patologice ale epilepsiei. Acest fapt s-a soldat cu un impact clinic substanțial în evaluarea și gestionarea epilepsiei, deoarece rezultatele obținute prin IRM pot ajuta la clasificarea epilepsiei, la

determinarea evoluției și a prognosticului de remisiune, pot ajuta, de asemenea, la prezicerea farmacorezistenței pe termen lung la medicamentele antiepileptice [96].

Există tot mai multe dovezi că pacienții cu EMJ au morfologie anormală a creierului folosind analiza neuroimagistică cantitativă [179, 191, 192]. Sunt două tehnici pentru analiza morfologiei creierului – morfometria bazată pe voxelii și morfometria bazată pe suprafață. Ambele metode trebuie să fie aliniată între subiecți pentru a efectua o analiză de grup [192-194]. Cu toate acestea, în morfometria bazată pe voxelii, alinierea este efectuată prin ajustarea coordonatei volumului tridimensional al unui voxel pentru a se potrivi cel mai bine cu intensitatea IRM între subiecți, în timp ce coordonatele sferice bidimensionale ale unui vârf sunt ajustate pentru a se potrivi cel mai bine cu morfometria bazată pe suprafață [192-194]. Deoarece cortexul cerebral are topologia unei foi bidimensionale și o geometrie foarte pliată, teoretic poate fi bine reprezentat de analiza pe suprafață, care facilitează analiza relațiilor dintre regiunile corticale și oferă o vizualizare superioară a morfometriei bazată pe voxelii [183, 195]. Recent s-a demonstrat că examinarea cortexului cerebral folosind analiza pe suprafață este superioară morfometriei bazate pe voxelii atunci când se evaluează morfologia creierului [183].

Pacienții cu crize generalizate mioclonice sunt de așteptat să prezinte rezultate neuroimagistice normale atunci când sunt investigați prin IRM convențională. Totodată, mai multe studii raportează modificări patologice subtile ale morfologiei creierului la pacienți cu crize generalizate mioclonice [171]. Există constatări contradictorii cu privire la regiunile cerebrale implicate în epileptogeneza crizelor generalizate mioclonice. Aceste constatări contradictorii majoritar țin de parametrii morfometrici obținuți prin procesarea secvențelor imagistice precum grosimea corticală și volumul cortical/subcortical în anumite regiuni cerebrale [172]. Studiile de neuroimagistică la pacienții cu EMJ, de obicei, nu dezvăluie etiologia epilepsiei, dar pot prezenta anomalii nespecifice sau modificări subtile ale volumelor corticale [169, 173]. Un studiu cantitativ IRM bazat pe voxelii a arătat o creștere a substanței cenușii corticale în lobii frontali mediali la 40% dintre pacienții cu EMJ [174]. Studiile spectroscopice prin IRM au demonstrat, de asemenea, disfuncția metabolică a lobului frontal la pacienții cu EMJ [175, 176]. Alterarea volumului cortexului frontal a fost deja demonstrată în studiul morfometriei bazat pe voxelii [202], iar studiile care utilizează metode de neuroimagistică funcțională, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și spectroscopia prin rezonanță magnetică (MRS), au dezvăluit, de asemenea, anomalii ale cortexului frontal [203, 204]. Folosind analiza pe suprafață, acest studiu a arătat, de asemenea, subțierea corticală a cortexului frontal, în special a cortexului orbitofrontal, la pacienții cu EMJ. Cortexul orbitofrontal este bine cunoscut a fi legat de circuitul cortico-talamic, care reglează răspunsurile cortico-talamice de creștere și recrutare [153, 205]. În plus, s-a găsit subțierea corticală în alte regiuni ale cortexului în afară de cortexul frontal, inclusiv cortexul occipital post-

central, lingual și lateral, iar aceste constatări au fost în concordanță cu studiile anterioare [179, 196, 200, 206, 207]. S-a confirmat că modificările morfologice corticale pe scară largă apar dincolo de cortexul frontal la pacienții cu EMJ [179, 206, 208].

Cu toate acestea, nu toate studiile au reușit să dubleze disfuncția frontală la pacienții cu EMJ, demonstrând diversitatea patofiziologică a acestei afecțiuni [177]. Un alt studiu ce a investigat morfologia suprafeței cortexului cerebral la un lot de pacienți cu EMJ a raportat anomalii într-un număr de regiuni dispersate în tot cortexul cerebral [179]. Aceste modificări morfologice au absentat în cortexul frontal și au fost legate predominant de modificările suprafeței corticale. Astfel de modificări ale suprafeței corticale, care reflectă probabil procese patologice relevante pentru EMJ, nu au avut legătură cu modificările de volum ale substanței cenușii a cortexului frontal descrise anterior [174]. Comparativ cu lotul de control, pacienții cu EMJ au prezentat reducere bilaterală semnificativă a volumului talamic. În plus, nu au fost observate diferențe semnificative în volumul total al cortexului cerebral, suprafața sau grosimea medie [179]. Grosimea corticală crescută a fost detectată bilateral la pacienții cu EMJ în comparație cu lotul de control în regiunile localizate din cortexul orbitofrontal și partea medială a girusului frontal superior. De asemenea, a fost detectată o grosime corticală crescută în regiunile din precuneusul drept și reducerea bilaterală semnificativă a volumului talamic [180]. În fiecare emisferă, s-a constatat că volumul talamic corelează negativ cu grosimea cortexului orbitofrontal. De asemenea, a fost observată o corelație negativă între grosimea corticală orbitofrontală și vârsta la debutul crizelor. Durata epilepsiei a corelat negativ cu grosimea cortexului insular. Creșterea localizată a grosimii corticale a fost evidentă la pacienți în raport cu lotul de control în cortexul frontal ventromedial bilateral, precum și într-un număr de regiuni din cortexul temporal și parietal. Aceste descoperiri evidențiază amprente neuroanatomice semnificative care pot reprezenta fenotipuri „intermediare” legate de cauzele care stau la baza acestui sindrom de epilepsie. Mecanismele fiziopatologice din EMJ au fost în mod tradițional legate de rețele corticotalamice anormale. Studiile de neuroimagică pe pacienți au raportat modificări neuroanatomice și funcționale frontotalamice bilaterale care indică o structură frontotalamică aberantă [178]. Studiile efectuate de cercetătorul științific Sergiu Groppa cu echipa arată că răspunsul fotoparoxistic este asociat cu modificări microstructurale subcorticale și implică anumite regiuni cerebrale, așa ca cortexul precentral, parietal și occipital. De asemenea, a demonstrat că coexistența răspunsului fotoparoxistic și EIG este asociată cu alterări ale substanței albe în talamus și precuneus [181, 182]. Examinarea suprafeței corticale și a grosimii este superioară volumului substanței cenușii, atunci când se evaluează caracteristicile cortexului cerebral [183, 184]. Fiecare dintre aceste măsuri ale cortexului cerebral contribuie în mod independent la volumul substanței cenușii și se reflectă asupra mecanismelor neurobiologice și genetice distincte [183]. Studiile asupra modificărilor cortexului cerebral în alte afecțiuni legate

de creier au arătat că anomaliile volumului substanței cenușii pot fi legate de modificări fie ale grosimii, fie ale suprafeței, cu o suprapunere spațială minimă între modele anormale de grosime și suprafață [185]. În baza aceluiași eșantion de pacienți cu EMJ studiați în cadrul acestui studiu au fost raportate modificări larg răspândite ale suprafeței corticale care implică mai multe regiuni corticale în afara lobului frontal [179]. Aceste modificări ale cortexului cerebral bazate pe suprafață, care pot indica pliarea suprafeței modificate, au fost diferite de patterne-le de grosime corticală detectate în studiul de față. Modificările identificate în grosimea regiunilor corticale frontale orbitofrontale și meziale susțin anomaliile volumului substanței cenușii frontale descrise anterior [169, 174] și indică faptul că astfel de modificări ale volumului substanței cenușii sunt probabil explicate printr-o creștere a grosimii corticale. Cercetătorul Holmes a aplicat EEG-DÎ pentru a studia descărcările epileptiforme la 10 pacienți cu EMJ și a descoperit că toți pacienții au activitate epileptiformă care provine din cortexurile frontopolare orbitofrontale și mediale [153]. Patternele de grosime a cortexului frontal identificate în studiul de față pot reprezenta corelații neuroanatomice ale acestor observații electrofiziologice. Această ipoteză este susținută de corelația negativă semnificativă care s-a observat între grosimea corticală orbitofrontală și vârsta la debutul crizelor, ceea ce subliniază relevanța modificărilor structurale ale cortexului orbitofrontal pentru mecanismele care stau la baza EMJ. Corelația observată între grosimea corticală orbitofrontală și volumul talamic evidențiază, de asemenea, relevanța interacțiunilor frontotalamice anormale în EMJ. Se presupune că mutațiile identificate în gena EFHC1 interferează cu dezvoltarea corticală embrionară și contribuie la displazia corticală [186], sugerând că malformațiile dezvoltării corticale cauzate de anumiți factori genetici pot, cel puțin parțial, fi explicate prin mecanismele de bază în EMJ [187]. Regiunile focale identificate cu grosime corticală crescută pot reflecta, prin urmare, procesele legate de factorii genetici sau de dezvoltare timpurie. Totodată, s-a demonstrat că creșterea grosimii corticale în regiunile frontale ventromediale sunt asociate cu pierderea bilaterală a volumului talamic la pacienții cu EMJ [188]. Aceste descoperiri susțin opinia că acest sindrom epileptic este legat de structura corticotalamice anormală [189, 190].

Mai multe studii anterioare au sugerat că pacienții cu crize de absență ar putea fi un subtip separat de EMJ cu un rezultat diferit [198, 199]. Un alt studiu a demonstrat, de asemenea, că pacienții cu EMJ și crize de tip absență ar putea reprezenta un subtip EMJ diferit cu un rezultat mai rău [197]. Cu toate acestea, au existat doar câteva studii care abordează diferențele în morfologia creierului în funcție de subtipul EMJ [200, 201] și doar studii limitate care evaluează diferențele în morfologia creierului la pacienții cu EMJ în funcție de prezența crizelor de absență [201]. A fost emisă ipoteza că există diferențe semnificative în morfologia creierului între pacienții cu EMJ în funcție de prezența crizelor de absență, iar aceste constatări pot susține ipoteza că EMJ este un sindrom heterogen. S-a demonstrat o reducere semnificativă a grosimii corticale în mai

multe regiuni la pacienți cu sau fără asocierea crizelor de tip absență, comparativ cu lotul de control. La pacienții fără asocierea crizelor de tip absență, subțierea grosimii corticale a fost detectată în emisfera dreaptă, incluzând cortexul postcentral, lingual, orbitofrontal și occipital lateral, comparativ cu lotul de control. Pacienții cu asocierea crizelor de tip absență au avut o reducere mai răspândită a grosimii corticale, incluzând cortexul postcentral drept, lingual, orbitofrontal și occipital lateral, precum și cortexul temporal inferior drept, comparativ cu lotul de control. Cu toate acestea, grosimea corticală a emisferei stângi nu a fost diferită semnificativ între pacienții cu sau fără asocierea crizelor de tip absență și lotul de control. De asemenea, nu au existat diferențe între ceilalți parametri ai morfologiei corticale, inclusiv suprafața, volumul și curburile, la pacienții cu sau fără asocierea crizelor de tip absență, în comparație cu lotul de control. Iar volumul substanței albe cerebeloase la pacienții fără asocierea crizelor de tip absență a fost semnificativ mai mic decât cel la lotul de control. Pacienții cu sau fără crize de tip absență asociate, au avut un volum mult mai mic de substanță albă cerebeloasă decât lotul de control. Totodată, volumele hipocampului, amigdalei, caudatului, putamenului, pallidumului, talamusului stâng, talamusului drept, trunchiului cerebral, substanței cenușii cerebeloase, substanței cenușii cerebrale și substanței albe cerebrale nu au fost semnificativ diferite între cele trei loturi studiate de acești cercetători, dar a existat o corelație pozitivă semnificativă între vârsta de debut a crizelor și volumul substanței albe cerebeloase la pacienții cu EMJ ($r=0,5558$, $p=0,0089$). Cu toate acestea, nu a existat o corelație între măsurile grosimii corticale anormale, inclusiv cortexul postcentral drept, lingual, orbitofrontal, cortexul occipital lateral și cortexul temporal inferior drept sau variabilele clinice, inclusiv vârsta la momentul IRM, vârsta debutului crizei și durata epilepsiei. Acesta a fost primul studiu care a investigat diferențele de morfologie cerebrală la pacienții cu EMJ în funcție de prezența crizelor de absență, în special folosind morfometria bazată pe suprafață. Principala constatare a acestui studiu a fost că pacienții care au avut crize asociate de tip absență au prezentat o reducere a grosimii corticale mai răspândită în comparație cu lotul de control. Analizând volumul de substanță albă cerebeloasă s-a determinat că pacienții cu sau fără asocierea crizelor de tip absență au avut un volum de substanță albă cerebeloasă mult mai mic decât lotul de control.

Subțierea cortexului temporal la pacienții cu EMJ a fost deja raportată în studii anterioare [179, 206], iar cercetările cu localizarea sursei descărcărilor epileptiforme au relevat, de asemenea, implicarea cortexului temporal la pacienții cu EMJ [153]. Studiile pe animale și studiile pe oameni oferă dovezi că crizele de absență pot fi inițiate de o regiune focală a cortexului care implică secundar talamusul, iar cortexul temporal este una dintre regiunile implicate în rețelele corticotalamice [209, 210]. Această observație este în concordanță cu un articol care examinează implicarea structurilor limbice în crizele de absență. Acest studiu a arătat că circuitele limbice au

format o componentă integrală a rețelei de epilepsie în absență [211]. Mai mult, studiile de neuroimagică funcțională folosind tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) și PET au demonstrat implicarea cerebelului la pacienții cu EMJ [212, 213]. Multe dovezi au sugerat că creierul și cerebelul erau bine conectate și că cerebelul a exercitat un efect inhibitor asupra activității convulsive asupra cortexului prin eliberarea transmițătorului inhibitor de acid gamma aminobutiric din celulele Purkinje [214, 215]. Astfel, reducerea volumului cerebelos poate contribui la creșterea activității convulsive în cortexul cerebral prin aceste conexiuni. Acest lucru este în concordanță cu rapoartele anterioare conform cărora stimularea cerebeloasă a îmbunătățit sau a scurtat activitatea convulsiilor, iar cerebelectomia totală a crescut durata convulsiilor într-un studiu pe animale [216, 217]. Toate aceste studii au sugerat că reducerea volumului cerebelos poate contribui la formarea crizelor la pacienții cu EMJ. În plus, s-a analizat volumul cerebelos în funcție de prezența crizelor de absență și s-a constatat că pacienții cu crize de absență au avut un volum mult mai mic de substanță albă cerebeloasă decât subiecții sănătoși, precum și pacienții fără crize de absență. Janz și colegul său au demonstrat că pacienții cu EMJ și convulsii de absență ar putea reprezenta un subtip EMJ diferit cu un prognostic mai puțin favorabil [197], iar acest lucru a fost în concordanță cu un alt studiu care a arătat o rată mai mică de remisiune în rândul pacienților cu absență din copilărie decât epilepsia care evoluează spre EMJ [32]. A existat și o raportare a unei asocieri între volumul cerebelos redus și controlul mai slab al crizelor la pacienții cu epilepsie de lob temporal [218]. Prin urmare, putem presupune că reducerea volumului cerebelos a fost legată de crize suplimentare de absență, care ar putea contribui la un control mai puțin eficient al crizelor la pacienții cu EMJ.

1.6. Conceptele de conectivitate și rețele neurale în epilepsie și epilepsia cu crize mioclonice

Parametrii de conectivitate sunt folosiți din ce în ce mai mult pentru a investiga integritatea rețelelor cerebrale în epilepsie. Bazate pe nivelul activității neuronale sincrone sau corelațiile structurale dintre diferitele regiuni cerebrale, studiile au evidențiat patterne specifice patologice de creștere sau reducere a conectivității cerebrale [219]. Deși aceste studii au furnizat informații utile despre modul în care sunt conectate diferite regiuni cerebrale, ele nu sunt încă în stare să clarifice modul în care sunt organizate aceste sisteme complexe și ne spun puțin despre mecanismul de bază ce determină aceste schimbări în conectivitate. În studiul epilepsiei, analiza rețelelor se bucură de un interes enorm, deoarece oferă un spațiu pentru a caracteriza organizarea rețelelor cerebrale [220-225]. Analiza rețelelor reduce sistemele complexe, cum ar fi creierul, la o colecție de „noduri” și „laturi”. Nodurile reprezintă elemente funcționale sau structurale ale rețelei (locuri de înregistrare a biosemnalelor sau regiuni ale creierului). Laturile (sau conexiunile) sunt orice tip de

relație între regiunile cerebrale, reprezentând fie o conexiune structurală, fie una funcțională. Împreună, aceste două elemente permit caracterizarea organizării rețelelor cerebrale.

Conectivitatea creierului are trei categorii principale: conectivitatea structurală, funcțională și efectivă. *Conectivitatea structurală* descrie o rețea fizică (anatomică) de conexiuni, care poate corespunde fie căilor de fibre, fie sinapselor individuale (adică, o rețea de legături anatomice). Aceasta include atribute biofizice ale conexiunilor structurale care sunt exprimate în parametri precum puterea sau eficacitatea conexiunii [222]. Modelul fizic al acestor conexiuni poate fi considerat relativ static la scale de timp mai scurte (de la secunde la minute), dar poate fi dinamic la scale de timp mai lungi (ore-zile), de exemplu în timpul de învățare sau de dezvoltare [275]. *Conectivitatea funcțională* este definită ca modelul de activitate între grupuri neuronale îndepărtate spațial și denotă asocieri statistice între înregistrările fiziologice ale diferitor regiuni cerebrale [276, 277]. Este o suprapunere semnificativă între rețelele anatomice și sistemele funcționale corticale, dar activitatea funcțională poate fi desfășurată și în afara hotarelor rețelelor structurale [278]. Conectivitatea funcțională poate fi măsurată empiric ca corelație/covarianță sau coerență spectrală și este foarte dependentă de timp, adică se schimbă pe scări de timp care sunt semnificative în raport cu perturbațiile experimentale și cu progresia temporală a stărilor cognitive. În rețelele cerebrale de scară largă (precum rețeaua centrală executivă sau rețeaua modului implicit), conectivitatea funcțională se poate schimba în câteva sute de milisecunde. *Conectivitatea efectivă* este definită ca conectivitatea cauzală a unui sistem neuronal asupra altui sistem, care oferă date privind direcționalitatea fluxului informațional dintr-o regiune cerebrală spre altă regiune [277, 279].

Cel mai frecvent, conectivitatea structurală este dedusă din imagistica tensorului de difuzie (derivată din secvențele IRM de difuzie). Această tehnică de imagistică se bazează pe direcționalitatea difuziei moleculelor de apă în creier. Difuzia moleculelor de apă este facilitată de-a lungul axonilor din substanța albă și este restricționată în direcția perpendiculară pe tracturile axonale [265]. Analiza imagisticii tensorului de difuzie oferă oportunitatea de a construi în mod fiabil rețelele substanței albe a întregului creier [266]. Pentru a evalua integritatea tracturilor axonale, măsurile de difuzie precum anizotropia fracțională sunt adesea folosite ca marker pentru identificarea conexiunilor materiei albe dintre regiunile cerebrale. Alternativ, conectivitatea structurală poate fi dedusă din secvențe IRM anatomice. Un set de regiuni ale creierului, fie grosimea corticală, fie volumele de substanță cenușie corticală sau subcorticală, sunt cuantificate tridimensional. În secvențele IRM T1-ponderate aceste regiuni ale creierului sunt considerate conectate atunci când prezintă corelații morfologice între subiecți [267, 268]. Punctul slab al acestei abordări este că necesită analiza rețelelor la nivelul grupurilor mari. Recent, Tijms și alții au propus o metodă alternativă de a studia rețelele structurale bazate pe organizarea materiei

cenușii la subiecți individuali [269]. În ceea ce privește conectivitatea cerebrală la pacienți cu crize focale, s-a identificat atrofia substanței cenușii corticale și subcorticale în comun cu conectivitatea efectivă alterată în timpul perioadei de tranziție de la starea de repaus la spike-ul interictal [270].

Regiunile corticale și subcorticale ale substanței cenușii sunt conectate și interacționează prin intermediul căilor de fibre ale materiei albe, care formează rețeaua de comunicare a creierului [271]. Starea fizică a unei anumite căi va influența cât de eficient poate fi aceasta utilizată pentru a transmite semnale între regiunile creierului și, prin urmare, ar putea influența performanța comportamentelor care se bazează pe acea cale [272]. Prin urmare, diferențele individuale în structura substanței albe sunt așteptate să coreleze cu variațiile în performanța comportamentală [273, 274]. În plus, modificările structurii substanței albe în timp ar putea însoți afectări comportamentale sau de performanță datorate bolii, recuperării sau abilității de învățare.

Conectivitatea funcțională poate fi studiată într-o paradigmă legată de sarcină sau într-o așa-numită stare de repaus. Într-o analiză detaliată, Varela și colegii au afirmat că măsura în care diferitele zone ale creierului sunt conectate funcțional depinde de nivelul activității temporale sincrone, indiferent de amplitudinea semnalului [243], numită și „sincronizare”. În timpul unei stări de repaus, subiectul este într-o stare inactivă, de veghe și activitatea asociată sarcinii este absentă. Această condiție permite detectarea activității intrinseci a creierului [243-245]. În studiul epilepsiei, tehnicile neurofiziologice, cum ar fi video-EEG și magnetoencefalografia, sunt utilizate pe scară largă pentru a localiza activitatea epileptiformă și pentru a oferi informații despre modul în care regiunile cerebrale sunt conectate funcțional. În ultimele decenii au fost descrise diferite metode pentru a determina conectivitatea funcțională între regiunile cerebrale [246-248]. Inițial, studiile de conectivitate s-au concentrat pe corelațiile liniare dintre două semnale în funcție de frecvența în timpul propagării crizei [249, 250]. Mai târziu au fost introduse corelații complexe, neliniare, pentru a investiga cuplarea funcțională între diferite regiuni cerebrale [251, 252]. Exemple de măsuri de corelație neliniară utilizate în prezent în studiile de epilepsie includ coeficientul de corelație neliniară [253]; probabilitatea de sincronizare, care detectează atât interdependențe liniare, cât și neliniare între două semnale (de timp) [254]; indicele de decalaj de fază, care depășește conducția de volum ca efect de confuzie [255]; cauzalitatea Granger, o metodă care denotă cauzalitatea dintre semnalele ce interacționează [256] și coerența parțială direcționată, o măsură eficientă a conectivității care este capabilă să distingă atât fluxurile de informație de cauzalitate directă, cât și cea indirectă [257]. Toate aceste metode au avantajele lor unice și se ocupă de limitările specifice ale înregistrărilor neurofiziologice [225, 246]. Wendling și colegii săi au efectuat un studiu de modelare care a comparat diferite măsuri de conectivitate și au concluzionat că metoda ideală depinde în cele din urmă de modelul studiat [258]. În plus, conectivitatea funcțională în studiile neurofiziologice este, de obicei, analizată în benzi de

frecvență separate: delta (0–4 Hz), teta (4–8 Hz), alfa (8–13 Hz), beta (13–30 Hz) și gamma (>30 Hz), deoarece fiecare bandă de frecvență este asociată cu rețele și funcții distincte [259].

Folosind fluctuațiile spontane de frecvență joasă în semnalul dependent de nivelul de oxigenare în sânge, IRM funcțională (IRMf) permite investigații funcționale ale conectivității cu o rezoluție spațială relativ înaltă, dar mai mică, comparativ cu înregistrările neurofiziologice. Deoarece modificările semnalului dependent de nivelul de oxigenare în sânge se referă la activitatea neuronală subiacentă, IRMf oferă doar o măsură indirectă a conectivității funcționale. Diferite metode ce utilizează IRMf includ o abordare bazată pe regiune de interes și analiza componentelor independente. Abordarea bazată pe regiuni de interes este utilizată pentru a determina corelațiile temporale dintr-o regiune selectată (sau mai multe regiuni) cu toate celelalte regiuni cerebrale. Deși această metodă este relativ ușor de aplicat, necesită o definire „*a priori*”, condusă de investigator, a regiunilor de interes și are unele limitări statistice [260]. Spre deosebire de abordarea bazată pe regiunea de interes, analiza componentelor independente este o metodă bazată pe date, care descompune semnalul dependent de nivelul de oxigenare în sânge în regiunile cerebrale corelate temporal și independente spațial [261].

O întrebare esențială în studierea conectivității funcționale este în ce măsură rețelele funcționale sunt constrânse de conectivitatea structurală [244, 263]. Acolo unde conectivitatea funcțională este considerată ca un proces fiziologic continuu de „comunicare” între diferite regiuni cerebrale, rețelele structurale pot fi considerate ca fiind un fir de susținere. Această ipoteză este confirmată în mod repetat de studiile care relevă o corelație pozitivă între conectivitatea structurală și funcțională [264], deși relația exactă dintre conectivitatea structurală și funcțională este complexă.

În timp ce conectivitatea funcțională și structurală răspunde la întrebarea dacă și în ce măsură diferite regiuni cerebrale sunt conectate, analiza rețelelor oferă un spațiu pentru a caracteriza organizarea rețelelor funcționale și structurale. După cum a fost menționat, nodurile (adică, regiunile cerebrale) și laturile (adică, conexiunile structurale sau interacțiunile funcționale între regiunile cerebrale) formează elementele esențiale ale unei rețele (*Figura 2*). Aceste elemente sunt indispensabile pentru caracterizarea ulterioară a organizării rețelelor (sau topologiei). Caracteristicile de bază ale rețelei adesea folosite pentru a descrie organizarea rețelelor cerebrale sunt „coeficientul de clusterizare” și „lungimea medie a căii”. *Coeficientul de clusterizare* este o măsură a segregării rețelelor, adică reflectă gradul de izolare a nodurilor individuale față de alte noduri din rețea. Coeficientul de clusterizare definește probabilitatea de conectare a nodurilor vecine cele mai apropiate și, prin urmare, este văzut ca o măsură a conectivității locale în cadrul unei rețele. O caracteristică a rețelei pentru a evalua conectivitatea globală este lungimea medie a căii. *Lungimea medie a căii* se referă la numărul de laturi care trebuie parcurse pentru a trece de la

un nod la alt nod și este o măsură a integrării rețelelor. Lungimea medie a căii se bazează pe toate perechile posibile de noduri dintr-o rețea și este invers asociată cu integrarea rețelei (lungimea medie mai mică a căii înseamnă o integrare mai bună). Împreună, coeficientul de clusterizare și lungimea medie a căii sunt frecvent utilizate pentru a distinge trei configurații de rețele cerebrale de bază în epilepsie: obișnuită, „de lume mică” și aleatorie [280]. O rețea obișnuită (sau ordonată) are multe conexiuni locale (coeficient de clusterizare mare), dar un număr limitat de conexiuni la distanță (și, prin urmare, o lungime medie a căii mare). Opusul este adevărat pentru o rețea aleatorie, care are conexiuni locale limitate și multe conexiuni la distanță. O rețea „de lume mică” combină avantajele unei rețele obișnuite (conectivitate locală bună) cu avantajele unei rețele aleatorii (conectivitate globală bună) și este considerată a fi cea mai eficientă topologie (organizare) de rețea. La pacienți cu epilepsie rețelele cerebrale sunt caracterizate printr-o segregare mai înaltă și o integrare mai redusă a rețelelor [242].

Alte măsuri ale rețelelor cerebrale sunt utilizate pentru a descrie eficiența funcționalității acestora. *Eficiența locală* cuantifică integrarea locală a rețelei și reflectă eficiența comunicării neuronale în cadrul rețelei. O rețea complet conectată are o eficiență locală maximă, deoarece toate distanțele sunt egale cu 1, în timp ce rețeaua deconectată are un nivel local minimal de eficiență, deoarece toate distanțele sunt infinite. *Eficiența globală* reprezintă media eficiențelor locale ale întregii rețele, fiind parametrul de integrare a rețelei, caracterizând eficiența comunicării neuronale în cadrul rețelei globale. Spre deosebire de lungimea caracteristică a căii, eficiența globală poate fi calculată în mod robust în baza rețelelor deconectate, deoarece căile dintre nodurile deconectate sunt definite să aibă lungime infinită și, în consecință, eficiența fiind egală cu zero.

În afară de coeficientul de clusterizare, lungimea medie a căii, eficiența locală și globală, pot fi deduse diverse alte caracteristici care s-au dovedit a fi utile în caracterizarea complexă a organizării rețelelor [223]. Dintre acestea, două caracteristici ale rețelelor merită a fi menționate, deoarece sunt din ce în ce mai studiate în legătură cu epilepsia: „hub-uri” și „module”. *Hub-urile* sunt noduri cu multe conexiuni și cu o poziție centrală în cadrul unei rețele. Exemple de măsuri de rețea pentru cuantificarea nodurilor hub sunt gradul, puterea, centralitatea intermediarului și centralitatea vectorului propriu. Nodurile hub sunt esențiale pentru o comunicare eficientă datorită conectivității sale extinse și, prin urmare, sunt asociate cu o rețea sincronizată sporită. Studiile au identificat în mod repetat o asociere spațială între centrele patologice, sau grupurile de sincronizare crescută, și zona epileptogenă [281-284]. Nodurile hub au capacitatea de a conecta diferite module într-o rețea (hub-uri conector). *Modulele* sunt subrețele care pot fi definite ca un grup de noduri mai conectate între ele decât cu alte părți ale rețelei [225]. Prin analiza proprietăților modulelor este obținută modularitatea rețelelor cerebrale. *Modularitatea* reprezintă puterea divizibilității unei rețele în module (sau comunități) mai mici, în care nodurile sunt dens conectate între ele. Deoarece

modularitatea este măsura segregării rețelelor, o modularitate mai mare indică că modulele sunt mai izolate față de alte module într-o anumită rețea. Prin urmare, odată cu creșterea modularității, conexiunile de distanțe lungi între module se reduc și interconexiunile locale din interiorul modulului cresc.

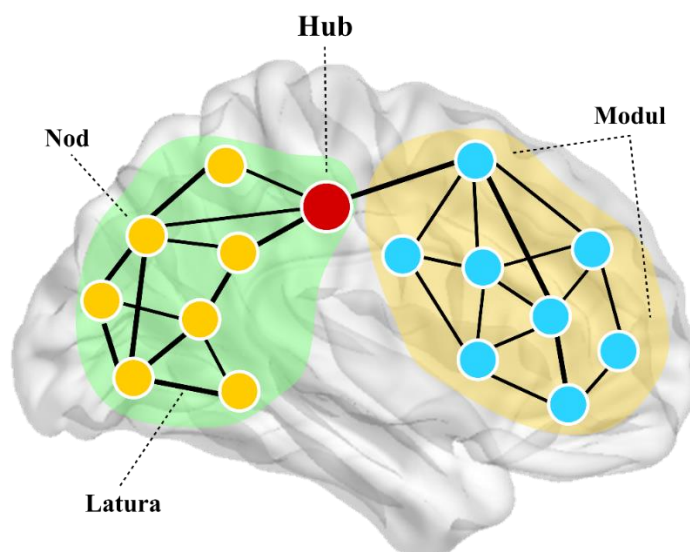


Figura 2. **Reprezentarea grafică a rețelelor neuronale cerebrale.** Rețeaua neurală este reprezentată prin *noduri* (regiuni cerebrale) și *laturi* (conexiuni între regiuni). Nodul care ocupă o poziție centrală în rețea este definit ca *hub*. Colecția de noduri cu caracteristici similare poartă denumirea de *modul*

În contextul cercetării nemijlocite a mecanismelor de conectivitate implicate în epileptogeneză au fost propuse două măsuri – flexibilitatea și controlabilitatea. *Flexibilitatea* este definită ca frecvența cu care o regiune de interes definită funcțional (adică un nod) își schimbă comunitatea (adică modulul) atribuită în timp și este normalizată prin numărul total de schimbări care au fost posibile [285]. Pentru fiecare modul (comunitate) de rețea este important de a calcula flexibilitatea medie asupra tuturor nodurilor comunității respective [286]. *Controlabilitatea* denotă capacitatea unui nod de a influența alte noduri și este calculată ca energia medie de intrare necesară pentru a atinge toate stările posibile ale rețelei (adică, întreaga valoare a energiei măsurate în toate nodurile) [287]. În ultimul deceniu, analiza rețelelor devine o modalitate de interes major în cercetarea epilepsiei odată cu apariția noilor tehnologii de imagistică și înregistrare de rezoluție înaltă care permit explorarea mai profundă a organizării rețelelor cerebrale în epilepsie [289, 290]. Un număr tot mai mare de studii a demonstrat că EMJ este privită ca o perturbare a rețelelor structurale și funcționale și poate contribui semnificativ la înțelegerea patogenezei EMJ. Cu toate acestea, majoritatea studiilor anterioare au împărțit problema înrolării unor grupuri eterogene de pacienți, amestecând astfel pacienții cu epilepsie nou diagnosticată și epilepsie cronică. Există multe diferențe ale rețelelor cerebrale între epilepsia nou diagnosticată și epilepsia cronică,

deoarece durata epilepsiei sau medicamentele antiepileptice pot afecta conectivitatea. Astfel, este important de a studia grupurile omogene de pacienți pentru o estimare cât mai veridică a conectivității rețelelor cerebrale.

Aplicarea analizei rețelelor în epilepsie a furnizat informații valoroase despre debutul, propagarea și încetarea crizelor [220, 226, 227], despre starea interictală a rețelelor funcționale în epilepsie [228-231] și despre modificările rețelelor structurale [232, 233]. În plus, analiza rețelelor a fost aplicată pentru a îmbunătăți înțelegerea noastră a comorbidităților cronice în epilepsie, cum ar fi deficiențele comportamentale și declinul cognitiv [234, 235].

Epilepsia mioclonică juvenilă 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 de persoane. 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 EIG. Crizele generalizate mioclonice sunt mai frecvente la trezire, prin urmare, se întâmplă mai frecvent 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. 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. 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 polispike. 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. 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. 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. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Materiale și designul cercetării

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării s-a efectuat un studiu descriptiv în cadrul Catedrei de neurologie nr.2, șef Catedră Stanislav Groppa, academician al Academiei de Științe a Moldovei (AȘM), doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, om emerit, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la baza Institutului de Medicină Urgentă (IMU).

Acest studiu a inclus 2 loturi de pacienți cu crize epileptice: primul lot (lotul de cercetare, L1) – pacienții cu crize generalizate mioclonice, care a cuprins 40 de pacienți, și al doilea lot (lotul de control L2) – pacienții cu crize focale clonice, constituit, de asemenea, din 40 de pacienți. Raportul dintre loturile de cercetare a constituit 1:1.

Pentru acest tip de studiu a fost selectat un eșantion (**n**) de pacienți calculat conform formulei:

$$n = P(1 - P) (Z\alpha/d)^2$$

unde:

d – distanța sau toleranța – cât de aproape de proporția care ne interesează dorim să fie valoarea estimată, $d = 0,05$;

(1 - α) – nivelul de încredere – că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru intervalul de încredere de 95,0% de veridicitate rezultatelor obținute $Z\alpha = 1,96$;

P – cea mai bună estimare despre valoarea cercetată. Conform datelor bibliografice [291], cota epilepsiei cu crize mioclonice a constituit 2,2% din toate epilepsiile ($P=0,022$).

Introducând datele în formulă am obținut:

$n = 0,022 \times 0,978 (1,96/0,05)^2 = 0,0215 \times (39,2)^2 = 0,0215 \times 1536,64 = 34$ de pacienți, și, luând în considerare rata de 10% de non-răspuns, eșantionul reprezentativ va constitui minim 38 de pacienți.

Diagnosticul de epilepsie pentru ambele loturi a fost stabilit conform definiției aprobate de Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei (ILAE) în ultimul raport oficial din anul 2014 [1]. Astfel, epilepsia este o boală a creierului care întrunește una din următoarele condiții:

- cel puțin două crize epileptice neprovocate (sau reflexe) ce survin aparte într-un interval de timp > 24 de ore;
- criză epileptică neprovocată (sau reflexă) și o probabilitate de crize ulterioare similară riscului general de recurență (cel puțin 60%) după două crize neprovocate care survin în următorii 10 ani;
- diagnosticul unui sindrom epileptic.

Tipul crizei epileptice a fost stabilit utilizând ultima clasificare a crizelor epileptice din anul 2017, conform ILAE [293]: crize generalizate mioclonice și crize focale clonice.

Pe parcursul desfășurării studiului (2016-2021), din 3280 de pacienți cu epilepsie adresați la CNE din cadrul IMU, Chișinău, Republica Moldova, 207 pacienți au fost identificați cu crize generalizate mioclonice. Dintre aceștia, 40 de pacienți au îndeplinit criteriile de includere în cercetare. Totodată, în aceeași perioadă de timp au fost selectați prin aceeași metodă 40 de pacienți cu crize focale clonice, care au îndeplinit criteriile de includere și au servit în calitate de lot de control.

Pacienții adresați la CNE, suspecți atât la crize generalizate mioclonice cât și la crize focale clonice, erau informați despre desfășurarea acestui studiu. Ulterior, după semnarea acordului informat pentru participare în cercetare, pacienții au parcurs următoarele etape ale studiului începând cu examinarea clinică (examenul neurologic, chestionarea, înregistrările video) și prin metoda video-EEG (21 de electrozi) în cadrul Laboratorului de neurobiologie și genetică medicală (LNGM) din cadrul Catedrei de neurologie nr. 2. În caz dacă prin video-EEG s-au confirmat descărcări epileptiforme cu debut generalizat la pacienții cu crize mioclonice și descărcări epileptiforme cu debut focal la pacienții cu crize focale clonice, atunci pacienții continuau examinarea în cadrul cercetării prin EEG-DÎ în LNGM și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) protocol Epilepsie în cadrul Centrului de Diagnostic German, cu care IMU a avut un contract de colaborare anume pentru acest protocol de examinare.

Cercetarea a fost divizată conform etapelor de lucru, bine definite, astfel asigurând organizarea corectă și continuitatea logică a desfășurării activităților individuale. Astfel, studiul dat a fost organizat în patru etape:

Etapa 1. Studiarea literaturii, specificarea scopului și trasarea obiectivelor cercetării. Elaborarea chestionarului pentru cercetare. Determinarea eșantionului reprezentativ. Selectarea pacienților pentru studiu;

Etapa 2. Examinarea subiecților cu aplicarea metodelor de cercetare;

Etapa 3. Colectarea, stocarea și procesarea statistică a datelor;

Etapa 4. Analiza rezultatelor obținute și formularea concluziilor.

Pentru selectarea riguroasă a pacienților incluși în studiu au fost elaborate și aplicate criterii specifice de includere și excludere.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Acordul informat în formă scrisă
- Pacienți cu crize generalizate mioclonice și focale clonice
- Vârsta > 18 ani

Criteria de excludere din studiu au fost:

- Lipsa acordului informat în formă scrisă
- Vârsta < 18 ani
- Patologia somatică în faza decompensată
- Abuzul de alcool și substanțe psihoactive

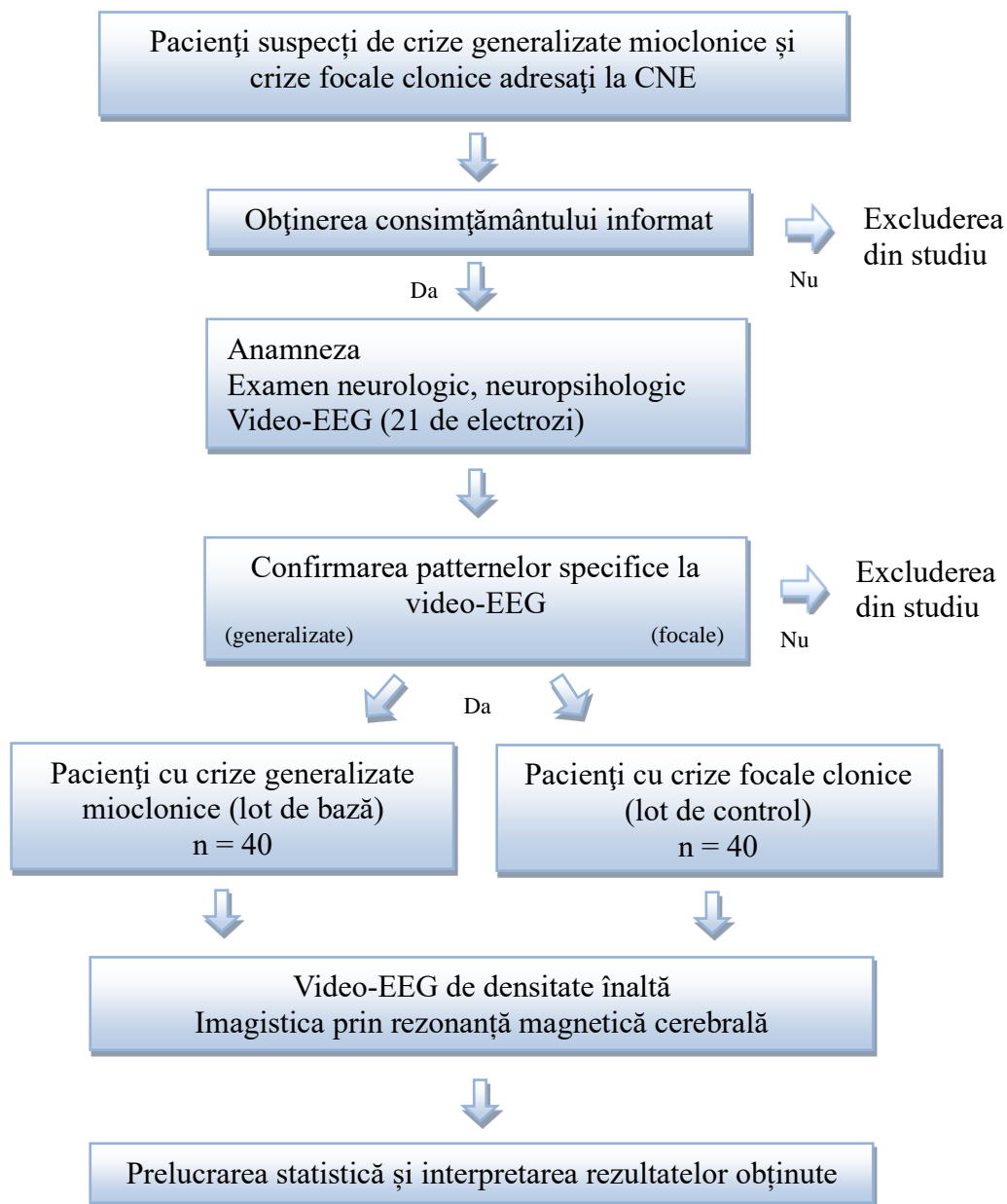


Figura 3. Designul studiului

2.2. Metodele de investigație aplicate în studiu

Chestionarea. Pentru fiecare participant s-a completat câte o fișă de examinare, care a permis culegerea datelor. În cadrul studiului, această metodă a fost strict planificată, care urmărea scopul cercetării și obiectivele stabilite. Informațiile din fișă au cuprins date personale: nume, prenume, data nașterii, sexul, mediul de trai (urban/rural), starea familială, studiile, timpul apariției crizelor, vârsta la momentul primului eveniment paroxistic, vârsta la momentul primei adresări la medic, frecvența crizelor, vârsta la ultima criză, asocierea altor tipuri de crize, localizarea crizelor, scăparea bruscă a obiectelor din mâini. Fișele au fost completate pentru fiecare pacient inclus în studiu la momentul examinării.

Examenul neurologic a cuprins evaluarea conștienței, dereglărilor de vorbire, nervul olfactiv (I), nervul optic (II), nervul oculomotor (III), nervul trohlear (IV), nervul abducens (VI), nervul trigemen (V), nervul facial (VII), nervul acusticovestibular (VIII), nervul glosofaringian (IX), nervul vag (X), nervul accesoriu (XI), nervul hipoglos (XII), sensibilitatea și motilitatea. Semnele meningiene și de elongare.

Evaluarea neuropsihologică a cuprins:

1) **Testul de evaluare cognitivă MoCA (Montreal Cognitive Assessment)** a fost utilizat pentru aprecierea performanței cognitive globale [294]. Testul s-a dovedit a fi sensibil și informativ pentru identificarea tulburărilor cognitive în epilepsie, care permite evaluarea diferitor domenii cognitive precum atenția și capacitatea de concentrare, funcția executivă, memoria, limbajul, gândirea abstractă, abilitățile vizual-constructive, raționamentul matematic și orientarea temporo-spațială. Scorul total posibil este de 30 de puncte, un scor mai mare sau egal cu 26 este considerat normal. Un scor mai mic de 26 sugerează prezența tulburărilor cognitive [113].

2) **Scala Hamilton de evaluare a anxietății (HAM-A)** a furnizat o evaluare globală a anxietății și a identificat atât simptomele psihice cât și cele somatice [295]. Au fost identificate simptomele de anxietate și a fost apreciată severitatea acestora. Scala conține 14 itemi care evaluează dispoziția anxioasă, frica, insomnia, simptomele cognitive, depresia, comportamentul și simptomele gastrointestinale, cardiovasculare, genitourinare, vegetative și tensiunea musculară [113]. Scorul obținut variază de la 0 la 56. Un scor peste 14 indică o anxietate cu semnificație clinică, subiecții sănătoși generând scoruri în jurul valorii 5. Există un consens că scorul de 14 - 17 semnifică o anxietate ușoară, 18 - 24 – anxietate moderată și 25 - 30 – anxietate severă.

3) **Inventarul de depresie Beck (BDI-II)** este constituit din 21 de itemi și este predestinat să aprecieze severitatea simptomatologiei depresive [296]. Itemii sunt constituiți sub formă de afirmații, fiecare item fiind evaluat în patru grade de severitate, de la 0 (absent) la 3 (foarte sever). Fiecărui grad îi corespunde o întrebare, iar subiectul este invitat să aleagă cea întrebare a cărei răspuns i se potrivește cel mai bine [113] și este în acord cu ceea ce simte pe perioada ultimei luni.

Scorul total al scalei se poate extinde de la 0 la 63 de puncte. Scorul 0-9 = absența depresiei, 10-18 = depresie ușoară, 19-29 = depresie moderată și ≥ 30 = depresie severă.

Video-EEG (21 de electrozi) a fost efectuată utilizând echipamentul pentru înregistrare de lungă durată Coherence system (Deltamed SA, Natus Medical Incorporated, Franța), într-o încăpere cu condiții speciale, semiîntunecată cu izolare fonică, durata de înregistrare a constituit zece ore, inclusiv perioada nocturnă. Subiecții incluși în studiu au fost preventiv informați despre necesitatea și modul în care se desfășoară procedura, astfel au fost pregătiți și din punct de vedere psihologic pentru a înlătura factorii emoționali. Înainte de a iniția procedura de înregistrare, pacienții au fost instruiți să se relaxeze cu ochii închiși și să nu vorbească decât dacă li se cere. Pacienții au fost preveniți să nu consume cu 12 ore înainte de înregistrare ceai negru, cafea, cacao, ciocolată, alcool, iar dacă urmează un tratament cu antihistaminice, hormoni, somnifere, sedative, tranchilizante, acestea au fost sistate cu 72 de ore înaintea înregistrării. La începutul înregistrării pacienții au fost supuși investigației video-EEG (partea standard) de 20 de minute, care a inclus probele de stimulare, după care a urmat monitorizarea video-EEG de 10 ore, pe parcursul căreia pacienții au fost supravegheați continuu.

Probele de stimulare utilizate în timpul înregistrării video-EEG în partea standard au fost: proba prin fotostimulare, stimularea auditivă (prin lovituri scurte din palme), proba prin hiperventilație și pentru a aprecia reactivitatea alfa a fost efectuată reacția de activare (pacienții au fost rugați să deschidă și să închidă ochii în timpul înregistrării). La 3 minute după inițierea înregistrării video-EEG partea standard, a fost efectuată reacția de activare, după aceasta imediat a fost inițiată proba de fotostimulare cu o durată de 3 minute, care a constat în expunerea pacientului la lumina unei lămpi cu frecvența în creștere: 1 Hz, 3 Hz, 5 Hz, 7 Hz, 10 Hz, 15 Hz, 20 Hz, 25 Hz, 30 Hz, 35 Hz și 45 Hz. După finalizarea probei de fotostimulare a fost înregistrat un repaus de 3 minute, după care s-a inițiat proba prin hiperventilație în care pacienții au fost rugați să efectueze respirații mai frecvente și mai adânci timp de 3 minute, și după această probă să respire normal, să se relaxeze și să mențină ochii închiși, astfel s-a finalizat partea standard a înregistrării video-EEG și s-a început înregistrarea prelungită în timpul somnului.

Au fost utilizate căciulițe cu electrozi preasamblați confecționate din material textil extensibil, cu cabluri externe (modelul CUEE, producător SEI EMG Italia), electrozii fiind plasați conform standardelor internaționale – montajul internațional 10-20 [297], cu impedența de contact a electrozilor până la 10 k Ω și rata de eșantionare digitală de 256 Hz, filtrul de frecvență înaltă a fost de 70 Hz, iar filtrul de frecvență joasă a fost de 0,3 Hz. Simultan s-a înregistrat electromiografia mușchiului brahioradial, pe partea corpului care era preponderent implicată în criza mioclonică. Dacă crizele erau bilaterale, cu aceeași intensitate s-a optat pentru mușchiul brahioradial drept. De asemenea, s-a înregistrat oculografia și electrocardiografia. Examinarea și

descrierea crizelor epileptice s-a efectuat în concordanță cu definiția și diagnosticul epilepsiei cu crize mioclonice [298] cât și cu clasificarea crizelor epileptice [299].

EEG-DÎ a fost efectuată dimineața (08:00 - 10:00) în repaus și în stare de veghe timp de două ore într-o cameră semiîntunecată și liniștită, cu izolare fonică. Electrozii EEG-DÎ au fost plasați conform sistemului internațional 10/5 și incluși într-o plasă specială cu distanța între electrozi de 20-25 mm. (HydroCel Geodesic Sensor Net 130, 256 de electrozi, MagstimEGI) și cu referire la repere anatomice [300]. Această metodă este considerată o modalitate precisă de estimare a sursei electrice [301]. Rata de eșantionare a înregistrărilor a fost setată la 1000 Hz cu filtre de frecvență joasă (0,3 Hz) și înaltă (70 Hz). Datele EEG-DÎ înregistrate au fost stocate folosind pachetul software Net Station 5. Impedanța electrozilor a fost menținută sub 50 k Ω .

Descărcările epileptiforme de tip spike-undă lentă sau polispikes-undă lentă înregistrate fără manifestări clinice observabile au fost considerate descărcări interictale, iar descărcările epileptiforme asociate cu secuse mioclonice au fost considerate descărcări ictale. Pentru a evita contaminarea cu artefacte a datelor la etapa ulterioară de procesare a EEG-DÎ, au fost selectate manual segmentele de traseu care conțineau descărcările epileptiforme, astfel încât să nu conțină artefacte cu 15 secunde înainte și 15 secunde după descărcarea epileptiformă. Inițial, au fost selectate descărcări interictale. Pentru aceasta, datele EEG-DÎ au fost atribuite la referința medie comună a tuturor canalelor EEG și au fost selectate intervale de 20 de secunde pentru fiecare pacient separat – cu 15 secunde înainte de descărcarea interictală (perioada de timp „pre-descărcare spike-undă” sau „pre-DSU”) și 5 secunde incluzând DSU (perioada de timp „DSU”), după cum este prezentat în *Figura 4*. Ulterior, perioada de timp pre-DSU a fost împărțită în trei perioade de timp: intervalul de timp de la 15 la 10 secunde a fost definit ca „traseul de fond”, intervalul de timp de la 10 la 5 secunde – ca perioadă de timp „pre-DSU-1” și intervalul de 5 secunde nemijlocit înainte de DSU a fost definit ca perioadă de timp „pre-DSU-2”. O abordare similară a fost utilizată și pentru descărcările ictale. Divizarea perioadei de 5 secunde s-a bazat pe cercetările anterioare, în care a fost detectată o dinamică semnificativă a conectivității în perioada de timp de 5 secunde înainte de generarea spike-urilor interictale focale [302]. Perioadele au fost supuse analizei componentelor independente (FastICA) pentru a elimina componentele care conțin artefactul de dezintegrare exponențială, artefactele musculare reziduale, clipirea ochilor, mișcările ochilor, zgomotul de fundal și alte artefacte musculare.

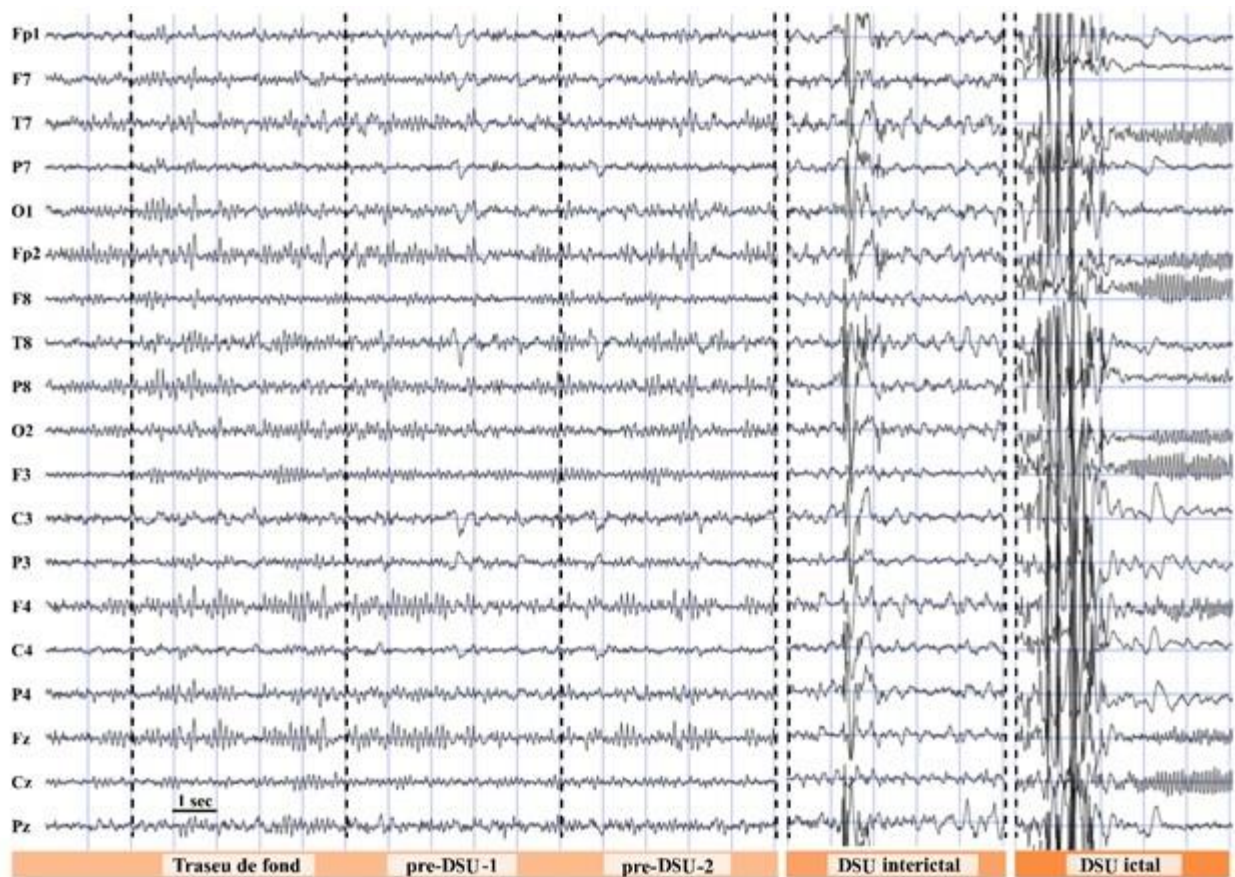


Figura 4. Perioadele de timp analizate. Traseele EEG-DÎ au fost împărțite în perioade de 5 secunde care nu se suprapun – două perioade înainte de descărcare spike-undă (DSU) interictală sau ictală (perioadele pre-DSU 1 și pre-DSU 2) și o perioadă interictală sau ictală

Imagistica prin rezonanță magnetică a fost efectuată cu ajutorul scannerului 3T Siemens Magnetom Skyra, folosind o bobină de cap cu 32 de canale, conform unui protocol de epilepsie predefinit [303], cu următoarele secvențe imagistice: imagini T1 ponderate cu timp de repetare (TR) = 2000 msec, timpul de ecou (TE) = 9 msec, timpul de inversie (TI) = 900 msec, grosimea secțiunii = 4 mm și unghiul de înclinare de 9°, câmp vizual = 256 x 256 mm², matrice de achiziție = 256 x 256. Imaginile T2 ponderate au fost efectuate cu un TR = 3800 msec, TE = 117 msec, grosimea secțiunii = 4 mm, unghiul de înclinare = 149°, câmp vizual = 100 x 100 mm², matrice de achiziție = 384 x 384, iar imaginile 3D FLAIR cu TR = 5.000 msec, TE = 388 msec, TI = 1.800 msec, grosimea secțiunii = 0,9 mm, unghiul de înclinare = 120°, câmp vizual = 100 x 100 mm², matricea de achiziție = 256 x 256. S-a acordat o atenție deosebită centrării subiectului în bobina capului și reținerii mișcărilor capului cu pernute și bandă medicală adezivă. Niciunul dintre pacienți nu au raportat crize în timpul procedurii de scanare.

Analiza rețelelor neurale cerebrale în perioada ce precede generarea descărcărilor epileptiforme poate oferi indici valoroși de tranziție ulterioară spre o stare ictală. Tranziția la o

stare de criză este caracterizată printr-o reconfigurare dinamică a rețelelor cerebrale între loturi de regiuni sau comunități de rețea (module). Au fost analizate două caracteristici de rețea pentru a descrie această reconfigurare a rețelelor cerebrale, și anume flexibilitatea [304] și controlabilitatea [305]. *Flexibilitatea* este definită ca frecvența cu care o regiune de interes definită funcțional (nod) își schimbă comunitatea (modulul) în timp și este normalizată prin numărul total de modificări care au fost posibile [285]. Pentru fiecare comunitate de rețea a fost calculată flexibilitatea medie asupra tuturor nodurilor comunității respective. *Controlabilitatea* denotă capacitatea unui nod de a influența alte noduri și este calculată ca energia medie de intrare necesară pentru a atinge toate stările posibile ale sistemului (adică, întreaga mărime a energiei măsurată în toate nodurile) [306]. Pentru a evalua arhitectura topologică dintre comunitățile de rețea am calculat *coeficientul de clusterizare*, numărul de conexiuni (sau laturi) dintre nodurile vecine care reflectă organizarea locală a comunităților de rețea [280]. Aici, coeficientul de clusterizare a fost calculat prin algoritmul bazat pe intensitatea și coerența rețelelor cerebrale [307]. În cazul în care un nod avea o singură latură sau nicio latură, coeficientul de clusterizare a fost setat la 0.

2.3. Metode de prelucrare a datelor electroencefalografice (MATLAB, FieldTrip) și imagistice (FreeSurfer)

Prelucrarea datelor EEG-DÎ

Procesarea datelor EEG-DÎ și o parte a analizei filtrului spațial au fost efectuate în MATLAB 2015a și în softul FieldTrip [308]. Pentru a reconstrui activitatea creierului la nivel de sursă, a fost aplicată o procedură stabilită prin estimarea matricei câmpului conductor, cu modele specificate pentru creier - metoda elementelor finite [309]. Pentru modelarea ulterioară, suprafețele compartimentelor precum pielea, craniul, lichidul cefalorahidian, substanța cenușie și substanța albă au fost extrase din imaginile T1 ale fiecărui subiect. Matricea câmpului conductor conține informații despre geometria și conductivitatea modelului metodei cu elemente finite. Formarea unui voxel din creier poate fi definită ca o sumă ponderată a ieșirii tuturor canalelor EEG. Componentele de frecvență și interacțiunile lor liniare sunt reprezentate ca o matrice de densitate interspectrală. Pentru a vizualiza puterea la un interval anumit de frecvență, a fost utilizată o transformare liniară bazată pe o problemă de optimizare constrânsă, care acționează ca un filtru spațial [310]. Filtrul spațial atribuie o anumită valoare de putere fiecărui voxel. Pentru o anumită sursă, ponderile formatorului de fascicul pentru o regiune de interes au fost determinate de matricea de covarianță a datelor și de matricea regiunii de interes. În acest studiu a fost utilizată o dimensiune de voxel de 5 mm, rezultând în 6676 de voxelii care acoperă întregul creier. Modelul de sursă creat a fost apoi interpolat pe regiunile creierului definite conform atlasului Harvard-Oxford în 111 regiuni de interes (96 de regiuni corticale și 15 regiuni subcorticale) definite în

spațiul MNI (Institutul de Neurologie din Montreal) conform studiului [311]. Pentru fiecare bandă de frecvență (beta [13-30 Hz] și gamma [31-50 Hz]), voxelii activați au fost selectați printr-o analiză surogat pentru a defini nivelul de semnificație. Odată ce voxelii regiunilor creierului au fost identificați, activitatea lor a fost extrasă din spațiul sursă.

Pe baza activității cerebrale reconstruite au fost obținute matrice de conectivitate ponderate individuale pentru frecvența beta și gamma pentru toate cele 111 regiuni de interes. Legăturile în matricea de conectivitate au fost reprezentate de puterea în frecvențele beta sau gamma. Ulterior, matricele de conectivitate au fost caracterizate prin utilizarea unui soft de estimare a parametrilor de rețea – Brain Connectivity Toolbox [223, 312] și Graph Analysis Toolbox [313].

Comunitățile de rețea (modulele) au fost identificate prin aplicarea algoritmului de modularitate Louvain [314] în matricea de conectivitate a fiecărui subiect individual. Pentru a testa puterea asocierii comunității detectate la fiecare interval de timp, au fost efectuate 5000 de iterații cu algoritmul Louvain, unde alocarea fiecărei regiuni unei anumite comunități s-a bazat pe numărul maxim de iterații în care o regiune a fost atribuită unei comunități [315]. În timpul acestui proces, γ , care este parametrul de rezoluție, a variat de la 1 la 2,5 în pași de 0,05 pentru a identifica o valoare γ stabilă care poate fi utilizată pentru perioadele de timp alese pentru studiu.

Prelucrarea datelor neuroimagistice

Imaginile IRM T1 ponderate au fost procesate cu ajutorul softului de analiză FreeSurfer (versiunea 5.3.0) ce a permis reconstrucția suprafeței corticale într-un mod automatizat, la fel și controlul vizual al calității la toate etapele de procesare [193, 316]. Fluxul de procesare a fost constituit din îndepărtarea țesutului osos al craniului, transformarea în spațiul Talairach, optimizarea hotarelor de substanță cenușie-substanță albă și substanță cenușie-lichid cefalorahidian, segmentarea structurilor substanței cenușii și a substanței albe subcorticale [317]. Suprafața cortexului cerebral a fost ulterior împărțită în 34 de regiuni corticale conform atlasului Desikan-Killiany [318] și a fost extrasă grosimea corticală. De asemenea au fost extrase volumele corticale din fiecare regiune corticală cât și volumele subcorticale ale talamusului, hipocampusului, amigdalei, nucleului caudat, putamenului și globului palid.

Ulterior datele au fost omogenizate cu axul Gaussian cu o lățime de maxim 10 mm. Hărțile statistice ale diferențelor semnificative între loturile studiate au fost corectate pentru comparații multiple folosind metoda Monte Carlo la un prag statistic $p < 0,05$ ($Z = 1,3$) [171]. Rezultatele IRM a pacienților au fost comparate cu modelul standardizat al creierului adult sănătos derivat din IRM a subiecților sănătoși preluați din repozitoriul cu acces deschis OASIS-3 (Open Access Series of Imaging Studies, <https://www.oasis-brains.org>).

2.4. Testele de prelucrare statistică a rezultatelor

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 dintre 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.

Controlabilitatea și flexibilitatea comunităților de rețea au fost comparate în cele patru perioade de timp (traseul de fond, pre-DSU-1, pre-DSU-2 și DSU-interictal/ictal) prin testul ANOVA cu măsurări repetate, urmată de teste post-hoc cu corecția Bonferroni pentru a ajusta comparațiile multiple. Asocierea dintre variabilele clinice (durata bolii, frecvența crizelor generalizate mioclonice, MoCA, HAM-A și BDI-II) și măsurările de rețea (controlabilitate, flexibilitate) a fost evaluată prin aplicarea modelelor de regresie liniară. În plus, modele de regresie bazate pe vectorul de suport au fost utilizate pentru a evalua acuratețea parametrilor rețelei pentru a prezice variabilele clinice. Valorile p sub 0,05 au fost considerate statistic semnificative.

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. 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 a particularităților de organizare modulară și controlabilitate dinamică a rețelelor neurale.

3. CARACTERISTICA CLINICO-NEUROFIZIOLOGICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE

3.1. Caracteristica generală a loturilor studiate

În studiul efectuat au fost incluși în total 80 de pacienți adresați la CNE și în secția de Epileptologie, din cadrul IMU, Chișinău, Republica Moldova, în perioada 2015-2021, cu diagnosticul de epilepsie, stabilit conform definiției ILAE din anul 2014 [1]. Dintre aceștia, 40 de subiecți au fost cu crize generalizate mioclonice, care au constituit lotul de bază, și 40 cu crize focale clonice, ce a constituit lotul de control (*Tabelul A2.1 din Anexa 2*).

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-so-lut	%					
Lotul I n = 40	Masculin	15	37,5	13,5 ±6,4 (mediana = 14,0; IIQ = 7)	14,6 ±8,1 (mediana = 14,0; IIQ = 7)	24,6 ±7,3 (mediana = 22,0; IIQ = 12)	18	44
	Feminin	25	62,5					
Lotul II n = 40	Masculin	15	37,5	17,2 ±12,4 (mediana = 15,0; IIQ = 19)	17,3 ±12,4 (mediana = 15,5; IIQ = 19)	32,6 ±9,7 (mediana = 32,0; IIQ = 13)	18	63
	Feminin	25	62,5					
Valoarea p				0,09	0,25	0,001		

În lotul pacienților cu crize generalizate mioclonice durata epilepsiei a constituit $11,1 \pm 7,2$ ani (mediana=9,0; IIQ=10), iar în lotul pacienților cu crize focale clonice $15,4 \pm 10,3$ ani (mediana=17,0; IIQ=16).

Evaluarea comparativă a pacienților conform mediului de reședință a relatat că majoritatea pacienților din ambele loturi au fost locuitori urbani: lotul de bază cu crize generalizate mioclonice în 70% (95% ÎÎ=0,53-0,83), iar lotul de control cu crize focale clonice în 65% din cazuri (95% ÎÎ=0,48-0,79) (Pearson Chi-pătrat = 0,22, p=0,63). Rezultatele sunt reflectate în *Figura 5* și în *Tabelul A2.2* din *Anexa 2*. O adresabilitate la serviciile medicale care predomină la locuitorii urbani s-ar explica, probabil, printr-o informare medicală mai bună, percepere mai bună a necesității examinărilor medicale la timp și localizarea CNE.

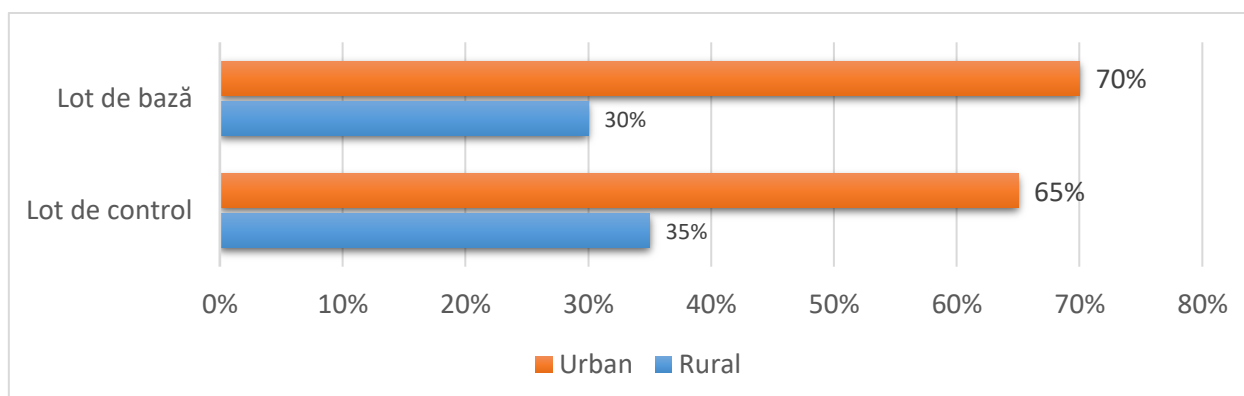


Figura 5. **Repartizarea pacienților conform mediului de trai (%)**

Cercetarea stării familiale a pus în evidență faptul că în lotul de bază a prevalat proporția pacienților celibatari și a constituit 72,5% (95% ÎÎ=0,56-0,85), cu o diferență statistic semnificativă (Pearson Chi-pătrat = 13,90, p<0,001), în comparație cu lotul de control unde proporția pacienților

celibatari a constituit 35,0% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,20-0,51$), dar cu o prevalare a proporției pacienților căsătoriți, ce a constituit 57,5% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,40-0,73$). În ambele loturi cel mai mic procentaj l-au ocupat pacienții divorțați – lotul de bază 10,0% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,02-0,23$), lotul de control 7,5% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,16-0,20$). Crizele generalizate mioclonice stigmatizează pacienții, acest fapt joacă un rol important în crearea unei familii, însă în cazul dat a influențat și vârsta medie la care pacienții au fost înrolați în cercetare. Pacienții din lotul de bază, având o vârstă medie mai tânără ($24,6\pm 7,3$ ani; mediana=22,0; $IIQ=12$) la momentul cercetării, au prezentat o proporție mai mare a pacienților celibatari 72,5% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,56-0,85$), iar pacienții din lotul de control având o vârstă medie mai mare la momentul cercetării ($32,6\pm 9,7$ ani; mediana=32,0; $IIQ=13$), au prezentat o proporție semnificativ mai mică a pacienților celibatari 35,0% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,20-0,51$). Rezultatele sunt reflectate în *Figura 6* și în *Tabelul A2.3* din *Anexa 2*.

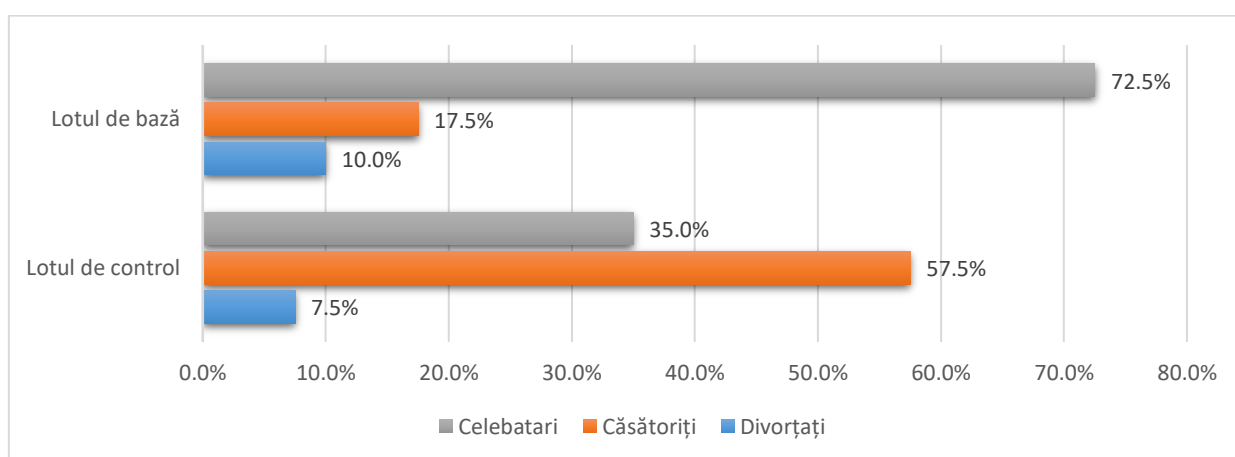


Figura 6. Caracteristica pacienților conform stării familiale

Analizând nivelul educațional al pacienților incluși în studiu, putem menționa că în lotul de bază a prevalat numărul pacienților care aveau un nivel de studii medii generale finalizat, constituind o cotă de 47,5% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,31-0,63$), semnificativ mai mare în comparație cu lotul de control, unde s-a atins cota de 25% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,12-0,41$; Pearson Chi-pătrat = 9,94 , $p=0,019$). De asemenea, o proporție relevantă au ocupat pacienții cu studii medii speciale – 27,5% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,14-0,43$) în lotul de bază, aceștia având studii medii speciale finalizate deja încadrați în câmpul de muncă, iar în lotul de control, pacienții cu acest nivel educațional au reprezentat un procentaj mai mic – 17,5% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,07-0,32$). Proporția celui mai înalt nivel de educație a fost mai mare în lotul de control, reprezentând 50,0% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,07-0,32$), față de lotul de bază, unde această proporție a fost evident mai mică și a reprezentat 17,5% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,33-0,66$). Cel mai jos nivel de educație a fost observat printre pacienții care nu au finalizat nici studiile medii generale; la acest compartiment, ambele loturi au prezentat o proporție de 7,5% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,01-0,20$). Rezultatele sunt reflectate în *Figura 7* și în *Tabelul A2.4* din *Anexa 2*.

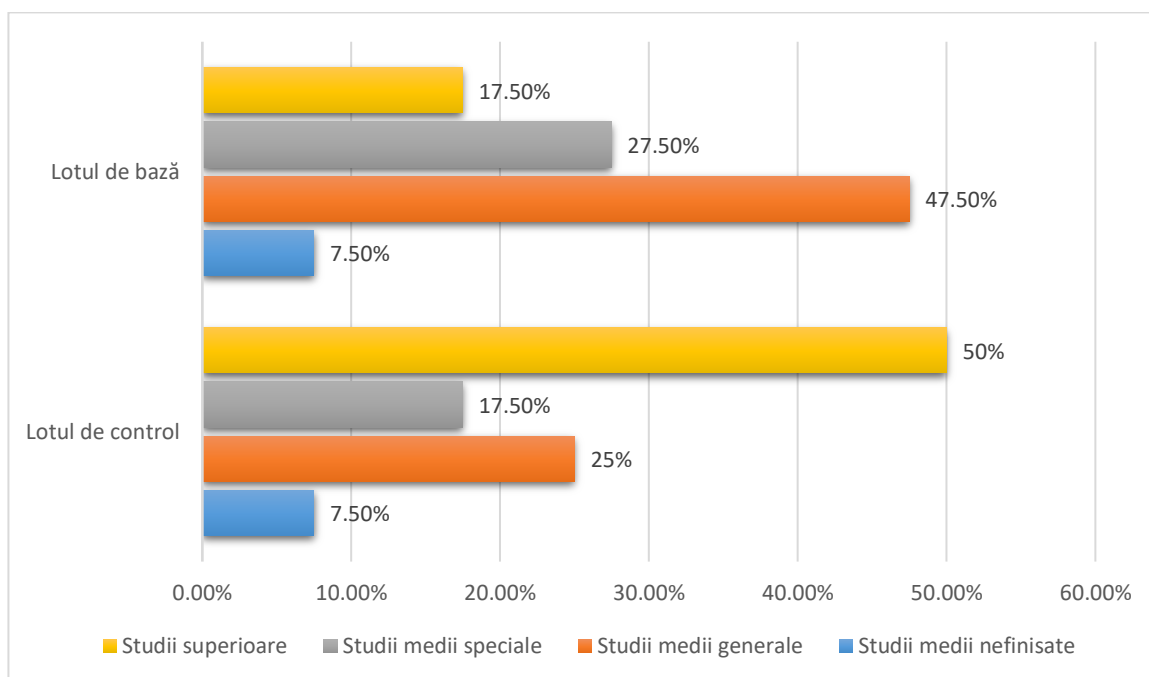


Figura 7. Caracteristica pacienților conform studiilor efectuate

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. Afectarea memoriei, lentoarea psihică, deficitul de limbaj și de atenție sunt cele mai frecvente tulburări cognitive evidențiate la pacienți. Starea neuropsihologică la pacienții cu epilepsie este afectată de alterări cerebrale structurale, de severitatea și frecvența crizelor, lateralizarea și localizarea sursei epileptogene și eficiența medicației antiepileptice. Evoluția dezvoltării cognitive este diferită și depinde de tipul de epilepsie, durata, debutul bolii, activitatea epileptică și tipul crizelor. 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. Diagnosticul de epilepsie a fost stabilit conform istoricului medical, examinării clinice și neurofiziologice (video-EEG). 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) [113] (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

Testul de evaluare cognitivă MoCA nu a identificat o diferență statistic semnificativă în loturile studiate. Pacienții cu crize generalizate mioclonice au avut un scor mediu de 25,2±4,6 (mediana=27,0; IIQ=3), iar pacienții cu crize focale clonice 25,7±3,5 (mediana=27,0; IIQ=3) (t=0,53, p=0,59). Nu a fost diferență nici după numărul absolut al subiecților cu și fără tulburări cognitive între aceste două loturi. Cu tulburări cognitive au fost 10 pacienți cu crize generalizate mioclonice, ceea ce reprezintă 25% dintre pacienți (95% ÎÎ=0,12-0,41) și 10 pacienți cu o rată de 25% (95% ÎÎ=0,12-0,41) cu crize focale clonice, fără tulburări cognitive au fost 30 de pacienți, reprezentând o rată de 75% (95% ÎÎ=0,58-0,87) cu crize generalizate mioclonice și 30 de pacienți, cu o rată de 75% (95% ÎÎ=0,58-0,87) cu crize focale clonice (Tabelul 3).

Tabelul 3. Testul de evaluare cognitivă MoCA

	Pacienți cu crize generalizate mioclonice	Pacienți cu crize focale clonice
Cu tulburări cognitive	25% (95% ÎÎ=0,12-0,41)	25% (95% ÎÎ=0,12-0,41)
Fără tulburări cognitive	75% (95% ÎÎ=0,58-0,87)	75% (95% ÎÎ=0,58-0,87)
Notă: Pearson Chi-pătrat = 0.001, p=1,00.		

Scala Hamilton de evaluare a anxietății de asemenea nu a identificat o diferență statistic semnificativă între loturile studiate. Pacienții cu crize generalizate mioclonice au prezentat un scor mediu de 9,9±6,7 (mediana=8,0; IIQ=8) iar pacienții cu crize focale clonice 11,2±8,7 (mediana=10,0; IIQ=10) (t=0,71, p=0,47). Absența anxietății a fost apreciată la 31 (77,5%; 95% ÎÎ=0,61-0,89) pacienți cu crize generalizate mioclonice și la 29 (72,5%; 95% ÎÎ=0,56-0,85) pacienți cu crize focale clonice, anxietate ușoară la 3 (7,5%; 95% ÎÎ=0,01-0,20) pacienți cu crize generalizate mioclonice și 4 (10%; 95% ÎÎ=0,03-0,23) pacienți cu crize focale, anxietate moderată la 4 (10%; 95% ÎÎ=0,03-0,23) pacienți cu crize generalizate mioclonice și la 3 (7,5%; 95% ÎÎ=0,01-0,20) pacienți cu crize focale clonice, anxietate severă la 2 (5%; 95% ÎÎ=0,01-0,16) pacienți cu

crize generalizate mioclonice și la 4 (10%; 95% ÎÎ=0,02-0,23) pacienți cu crize focale clonice (Tabelul 4).

Tabelul 4. **Scala Hamilton de evaluare a anxietății (HAM-A)**

	Pacienți cu crize generalizate mioclonice	Pacienți cu crize focale clonice
Absența anxietății	77,5% (95% ÎÎ=0,61-0,89)	72,5% (95% ÎÎ=0,56-0,85)
Anxietate ușoară	7,5% (95% ÎÎ=0,01-0,20)	10% (95% ÎÎ=0,03-0,23)
Anxietate moderată	10% (95% ÎÎ=0,02-0,23)	7,5% (95% ÎÎ=0,01-0,20)
Anxietate severă	5% (95% ÎÎ=0,01-0,16)	10% (95% ÎÎ=0,02-0,23)
<i>Notă:</i> Pearson Chi-pătrat = 1.01, p=0,79.		

Inventarul de Depresie Beck, de asemenea, nu a detectat o diferență statistic semnificativă între loturile de studiu. Pacienții cu crize generalizate mioclonice au avut un scor mediu de 8,7±6,6 (mediana=7,0; IIQ=5), iar pacienții cu crize focale clonice – un scor mediu de 9,9±8,4 (mediana=7,0; IIQ=6) (t=0,73, p=0,46). Absența depresiei a fost determinată la 30 (75%; 95% ÎÎ=0,58-0,87) pacienți cu crize generalizate mioclonice și la 28 (70%; 95% ÎÎ=0,53-0,83) de pacienți cu crize focale clonice, depresie ușoară la 5 (12,5%; 95% ÎÎ=0,04-0,26) pacienți cu crize generalizate mioclonice și la 7 (17,5%; 95% ÎÎ=0,07-0,32) pacienți cu crize focale clonice. Depresie moderată a fost determinată la 4 (10%; 95% ÎÎ=0,03-0,23) pacienți cu crize generalizate mioclonice și la 3 (7,5%; 95% ÎÎ=0,01-0,20) pacienți cu crize focale clonice. Depresie severă a fost determinată la 1 (2,5%; 95% ÎÎ=0,001-0,13) pacient cu crize generalizate mioclonice și la 2 (5%; 95% ÎÎ=0,006-0,17) pacienți cu crize focale clonice (Tabelul 5).

Tabelul 5. **Inventarul de Depresie Beck (BDI-II)**

	Pacienți cu crize generalizate mioclonice	Pacienți cu crize focale clonice
Absența depresiei	75% (95% ÎÎ=0,58-0,87)	70% (95% ÎÎ=0,53-0,83)
Depresie ușoară	12,5% (95% ÎÎ=0,04-0,26)	17,5% (95% ÎÎ=0,07-0,32)
Depresie moderată	10% (95% ÎÎ=0,03-0,23)	7,5% (95% ÎÎ=0,01-0,20)
Depresie severă	2,5% (95% ÎÎ=0,001-0,13)	5% (95% ÎÎ=0,006-0,17)
<i>Notă:</i> Pearson Chi-pătrat = 0.87, p=0,83.		

Corelarea duratei epilepsiei cu valorile testelor. În continuare am efectuat o analiză a corelației dintre durata epilepsiei și valorile testelor MoCA, HAM-A și BDI-II, în care nu a fost

identificată nicio relație statistic semnificativă în ambele loturi. La pacienții cu crize generalizate mioclonice: MoCA ($r=-0,67$, $p=0,68$), HAM-A ($r=0,25$, $p=0,12$) și BDI-II ($r=0,1$, $p=0,51$). La pacienții cu crize focale clonice: MoCA ($r=-0,1$, $p=0,52$), HAM-A ($r=-0,17$, $p=0,28$) și BDI-II ($r=-0,16$, $p=0,32$) (Tabelul 6).

Tabelul 6. Corelarea duratei epilepsiei cu valorile testelor MoCA, HAM-A și BDI-II

			Testul MoCA	Testul Hamilton	Testul Beck
Durata epilepsiei	Pacienți cu crize generalizate mioclonice	r	-0,67	0,25	0,10
		p	0,68	0,12	0,51
	Pacienți cu crize focale clonice	r	-0,10	-0,17	-0,16
		p	0,52	0,28	0,32
Notă: r – coeficientul de corelare.					

Corelarea tulburărilor cognitive cu depresia. Prezența tulburărilor cognitive a corelat cu prezența depresiei în ambele loturi: pacienții cu crize generalizate mioclonice ($p=0,03$), pacienții cu crize focale clonice ($p=0,01$) (Tabelul 7).

Tabelul 7. Corelarea tulburărilor cognitive cu depresia

	Pacienți cu crize generalizate mioclonice		Pacienți cu crize focale clonice	
	Cu tulburări cognitive	Fără tulburări cognitive	Cu tulburări cognitive	Fără tulburări cognitive
Absența depresiei	12,5% (95% Î = 0,18-0,81)	62,5% (95% Î = 0,65-0,94)	12,5% (95% Î = 0,06-0,65)	65% (95% Î = 0,65-0,94)
Prezența depresiei	12,5% (95% Î = 0,18-0,81)	12,5% (95% Î = 0,05-0,34)	12,5% (95% Î = 0,34-0,93)	10% (95% Î = 0,05-0,34)
Valoarea p	0,03		0,01	

Nu a fost identificată nicio relație statistic semnificativă a tulburărilor cognitive și afective între pacienții cu crize generalizate mioclonice și pacienții cu crize focale clonice. Durata epilepsiei nu a influențat semnificativ starea cognitivă și afectivă a pacienților din ambele loturi de cercetare, dar prezența tulburărilor cognitive a corelat cu prezența depresiei în ambele loturi. Interdependența dintre starea cognitivă și afectivă denotă importanța evaluării ambelor compartimente în aprecierea veridică a profilului neurocognitiv al pacienților cu crize generalizate mioclonice.

3.3. Caracteristica clinică și neurofiziologică prin video-EEG

Tipurile de crize asociate crizelor generalizate mioclonice

În lotul de bază pe lângă crize generalizate mioclonice pacienții au relatat și alte tipuri de crize în anamneză: CTCG la 34 de pacienți și crize de tip absență la 11 pacienți.

Traseul video-EEG ictal în lotul de bază

În urma examinării prin video-EEG, monitorizare de lungă durată (10 ore) a pacienților din lotul de bază, cu crize generalizate mioclonice, toți pacienții au prezentat activitate epileptiformă pe traseul video-EEG, la 23 (57,5%; 95% ÎÎ=0,41-0,73) de pacienți au fost înregistrate crize generalizate mioclonice cu corelare electrografică, dintre care la 6 (26,1%; 95% ÎÎ=0,07-0,32) pacienți crizele au fost în stare de veghe, la 7 (30,5%; 95% ÎÎ=0,31-0,63) pacienți în primele minute după trezire, la 3 (13,0%; 95% ÎÎ=0,01-0,20) pacienți crizele generalizate mioclonice au fost înregistrate la proba cu fotostimulare și la 7 (30,4%; 95% ÎÎ=0,00-0,08) pacienți în timpul somnului. Traseele ictale au fost reprezentate prin descărcări epileptiforme de tip polispikes-undă lentă la 11 (47,8%; 95% ÎÎ=0,14-0,43) pacienți și spike-undă lentă la 12 (52,2%; 95% ÎÎ=0,16-0,46) pacienți. La toți pacienții cu crize mioclonice înregistrate, descărcările epileptiforme au fost bilateral generalizate simetric. Crizele mioclonice ca localizare au prevalat în ambele membre superioare (56,5%; 95% ÎÎ=0,43-0,75), după cum este prezentat în *Tabelul 8*.

Tabelul 8. Localizarea crizelor generalizate mioclonice și asocierea acestora cu descărcările epileptiforme ictale video-EEG la lotul de bază

Localizarea mioclonusului	Descărcări video-EEG		95% ÎÎ
	polispikes-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

Traseul interictal în lotul de bază

Toți pacienții din lotul de bază au prezentat descărcări epileptiforme interictale bilateral generalizate: 9 (22,5%; 95% ÎÎ=0,10-0,38) pacienți doar în stare de veghe, 7 (17,5%; 95% ÎÎ=0,07-

0,32) pacienți doar în timpul somnului și 24 (60%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,43-0,75$) atât în stare de veghe cât și în timpul somnului (*Figura 8*).

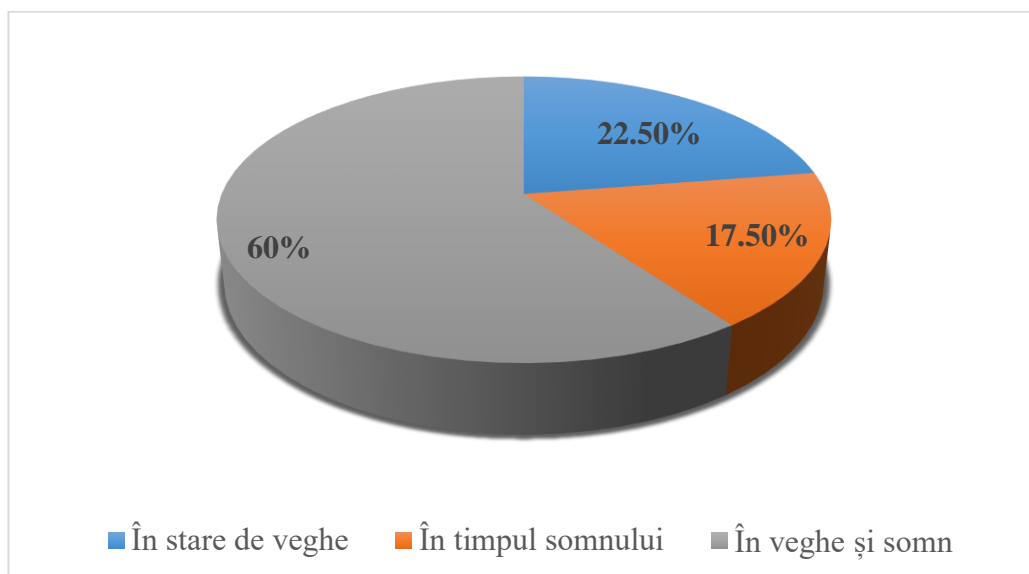


Figura 8. Frecvența descărcărilor generalizate interictale identificate în stare de veghe, în timpul somnului și în ambele perioade în lotul de bază (%)

Traseul video-EEG interictal în stare de veghe în lotul de bază

La examinarea traseelor video-EEG interictale în stare de veghe, la lotul de bază, 2 (5%) pacienți nu au prezentat modificări patologice. Dintre cei 38 de pacienți care au prezentat modificări patologice în stare de veghe, la 18 (47,4%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,29-0,61$) pacienți s-au înregistrat descărcări polispice-unde lente generalizate și la 15 (39,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,22-0,54$) pacienți spike-unde lente generalizate, după cum este prezentat în *Figura 9*.

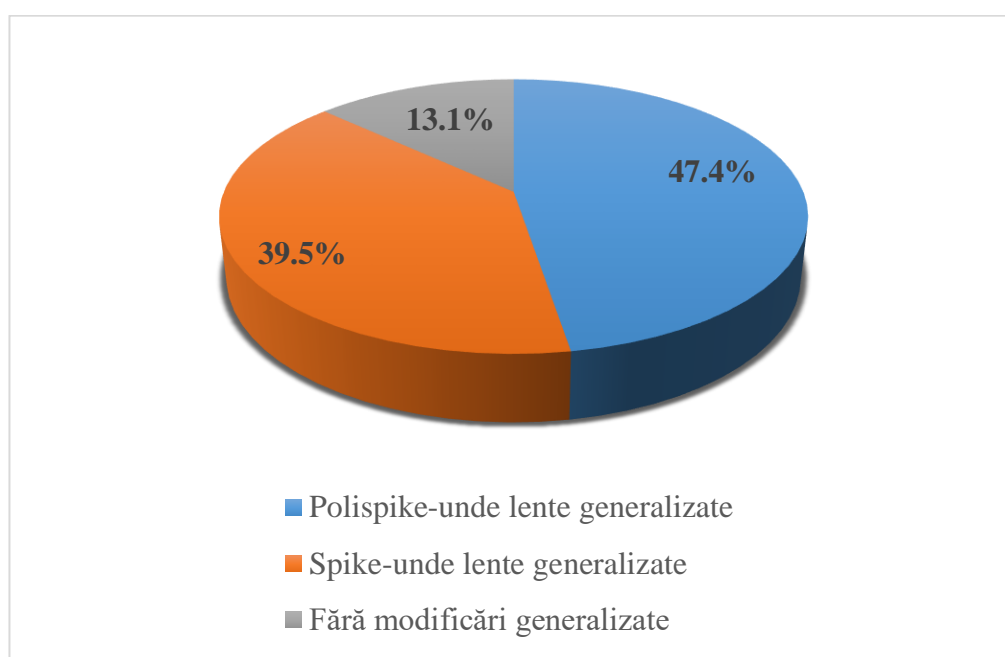


Figura 9. Frecvența tipurilor de descărcări generalizate în stare de veghe, lotul de bază (%)

Totodată, au fost înregistrate și descărcări focale de tip spike-undă lentă la 10 (26,3%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,12-0,41$) pacienți, 7 dintre aceștia au avut asociate și descărcări bilaterale generalizate în stare de veghe (ceilalți 3 au prezentat descărcări bilaterale generalizate în timpul somnului), 3 (7,9%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,01-0,20$) pacienți au prezentat descărcări focale de tip unde ascuțite, 2 dintre aceștia au avut și descărcări bilaterale generalizate în stare de veghe. De asemenea, a fost apreciată și lentoarea intermitentă delta la 2 (5,2%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,006-0,16$) pacienți, ambii au prezentat și descărcări bilaterale generalizate în stare de veghe (*Figura 10*).

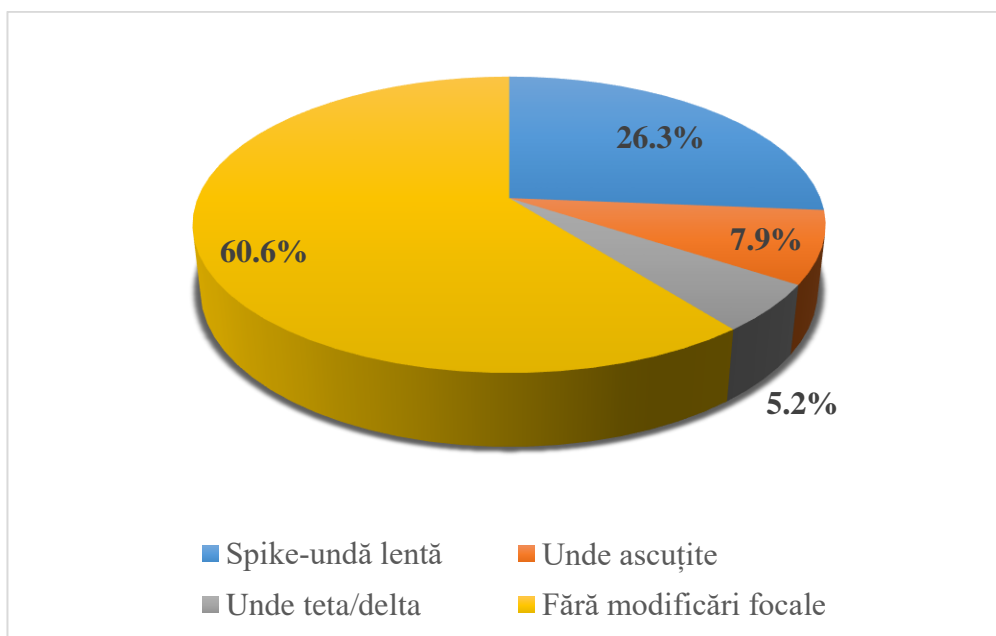


Figura 10. Tipurile de descărcări interictale focale identificate în stare de veghe în lotul de bază

Au fost implicați următorii lobi cerebrali în cazul pacienților cu descărcări focale în stare de veghe: lobul frontal la 11 (84,6%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,04-0,26$) pacienți, lobul temporal la 2 (15,4%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,006-0,16$) pacienți. Aceste descărcări focale au fost cu generalizare secundară la 4 (30,7%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,02-0,23$) pacienți, descărcările focale din lobul temporal au fost fără generalizare secundară.

Traseul video-EEG interictal în timpul somnului în lotul de bază

La examinarea traseelor video-EEG interictale în timpul somnului, în lotul de bază, 7 (17,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,67-0,92$) pacienți nu au prezentat modificări patologice. Dintre cei 33 de pacienți care au prezentat modificări patologice în timpul somnului, la 16 (48,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,24-0,56$) pacienți au fost determinate descărcări de tip polispikes-undă lentă generalizate și la 17 (51,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,27-0,59$) pacienți au fost determinate spike-undă lentă generalizate, reprezentate în *Figura 11*.

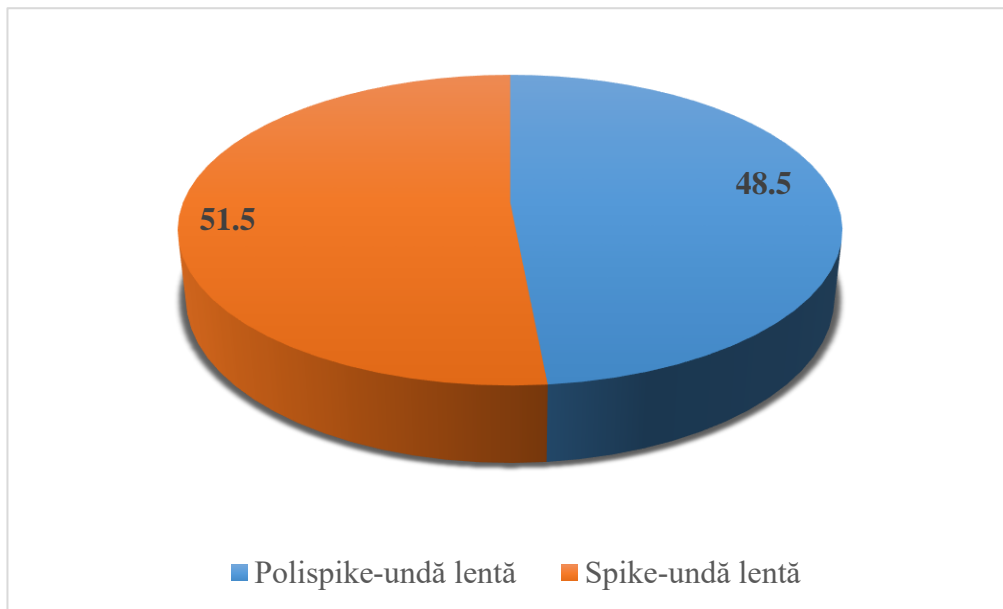


Figura 11. Tipuri de descărcări generalizate în timpul somnului în lotul de bază

Totodată, pe lângă descărcările generalizate, 16 (40%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,24-0,56$) pacienți au avut asociate și descărcări focale. Din totalul de 16 pacienți, descărcări focale de tip spike-undă lentă au fost la 9 (56,2%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,11-0,38$) pacienți, de tip unde ascuțite la 6 (37,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,05-0,29$) pacienți și ambele asociate la 1 (6,3%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,001-0,13$) pacient, reprezentate în *Figura 12*.

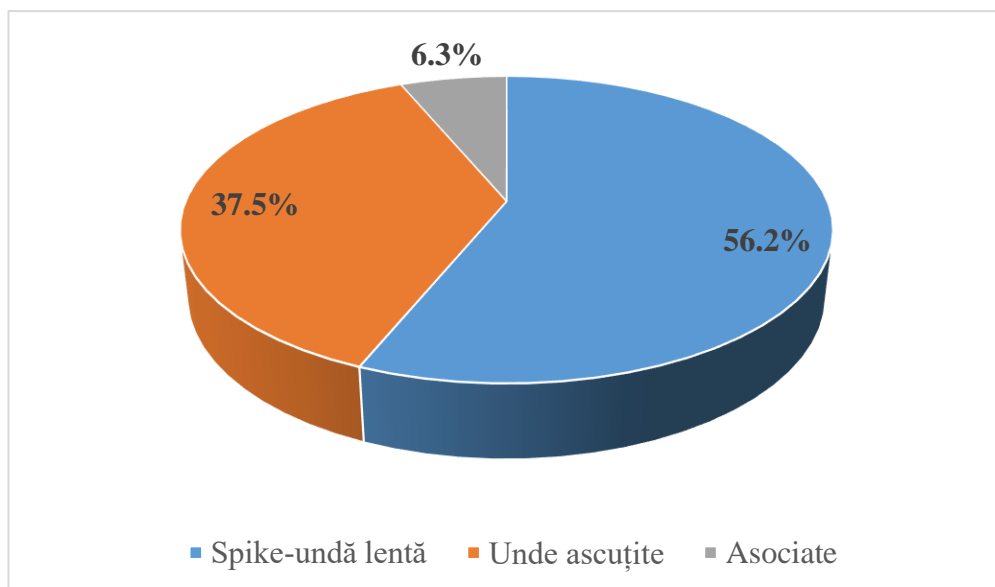


Figura 12. Tipurile de descărcări interictale focale identificate în timpul somnului în lotul de bază

Au fost implicați următorii lobi cerebrali în cazul pacienților cu descărcări focale în timpul somnului: lobul frontal la 15 (93,7%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,22-0,54$) pacienți, lobul temporal la 1 (6,3%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,001-0,13$) pacient. Aceste descărcări focale au fost cu generalizare secundară la 6 (37,5%;

95% $\hat{I}\hat{I}=0,05-0,29$) pacienți, descărcarea focală din lobul temporal a fost fără generalizare secundară.

Localizarea crizelor mioclonice și asocierea acestora cu descărcările epileptiforme interictale în lotul de bază

Crizele generalizate mioclonice au fost suportate de subiecți în diferite regiuni ale corpului, însă a prevalat prezența acestora în ambele membre superioare. S-a observat că la pacienții, care pe lângă descărcări generalizate au prezentat și descărcări focale, mioclonusul a prevalat în membrul contralateral (*Tabelul 9*).

Tabelul 9. Localizarea crizelor mioclonice și asocierea acestora cu descărcări epileptiforme interictale în lotul de bază

Localizarea mioclonusului	Descărcări video-EEG			Total	95% $\hat{I}\hat{I}$
	generalizate	generalizate + descărcări pe stânga	generalizate + descărcări pe dreapta		
Membrul superior drept	2 (5,0%)	4 (10,0%)	0 (0%)	6 (15,0%)	0,05-0,29
Membrul superior stâng	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0,001-0,13
Ambele membre superioare	15 (37,5%)	5 (12,5%)	4 (10,0%)	24 (60,0%)	0,43-0,75
Membrul inferior drept	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,001-0,13
Ambele membre inferioare	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,001-0,13
Membrele superioare + inferioare	4 (10,0%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	6 (15,0%)	0,05-0,29
Trunculare	0 (0%)	1 (2,5%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,001-0,13
Total	23 (57,5%)	11 (27,5%)	6 (15,0%)	40 (100%)	

Proba cu fotostimulare

La proba cu fotostimulare au fost obținute răspunsuri fotoparoxistice la 11 (27,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,14-0,43$) pacienți. La frecvența de 3 Hz: 3 (27,3%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,01-0,20$) pacienți, la 7 Hz: 2 (18,2%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,006-0,16$) pacienți, la 10 Hz: 5 (45,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,04-0,26$) pacienți, la 15 Hz: 5 (45,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,04-0,26$) pacienți, la 20 Hz: 6 (54,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,05-0,29$) pacienți, la 25 Hz: 3 (27,3%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,01-0,20$) pacienți, la 30 Hz: 4 (36,4%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,02-0,23$) pacienți, la 35 Hz: 3 (27,3%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,01-0,20$) pacienți, la 40 Hz: 3 (27,3%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,01-0,20$) pacienți, la 45 Hz: 3 (27,3%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,01-0,20$) pacienți. S-a observat o predominare a răspunsului fotoparoxistic la

frecvența de 20 Hz în lotul de bază (*Figura 13*). 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.

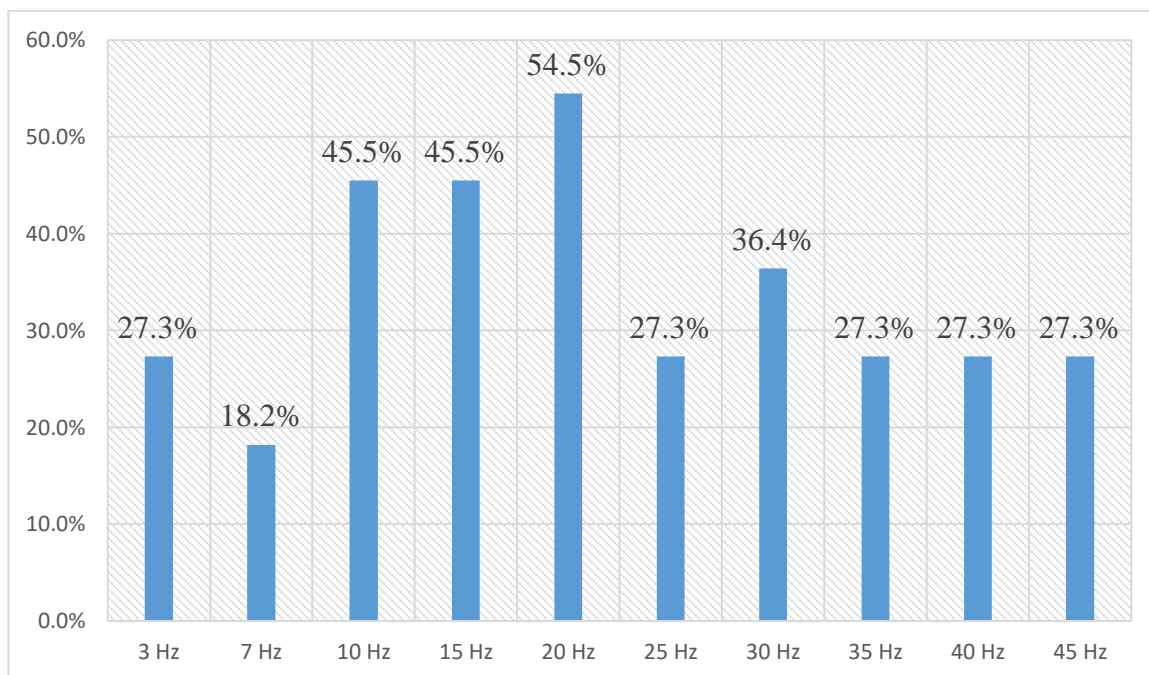


Figura 13. Răspunsul fotoparoxistic la pacienții din lotul de bază

Probă de hiperventilare în lotul de bază

Proba de hiperventilare a fost fără particularități la 19 (47,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,31-0,63) pacienți. Hipersincronism lent tranzitor a fost înregistrat la 17 (42,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,27-0,59) pacienți. Accentuarea descărcărilor specifice datorită acestei probe de stimulare a fost înregistrată la 4 (10%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,02-0,23) pacienți, între minutul 2 și 3 al hiperventilării.

Caracteristica descărcărilor generalizate interictale și ictale în lotul de bază

Au fost analizate amplitudinea și durata primului spike al complexului generalizat polispike-undă lentă interictal – amplitudinea medie a constituit $89,4 \pm 28,1 \mu\text{v}$ (mediana=85,0; IIQ =21), (amplitudinea maximă $172 \mu\text{v}$, amplitudinea minimă $23 \mu\text{v}$), durata medie a constituit $50,2 \pm 12,7 \text{ ms}$ (mediana=51,0; IIQ =20) (durata maximă 70 ms, durata minimă 30 ms).

A fost analizată durata de la începutul spike-ului până la debutul mioclonusului – durata medie a fost de $66 \pm 47,6 \text{ ms}$ (mediana=55,0; IIQ =40), durata maximă de 240 ms și durata minimă de 20 ms. A fost analizată asocierea mioclonusului înregistrat cu descărcarea generalizată pe traseul video-EEG. Dintre cei 23 de pacienți, la care s-a înregistrat mioclonus epileptic, la 6 (26,1%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,05-0,29) pacienți mioclonusul apare în prima treime a descărcării, în treimea mijlocie a descărcării apare la 9 (39,1%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,10-0,38) pacienți și în ultima treime a descărcării la 8 (34,8%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,09-0,35) pacienți (*Figura 14*).

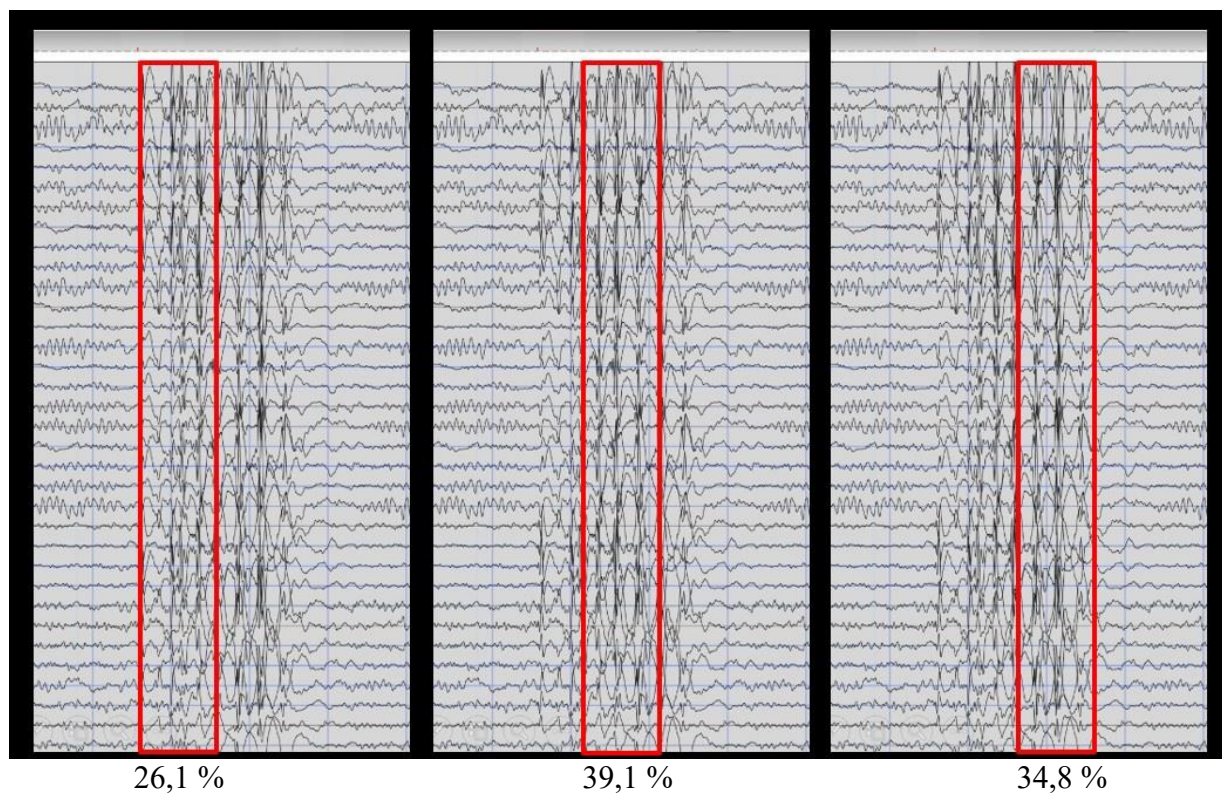


Figura 14. Caracteristica debutului mioclonusului pe descărcarea generalizată la lotul de bază

A fost analizat debutul mioclonusului pe complexul polispikes-undă lentă la 23 de pacienți la care s-au înregistrat crize generalizate mioclonice. Astfel, la 3 (13,0%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,01-0,20) pacienți debutul mioclonusului a fost înregistrat la mijlocul părții ascendente a spike-lui, la mijlocul părții descendente a spike-lui la 5 (21,8%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,04-0,26) pacienți, la inițierea undei lente a complexului specific la 7 (30,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,07-0,32) pacienți, la mijlocul părții ascendente a undei lente la 5 (21,7%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,04-0,26) pacienți, la picul undei lente la 2 (8,7%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,006-0,16) pacienți și la mijlocul părții descendente a undei lente la 1 (4,3%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,001-0,13) pacient (Figura 15).

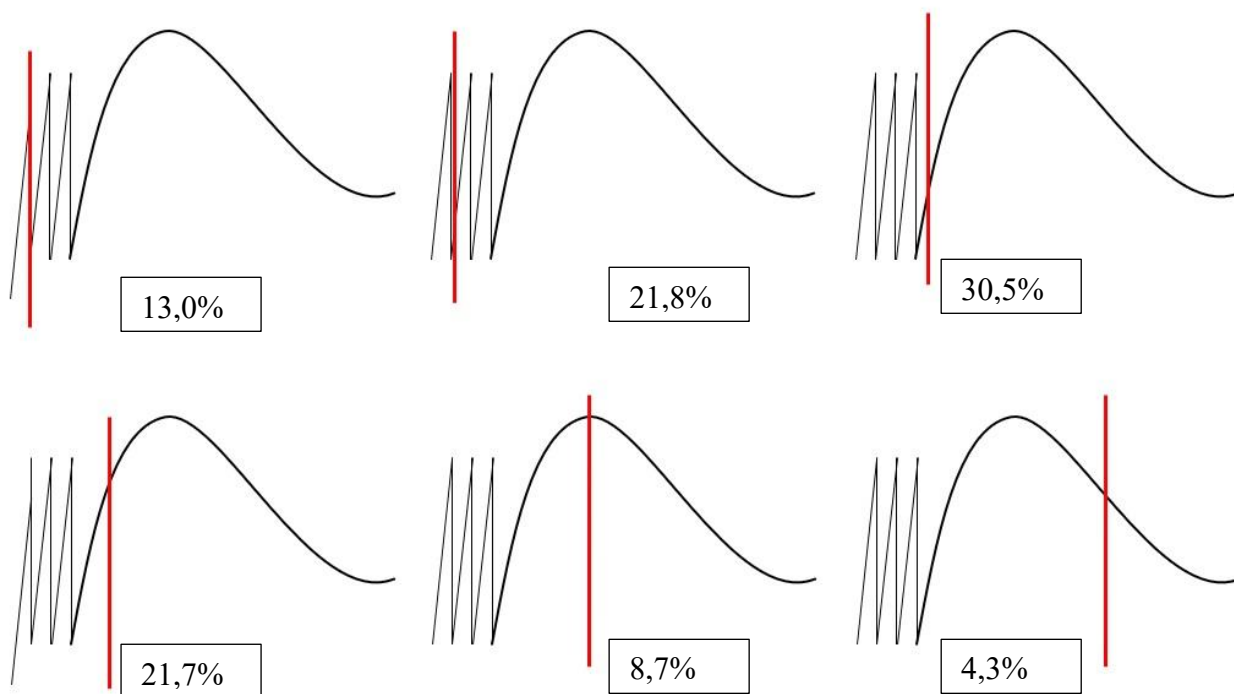


Figura 15. Caracteristica debutului mioclonusului pe complexul polispike-undă lentă în lotul de bază

Aceste rezultate sugerează prezența varietăților interindividuale în generarea și propagarea activității epileptiforme.

Analiza video-EEG în lotul de control

Pe lângă crize focale clonice, la 21 (52,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,36-0,68$) de pacienți din lotul de control crizele focale au evoluat în crize bilaterale tonico-clonice.

Traseul video-EEG ictal la lotul de control

În urma examinării prin video-EEG, monitorizare de lungă durată (10 ore) a pacienților din lotul de control, cu crize focale clonice, toți pacienții au prezentat activitate epileptiformă pe traseul video-EEG, la 5 (12,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,04-0,26$) pacienți au fost înregistrate crize focale clonice cu corelare electrografică, dintre care la 4 (80%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,28-0,99$) pacienți crizele au fost în timpul somnului, iar la 1 (20%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,005-0,71$) pacient în stare de veghe. Traseele ictale au fost reprezentate prin descărcări epileptiforme de tip spike-undă lentă la 4 (80%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,28-0,99$) pacienți și unde ascuțite la 1 (20%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,005-0,71$) pacient. La toți pacienții cu crize focale clonice înregistrate pe video-EEG, descărcările epileptiforme au fost focale. Crizele focale clonice înregistrate pe video-EEG au fost localizate la 2 (40%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,05-0,85$) pacienți în membrul superior drept, la 1 (20%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,005-0,71$) pacient în membrul superior stâng, la 1 (20%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,005-0,71$) pacient în membrul inferior stâng și la 1 (20%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,005-0,71$) pacient a fost înregistrată o criză facială (Tabelul 10).

Tabelul 10. Localizarea crizelor focale clonice (înregistrate la video-EEG) și asocierea acestora cu descărcările epileptiforme ictale în lotul de control

Localizarea crizei focale clonice	Descărcări video-EEG		Î
	spike-undă lentă	unde ascuțite	
Membrul superior drept	1 (20%)	1 (20%)	0,05-0,85
Membrul superior stâng	1 (20%)	0 (0%)	0,005-0,71
Membrul inferior drept	1 (20%)	0 (0%)	0,005-0,71
Facial	1 (20%)	0 (0%)	0,005-0,71

Traseul video-EEG interictal în stare de veghe în lotul de control

La examinarea traseelor video-EEG interictale în stare de veghe în lotul de control, la 3 (7,5%; 95% Î=0,01-0,20) pacienți acestea au fost fără modificări patologice, la 18 (45%; 95% Î=0,29-0,61) pacienți s-au determinat descărcări focale de tip spike-undă lentă, la 12 (30%; 95% Î=0,16-0,46) pacienți descărcări focale de tip unde ascuțite, iar la 10 (25%; 95% Î=0,12-0,41) pacienți unde delta focale. La 37 de pacienți care au prezentat descărcări focale în stare de veghe au fost implicați următorii lobi cerebrali: lobul frontal la 28 (75,7%; 95% Î=0,53-0,83) de pacienți, lobul temporal la 33 (89,2%; 95% Î=0,67-0,92) de pacienți și lobul fronto-central la 3 (8,1%; 95% Î=0,01-0,20) pacienți.

Traseul video-EEG interictal în timpul somnului în lotul de control

La analiza traseelor video-EEG interictale în timpul somnului în lotul de control, la 1 (2,5%; 95% Î=0,001-0,13) pacient acestea au fost fără modificări patologice. Dintre cei 39 de pacienți cu modificări patologice în timpul somnului, la 22 (56,4%; 95% Î=0,38-0,70) de pacienți s-au determinat descărcări focale de tip spike-undă lentă, la 17 (43,6%; 95% Î=0,27-0,59) pacienți descărcări focale de tip unde ascuțite și la 2 (5,1%; 95% Î=0,006-0,16) pacienți unde delta focale (*Figura 16*).

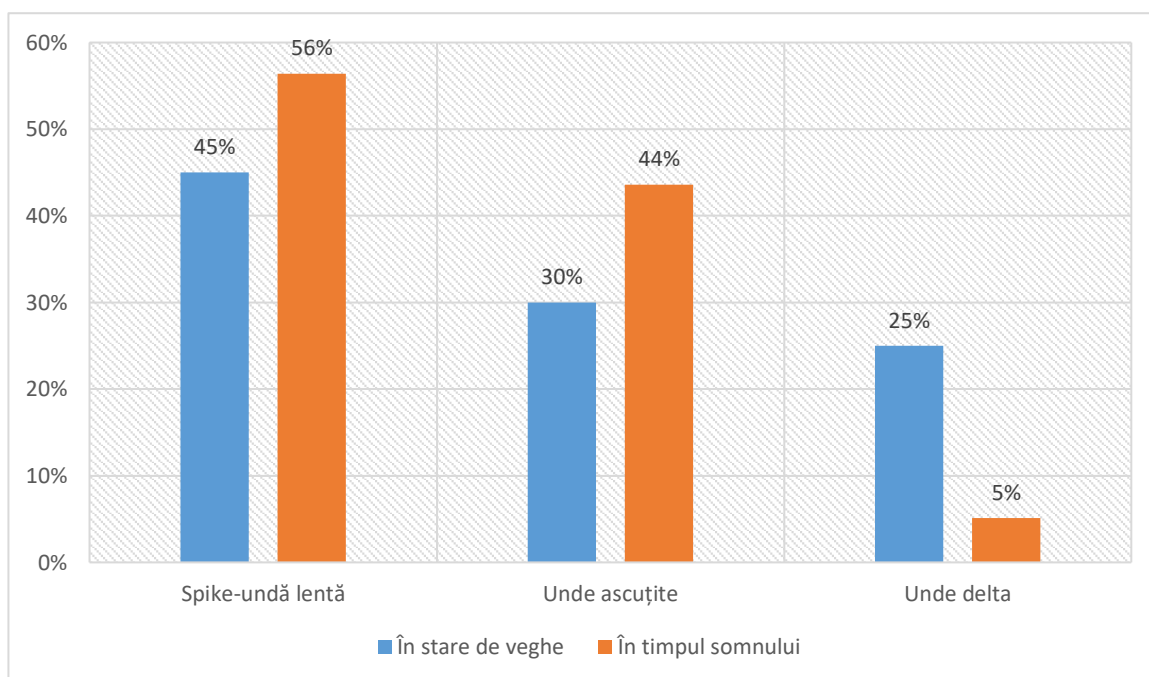


Figura 16. **Tipuri de descărcări video-EEG interictale în stare de veghe și în timpul somnului în lotul de control**

La 39 de pacienți care au prezentat descărcări focale în timpul somnului au fost implicați următorii lobi cerebrali: lobul frontal la 30 (76,9%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,58-0,87) de pacienți, lobul temporal la 34 (87,2%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,70-0,94) de pacienți și lobul fronto-central la 4 (10,2%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,02-0,23) pacienți.

Proba cu fotostimulare în lotul de control

La proba cu fotostimulare a fost înregistrat răspuns fotoparoxistic la un singur pacient (2,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,001-0,13) din lotul de control, care a avut loc la frecvența de 10 Hz.

Proba de hiperventilare în lotul de control

Proba de hiperventilare a fost fără particularități la 17 (42,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,27-0,59) pacienți. Hipersincronism lent tranzitor a fost înregistrat la 13 (32,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,18-0,49) pacienți. Accentuarea descărcărilor specifice datorită acestei probe de stimulare a fost înregistrată la 10 (25%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,12-0,41) pacienți.

Localizarea crizelor focale clonice (din anamneză) și asocierea acestora cu descărcările epileptiforme interictale video-EEG în lotul de control

Crizele focale clonice au fost suportate de subiecți în diferite regiuni ale corpului: la 9 (22,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,10-0,38) pacienți crize faciale, la 8 (20%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,09-0,35) pacienți crize în membrul superior stâng, la 7 (17,5%) pacienți crize în membrul superior drept, la 7 (17,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,07-0,32) pacienți crize în ambele membre superioare, la 5 (12,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,04-0,26) pacienți crize cefalice, la 2 (5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,04-0,26) pacienți crize în membrul inferior stâng, la 1 (2,5%; 95%

Î=0,001-0,13) pacient crize în membrele stângi și la 1 (2,5%) pacient crize în membrele drepte (Tabelul 11).

Tabelul 11. Localizarea crizelor focale clonice și asocierea acestora cu descărcările epileptiforme interictale video-EEG în lotul de control

Localizarea crizei focale clonice	Descărcări video-EEG			Î
	Focal stânga	Focal dreapta	Focal bilateral	
Membrul superior drept	3 (7,5%)	2 (5,0%)	2 (5,0%)	0,07-0,32
Membrul superior stâng	7 (17,5%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,09-0,35
Ambele membre superioare	4 (10,0%)	2 (5,0%)	1 (2,5%)	0,07-0,32
Membrul inferior stâng	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0,006-0,16
Membrele stângi	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0,001-0,13
Membrele drepte	0 (0%)	1 (2,5%)	0 (0%)	0,001-0,13
Cefalice	0 (0%)	3 (7,5%)	2 (5,0%)	0,04-0,26
Facial	5 (12,5 %)	4 (10,0%)	0 (0%)	0,10-0,38

Caracteristica descărcărilor focale interictale și ictale în lotul de control

A fost analizată amplitudinea și durata spike-lui complexului spike-undă lentă interictal – amplitudinea medie $57,6 \pm 5,2 \mu\text{v}$ (mediana=60,0; IIQ=8) (amplitudinea minimă $45 \mu\text{v}$, amplitudinea maximă $66 \mu\text{v}$) și durata medie de 72,6 ms (mediana=75,0; IIQ=16) (durata minimă de 45 ms, durata maximă de 90 ms).

A fost analizată durata de la începutul spike-ului până la debutul crizei focale clonice la pacienții din lotul de control, la care au fost înregistrate crize la video-EEG (n=5), durata medie fiind de 164 ms (mediana=180,0; IIQ=170), durata maximă de 280 ms și durata minimă de 60 ms.

Comparația datelor video-EEG convenționale dintre loturile de cercetare

Lotul de bază a avut o rată mai mare de asociere cu alte tipuri de crize față de lotul de control reprezentat în Tabelul 12.

Tabelul 12. Tipurile de crize asociate în loturile de cercetare

Tipul crizei asociate	Lotul de bază	Lotul de control
CTCG	34 (85,0%; 95% ÎÎ=0,70-0,94)	21 (52,5%; 95% ÎÎ=0,36-0,68)
Absență	11 (27,5%; 95% ÎÎ=0,14-0,43)	0 (0%)

În ambele loturi de cercetare a prevalat implicarea preponderent a membrilor superioare în cadrul crizelor epileptice înregistrate prin video-EEG, diferența este că în lotul de bază a prevalat implicarea ambelor membre superioare, iar în lotul de control toate crizele au fost unilaterale (Tabelul 13).

Tabelul 13. Localizarea cizelor înregistrate în loturile de cercetare

	Lotul de bază	Lotul de control
Membrul superior drept	3 (13,0%; 95% ÎÎ=0,03-0,36)	2 (40%; 95% ÎÎ=0,05-0,85)
Membrul superior stâng	1 (4,4%; 95% ÎÎ = 0,001-0,23)	1 (20%; 95% ÎÎ=0,005-0,71)
Membrul inferior drept	0 (0%)	1 (20%; 95% ÎÎ=0,005-0,71)
Facial	0 (0%)	1 (20%; 95% ÎÎ=0,005-0,71)
Ambele membre superioare	13 (56,5%; 95% ÎÎ=0,38-0,81)	0 (0%)
Membrul inferior drept	1 (4,4%; 95% ÎÎ=0,001-0,23)	0 (0%)
Membrele superioare + inferioare	5 (21,7%; 95% ÎÎ=0,08-0,47)	0 (0%)

Analizând traseele video-EEG ictale la ambele loturi, s-a constatat că în lotul de bază descărcările electroencefalografice ictale au fost înregistrate preponderent în stare de veghe în comparație cu lotul de control în care acestea preponderent au fost înregistrate în timpul somnului, ceea ce a concordat cu particularitatea EMJ de apariție a crizelor mioclonice preponderent în stare de veghe în primele minute după trezire. Descărcările electroencefalografice ictale la lotul de bază au fost reprezentate preponderent prin descărcări de tip polispikes-undă lentă, în comparație cu lotul de control unde au fost preponderent de tip spike-undă lentă (Tabelul 14).

Tabelul 14. Caracteristica traseului video-EEG ictal în loturile de cercetare

	Lotul de bază		Lotul de control	
	în stare de veghe	în timpul somnului	în stare de veghe	în timpul somnului
Polispikes-undă lentă generalizat	9 (39,1%; 95% ÎÎ=0,21-0,66)	2 (8,7%; 95% ÎÎ=0,01-0,30)	0 (0%)	0 (0%)
Spike-undă lentă generalizat	7 (30,5%; 95% ÎÎ=0,14-0,57)	5 (21,7%; 95% ÎÎ=0,08-0,47)	0 (0%)	0 (0%)
Spike-undă lentă focal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%; 95% ÎÎ=0,28-0,99)
Unde ascuțite focal	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%; 95% ÎÎ=0,005-0,71)	0 (0%)

Traseul video-EEG interictal în lotul de bază a demonstrat descărcări epileptiforme generalizate în stare de veghe și în timpul somnului în egală măsură, dar în lotul de control au prevalat descărcări epileptiforme focale în timpul somnului. Modificarile video-EEG observate ar fi legate de particularitățile electrofiziologice ale creierului în funcție de ciclul veghe-somn reprezentat în *Tabelul 15*.

Tabelul 15. Caracteristica traseului video-EEG interictal în loturile de cercetare

	Lotul de bază		Lotul de control	
	în stare de veghe	în timpul somnului	în stare de veghe	în timpul somnului
Polispikes-undă lentă generalizat	18 (45%; 95% ÎÎ=0,29-0,61)	16 (48,5%; 95% ÎÎ=0,24-0,56)	0 (0%)	0 (0%)
Spike-undă lentă generalizat	15 (37,5%; 95% ÎÎ=0,22-0,54)	17 (51,5%; 95% ÎÎ=0,67-0,92)	3 (7,7%; 95% ÎÎ=0,01-0,20)	4 (10,3%; 95% ÎÎ=0,02-0,23)
Spike-undă lentă focal	10 (25%; 95% ÎÎ=0,12-0,41)	10 (30,3%; 95% ÎÎ=0,12-0,41)	18 (46,2%; 95% ÎÎ=0,29-0,61)	22 (56,4%; 95% ÎÎ=0,67-0,92)
Unde ascuțite focal	3 (7,5%; 95% ÎÎ=0,01-0,20)	7 (21,2%; 95% ÎÎ=0,07-0,32)	12 (30,8%; 95% ÎÎ=0,16-0,46)	17 (43, %; 95% ÎÎ=0,67-0,92)
Unde delta focale	2 (5%; 95% ÎÎ=0,006-0,16)	0 (0%)	10 (25,6%; 95% ÎÎ=0,12-0,41)	2 (5,1%; 95% ÎÎ=0,006-0,16)

Proba cu fotostimulare în ambele loturi de cercetare a relatat că pacienții din lotul de bază sunt mai sensibili la această probă, prezentând o rată de 27,5% (11 pacienți; 95% ÎÎ=0,14-0,43) de răspuns fotoparoxistic în comparație cu pacienții din lotul de control care au prezentat o rată de 2,5% (1 pacient; 95% ÎÎ=0,001-0,13) din numărul de pacienți.

Proba cu hiperventilare în ambele loturi de cercetare

Accentuarea descărcărilor specifice în urma acestei probe a fost înregistrată la 10% (4 pacienți; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,02-0,23$) dintre pacienții din lotul de bază și la 25% (10 pacienți; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,12-0,41$) dintre pacienții din lotul de control. S-a observat că lotul de bază este mai puțin sensibil la proba de hiperventilare în raport cu lotul de control.

3.4. Caracteristica neurofiziologică prin EEG de densitate înaltă

EEG-DÎ la lotul de bază

La toți subiecții din lotul de bază s-a identificat câte o singură sursă de descărcări interictale, toate fiind localizate în lobul frontal, 33% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,18-0,49$) în girusul frontal superior, 42% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,67-0,92$) în girusul frontal medial și 25% (95% $\hat{I}\hat{I}=0,12-0,41$) în girusul frontal inferior, reprezentate în *Figura 17*.

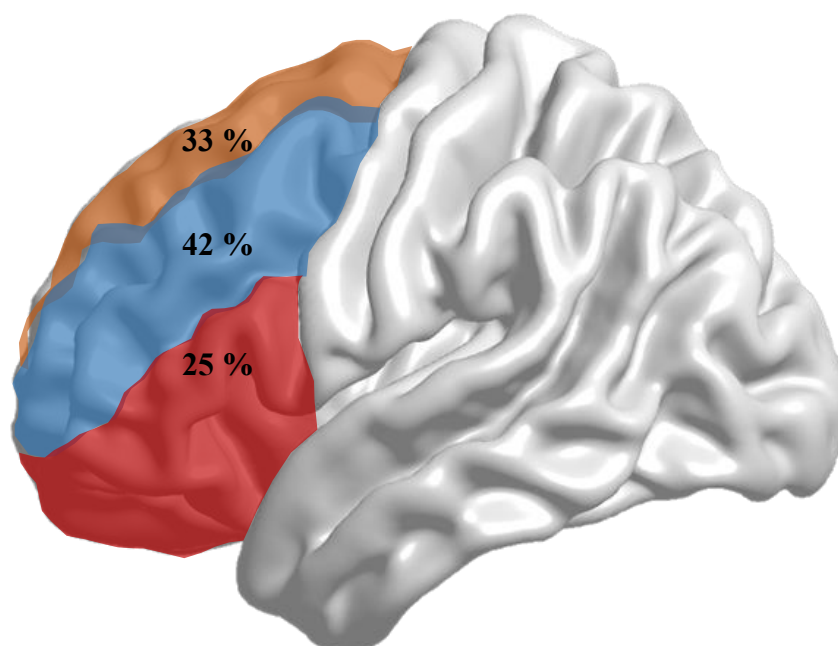


Figura 17. Localizarea surselor electrice ale descărcărilor generalizate interictale în lotul de bază

Conform ariilor Brodmann (BA), sursele electrice ale descărcărilor generalizate interictale la 13 (33%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,18-0,49$) pacienți au fost detectate în BA 6, la 4 (10%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,02-0,23$) pacienți în BA 8, la 7 (17%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,07-0,32$) pacienți în BA 9, la 6 (15%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,05-0,29$) pacienți în BA 10, la 8 (20%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,09-0,35$) pacienți în BA 11 și la 2 (5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,006-0,16$) pacienți în BA 46, reprezentate în *Figura 18*.

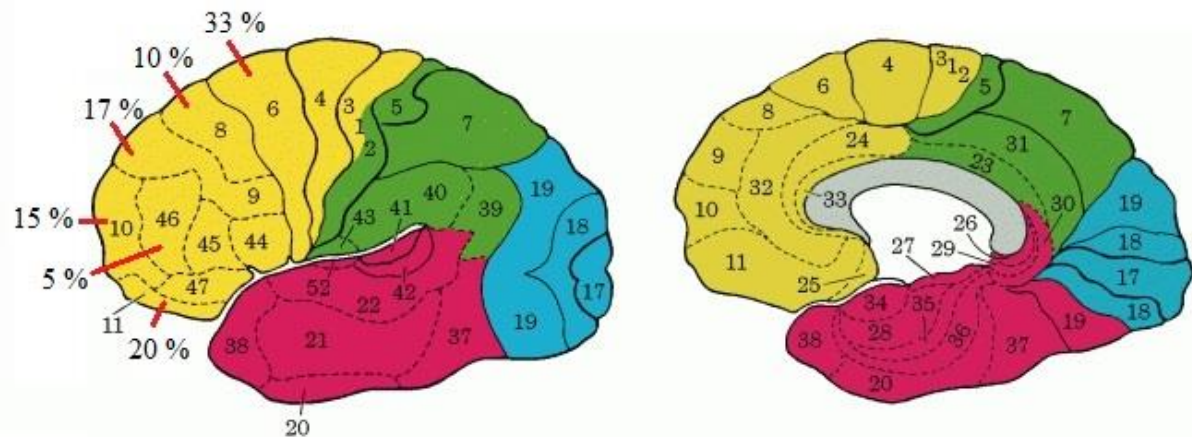


Figura 18. Localizarea surselor electrice ale descărcărilor generalizate interictale conform ariilor Brodmann în lotul de bază

Caz clinic:

Pacient D. A., gen feminin, 26 de ani

Acuze: tresăriri în membre (atât membrele superioare cât și cele inferioare), preponderent dimineața, periodic evoluție în CTCG.

Istoricul medical:

- Născută la termen, fără particularități;
- Patologie perinatală absentă;
- Dezvoltare în conformitate cu vârsta, fără particularități;
- Dezvoltare mintală și fizică – fără particularități;
- Nu există istoric de accident vascular cerebral, neuroinfecții, boli autoimune, tuberculoză;
- Istoricul eredo-colateral – fără particularități;

Istoricul epilepsiei:

- La vârsta de 15 ani a debutat cu pierderea bruscă a obiectelor din mână. Cu o frecvență de 1-2 pe săptămână; nu s-a adresat la medic la acel moment, frecvența acestor evenimente a crescut la 3-4 pe săptămână, acuzând niște tresăriri scurte în membrele superioare și la o lună de la debut au apărut crizele tonico-clonice generalizate;
- La acest timp s-a adresat la medic. Inițiat tratament antiepileptic cu acid valproic (VPA) 1500 mg/24 de ore (20 mg/kg/24 h);
- Ulterior, crizele au dispărut și pacienta abandonează de sine stătător tratamentul (la 6 luni după inițierea acestuia);
- Până la vârsta de 26 de ani pacienta administra neregulat tratamentul, crizele persistă cu o frecvență și intensitate diversă; La vârsta de 26 de ani este internată în secția de Epileptologie pentru evaluare și corijarea tratamentului.

Examinare fizică: fără particularități.

Statusul neurologic: fără particularități.

Statusul neuropsihologic:

- Evaluarea tulburărilor cognitive conform testului MoCA: 28 de puncte – fără tulburări cognitive;
- Scala de anxietate Hamilton: 4 puncte – absența anxietății;
- Inventarul de depresie Beck: 6 puncte – absența depresiei;

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară 3 T protocolul epilepsiei: fără modificări patologice.

Video-EEG (21 de electrozi), monitorizare 10 ore, inclusiv perioada nocturnă:

- Traseul vide-EEG fără modificări patologice în stare de veghe până la adormire. Descărcări epileptiforme generalizate (polispikes-undă lentă) în stare de veghe, preponderent în prima oră după trezire, cu accentuare la proba cu fotostimulare (răspuns fotoparoxistic la frecvența de 15 Hz fără evenimente clinice înregistrate), rare în timpul somnului. Au fost înregistrate multiple secuse mioclonice în toate membrele simultan, preponderent în ambele membre superioare cu corelare electrofiziologică (bufee generalizate polispikes-undă lentă), care au debutat la al 8-lea minut după trezire, cu evoluție în CTCG, ce a durat 2 minute, cu amnezie postictală.
- Primul spike al complexului polispikes-undă lentă: amplitudinea = $72 \mu\text{V}$; durata = 40 ms.
- Mioclonusul apare în prima treime a bufeului ictal; Durata de la debutul spike-ului până la debutul mioclonusului = 70 ms. Locul debutului mioclonusului pe pattern-ul video-EEG a fost la mijlocul părții ascendente a primului spike din complexul polispikes-undă lentă, reprezentat în *Figura 19*.

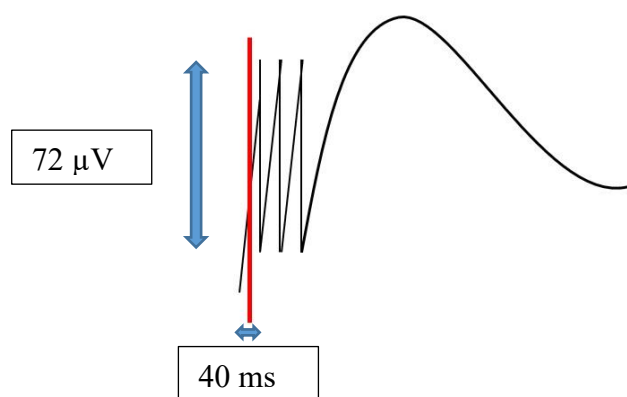


Figura 19. **Complexul polispikes-undă lentă, momentul debutului mioclonusului**

Electroencefalografia de densitate înaltă (EEG-DÎ):

- Descărcări epileptiforme generalizate de tip polispikes-undă lentă ce apar imediat după trezire și se mențin până la o oră după trezire, reprezentate în *Figura 20*.

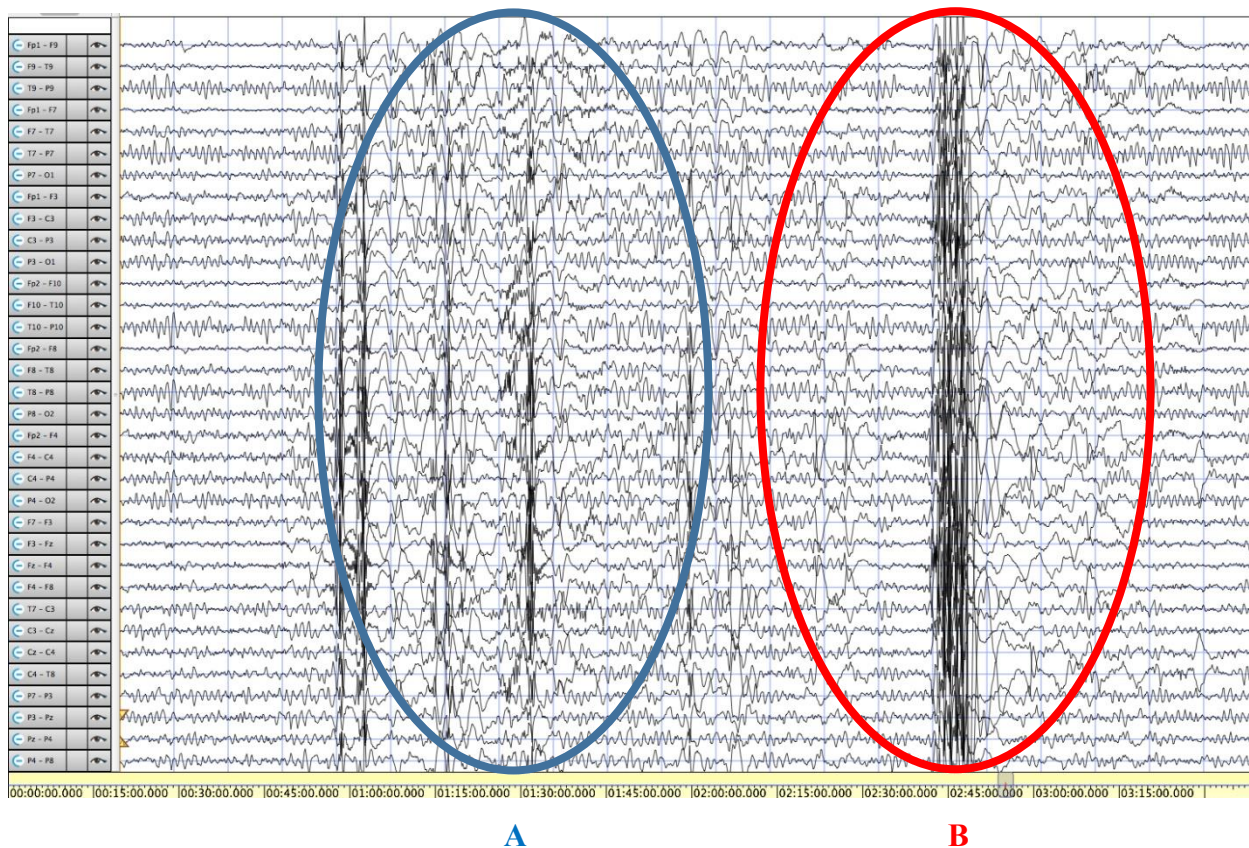


Figura 20. Secvența traseului EEG-DÎ – descărcări epileptiforme generalizate polispice-undă lentă: A – interictale, B – ictale

Cu ajutorul EEG-DÎ a fost apreciată sursa electrică a debutului descărcărilor epileptiforme generalizate, astfel debutul în acest caz a fost în lobul frontal, girusul frontal inferior, aria Brodmann 46, reprezentat în *Figura 21*.

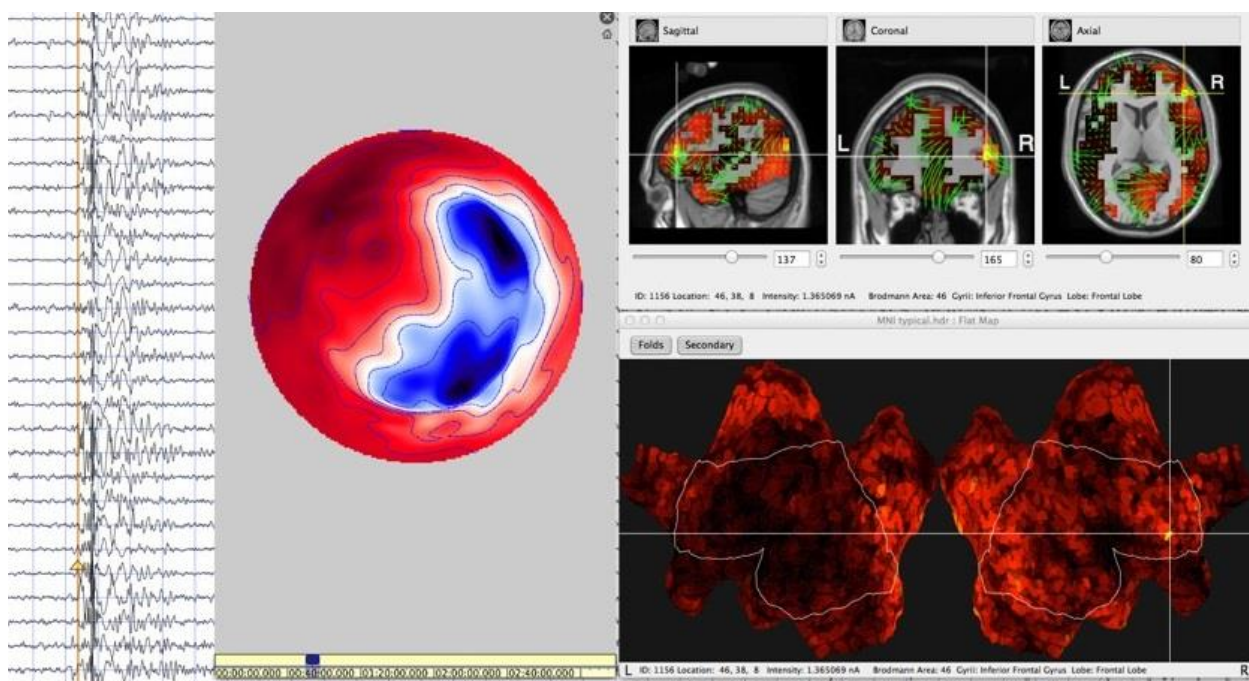


Figura 21. Secvența traseului EEG-DÎ – debut focal al descărcărilor epileptiforme generalizate

EEG de densitate înaltă în lotul de control

În baza EEG-DÎ, sursa focală a descărcărilor a fost identificată la toți cei 40 de pacienți cu crize focale. Am identificat o singură sursă de descărcări interictale la 34 (85%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,70-0,94) de pacienți, 2 surse separate la 4 (10%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,02-0,23) pacienți și 3 surse la 2 (5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,006-0,16) pacienți. În 16 (40%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,24-0,56) cazuri sursa descărcărilor epileptiforme a fost localizată în BA 38, la 10 (25%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,12-0,41) pacienți în BA 20, în 4 (10%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,02-0,23) cazuri în BA 25, 4 (10%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,02-0,23) cazuri în BA 37, 2 (5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,006-0,16) pacienți în BA 10, 2 (5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,006-0,16) pacienți în BA 42 și 2 (5%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,006-0,16) pacienți în BA 28. Dintre cei 40 de pacienți, la 36 (90%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,76-0,97) de pacienți sursa a fost concordantă cu presupusele descărcări epileptice detectate prin video-EEG și semiologia crizelor, iar la 4 (10%; 95% $\hat{I}\hat{I}$ =0,02-0,23) pacienți a fost neconcordantă (*Figura 22*).

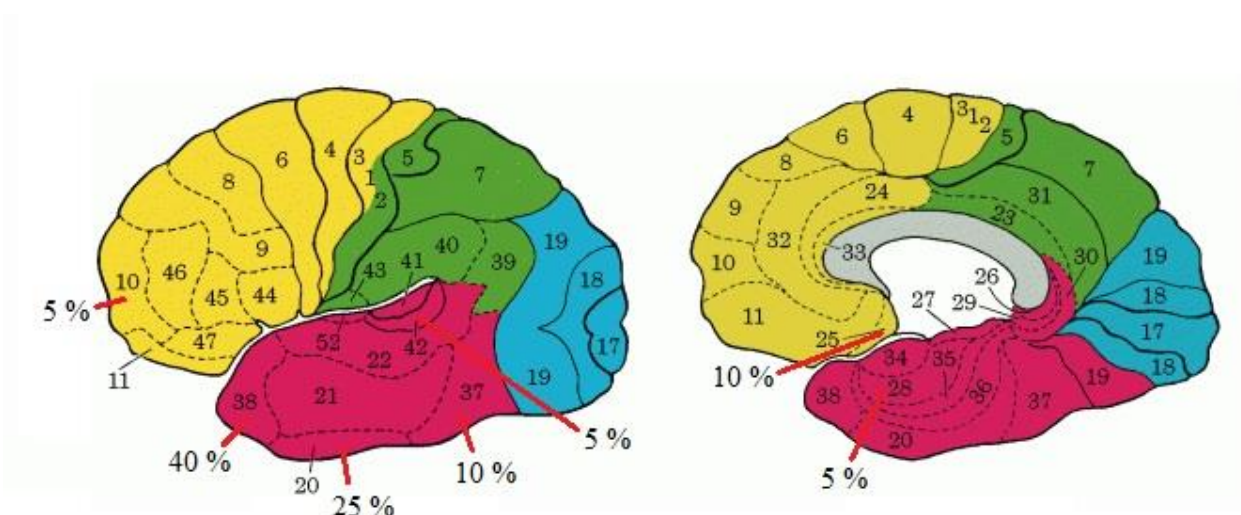


Figura 22. Localizarea surselor electrice ale descărcărilor interictale conform ariilor Brodmann în lotul de control

Comparația datelor electroencefalografiei de densitate înaltă dintre loturile de cercetare

Examinând în comparație localizarea surselor electrice conform ariilor Brodmann, s-a observat că în lotul de bază 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), iar în lotul de control au fost identificate mai multe surse electrice, preponderent în lobul temporal, reprezentate în *Tabelul 16*.

Tabelul 16. Sursele electrice identificate în ambele loturi, conform ariilor Brodmann

Aria Brodmann	Lotul de bază	Lotul de control
BA 6	33% (95% ÎÎ=0,18-0,49)	0%
BA 8	10% (95% ÎÎ=0,02-0,23)	0%
BA 9	17% (95% ÎÎ=0,07-0,32)	0%
BA 10	15% (95% ÎÎ=0,05-0,29)	5% (95% ÎÎ=0,006-0,16)
BA 11	20% (95% ÎÎ=0,09-0,35)	0%
BA 20	0%	25% (95% ÎÎ=0,12-0,41)
BA 25	0%	10% (95% ÎÎ=0,12-0,41)
BA 28	0%	5% (95% ÎÎ=0,006-0,16)
BA 37	0%	10% (95% ÎÎ=0,02-0,23)
BA 38	0%	40% (95% ÎÎ=0,24-0,56)
BA 42	0%	5% (95% ÎÎ=0,006-0,16)
BA 46	5% (95% ÎÎ=0,006-0,16)	0%

Pacienții din lotul de bază erau mai tineri, deoarece crizele generalizate mioclonice debutează timpuriu în adolescență în comparație cu epilepsia cu crize focale care poate debuta la orice vârstă. 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 se manifestă prin secuse mioclonice slab evidențiate și subestimate, în comparație cu lotul de control, la care debutul este, de regulă, mai pronunțat clinic.

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.

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. 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% ÎÎ=0,14-0,43) în stare de veghe și 40% (95% ÎÎ=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 a fost la 20 Hz. 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 polispikes-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 polispikes-undă lentă s-a evidențiat o frecvență mai mare la începutul undei lente a complexului polispikes-undă lentă (30,5%; 95% $\hat{I}\hat{I}=0,07-0,32$). 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 EMJ. Iar în lotul de control au fost identificate mai multe surse electrice, preponderent în lobul temporal.

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 polispikes-undă lentă (cele mai frecvente) până la descărcări de tip unde ascuțite. Răspunsul fotoparoxistic a fost obținut la frecvențe diferite, variind între 3 și 45 Hz, însă cel mai frecvent a fost obținut la o frecvență de 20 Hz. 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. Rezultatele IRM a acestor pacienți au fost examinate în comparație cu modelul standardizat al creierului adult sănătos precum este menționat în Capitolul 2 (*Tabelul 17*). Parametrii tehnici de achiziție a IRM din repozitoriul OASIS-3 au fost similari cu parametrii IRM la pacienții cu crize generalizate mioclonice.

Tabelul 17. **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 evidențiat valoarea medie în emisfera dreaptă de 2,59±0,1 mm (mediana=2,57; IIQ=0,1), iar în emisfera stângă de 2,60±0,1 mm (mediana=2,58; IIQ=0,1). În modelul standardizat al subiecților sănătoși (în număr de 40 de subiecți) grosimea corticală medie a emisferei drepte a constituit 2,55±0,07 mm (mediana=2,5; IIQ=0,07), iar a emisferei stângi a fost de 2,54±0,12 mm (mediana=2,54; IIQ=0,12). Aceste diferențe în grosimea corticală globală nu au atins pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$). Însă grosimea corticală a prezentat diferențe statistic 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 18 și Figura 23).

Tabelul 18. Clustere de diferențe statistic semnificative ale grosimii corticale între pacienți cu crize generalizate mioclonice și modelul standardizat al creierului adult sănătos cu valorile p maxime ($\log(10)$), aria suprafeței (mm^2) și coordonatele Talairach (Tal)

Numărul clusterului	p -max	Mărimea (mm^2)	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

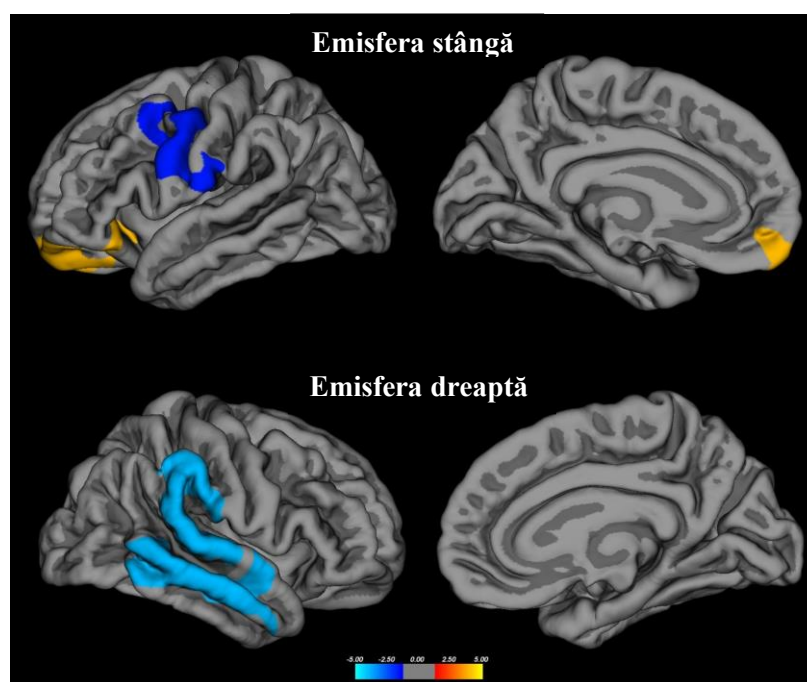


Figura 23. Clustere de diferențe statistic semnificative ale grosimii corticale între pacienți cu crize generalizate mioclonice și modelul standardizat al creierului adult sănătos (corectat pentru comparații multiple prin metoda Monte Carlo, $p < 0,05$, $Z=1,3$)

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 (Tabelul 19 și Figura 24).

Tabelul 19. Clustere de corelări statistic semnificative între grosimea corticală și vârsta pacienților cu crize generalizate mioclonice, cu valorile p maxime ($\log(10)$), aria suprafeței (mm^2) și coordonatele Talairach (Tal)

Numărul clusterului	p -max	Mărimea (mm^2)	Tal X	Tal Y	Tal Z	Clustere
Emisfera stângă						
1.	-4,84	1996,63	-36,60	20,40	9,10	partea operculară
2.	-4,66	4811,23	-13,20	23,80	28,30	frontal superior
Emisfera dreaptă						
1.	-4,18	1764,04	7,70	35,50	39,40	frontal superior
2.	-4,14	1058,77	32,50	9,40	28,50	caudal medio frontal

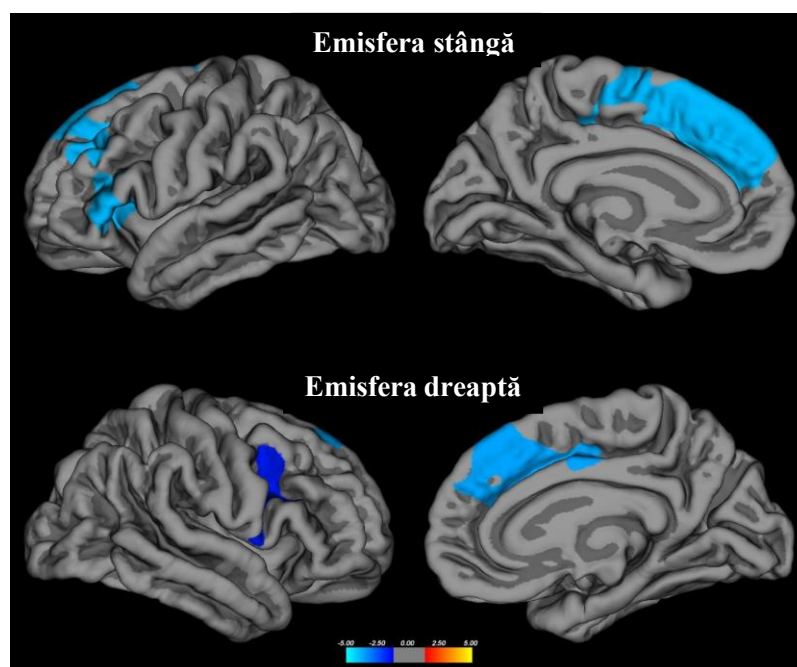


Figura 24. Clustere de corelări statistic semnificative între grosimea corticală și vârsta pacienților cu crize generalizate mioclonice (corectat pentru comparații multiple prin metoda Monte Carlo, $p < 0,05$, $Z = 1,3$)

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 (Tabelul 20 și Figura 25).

Tabelul 20. Clustere de corelări statistic semnificative între grosimea corticală și durata epilepsiei la pacienții cu crize generalizate mioclonice, cu valorile p maxime ($\log(10)$), aria suprafeței (mm^2) și coordonatele Talairach (Tal)

Numărul clusterului	p -max	Mărimea (mm^2)	Tal X	Tal Y	Tal Z	Clustere
Emisfera stângă						
1.	-3,28	1242,29	-9,80	21,30	36,40	frontal superior
Emisfera dreaptă						
1.	-3,19	1242,29	13,80	-74,20	8,10	girusul pericalcarin

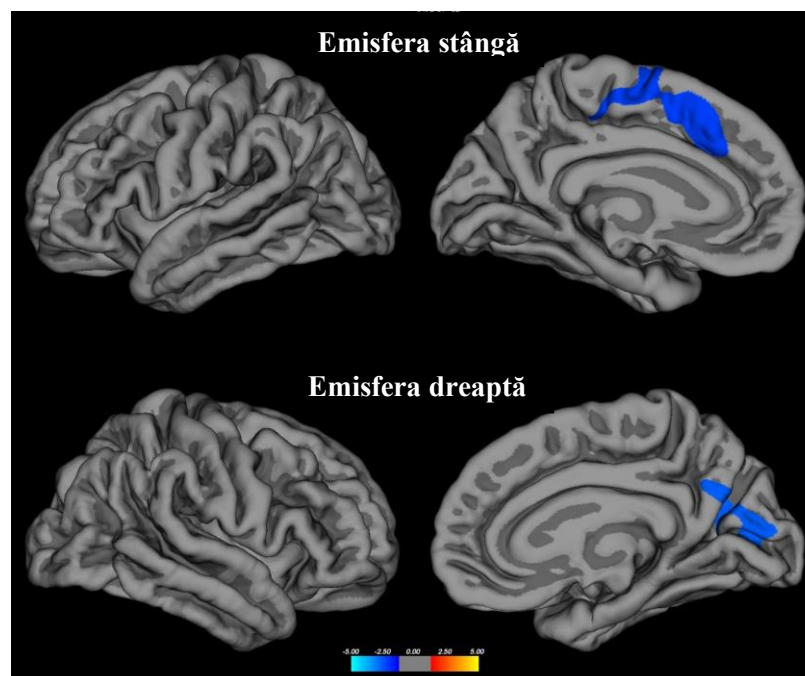


Figura 25. Clustere de corelări statistic semnificative între grosimea corticală și durata epilepsiei la pacienții cu crize generalizate mioclonice (corectat pentru comparații multiple prin metoda Monte Carlo, $p < 0,05$, $Z = 1,3$)

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% $\hat{I}\hat{I} = 0,14-0,43$), 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 orbito-frontal al emisferei stângi, iar în emisfera dreaptă nu s-au identificat diferențe statistic semnificative (Tabelul 21 și Figura 26).

Tabelul 21. Clustere de diferențe statistic semnificative în grosimea corticală între pacienții cu și fără răspuns fotoparoxistic la proba cu fotostimulare, cu valorile p maxime ($\log(10)$), aria suprafeței (mm^2) și coordonatele Talairach (Tal)

Numărul clusterului	p -max	Mărimea (mm^2)	Tal X	Tal Y	Tal Z	Clustere
Emisfera stângă						
1.	-2,99	962,95	-7,80	43,80	43,80	girusul medial orbito-frontal
Emisfera dreaptă						
Nu au fost identificate clustere de diferențe statistic semnificative în emisfera dreaptă						

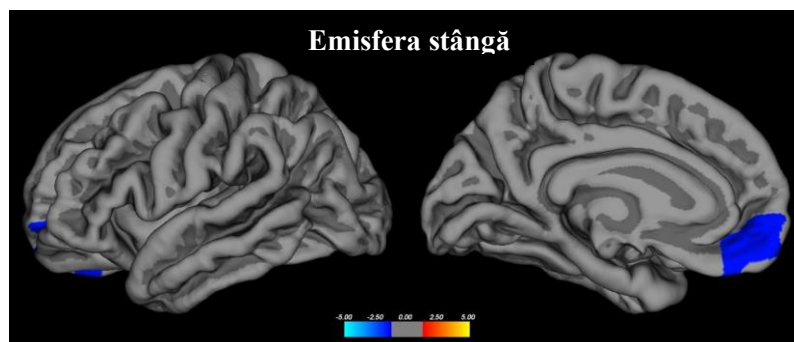


Figura 26. Clustere de diferențe statistic semnificative în grosimea corticală dintre pacienții cu și fără răspuns fotoparoxistic la proba cu fotostimulare (corectat pentru comparații multiple prin metoda Monte Carlo, $p < 0,05$, $Z = 1,3$)

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 22 și Figura 27).

Tabelul 22. Clustere de diferențe statistic semnificative în grosimea corticală dintre bărbați și femei, cu valorile p maxime ($\log(10)$), aria suprafeței (mm^2) și coordonatele Talairach (Tal)

Numărul clusterului	p -max	Mărimea (mm^2)	Tal X	Tal Y	Tal Z	Clustere
Emisfera stângă						
1.	-2,33	926,51	-8,80	61,90	11,80	frontal superior
Emisfera dreaptă						
1.	-2,29	1302,37	14,60	32,90	17,70	frontal superior

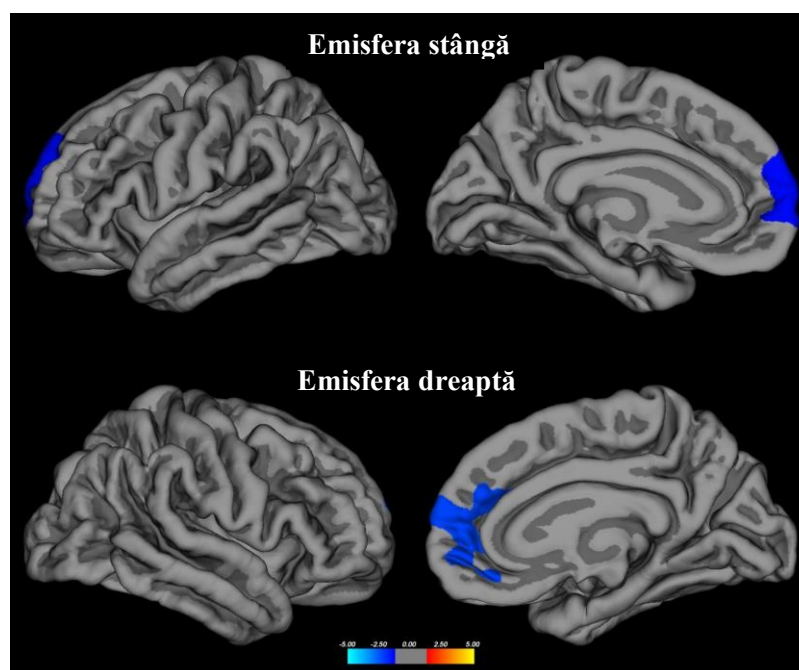


Figura 27. Clustere de diferențe statistic semnificative în grosimea corticală dintre bărbați și femei cu crize generalizate mioclonice (corectat pentru comparații multiple prin metoda Monte Carlo, $p < 0,05$, $Z = 1,3$)

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 clustere: 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 23 și Figura 28).

Tabelul 23. Clustere de diferențe statistic semnificative ale volumelor corticale regionale dintre pacienți cu crize generalizate mioclonice și modelul standardizat al creierului adult sănătos, cu valorile p maxime ($\log(10)$), aria suprafeței (mm^2) și coordonate (Tal)

Numărul clusterului	p -max	Mărimea (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

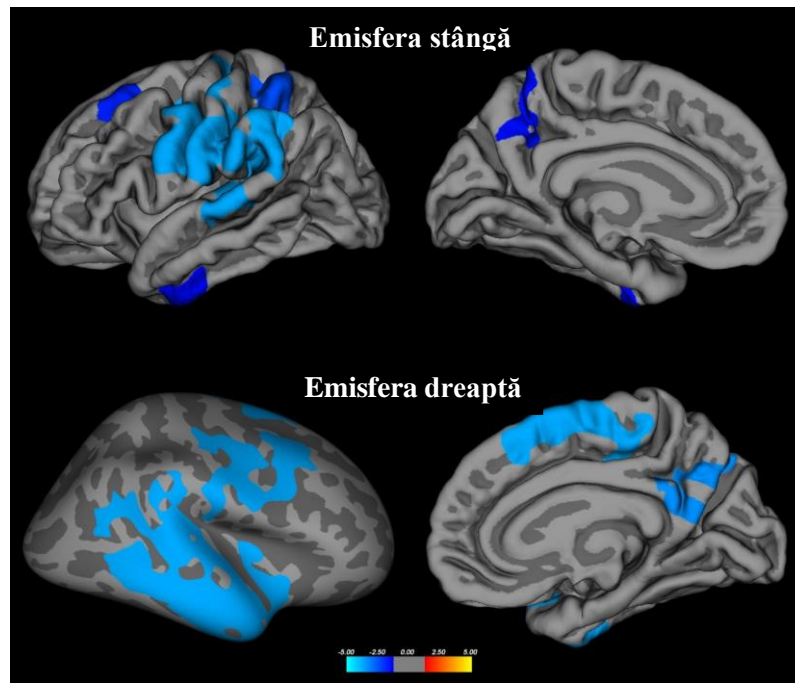


Figura 28. Clustere de diferențe statistic semnificative ale volumului cortical dintre pacienți cu crize generalizate mioclonice și modelul standardizat al creierului adult sănătos (corectat pentru comparații multiple prin metoda Monte Carlo, $p < 0,05$, $Z = 1,3$)

Volumul cortical a corelat negativ cu vârsta pacienților cu crize generalizate mioclonice în următoarele clustere: frontal superior în emisfera stângă și frontal orbito-medial în emisfera dreaptă (Tabelul 24 și Figura 29).

Tabelul 24. Clustere de corelări statistic semnificative între volumele corticale regionale și vârsta pacienților cu crize generalizate mioclonice, cu valorile p maximale ($\log(10)$), aria suprafeței (mm^2) și coordonatele Talairach (Tal)

Numărul clusterului	p -max	Mărimea (mm^2)	Tal X	Tal Y	Tal Z	Clustere
Emisfera stângă						
1.	-3,27	1419,27	-7,50	53,00	20,70	frontal superior
Emisfera dreaptă						
1.	-3,45	1616,97	6,40	55,30	-15,20	frontal orbito-medial

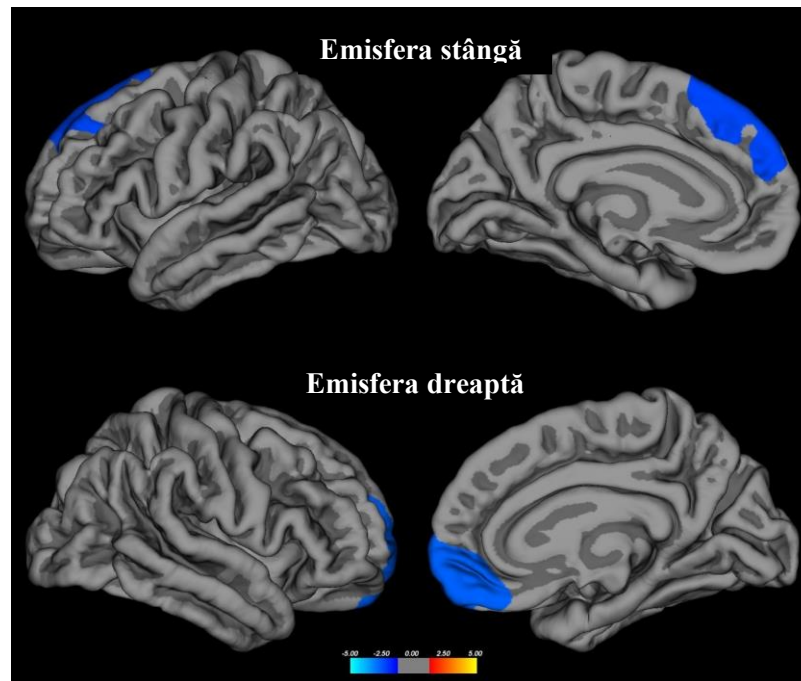


Figura 29. Clustere de corelări statistic semnificative între volumele corticale regionale și vârsta pacienților cu crize generalizate mioclonice (corectat pentru comparații multiple prin metoda Monte Carlo, $p < 0,05$, $Z = 1,3$)

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 (Tabelul 25 și Figura 30).

Tabelul 25. Clustere de corelări statistic semnificative între volumele corticale regionale și durata epilepsiei la pacienți cu crize generalizate mioclonice, cu valorile p maximale ($\log(10)$), aria suprafeței (mm^2) și coordonatele Talairach (Tal)

Numărul clusterului	p -max	Mărimea (mm^2)	Tal X	Tal Y	Tal Z	Clustere
Emisfera stângă						
1.	-3,20	1090,24	-7,70	27,50	33,60	frontal superior
Emisfera dreaptă						
1.	-3,39	1338,13	5,00	-79,40	14,70	cuneus

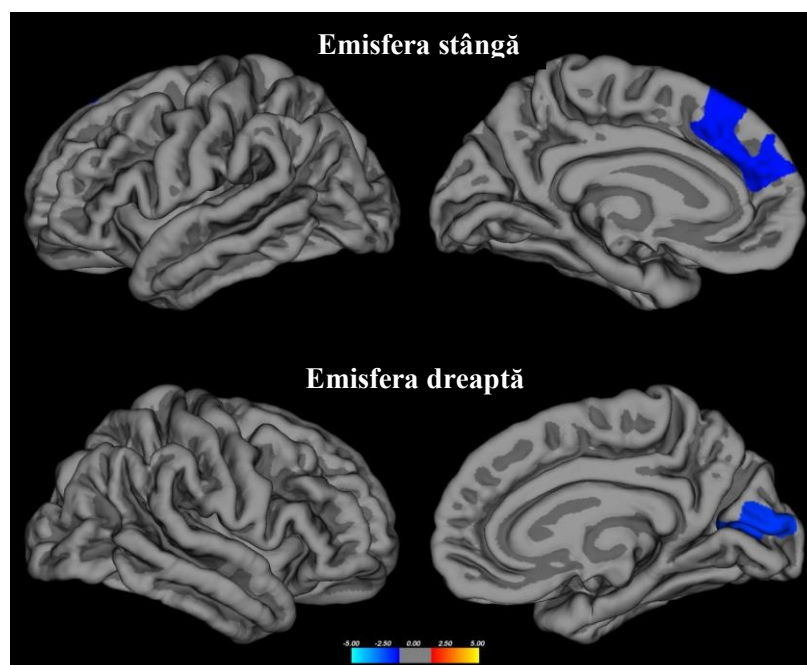


Figura 30. Clustere de corelări statistic semnificative între volumele corticale și durata epilepsiei la pacienți cu crize generalizate mioclonice (corectat pentru comparații multiple prin metoda Monte Carlo, $p < 0,05$, $Z = 1,3$)

Au fost evaluate diferențele volumului cortical în funcție de prezența sau absența răspunsului fotoparoxistic la proba de fotostimulare prin video-EEG, însă nu au fost identificate diferențe statistic semnificative.

A fost cercetată și diferența volumelor corticale în raport cu sexul masculin/feminin al 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 (*Tabelul 26 și Figura 31*).

Tabelul 26. Clustere de diferențe statistic semnificative în volumul cortical dintre bărbați și femei la pacienți cu crize generalizate mioclonice, cu valorile p maxime ($\log(10)$), aria suprafeței (mm^2) și coordonatele Talairach (Tal)

Numărul clusterului	p -max	Mărimea (mm^2)	Tal X	Tal Y	Tal Z	Clustere
Emisfera stângă						
1.	4,60	2760,92	-34,40	-4,10	13,90	insula
2.	4,07	1450,62	-38,20	-5,00	49,30	precentral
3.	2,85	1178,26	-37,00	42,20	-0,70	frontal medio-rostral
4.	2,78	1413,87	-23,00	-78,60	16,70	parietal superior
5.	2,66	1828,34	-37,30	2,50	-23,50	temporal superior
Emisfera dreaptă						
1.	4,62	1045,10	7,00	30,90	-8,10	cingulat rostral anterior
2.	3,95	2187,41	21,30	-2,40	49,70	frontal superior
3.	3,45	1056,11	34,10	-86,60	0,60	occipital lateral
4.	3,30	2291,94	36,40	-2,00	15,80	insula
5.	2,93	1195,42	8,10	-56,30	21,60	precuneus

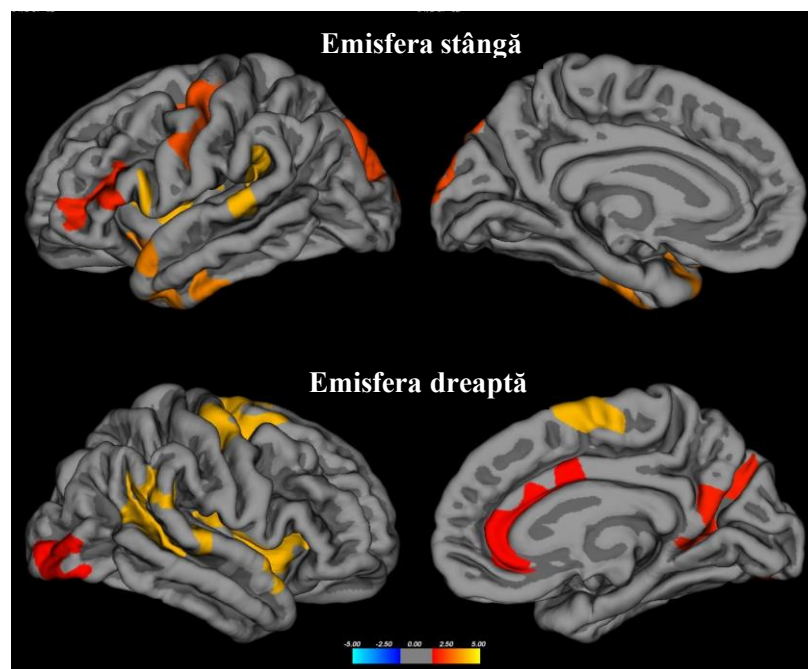


Figura 31. Clustere de diferențe statistic semnificative în volumul cortical dintre bărbați și femei cu crize generalizate mioclonice (corectat pentru comparații multiple prin metoda Monte Carlo, $p < 0,05$, $Z = 1,3$)

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 al creierului adult sănătos pe dreapta – $245522,21 \text{ mm}^3$ și pe stânga – $259647,95 \text{ mm}^3$ (Tabelul 27). Diferențele raportate nu au atins pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$).

Tabelul 27. Volumul cortical emisferial mediu la pacienți cu crize generalizate mioclonice și la modelul standardizat al creierului adult sănătos

Volumul emisferial mediu (mm ³)	Pacienți cu crize generalizate mioclonice	Modelul standardizat al creierului adult sănătos	Valoarea <i>p</i>
Emisfera dreaptă	236709,60 ± 17324,89	245522,21 ± 55315,95	>0.05
Emisfera stângă	236723,70 ± 13954,58	259647,95 ± 24884,96	>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±921,8 mm³; mediana=7043,8; IIQ=607 vs. 8148,6±720,4 mm³; mediana=7807,0; IIQ=963, *p*<0,05), cât și în emisfera stângă (7697,9±1045,5 mm³; mediana=7764,9; IIQ=469 vs. 9205,4±1151,4 mm³ 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±598.1 mm³; mediana=3542,9; IIQ=456/ stâng: 3536,6±575,2 mm³; mediana=3557,8; IIQ=490), față de modelul standardizat al creierului adult sănătos (drept 3817,4±451,1 mm³: mediana=3778,8; IIQ=470/ stâng 3960,0±438,9 mm³; mediana=3886,3; IIQ=621, ambele *p*<0.05); (Tabelul 28 și Figura 32).

Tabelul 28. Volumul structurilor subcorticale la pacienți cu crize generalizate mioclonice comparativ cu modelul standardizat al creierului adult sănătos

Volumul structurilor subcorticale (mm ³)	Pacienți cu crize generalizate mioclonice	Modelul standardizat al creierului adult sănătos	Valoarea <i>p</i>
Amigdala stângă	1720,6 (±721)	1596,3 (±289)	0,06
Amigdala dreaptă	1689,7 (±291)	1638,9 (±187)	0,37
Hipocampul stâng	4206,6 (±538)	4275,7 (±726)	0,60
Hipocampul drept	4288,5 (±552)	4548,3 (±348)	0,92
Caudatul stâng	3536,6 (±575) mediana = 3557,8; IIQ = 490	3960,0 (±439) mediana = 3886,3; IIQ = 621	<0,001
Caudatul drept	3542,9 (±598) mediana = 3542,9; IIQ = 456	3817,4 (±451) mediana = 3778,8; IIQ = 470	<0,001
Palidum stâng	1437,1 (±271)	1431,2 (±273)	0,92
Palidum drept	1426,9 (±249)	1540,9 (±246)	0,07
Putamenul stâng	5701,2 (±895)	5538,5 (±1067)	0,47
Putamenul drept	5231,7 (±855)	5581,6 (±683)	0,06
Talamusul stâng	7697,9 (±1045) mediana = 7764,9; IIQ = 469	9205,4 (±1151) mediana = 9536,9; IIQ = 2022	<0,001
Talamusul drept	7043,8 (±922) mediana = 7043,8; IIQ = 607	8148,6 (±720) mediana = 7807,0; IIQ = 963	<0,001

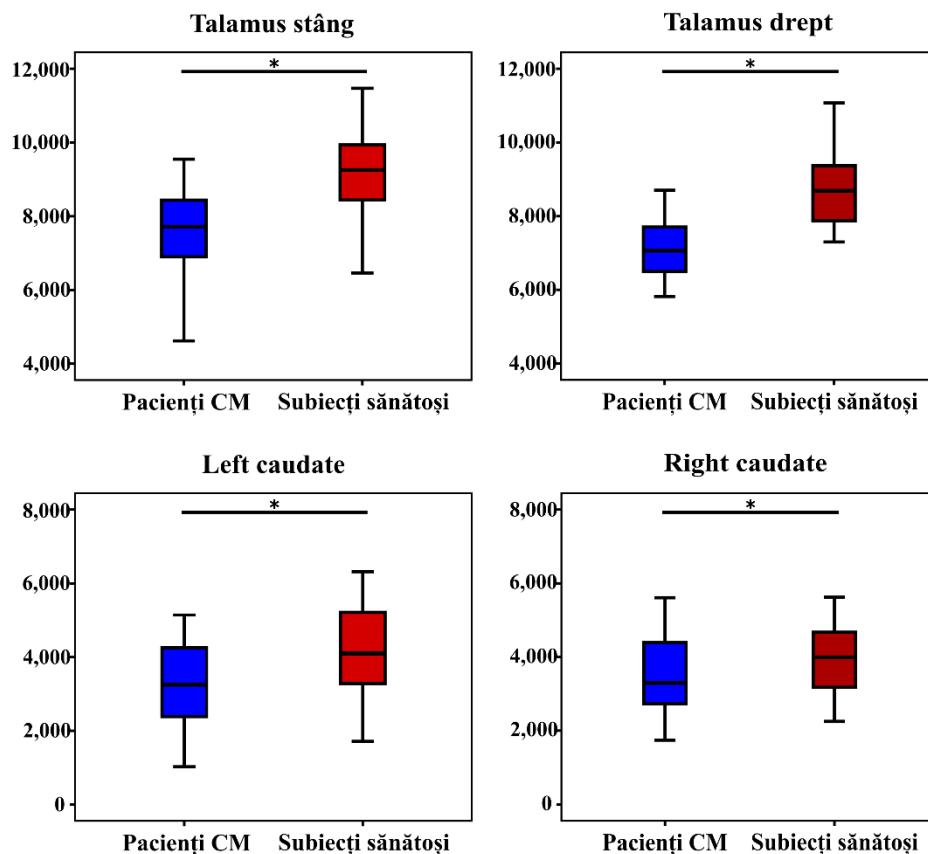


Figura 32. Diferențe în volumele talamusului și nucleului caudat stâng și drept la pacienți cu crize generalizate mioclonice (CM) și modelul standardizat al creierului adult sănătos ($p < 0,05$)

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 4*. În special, regiunile lobilor frontali și parietali au fost implicate mai frecvent în perioadele de timp premergătoare apariției descărcărilor interictale sau ictale (anume în perioadele de timp pre-DSU-1 și pre-DSU-2), de asemenea și ganglionii bazali în timpul descărcărilor ictale (perioada de timp DSU-ictal).

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): modulul 1 – ariile lobului frontal, modulul 2 – cortexul senzitiv-motor, modulul 3 – ariile lobului temporal lateral, modulul 4 – ariile vizuale ale lobului occipital, modulul 5 – lobul temporal mezial, ariile sistemului limbic și ganglionii bazali, iar modulul 6 – ariile lobului frontal mezial și parietal (*Figura 33 A*). Aceleași șase module au fost identificate în perioada de timp pre-DSU-1 (*Figura 33 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 – în principal cuprinzând arii fronto-parietale și modulul 8 – cuprinzând în principal ariile sensorimotorii, parietale și meziale frontale (*Figura 33 B*). În perioada de timp DSU-interictal au fost identificate două module suplimentare: modulul 9 – în principal ariile fronto-temporale și modulul 10 – predominant cuprinzând talamusul, hipocampusul și trunchiul cerebral (*Figura 33 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 33 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. Lista modulelor detectate din toate perioadele de timp este prezentată în *Tabelul A3.1* din *Anexa 3*.

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 33 D*). Același modul a fost detectat în frecvența gamma în perioada de timp DSU-ictal. Respectiv, în perioada de timp DSU-ictal în total au fost identificate 8 module în frecvența gamma și 9 module în frecvențele beta.

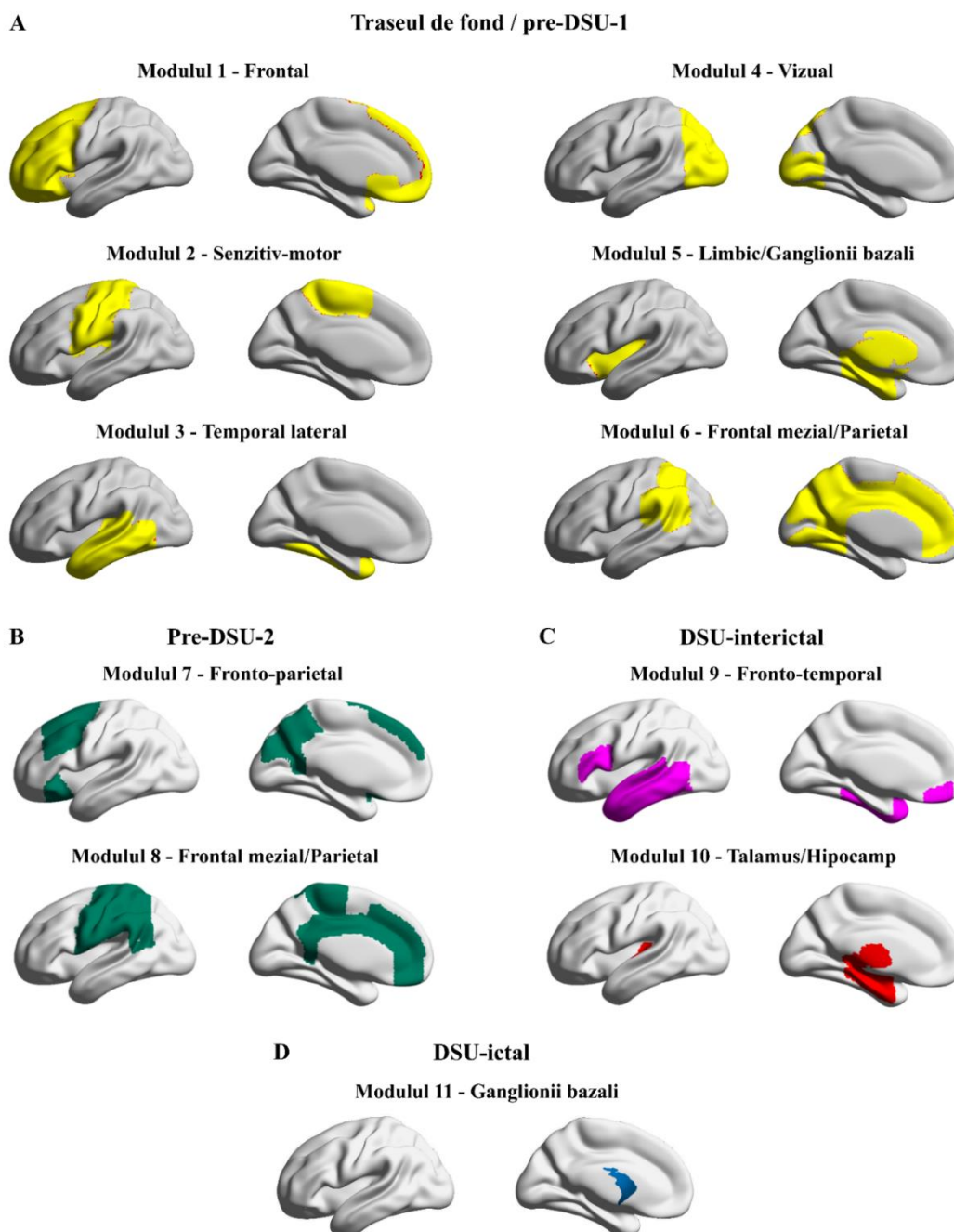


Figura 33. Comunitățile de rețea în traseul de fond și în perioadele de timp pre-DSU-1, pre-DSU-2, DSU-interictal și DSU-ictal

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 34).

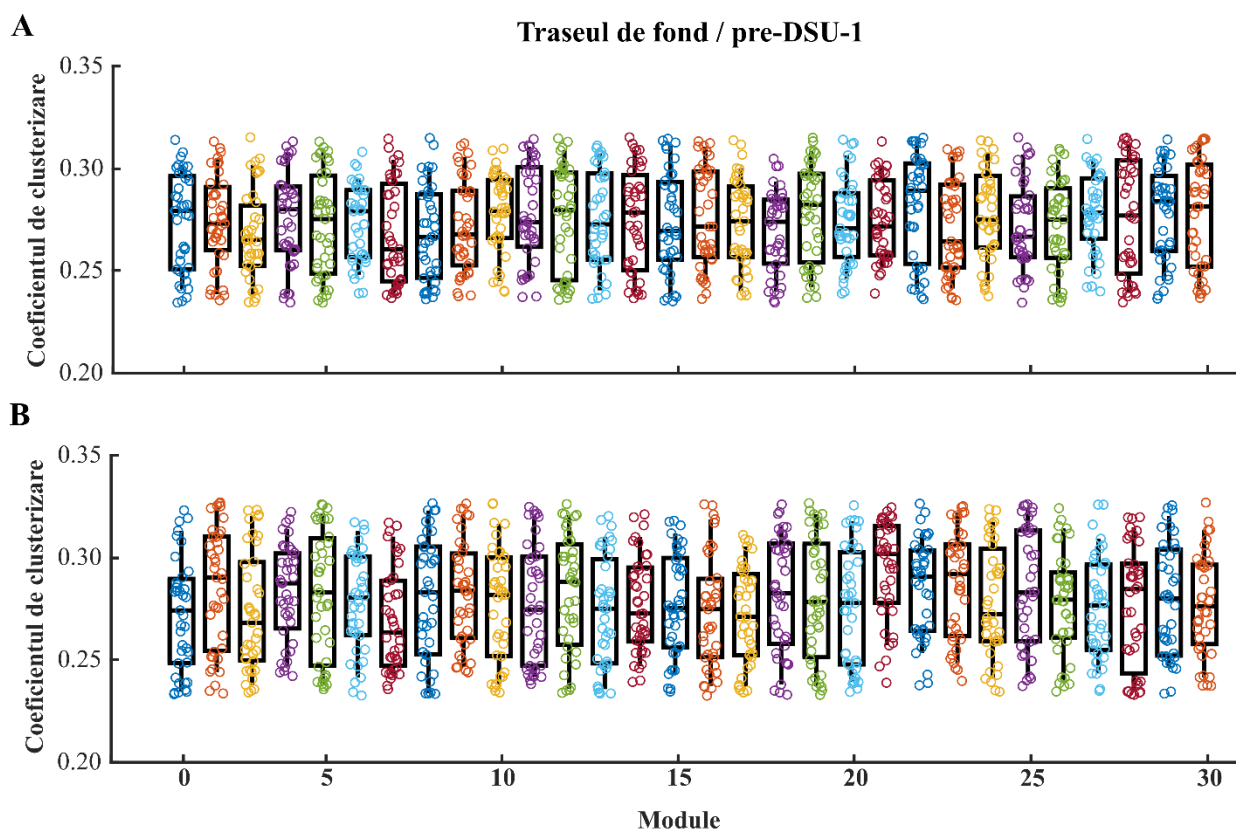


Figura 34. Coeficientul de clusterizare în traseul de fond și în perioada de timp pre-DSU-1 în benzile de frecvență beta (A) și gamma (B); pentru toate comparațiile $p > 0,05$

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 35). 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 35).

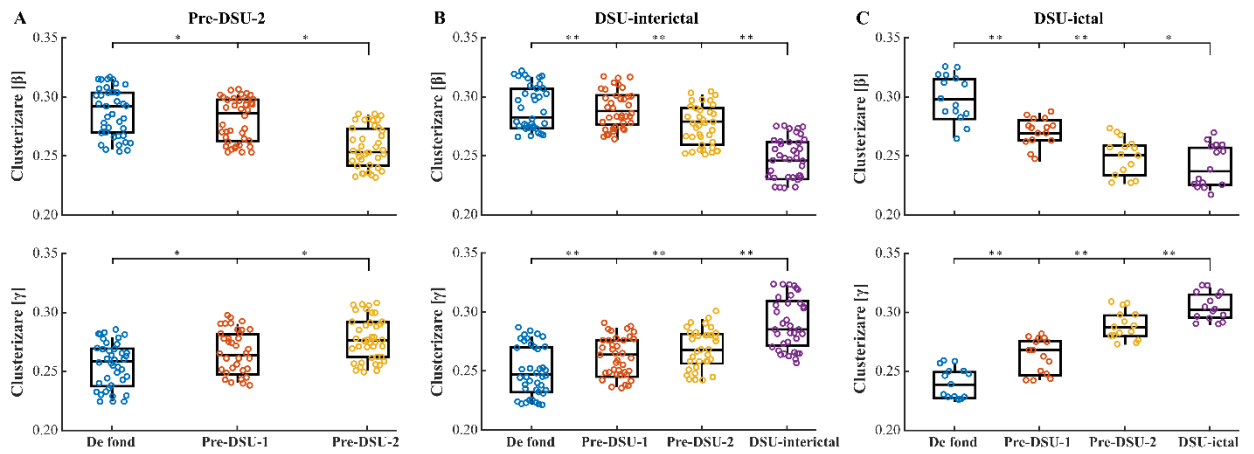


Figura 35. **Topologia intermodulară a rețelilor în perioadele de timp pre-DSU-2, DSU-interictal și DSU-ictal (frecvențele beta și gamma).** Coeficientul de clusterizare între modulele identificate în perioadele de timp pre-DSU-2 (A), DSU-interictal (B) și DSU-ictal (C) în comparație cu perioadele de timp precedente; * $p < 0,05$ și ** $p < 0,001$

5.3. Controlabilitatea și flexibilitatea rețelilor 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 36).

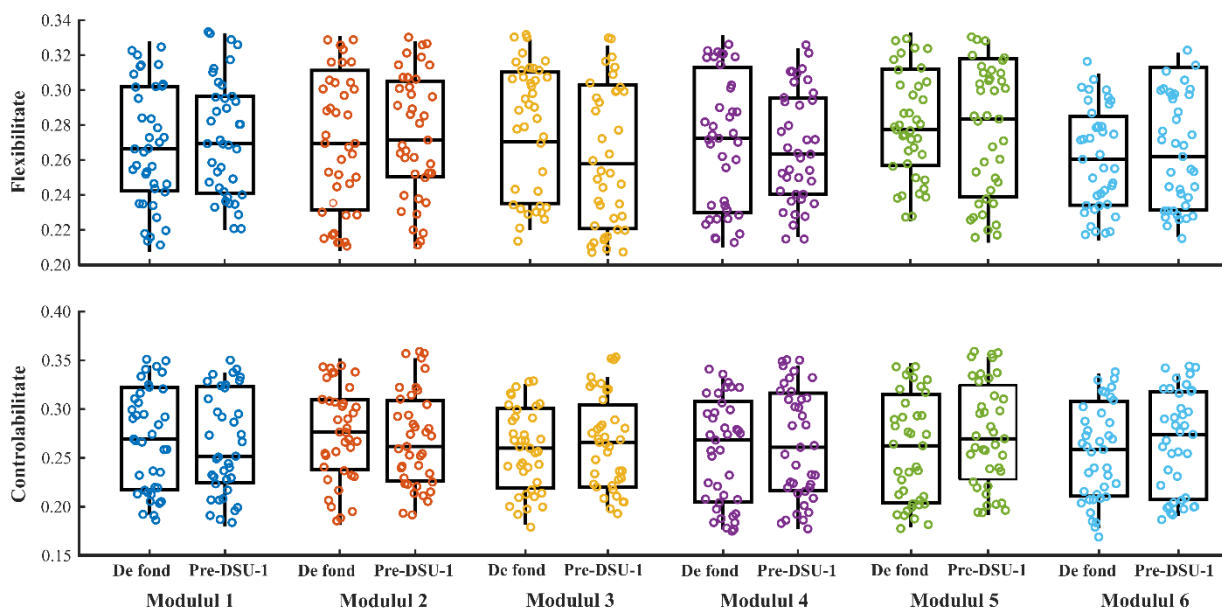


Figura 36. Flexibilitatea și controlabilitatea în traseul de fond și în perioada de timp pre-DSU-1 (frecvența beta)

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 37). 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 5.5B). 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 37 C).

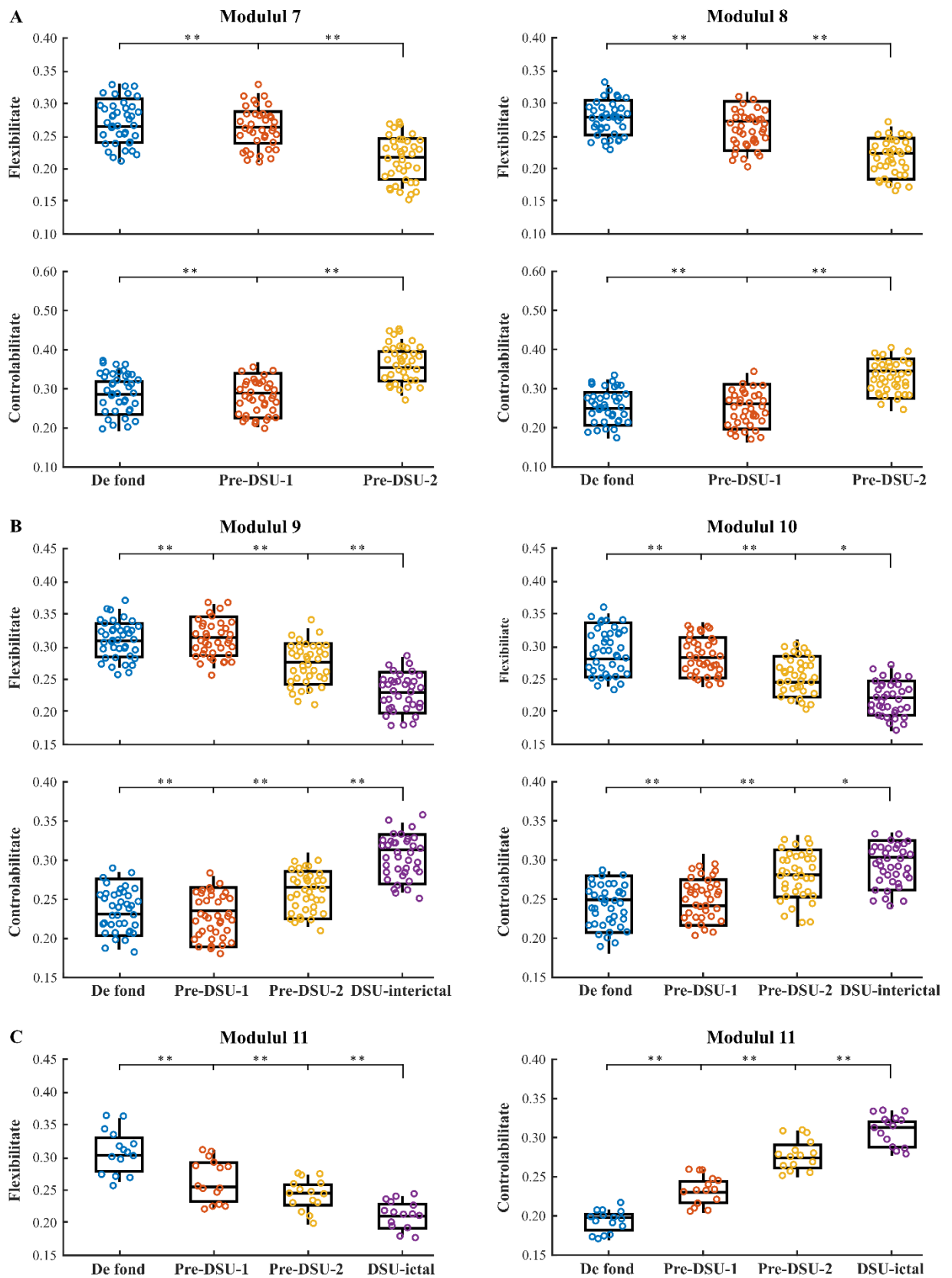


Figura 37. Flexibilitatea și controlabilitatea în perioada de timp pre-DSU-2, DSU-interictal și DSU-ictal (frecvența beta). Scăderea flexibilității și creșterea controlabilității în modulele 7 și 8 în perioada de timp pre-DSU-2 (A), în modulele 9 și 10 în perioada de timp DSU-interictal (B) și în modulul 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 (Figura 38).

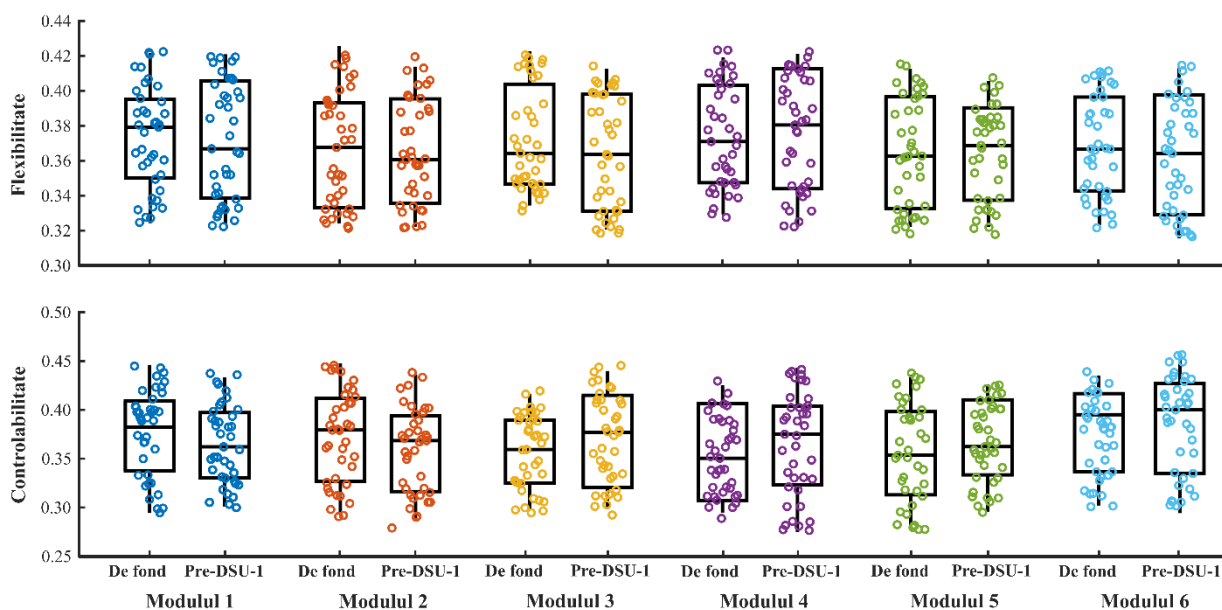


Figura 38. Flexibilitatea și controlabilitatea în traseul de fond și în perioada de timp pre-DSU-1 (frecvența gamma)

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 39A). 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 39 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 39 C).

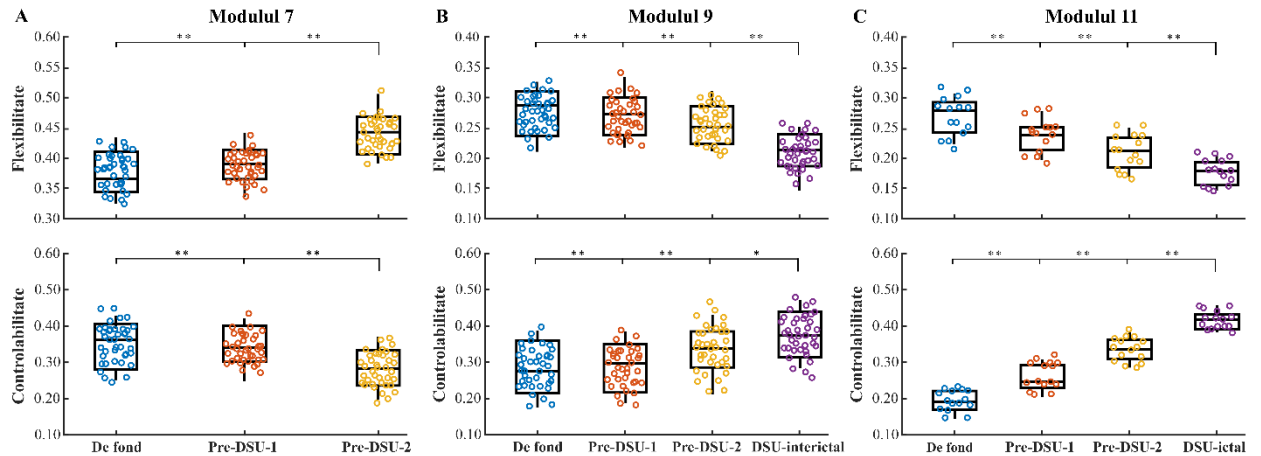


Figura 39. Flexibilitatea și controlabilitatea în perioada de timp pre-DSU-2, DSU-interictal și DSU-ictal (frecvența gamma). Creșterea flexibilității și scăderea controlabilității în cadrul modulului 7 din perioada de timp pre-DSU-2 (A). Dinamică opusă în modulul 9 din perioada de timp DSU-interictal (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-subcorticele 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% $\text{ÎÎ} = 0,41-0,73$) din lotul de bază au fost înregistrate crize mioclonice cu corelare electrografică, preponderent în primele minute după trezire. Datorită EEG-DÎ, în toate cazurile a fost identificat lobul frontal ca sursă electrică a descărcărilor epileptiforme, mai frecvent în aria Brodmann 6 (33%; 95% $\text{ÎÎ} = 0,18-0,49$) și 11 (20%; 95% $\text{ÎÎ} = 0,09-0,35$), 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 dintre 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., V. Chiosa and A. Ignatenco, *Clasificarea și diagnosticul diferențial al crizelor epileptice: Studiu clinico-neurofiziologic*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2011. 29(1): p. 65-67.
3. Groppa St., Chiosa V., Cobileanschi O., Gorincioi N., Ciolac D., Popov A., Cojocar V., **Vataman A.** et al., *Epilepsia la adult: protocol clinic național -290*. 2017.
4. Гроппа, С., В. Киоса, А. Хангану, *Особенности клинического полиморфизма острых эпилептических приступов. Клинико-телеметрическое видео-ЭЭГ исследование. Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 2010. 2(2): p. 6-9.
5. 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.
6. Vaughn, B., *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 1998, LWW.
7. Jallon, P. and P. Latour, *Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies*. *Epilepsia*, 2005. 46: p. 10-14.
8. Herpin, T., *Des accès incomplets d'épilepsie*. 1867: JB Baillièrre et fils.
9. Rabot, L., *De la myoclonie épileptique*. 1899, Verlag nicht ermittelbar.
10. Wellmer, J. et al., *Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages*. *Epilepsia*, 2013. 54(11): p. 1977-1987.
11. Camfield, C.S. and P.R. Camfield, *Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study*. *Neurology*, 2009. 73(13): p. 1041-1045.
12. Delgado-Escueta, A. and F. Enrile-Bacsal, *Juvenile myoclonic epilepsy of Janz*. *Neurology*, 1984. 34(3): p. 285-285.
13. Panayiotopoulos, C., T. Obeid and A. Tahan, *Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study*. *Epilepsia*, 1994. 35(2): p. 285-296.
14. Gram, L. et al., *Juvenile myoclonic epilepsy in unexpected age groups*. *Epilepsy research*, 1988. 2(2): p. 137-140.
15. Wirrell, E. et al., *Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy*. *Neurology*, 1996. 47(4): p. 912-918.
16. Sundqvist, A., *Juvenile myoclonic epilepsy: events before diagnosis*. *Journal of Epilepsy*, 1990. 3(4): p. 189-192.
17. Obeid, T. and C. Panayiotopoulos, *Juvenile myoclonic epilepsy: a study in Saudi Arabia*. *Epilepsia*, 1988. 29(3): p. 280-282.
18. Nair, R.R. and S.V. Thomas, *Genetic liability to epilepsy in Kerala State, India*. *Epilepsy research*, 2004. 62(2-3): p. 163-170.
19. Michelle, B., G. Pierre and D. Charlotte, *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2012: John Libbey Eurotext.
20. Janz, D., *Die Epilepsien: spezielle Pathologie und Therapie; 56 Tabellen*. 1969: Thieme.
21. GENTON, P., *Juvenile myoclonic epilepsy today: current definition and limits*. *Juvenile myoclonic epilepsy. The Janz syndrome*, 2000.
22. Wolf, P. and R. Goosses, *Relation of photosensitivity to epileptic syndromes*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1986. 49(12): p. 1386-1391.
23. Manonmani, V. and C.T. Tan, *A study of newly diagnosed epilepsy in Malaysia*. *Singapore medical journal*, 1999. 40(1): p. 32-35.
24. Fong, G. et al., *A prevalence study of epilepsy in Hong Kong*. *Hong Kong Medical Journal*, 2003.
25. Kun, L.N. et al., *Epidemiologic study of epilepsy in young Singaporean men*. *Epilepsia*, 1999. 40(10): p. 1384-1387.
26. Gooßes, R., *Die Beziehungen der Fotosensibilität zu den verschiedenen epileptischen Syndromen*. 1984.

27. Mullins, G. et al., *A study of idiopathic generalised epilepsy in an Irish population*. Seizure, 2007. 16(3): p. 204-210.
28. Appleton, R.E., *Transition from paediatric clinic to the adult service*. Journal of the Royal Society of Medicine, 2001. 94(10): p. 554-554.
29. Genton, P. and P. Gelisse, *Premature death in juvenile myoclonic epilepsy*. Acta neurologica scandinavica, 2001. 104(3): p. 125-129.
30. Swallow, R.A., C.E. Hillier and P.E. Smith, *Sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP) following previous seizure-related pulmonary oedema: case report and review of possible preventative treatment*. Seizure, 2002. 11(7): p. 446-448.
31. JP, S.O., *Mortality in children with epilepsy. A clinical prospective study*. Revista de Neurologia, 2004. 38(7): p. 607-614.
32. Martínez-Juárez, I.E., et al., *Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up*. Brain, 2006. 129(5): p. 1269-1280.
33. Hantus S., *Idiopathic generalized epilepsy syndromes of childhood and adolescence*. Treatment of epilepsy. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins, 2011: p. 260-5.
34. Delgado-Escueta, A.V. et al., *Gene Mapping in the Idiopathic Generalized Epilepsies: Juvenile Myoclonic Epilepsy, Childhood Absence Epilepsy, Epilepsy with Grand Mal Seizures, and Early Childhood Myoclonic Epilepsy*. Epilepsia, 1990. 31: p. S19-S29.
35. Panayiotopoulos, C.P. and T. Obeid, *Juvenile myoclonic epilepsy: an autosomal recessive disease*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1989. 25(5): p. 440-443.
36. Tsuboi, T. and W. Christian, *On the genetics of the primary generalized epilepsy with sporadic myoclonias of impulsive petit mal type: a clinical and electroencephalographic study of 399 probands*. Humangenetik, 1973. 19: p. 155-182.
37. Greenberg, D. et al. *Strengthened evidence for linkage of juvenile myoclonic epilepsy to HLA and BF*. in *Cytogenetics and Cell Genetics*. 1989. Karger Allschwilerstrasse 10, CH-4009 Basel, Switzerland.
38. Greenberg, D.A. et al., *Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6*. Am J Med Genet, 1988. 31(1): p. 185-92.
39. Weissbecker, K. et al., *Confirmation of linkage between juvenile myoclonic epilepsy locus and the HLA region of chromosome 6*. American journal of medical genetics, 1991. 38(1): p. 32-36.
40. Meencke, H.J. and D. Janz, *Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases*. Epilepsia, 1984. 25(1): p. 8-21.
41. Groppa, S. et al., *Abnormal response of motor cortex to photic stimulation in idiopathic generalized epilepsy*. Epilepsia, 2008. 49(12): p. 2022-2029.
42. Valzania, F. et al., *Facilitation of rhythmic events in progressive myoclonus epilepsy: a transcranial magnetic stimulation study*. Clinical neurophysiology, 1999. 110(1): p. 152-157.
43. Badawy, R.A. et al., *Can changes in cortical excitability distinguish progressive from juvenile myoclonic epilepsy?* Epilepsia, 2010. 51(10): p. 2084-2088.
44. Badawy, R.A.B. et al., *Why do seizures in generalized epilepsy often occur in the morning?* Neurology, 2009. 73(3): p. 218-222.
45. Caramia, M.D. et al., *Distinguishing forms of generalized epilepsy using magnetic brain stimulation*. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1996. 98(1): p. 14-19.
46. White, P. et al., *Electroencephalographic abnormalities during sleep as related to the temporal distribution of seizures*. Epilepsia, 1962. 3(2): p. 167-174.
47. Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa S.A. *Epilepsy with nocturn epileptic seizures. Generalities*. În *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” 2019*. Iași, România.

48. 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.
49. Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa S.A. *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.
50. *EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association*. *Sleep*, 1992. 15(2): p. 173-84.
51. Iber, C. et al., *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. Vol. 1. 2007: American academy of sleep medicine Westchester, IL.
52. CADILHAC, J. and M. Philippon, *Rhythmicity of petit mal during sleep, generalized and localized rhythmic discharges*. *Revue neurologique*, 1951. 84(6): p. 659-663.
53. Niedermeyer, E., *The generalized epilepsies*. Thomas, Springfield, 1972: p. 74-86.
54. Terzano, M. et al., *The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal Nrem sleep*. *Sleep*, 1985. 8(2): p. 137-145.
55. PARRINO, L. et al., *Effects of prolonged wakefulness on cyclic alternating pattern (CAP) during sleep recovery at different circadian phases*. *Journal of sleep research*, 1993. 2(2): p. 91-95.
56. Terzano, M.G. et al., *Modulation of generalized spike-and-wave discharges during sleep by cyclic alternating pattern*. *Epilepsia*, 1989. 30(6): p. 772-781.
57. Gigli, G. et al., *Sleep microstructure and EEG epileptiform activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsia*, 1992. 33(5): p. 799-804.
58. Bonakis, A. and M. Koutroumanidis, *Epileptic discharges and phasic sleep phenomena in patients with juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsia*, 2009. 50(11): p. 2434-2445.
59. Snead III, O.C., *Basic mechanisms of generalized absence seizures*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1995. 37(2): p. 146-157.
60. Steriade, M., *Synchronized activities of coupled oscillators in the cerebral cortex and thalamus at different levels of vigilance*. *Cerebral cortex (New York, NY: 1991)*, 1997. 7(6): p. 583-604.
61. Antoniadis, G. and G. Kostopoulos, *Simulation study for the transition from spindles to spike and wave epileptogenesis*. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 1995. 33: p. 241-246.
62. Avoli, M. and G. Kostopoulos, *Participation of corticothalamic cells in penicillin-induced generalized spike and wave discharges*. *Brain research*, 1982. 247(1): p. 159-163.
63. Dinner, D.S. et al., *Juvenile myoclonic epilepsy*, in *Epilepsy: electroclinical syndromes*. 1987, Springer. p. 131-149.
64. Lundborg, H., *Die progressive Myoklonus\req\Epilepsie (Unverricht's Myoklonie)*. Uppsala, Almqvist & Wiskell, 1903.
65. Unverricht, H., *Die myoclonie*. 1891: Deuticke.
66. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. *Epilepsia*, 1989. 30(4): p. 389-99.
67. Duca, V. and V. Chiosa, *Mioclonusul epileptic la femei sub aspect evolutiv de vârstă*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2011. 29(1): p. 52-57.
68. Grünewald, R.A. and C.P. Panayiotopoulos, *Juvenile myoclonic epilepsy: a review*. *Archives of neurology*, 1993. 50(6): p. 594-598.
69. Groppa S., E. Zota, V. Chiosa, *Metode noi de diagnostic și tratament, implementate în practica neurologică medicală autohtonă*. *Buletin informativ-analitic*, 2009: p. 3-4.

70. Janz, D. et al., *Family studies on the genetics of juvenile myoclonic epilepsy (epilepsy with impulsive petit mal)*. Genetics of the epilepsies, 1989: p. 43-52.
71. Panayiotopoulos, C.P., T. Obeid and G. Waheed, *Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1989. 25(4): p. 391-397.
72. Janz, D., *Christian W. Impulsiv-Petit mal: Dtsch Z Nervenheilk*, 1957. 176: p. 348-86.
73. Janz, D., *Die Epilepsien. Stuttgart: G.* 1969, Thieme.
74. Tassinari, C., *Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey, 1985. 12: p. 1-9.
75. Penry, J.K., J.C. Dean, and A.R. Riela, *Juvenile myoclonic epilepsy: long-term response to therapy*. Epilepsia, 1989. 30: p. S19-S23.
76. Janz, D., *Juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy with impulsive petit mal*. Cleve Clin J Med, 1989. 56 Suppl Pt 1: p. S23-33; discussion S40-2.
77. Fisch, B.J. and T.A. Pedley, *Generalized tonic-clonic epilepsies*. Epilepsy: electroclinical syndromes, 1987: p. 151-185.
78. **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.*
79. Panayiotopoulos, C., R. Tahan, and T. Obeid, *Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment*. Epilepsia, 1991. 32(5): p. 672-676.
80. *Diagnosing juvenile myoclonic epilepsy*. Lancet, 1992. 340(8822): p. 759-60.
81. Hallett, M., *Myoclonus: relation to epilepsy*. Epilepsia, 1985. 26: p. S67-S77.
82. Kobayashi, K. et al., *Myoclonic seizures combined with partial seizures and probable pathophysiology of secondary bilateral synchrony*. Clinical neurophysiology, 2000. 111(10): p. 1813-1816.
83. Conry, J.A., *Progressive myoclonic epilepsies*. Journal of child neurology, 2002. 17(1_suppl): p. S80-S84.
84. Renganathan, R. and N. Delanty, *Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed*. Postgraduate medical journal, 2003. 79(928): p. 78-80.
85. Mattson, R.H., *Overview: idiopathic generalized epilepsies*. Epilepsia, 2003. 44: p. 2-6.
86. Oguni, H. et al., *Electrophysiological study of myoclonic seizures in children*. Brain and Development, 1997. 19(4): p. 279-284.
87. Welty, T.E., *Juvenile myoclonic epilepsy: epidemiology, pathophysiology, and management*. Pediatric Drugs, 2006. 8: p. 303-310.
88. Lancman, M.E., J.J. Asconapé and J.K. Penry, *Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy*. Epilepsia, 1994. 35(2): p. 302-306.
89. Badawy, R.A. et al., *Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects*. Neurology, 2006. 67(6): p. 1018-1022.
90. Pascalicchio, T.F. et al., *Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients*. Epilepsy & Behavior, 2007. 10(2): p. 263-267.
91. Iqbal, N. et al., *Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: a preliminary controlled experimental video-EEG case series*. Epilepsy & Behavior, 2009. 14(3): p. 516-521.
92. Jeavons, P., J. Clark and M. Maheshwari, *Treatment of generalized epilepsies of childhood and adolescence with sodium valproate ('Epilim')*. Developmental Medicine & Child Neurology, 1977. 19(1): p. 9-25.
93. 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.
94. Winter, Y. et al., *Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Therapy for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Adults: A Prospective Observational Study*. CNS drugs, 2022. 36(10): p. 1113-1119.

95. Chiosa, V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa St. *Features of presurgical assesment of patients with pharmacoresistant epilepsy*. 2016.
96. Groppa, S., *Antiepilepticele și tratamentul epilepsiilor*. 2006, Chișinău.
97. Condrea, A., Chiosa V., **Vataman A.** et al., *31. A case of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis*. 2020.
98. Chiosa, V. and S.V. MS, *Temporal Lobe Epilepsy: From Electro-Clinical Semiology to Surgical Outcome*. *Epileptologie*, 2010. 27: p. 94-100.
99. Ciolac, D. and S. Groppa, *Stimularea magnetică transcraniană în epilepsia nou diagnosticată*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2015. 47(2): p. 208-211.
100. Helmstaedter, C. and J.-A. Witt, *Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues*. *Handbook of clinical neurology*, 2012. 107: p. 437-459.
101. Winter, Y. et al., *Health-related quality of life in patients with poststroke epilepsy*. *Epilepsy & Behavior*, 2018. 80: p. 303-306.
102. Rudzinski, L.A. and K.J. Meador, *Epilepsy and neuropsychological comorbidities*. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 2013. 19(3): p. 682-696.
103. Witt, J.-A. and C. Helmstaedter, *Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients*. *Journal of neurology*, 2012. 259: p. 1727-1731.
104. Drane, D.L., *Cognitive Effects of Chronic Epilepsy*. *Epilepsy*, 2014: p. 260-267.
105. Jokeit, H. and M. Schacher, *Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults*. *Epilepsy & Behavior*, 2004. 5: p. 14-20.
106. Witt, J.-A. and C. Helmstaedter, *Cognition in the early stages of adult epilepsy*. *Seizure*, 2015. 26: p. 65-68.
107. Schmitz, B. et al., *Neuropsychology and behavior in juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsy & Behavior*, 2013. 28: p. S72-S73.
108. **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*.
109. **Vataman A.**, V. Chiosa, and D. Ciolac. *Frontal lobe origin in myoclonic seizures: a high-density EEG study*. in *MedEspera*. 2020.
110. O'muircheartaigh, J., et al., *Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy*. *Neurology*, 2011. 76(1): p. 34-40.
111. **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.
112. Magzhanov, R., et al., *Cognitive and emotional changes in patients with juvenile myoclonic epilepsy*. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2017. 9(1S): p. 39-47.
113. **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.
114. Shakeshaft, A. et al., *Trait impulsivity in juvenile myoclonic epilepsy*. *Annals of clinical and translational neurology*, 2021. 8(1): p. 138-152.
115. Baykan, B. and P. Wolf, *Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: a focused review*. *Seizure*, 2017. 49: p. 36-41.
116. Grunewald, R., E. Chroni and C. Panayiotopoulos, *Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. 55(6): p. 497-499.
117. Panayiotopoulos, C. et al., *Typical absence seizures in adults: clinical, EEG, video-EEG findings and diagnostic/syndromic considerations*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1992. 55(11): p. 1002-1008.
118. Genton, P. and P. Gelisse, *Juvenile myoclonic epilepsy*. *Archives of neurology*, 2001. 58(9): p. 1487-1490.
119. Genton, P., *Juvenile myoclonic epilepsy and related syndromes: clinical and neurophysiological aspects*. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects*, 1994.

120. Santiago-Rodríguez, E. et al., *Analysis of background EEG activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy*. *Seizure*, 2008. 17(5): p. 437-445.
121. Asconapé, J. and J.K. Penry, *Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsia*, 1984. 25(1): p. 108-114.
122. Malafosse, A., *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects*. Vol. 9. 1994: John Libbey Eurotext.
123. Engel, J., T.A. Pedley and J. Aicardi, *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Vol. 3. 1998: Lippincott-Raven.
124. Genton, P. et al., *[Misleading aspects of the standard electroencephalogram in juvenile myoclonic epilepsy: a retrospective study of 56 consecutive cases]*. *Neurophysiol Clin*, 1995. 25(5): p. 283-90.
125. Aliberti, V. et al., *Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsia*, 1994. 35(2): p. 297-301.
126. Murthy, J., C.M. Rao and A. Meena, *Clinical observations of juvenile myoclonic epilepsy in 131 patients: a study in South India*. *Seizure*, 1998. 7(1): p. 43-47.
127. Atakli, D. et al., *Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy*. *Seizure*, 1998. 7(1): p. 63-66.
128. Montalenti, E. et al., *Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients*. *Journal of the neurological sciences*, 2001. 184(1): p. 65-70.
129. Lombroso, C.T., *Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades*. *Epilepsia*, 1997. 38(7): p. 797-812.
130. Dhanuka, A. et al., *Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study*. *Seizure*, 2001. 10(5): p. 374-378.
131. Jayalakshmi, S., B. Srinivasa Rao and S. Sailaja, *Focal clinical and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy*. *Acta neurologica scandinavica*, 2010. 122(2): p. 115-123.
132. Baise-Zung, C., L.M.d.F.F. Guilhoto and R.M. Grossmann, *Juvenile myoclonic epilepsy: Non-classic electroencephalographical presentation in adult patients*. *European journal of neurology*, 2006. 13(2): p. 171-175.
133. Ignatenco, A., V. Chiosa and S. Groppa, *Monitoringul video EEG în unitatea de terapie intensivă neurologică*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2011. 29(1): p. 91-92.
134. Fittipaldi, F. et al., *EEG discharges on awakening: a marker of idiopathic generalized epilepsy*. *Neurology*, 2001. 56(1): p. 123-126.
135. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa S.A. *Electrophysiological landmarks in the epileptic myoclonus*. in *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”*. 2020. Iași, România.
136. Labate, A. et al., *Usefulness of a morning routine EEG recording in patients with juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsy research*, 2007. 77(1): p. 17-21.
137. Janz, D., *Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy)*. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1985. 72(5): p. 449-459.
138. Pung, T. and B. Schmitz, *Circadian rhythm and personality profile in juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsia*, 2006. 47: p. 111-114.
139. Crespel, A. et al., *Wicket spikes misinterpreted as focal abnormalities in idiopathic generalized epilepsy with prescription of carbamazepine leading to paradoxical aggravation*. *Neurophysiologie Clinique*, 2009. 39(3): p. 139-142.
140. Sousa, N.A.d.C. et al., *EEG recording after sleep deprivation in a series of patients with juvenile myoclonic epilepsy*. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2005. 63: p. 383-388.
141. Sterman, M.B., M.N. Shouse, and P. Passouant, *Sleep and epilepsy*. 1982: Academic Press.
142. Salas Puig, J. et al., *[Janz's juvenile myoclonic epilepsy: a little-known frequent syndrome. A study of 85 patients]*. *Med Clin (Barc)*, 1994. 103(18): p. 684-9.

143. Touchon, J., *Effect of awakening on epileptic activity in primary generalized myoclonic epilepsy*. Sleep and epilepsy, 1982: p. 239-264.
144. Janz, D. and u.W. Christian, *Impulsiv-petit mal*. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1957. 176(3): p. 346-386.
145. Oguni, H. et al., *Video-polygraphic analysis of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy*. Epilepsia, 1994. 35(2): p. 307-316.
146. **Vataman A.** *Corelații electrofiziologice ale mioclonusului epileptic*. În *Conferință a Societății Române împotriva epilepsiei*. 2019. București, România.
147. Panzica, F. et al., *Cortical myoclonus in Janz syndrome*. Clinical neurophysiology, 2001. 112(10): p. 1803-1809.
148. Conway, B. et al., *Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man*. The Journal of physiology, 1995. 489(3): p. 917-924.
149. Brown, P. et al., *Intrahemispheric and interhemispheric spread of cerebral cortical myoclonic activity and its relevance to epilepsy*. Brain, 1991. 114(5): p. 2333-2351.
150. Brown, P. and C. Marsden, *Rhythmic cortical and muscle discharge in cortical myoclonus*. Brain, 1996. 119(4): p. 1307-1316.
151. Gotman, J., *Interhemispheric relations during bilateral spike-and-wave activity*. Epilepsia, 1981. 22(4): p. 453-466.
152. Rubboli, G., et al., *Photic reflex myoclonus: a neurophysiological study in progressive myoclonus epilepsies*. Epilepsia, 1999. 40: p. 50-58.
153. Holmes, M.D., J. Quiring, D.M. Tucker, *Evidence that juvenile myoclonic epilepsy is a disorder of frontotemporal corticothalamic networks*. Neuroimage, 2010. 49(1): p. 80-93.
154. **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.
155. Rodin, E., E. Luby and J. Gottlieb, *The electroencephalogram during prolonged experimental sleep deprivation*. Electroencephalography & Clinical Neurophysiology, 1962.
156. Bennett, D. et al., *Sleep deprivation: neurological and electroencephalographic effects*. Aerospace medicine, 1964. 35: p. 888-890.
157. Marinig, R. et al., *Sleep and sleep deprivation as EEG activating methods*. Clinical Neurophysiology, 2000. 111: p. S47-S53.
158. Ellingson, R.J., K. Wilken and D.R. Bennett, *Efficacy of sleep deprivation as an activation procedure in epilepsy patients*. Journal of Clinical Neurophysiology, 1984. 1(1): p. 83-102.
159. Kubicki, S., W. Scheuler and H. Wittenbecher, *Short-term sleep EEG recordings after partial sleep deprivation as a routine procedure in order to uncover epileptic phenomena: an evaluation of 719 EEG recordings*. Epilepsy research. Supplement, 1991. 2: p. 217-230.
160. Bergonzi, P. et al., *Selective sleep deprivation (Stage 4) in epileptic patients with partial seizures*. Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria, 1975.
161. Janz, D., *Epilepsy and the sleeping-waking cycle*. The epilepsies., 1974: p. 457-490.
162. Halász, P., *Sleep, arousal and electroclinical manifestations of generalized epilepsy with spike-wave pattern*. Epilepsy, sleep and sleep deprivation, 1984: p. 97-107.
163. Niedermeyer, E., *Awakening epilepsy („autwach epilepsy”) revisited 30 years later*. Epilepsy, sleep and sleep deprivation, 1984: p. 85-96.
164. **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa S.A. *Long-lasting video-eeg in myoclonic epilepsy*. in *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”*. 2019. Iași, România.
165. Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa S.A. *Extinderea metodei de telemetrie video-EEG în asociere cu oculografia, EMG și EKG sincronizate*. 2019. Chișinău.

166. Groppa, S., Chiosa V., Munteanu C., Mișina L., **Vataman A.** et al., *Importanța EEG de densitate înalta în detectarea modificărilor epileptiforme interictale și localizarea focarelor epileptogene.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2015. 47(2): p. 201-208.
167. Groppa S.A., C.V., Ciolac D., **Vataman A.** *Implementarea ISE (Imageria Sursei Electrice) prin video-EEG de densitate înaltă cu 256 de electrozi în evaluarea pacienților cu epilepsie.* 2019. Chișinău.
168. Chiosa, V. et al., *Successful surgical resection in non-lesional operculo-insular epilepsy without intracranial monitoring.* Epileptic disorders, 2013. 15(2): p. 148-157.
169. Betting, L. et al., *MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy.* Neurology, 2006. 67(5): p. 848-852.
170. Chiosa V., Ciolac 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.
171. **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.
172. Ciolac, D. et al. *Bilateral thalamic volume loss in patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis.* In *Epilepsia.* 2016. Wiley 111 river st, hoboken 07030-5774, NJ USA.
173. **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Doțen N., Groppa S.A. *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.
174. Woermann, F. et al., *Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI.* Brain, 1999. 122(11): p. 2101-2108.
175. Swartz, B. et al., *Visual working memory in primary generalized epilepsy: An 18 FDG-PET study.* Neurology, 1996. 47(5): p. 1203-1212.
176. de Araujo Filho, G.M. et al., *Are personality traits of juvenile myoclonic epilepsy related to frontal lobe dysfunctions? A proton MRS study.* Epilepsia, 2009. 50(5): p. 1201-1209.
177. Roebing, R. et al., *Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy.* Epilepsia, 2009. 50(11): p. 2456-2465.
178. Duncan, J.S., *Brain imaging in idiopathic generalized epilepsies.* Epilepsia, 2005. 46: p. 108-111.
179. Ronan, L. et al., *Widespread cortical morphologic changes in juvenile myoclonic epilepsy: evidence from structural MRI.* Epilepsia, 2012. 53(4): p. 651-658.
180. **Vataman A.**, V. Chiosa and D. Ciolac. *Epilepsy with myoclonic seizures: electrophysiological and neuromorphological peculiarities.* in *MedEspera.* 2018.
181. Groppa, S. et al., *White matter microstructural changes of thalamocortical networks in photosensitivity and idiopathic generalized epilepsy.* Epilepsia, 2012. 53(4): p. 668-676.
182. Hanganu, A. et al., *Cortical thickness changes associated with photoparoxysmal response.* Brain topography, 2015. 28: p. 702-709.
183. Panizzon, M.S. et al., *Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness.* Cerebral cortex, 2009. 19(11): p. 2728-2735.
184. Chiosa, V., Ciolac D., Anestiadi V., **Vataman A.** et al. *What makes the difference: revealing the neuroanatomical correlates of nocturnal and diurnal seizures.* in *The Moldovan Medical Journal: The IVth Congress of Radiology and Medical Imaging of the Republic of Moldova with international participation, Chisinau, May 31-June 2, 2018.* 2018. The Scientific Medical Association of the Republic of Moldova.

185. Ecker, C. et al., *Brain surface anatomy in adults with autism: the relationship between surface area, cortical thickness, and autistic symptoms*. JAMA psychiatry, 2013. 70(1): p. 59-70.
186. De Nijs, L. et al., *EFHC1 interacts with microtubules to regulate cell division and cortical development*. Nature neuroscience, 2009. 12(10): p. 1266-1274.
187. Wong, M., *Juvenile myoclonic epilepsy: is it an idiopathic epilepsy caused by a malformation of cortical development?* Epilepsy currents, 2010. 10(3): p. 69-71.
188. Groppa, S., **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V. *Cortical and Subcortical Morphological Aspects in Myoclonic Epilepsy*. in *EPILEPSIA*. 2018. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
189. **Vataman A.** et al. *Brain structural integrity alterations in epilepsy with myoclonic seizures*. in *The Moldovan Medical Journal: The IVth Congress of Radiology and Medical Imaging of the Republic of Moldova with international participation, Chisinau, May 31-June 2, 2018*. 2018. Scientific Medical Association of Moldova.
190. **Vataman A.** et al., *Aspectele morfologice corticale și subcorticale în epilepsia mioclonică*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2017. 57(5): p. 101-102.
191. Lee, C.Y., et al., *Diffusional kurtosis imaging reveals a distinctive pattern of microstructural alternations in idiopathic generalized epilepsy*. Acta Neurologica Scandinavica, 2014. 130(3): p. 148-155.
192. Fischl, B., M.I. Sereno and A.M. Dale, *Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system*. Neuroimage, 1999. 9(2): p. 195-207.
193. Dale, A.M., B. Fischl, and M.I. Sereno, *Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction*. Neuroimage, 1999. 9(2): p. 179-194.
194. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Voxel-based morphometry-the methods*. Neuroimage, 2000. 11(6): p. 805-821.
195. Winkler, A.M. et al., *Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies*. Neuroimage, 2010. 53(3): p. 1135-1146.
196. Alhusaini, S. et al., *Regional increase of cerebral cortex thickness in juvenile myoclonic epilepsy*. Epilepsia, 2013. 54(9): p. e138-e141.
197. Senf, P. et al., *Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors*. Neurology, 2013. 81(24): p. 2128-2133.
198. Gelisse, P. et al., *Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2001. 70(2): p. 240-243.
199. Jain, S., M. Padma and M. Maheshwari, *Occurrence of only myoclonic jerks in juvenile myoclonic epilepsy*. Acta neurologica scandinavica, 1997. 95(5): p. 263-267.
200. Lin, K. et al., *Voxel-based morphometry evaluation of patients with photosensitive juvenile myoclonic epilepsy*. Epilepsy research, 2009. 86(2-3): p. 138-145.
201. Betting, L.E. et al., *MRI volumetry shows increased anterior thalamic volumes in patients with absence seizures*. Epilepsy & Behavior, 2006. 8(3): p. 575-580.
202. Betting, L.E. et al., *Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies*. Neuroimage, 2006. 32(2): p. 498-502.
203. Savic, I. et al., *MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy*. Epilepsia, 2000. 41(3): p. 290-296.
204. Meschaks, A. et al., *Regional reductions in serotonin 1A receptor binding in juvenile myoclonic epilepsy*. Archives of neurology, 2005. 62(6): p. 946-950.
205. Groppa, S., Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.** *Nocturnal versus diurnal seizures: Brain MRI-derived structural distinctions*. Journal of the Neurological Sciences, 2017. 381: p. 339.
206. Tae, W.S. et al., *Cortical thickness abnormality in juvenile myoclonic epilepsy*. Journal of neurology, 2008. 255: p. 561-566.

207. Ciolac, D., Chiosa V., Muthuraman M., Koirala N., **Vataman A.** et al., *Differences of subcortical structures in patients with nocturnal, diurnal and mixed seizures*. European Journal of Neurology, 2017. 24(S1-3): p. 468-468.
208. **Vataman A.**, V. Chiosa, 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.
209. Tatum, W. and R. Sheth, *Evidence that temporal lobe is a default area in absence epilepsy*. Epilepsy & Behavior, 2012. 25(2): p. 277-281.
210. Moeller, F. et al., *Absence seizures: individual patterns revealed by EEG-fMRI*. Epilepsia, 2010. 51(10): p. 2000-2010.
211. Onat, F.Y. et al., *The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy*. Epilepsy Research, 2013. 103(2-3): p. 111-123.
212. Tae, W.S. et al., *CBF changes in drug naive juvenile myoclonic epilepsy patients*. Journal of neurology, 2007. 254: p. 1073-1080.
213. Odano, I. et al., *Quantitative PET analyses of regional [11C] PE2I binding to the dopamine transporter-application to juvenile myoclonic epilepsy*. Neuroimage, 2012. 59(4): p. 3582-3593.
214. Brodal, P. and J.G. Bjaalie, *Salient anatomic features of the cortico-ponto-cerebellar pathway*. Progress in brain research, 1997. 114: p. 227-249.
215. Takayama, C. and Y. Inoue, *GABAergic signaling in the developing cerebellum*. Anat Sci Int, 2004. 79(3): p. 124-36.
216. Paz, C. and A. Ferna, *Amygdala kindling in totally cerebellectomized cats*. Experimental neurology, 1985. 88(2): p. 418-424.
217. Davis, R. and S.E. Emmonds, *Cerebellar stimulation for seizure control: 17-year study*. Stereotactic and functional neurosurgery, 1992. 58(1-4): p. 200-208.
218. Specht, U. et al., *Cerebellar atrophy and prognosis after temporal lobe resection*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1997. 62(5): p. 501-506.
219. Ciolac D., Chiosa V., **Vataman A.**, Groppa S.A. *Reorganizarea rețelelor neurale în epilepsie*. in *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”*. 2019. Iași, România.
220. Ponten, S., F. Bartolomei and C. Stam, *Small-world networks and epilepsy: graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures*. Clinical neurophysiology, 2007. 118(4): p. 918-927.
221. Reijneveld, J.C. et al., *The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain*. Clinical neurophysiology, 2007. 118(11): p. 2317-2331.
222. Bullmore, E. and O. Sporns, *Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems*. Nature reviews neuroscience, 2009. 10(3): p. 186-198.
223. Rubinov, M. and O. Sporns, *Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations*. Neuroimage, 2010. 52(3): p. 1059-1069.
224. Stam, C., *Characterization of anatomical and functional connectivity in the brain: a complex networks perspective*. International Journal of Psychophysiology, 2010. 77(3): p. 186-194.
225. Stam, C.v. and E. Van Straaten, *The organization of physiological brain networks*. Clinical neurophysiology, 2012. 123(6): p. 1067-1087.
226. Kramer, M.A., E.D. Kolaczyk and H.E. Kirsch, *Emergent network topology at seizure onset in humans*. Epilepsy research, 2008. 79(2-3): p. 173-186.
227. Schindler, K.A. et al., *Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures*. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 2008. 18(3): p. 033119.
228. Van Dellen, E. et al., *Long-term effects of temporal lobe epilepsy on local neural networks: a graph theoretical analysis of corticography recordings*. PloS one, 2009. 4(11): p. e8081.

229. Chavez, M. et al., *Functional modularity of background activities in normal and epileptic brain networks*. Physical review letters, 2010. 104(11): p. 118701.
230. Horstmann, M.-T. et al., *State dependent properties of epileptic brain networks: Comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG*. Clinical Neurophysiology, 2010. 121(2): p. 172-185.
231. Liao, W., et al., *Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy*. PloS one, 2010. 5(1): p. e8525.
232. Raj, A. et al., *Network-level analysis of cortical thickness of the epileptic brain*. Neuroimage, 2010. 52(4): p. 1302-1313.
233. Bernhardt, B.C. et al., *Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy*. Cerebral cortex, 2011. 21(9): p. 2147-2157.
234. Vlooswijk, M. et al., *Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy*. Neurology, 2011. 77(10): p. 938-944.
235. Vaessen, M.J. et al., *White matter network abnormalities are associated with cognitive decline in chronic epilepsy*. Cerebral cortex, 2012. 22(9): p. 2139-2147.
236. Kramer, M.A. and S.S. Cash, *Epilepsy as a disorder of cortical network organization*. The Neuroscientist, 2012. 18(4): p. 360-372.
237. Richardson, M.P., *Large scale brain models of epilepsy: dynamics meets connectomics*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2012. 83(12): p. 1238-1248.
238. Engel Jr, J., *PM Thompson, JM Stern, RJ Staba, A. Bragin, I. Mody*. Connectomics and epilepsy. Curr. Opin. Neurol, 2013. 26: p. 186-194.
239. Groppa S., Chiosa V., Ciolac D., Muthuraman M., Koirala N., **Vataman A.** et al. *Distinct Cortical and Subcortical Structural Alterations Mirroring Daytime-Related Seizure Occurrence*. in *EPILEPSIA*. 2018. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
240. Aertsen, A. et al., *Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of „effective connectivity”*. Journal of neurophysiology, 1989. 61(5): p. 900-917.
241. Fleischer, V. et al., *Graph theoretical framework of brain networks in multiple sclerosis: a review of concepts*. Neuroscience, 2019. 403: p. 35-53.
242. Ciolac, D. *Reorganizarea și reziliența rețelelor cerebrale în epilepsia focală*. in *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 2020.
243. Varela, F. et al., *The brainweb: phase synchronization and large-scale integration*. Nature reviews neuroscience, 2001. 2(4): p. 229-239.
244. Van Den Heuvel, M.P. and H.E.H. Pol, *Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity*. European neuropsychopharmacology, 2010. 20(8): p. 519-534.
245. Deco, G., V.K. Jirsa and A.R. McIntosh, *Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain*. Nature Reviews Neuroscience, 2011. 12(1): p. 43-56.
246. Pereda, E., R.Q. Quiroga and J. Bhattacharya, *Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals*. Progress in neurobiology, 2005. 77(1-2): p. 1-37.
247. Lemieux, L., J. Daunizeau and M.C. Walker, *Concepts of connectivity and human epileptic activity*. Frontiers in systems neuroscience, 2011. 5: p. 12.
248. Stefan, H. and F.H. Lopes da Silva, *Epileptic neuronal networks: methods of identification and clinical relevance*. Frontiers in neurology, 2013. 4: p. 8.
249. Brazier, M.A., *Spread of seizure discharges in epilepsy: anatomical and electrophysiological considerations*. Experimental neurology, 1972. 36(2): p. 263-272.
250. Gotman, J., *Measurement of small time differences between EEG channels: method and application to epileptic seizure propagation*. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1983. 56(5): p. 501-514.

251. Pijn, J. et al., *Localization of epileptogenic foci using a new signal analytical approach*. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 1990. 20(1): p. 1-11.
252. Bartolomei, F. et al., *Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy*. Clinical neurophysiology, 2001. 112(9): p. 1746-1760.
253. Wendling, F. et al., *Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the EEG*. Clinical neurophysiology, 2001. 112(7): p. 1201-1218.
254. Stam, C.J. and B.W. Van Dijk, *Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets*. Physica D: Nonlinear Phenomena, 2002. 163(3-4): p. 236-251.
255. Stam, C.J., G. Nolte and A. Daffertshofer, *Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources*. Human brain mapping, 2007. 28(11): p. 1178-1193.
256. Bressler, S.L. and A.K. Seth, *Wiener-Granger causality: a well established methodology*. Neuroimage, 2011. 58(2): p. 323-329.
257. Baccalá, L.A. and K. Sameshima, *Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination*. Biological cybernetics, 2001. 84(6): p. 463-474.
258. van Diessen, E. et al., *Functional and structural brain networks in epilepsy: what have we learned?* Epilepsia, 2013. 54(11): p. 1855-1865.
259. Başar, E. et al., *Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes*. International journal of psychophysiology, 2001. 39(2-3): p. 241-248.
260. Fox M.D, Raichle M., *Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging*. Nature reviews neuroscience, 2007. 8(9): p. 700-711.
261. Beckmann, C.F. et al., *Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis*. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2005. 360(1457): p. 1001-1013.
262. Ciolac, D., V. Chiosa and S. Groppa. *Epilepsy as a dynamic disorder of neural networks*. in *European teaching course on neurorehabilitation*. 2016.
263. Ciolac D., Groppa S. A., 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.
264. Damoiseaux, J.S. and M.D. Greicius, *Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity*. Brain structure and function, 2009. 213: p. 525-533.
265. Basser, P.J. and D.K. Jones, *Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis-a technical review*. NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo, 2002. 15(7-8): p. 456-467.
266. Jones, D.K. and M. Cercignani, *Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data*. NMR in Biomedicine, 2010. 23(7): p. 803-820.
267. He, Y., Z.J. Chen and A.C. Evans, *Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI*. Cerebral cortex, 2007. 17(10): p. 2407-2419.
268. Wen, W., Y. He and P. Sachdev, *Structural brain networks and neuropsychiatric disorders*. Current opinion in psychiatry, 2011. 24(3): p. 219-225.
269. Tijms, B.M. et al., *Similarity-based extraction of individual networks from gray matter MRI scans*. Cerebral cortex, 2012. 22(7): p. 1530-1541.
270. Ciolac, D., V. Chiosa and S. Groppa, *Intertictal thalamo-cortical connectivity in focal epilepsies*. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2017. 57(5): p. 104-104.
271. Hanganu, A., *Functional and structural connectivity in the motor system in healthy people and in patients with Parkinson's disease*. 2014.
272. Fields, R.D., *White matter in learning, cognition and psychiatric disorders*. Trends in neurosciences, 2008. 31(7): p. 361-370.

273. Johansen-Berg, H., *Behavioural relevance of variation in white matter microstructure*. Current opinion in neurology, 2010. 23(4): p. 351-358.
274. Scholz, J., V. Tomassini and H. Johansen-Berg, *Individual differences in white matter microstructure in the healthy brain*, in *Diffusion mri*. 2014, Elsevier. p. 301-316.
275. Sporns, O., *The human connectome: linking structure and function in the human brain*. Diffusion MRI, 2014: p. 401-428.
276. Friston, K.J. et al., *Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 1993. 13(1): p. 5-14.
277. Friston, K.J., *Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis*. Human brain mapping, 1994. 2(1-2): p. 56-78.
278. Chen, Z.J. et al., *Revealing modular architecture of human brain structural networks by using cortical thickness from MRI*. Cerebral cortex, 2008. 18(10): p. 2374-2381.
279. Büchel, C. and K. Friston, *Assessing interactions among neuronal systems using functional neuroimaging*. Neural Networks, 2000. 13(8-9): p. 871-882.
280. Watts, D.J. and S.H. Strogatz, *Collective dynamics of 'small-world' networks*. nature, 1998. 393(6684): p. 440-442.
281. Schevon, C.A. et al., *Cortical abnormalities in epilepsy revealed by local EEG synchrony*. Neuroimage, 2007. 35(1): p. 140-148.
282. Ortega, G.J. et al., *Synchronization clusters of interictal activity in the lateral temporal cortex of epileptic patients: intraoperative electrocorticographic analysis*. Epilepsia, 2008. 49(2): p. 269-280.
283. Wilke, C., G. Worrell and B. He, *Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy*. Epilepsia, 2011. 52(1): p. 84-93.
284. Palmigiano, A. et al., *Stability of synchronization clusters and seizurability in temporal lobe epilepsy*. PLoS One, 2012. 7(7): p. e41799.
285. Bassett, D.S. et al., *Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. 108(18): p. 7641-7646.
286. **Vataman A.** et al., *Dynamic flexibility and controllability of network communities in juvenile myoclonic epilepsy*. Neurobiology of Disease, 2023. 179: p. 106055.
287. Gu S. et al., *Controllability of structural brain networks*. Nat Commun, 2015. 6: p. 8414.
288. Spencer, S.S., *Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment*. Epilepsia, 2002. 43(3): p. 219-227.
289. Onias, H. et al., *Brain complex network analysis by means of resting state fMRI and graph analysis: Will it be helpful in clinical epilepsy?* Epilepsy & Behavior, 2014. 38: p. 71-80.
290. 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.
291. Delgado-Escueta, A.V., *Myoclonic Epilepsies*, in *Advances in Neurology*. 2005, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, United States. p. 1-347.
292. Delgado-Escueta, A.V., *Myoclonic Epilepsies*. Vol. 95. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
293. Fisher, R.S. et al., *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia, 2017. 58(4): p. 522-530.
294. Montaña-Lozada, J. et al., *Cognitive changes in patients with epilepsy identified through the MoCA test during neurology outpatient consultation*. Epilepsy & Behavior, 2021. 122: p. 108158.
295. Mula, M. et al., *Validation of the Hamilton Rating Scale for Depression in adults with epilepsy*. Epilepsy & Behavior, 2014. 41: p. 122-125.
296. Onder, H. et al., *Depression, anxiety levels and sleep quality indexes among the spouses of people with epilepsy*. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2021. 79: p. 420-428.

297. Sazgar, M. et al., *Overview of EEG, electrode placement, and montages*. Absolute Epilepsy and EEG Rotation Review: Essentials for Trainees, 2019: p. 117-125.
298. Merchant, S.H.I. et al., *Myoclonus: An electrophysiological diagnosis*. Movement disorders clinical practice, 2020. 7(5): p. 489-499.
299. Argüelles, J.L., *Myoclonus Considerations on Their Classification and Treatment*. J Clin Cases Rep, 2020. 3(3): p. 75-81.
300. Groppa St., Ciolac D., **Vataman A.**, Chiosa V. *Dense array electroencephalography-based electric source imaging of interictal epileptiform discharges*. in *4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering: Proceedings of ICNBME-2019, September 18-21, 2019, Chisinau, Moldova*. 2020. Springer.
301. Ciolac D., Chiosa V., Munteanu C., Mişina L., **Vataman A.** et al. *The importance of dense array EEG in detection of interictal epileptiform discharges and localisation of epileptogenic foci*. 2016. European Journal of Neurology, Abstracts of the 2nd Congress of the European.
302. Chiosa, V., et al., *Breakdown of thalamo-cortical connectivity precedes spike generation in focal epilepsies*. Brain connectivity, 2017. 7(5): p. 309-320.
303. Chiosa, V., Ciolac D., Groppa S., Koirala N., Pintea B., **Vataman A.** et al., *Large-scale network architecture and associated structural cortico-subcortical abnormalities in patients with sleep/awake-related seizures*. Sleep, 2019. 42(4): p. zsz006.
304. Khambhati, A.N. et al., *Dynamic network drivers of seizure generation, propagation and termination in human neocortical epilepsy*. PLoS computational biology, 2015. 11(12): p. e1004608.
305. Scheid, B.H. et al., *Time-evolving controllability of effective connectivity networks during seizure progression*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2021. 118(5): p. e2006436118.
306. Gu, S. et al., *Controllability of structural brain networks*. Nature communications, 2015. 6(1): p. 8414.
307. Onnela, J.-P. et al., *Intensity and coherence of motifs in weighted complex networks*. Physical Review E, 2005. 71(6): p. 065103.
308. Oostenveld, R. et al., *FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG and invasive electrophysiological data*. Computational intelligence and neuroscience, 2011. 2011: p. 1-9.
309. Wolters, C.H. et al., *Geometry-adapted hexahedral meshes improve accuracy of finite-element-method-based EEG source analysis*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2007. 54(8): p. 1446-1453.
310. VanVeen, B., *W. vanDrongelen, M. Yuchtman and A. Suzuki*. IEEE Trans. Biomed. Eng, 1997. 44: p. 867.
311. Makris, N. et al., *Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia*. Schizophrenia research, 2006. 83(2-3): p. 155-171.
312. Cravo, A.M. et al., *Temporal expectation enhances contrast sensitivity by phase entrainment of low-frequency oscillations in visual cortex*. Journal of Neuroscience, 2013. 33(9): p. 4002-4010.
313. Spaak, E., F.P. de Lange and O. Jensen, *Local entrainment of alpha oscillations by visual stimuli causes cyclic modulation of perception*. Journal of Neuroscience, 2014. 34(10): p. 3536-3544.
314. Blondel, V.D. et al., *Fast unfolding of communities in large networks*. Journal of statistical mechanics: theory and experiment, 2008. 2008(10): p. P10008.
315. Ritchey, M., A.P. Yonelinas and C. Ranganath, *Functional connectivity relationships predict similarities in task activation and pattern information during associative memory encoding*. Journal of cognitive neuroscience, 2014. 26(5): p. 1085-1099.

316. Fischl, B. and A.M. Dale, *Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000. 97(20): p. 11050-11055.
317. Fischl, B. et al., *Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain*. Neuron, 2002. 33(3): p. 341-355.
318. Desikan, R. et al. *An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest*. Neuroimage, 2006. 31(3): p. 968-980.

ANEXE

Anexa 1. Fișele de examinare a pacienților din loturile de studiu

Fișa de examinare a pacienților cu crize generalizate mioclonice:

Numărul unic al participantului: _____

Data de examinare: _____

1. Starea familială:

- 1 Celibatar
2 Căsătorit
3 Divorțat

2. Studii:

- 1 Superioare
2 Medii speciale
3 Medii generale
4 Medii nefinisate
5 Neorganizat

3. Capacitatea de muncă:

- 1 Elev
2 Student
3 Lucrează
4 Pensionar
5 Nu lucrează
6 Neorganizat

4. Tipul activității:

- 1 Muncă fizică de zi
2 Muncă fizică de noapte
3 Muncă intelectuală de zi
4 Muncă intelectuală de noapte
5 Nu lucrează

5. Vârsta la debutul epilepsiei: _____ ani;

6. Vârsta la prima adresare la medic: _____ ani;

7. Durata bolii _____

CARACTERISTICA CRIZELOR EPILEPTICE

8. Timpul apariției mioclonusului:

- 1 În veghe
2 În somn
3 La trezire - imediat
4 După trezire, prima oră
5 La adormire
6 Indiferent

9. Debutul crizei:

1. Bruscu cu aură
2. Bruscu fără aură
3. Progredient fără aură
4. Progredient cu aură

10. În caz de aură tipul acesteia:

1. Motorie
2. Senzitivă
3. Vegetativă
4. Psihică
5. Fără aură

11. Poziția corpului:

1. Orizontală
2. Verticală
3. Pe șezute
4. Verticală și pe șezute
5. În orice poziție

12. Pierderea conștienței

1Da 2Nu 3Nu știu

13. Frecvența crizelor mioclonice pe lună _____

14. Crizele asociate:

1. Mioclonice
2. Mioclonice + TCG
3. Mioclonice + Absențe
4. Mioclonice + Atonice
5. Mioclonice + TCG + Absențe
6. Mioclonice + TCG + Atonice
7. Mioclonice + TCG + Absențe + Atonice

15. Lateralitatea crizelor:

1. Pe dreapta
2. Pe stânga
3. Bilateral simetric
4. Bilateral asimetric
5. Bilateral asimetric preponderent dreapta
6. Bilateral asimetric preponderent stânga

16. Localizarea inițierii mioconusului:

1. Membrul superior drept
2. Membrul superior stâng
3. Ambele membre superioare
4. Membrul inferior drept
5. Membrul inferior stâng
6. Ambele membre inferioare
7. Membrele superioare + inferioare
8. Membrele stângi
9. Membrele drepte
10. Axiale
11. Trunculre
12. Cefalice
13. Toate membrele + cefalice
14. Facial/oral

Choose an item.

16A. Scăparea obiectelor din mâini:

1. Da
-
2. Nu
-

DATE ELECTROENCEFALOGRAFICE (EEG)**EEG ictal:**

- | | | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|---|
| 17. Polispikes-unda lentă generalizată | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 18. Spike-unda lentă generalizată | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 19. Unde delta, teta generalizate | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 20. Polispikes-unda lentă focală | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 21. Spike-unda lentă focală | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 22. Unde ascuțite focale | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 23. Unde delta, teta focale | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 24. Periodic EEG normal ictal | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |

**25. Simetricitate EEG:
ictal**

1. Primar generalizat simetric bilateral
2. Primar generalizat cu accent dreapta
3. Primar generalizat cu accent stânga
4. Focal bilateral simetric
5. Focal bilateral cu accent dreapta
6. Focal bilateral cu accent stanga
7. Focal dreapta
8. Focal stânga
9. Fără traseu ictal

**26. Generalizare EEG
Ictal (Gener_ict)**

1. Focal cu generalizare secundară
2. Focal periodic cu generalizare secundară
3. Focal bilateral cu generalizare secundară
4. Focal bilateral periodic cu generalizare secundară
5. Focal fără generalizare secundară
6. Focal bilateral fără generalizare secundară
7. Primar generalizat
8. Fără traseu ictal

**27. Lobul implicat:
ictal**

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1. Frontal <input type="checkbox"/> | 5. Fronto-temporal <input type="checkbox"/> |
| 2. Temporal <input type="checkbox"/> | 6. Fronto-central <input type="checkbox"/> |
| 3. Parietal <input type="checkbox"/> | 7. Nu sunt focale <input type="checkbox"/> |
| 4. Occipital <input type="checkbox"/> | 8. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |

EEG interictal în stare de veghe:

28. Polispikes-unda lentă generalizată_v 1.Da 2.Nu
29. Spike-unda lentă generalizată_v 1.Da 2.Nu
30. Unde delta, teta generalizate_v 1.Da 2.Nu
31. Polispikes-unda lentă focală_v 1.Da 2.Nu
32. Spike-unda lentă focală_v 1.Da 2.Nu
33. Unde ascuțite focale_v 1.Da 2.Nu
34. Unde delta, teta focale_v 1.Da 2.Nu
35. EEG normal în veghe ? 1.Da 2.Nu

36. Simetricitatea modif. EEG interictal veghe:

1. Primar generalizat simetric **bilateral**
2. Primar generalizat cu accent dreapta
3. Primar generalizat cu accent stânga
4. Primar generalizat și focal bilateral simetric
5. Primar generalizat și focal bilateral cu accent dreapta
6. Primar generalizat și focal bilateral cu accent stânga
7. Primar generalizat și focal dreapta
8. Primar generalizat și focal stânga
9. Focal bilateral simetric
10. Focal bilateral cu accent dreapta
11. Focal bilateral cu accent stânga
12. Focal dreapta
13. Focal stânga
14. Fără modificări patologice

37. Lobul implicat interictal veghe:

1. Frontal
2. Temporal
3. Parietal
4. Occipital
5. Fronto-temporal
6. Fronto-central
7. Nu sunt focale
8. EEG normal

EEG interictal în timpul somnului:

38. Polispikes-unda lentă generalizată_s 1.Da 2.Nu
39. Spike-unda lentă generalizată_s 1.Da 2.Nu
40. Unde delta, teta generalizate_s 1.Da 2.Nu
41. Polispikes-unda lentă focală_s 1.Da 2.Nu
42. Spike-unda lentă focală_s 1.Da 2.Nu
43. Unde ascuțite focale_s 1.Da 2.Nu
44. Unde delta, teta focale_s 1.Da 2.Nu
45. EEG normal în somn ? 1.Da 2.Nu

46. Simetricitatea modif. EEG interictal somn:

1. Primar generalizat simetric **bilateral**
2. Primar generalizat cu accent dreapta
3. Primar generalizat cu accent stânga
4. Primar generalizat și focal bilateral simetric
5. Primar generalizat și focal bilateral cu accent dreapta

- 6. Primar generalizat și focal bilateral cu accent stânga
- 7. Primar generalizat și focal dreapta
- 8. Primar generalizat și focal stânga
- 9. Focal bilateral simetric
- 10. Focal bilateral cu accent dreapta
- 11. Focal bilateral cu accent stânga
- 12. Focal dreapta
- 13. Focal stânga
- 14. Fără modificări patologice

- 47. Lobul implicat:**
- 1. Frontal
 - 2. Temporal
 - 3. Parietal
 - 4. Occipital
 - 5. Fronto-temporal
 - 6. Fronto-central
 - 7. Nu sunt focale
 - 8. EEG normal

48. Generalizare EEG interictal veghe:

(în cazul când este și activitate focală)

- 1. Cu generalizare secundară
- 2. Periodic cu generalizare secundară
- 3. Fără generalizare secundară
- 4. Doar activitate primar generalizat
- 5. Traseu EEG fără modificări patologice

49. Generalizare EEG interictal somn:

(în cazul când este și activitate focală)

- 1. Cu generalizare secundară
- 2. Periodic cu generalizare secundară
- 3. Fără generalizare secundară
- 4. Doar activitate primar generalizat
- 5. Traseu EEG fără modificări patologice

50. Răspuns fotoparoxistic înregistrat la EEG (PPR): 1.Da 2.Nu

- 50A. La frecvența 1Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
- 50B. La frecvența 3Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
- 50C. La frecvența 5Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
- 50D. La frecvența 7Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
- 50E. La frecvența 10Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
- 50F. La frecvența 15Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
- 50G. La frecvența 20Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
- 50H. La frecvența 25Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
- 50I. La frecvența 30Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
- 50J. La frecvența 35Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
- 50K. La frecvența 40Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
- 50L. La frecvența 45Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat

51. Mioclonus înregistrat la fotostimulare? 1.Da 2.Nu

- 52. Hiperventilarea (HV):**
- | | |
|--|--------------------------|
| 1. Fără particularități | <input type="checkbox"/> |
| 2. Hipersincronism lent tranzitor | <input type="checkbox"/> |
| 3. Accentuarea modificărilor specifice | <input type="checkbox"/> |
| 4. Mioclonus + accentuarea modif. | <input type="checkbox"/> |
| 5. Neefectuat | <input type="checkbox"/> |

53. Mioclonusul epileptic a fost înregistrat în somn sau veghe ? (Miocl_s/v)

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------|
| 1. În stare de veghe | <input type="checkbox"/> |
| 2. La adormire | <input type="checkbox"/> |
| 3. În timpul somnului | <input type="checkbox"/> |
| 4. În stare de veghe după trezire | <input type="checkbox"/> |
| 5. Nu a fost înregistrat mioclonusul | <input type="checkbox"/> |

54. Amplitudinea maximă a componentului spike (μV): _____ ; (Ampl_spike)

55. Durata componentului spike (ms): _____ ; (Dur_spike)

56. Mioclonusul pe EEG apare: (Miocl_apare)

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. În prima jumătate a descărcării ictale | <input type="checkbox"/> |
| 2. La mijlocul descărcării ictale | <input type="checkbox"/> |
| 3. În a doua jumătate a descărcării ictale | <input type="checkbox"/> |
| 4. Nu a fost înregistrat mioclonus la EEG | <input type="checkbox"/> |

57. Durata de la debutul spike-ului până la debutul mioclonusului (ms) _____

58. Durata de la picul spike-ului până la debutul mioclonusului (ms) _____

59. Locul debutului mioclonusului pe paternul EEG:

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. La debutul spike-ului | <input type="checkbox"/> |
| 2. Mijlocul părții ascendente a spike-lui | <input type="checkbox"/> |
| 3. La picul spike-lui | <input type="checkbox"/> |
| 4. Mijlocul părții descendente a spike-lui | <input type="checkbox"/> |
| 5. La inițierea undei lente a complexului specific | <input type="checkbox"/> |
| 6. Mijlocul părții ascendente a undei lente | <input type="checkbox"/> |
| 7. La picul undei lente | <input type="checkbox"/> |
| 8. Mijlocul părții descendente a undei lente | <input type="checkbox"/> |
| 9. După unda lentă din complexul specific | <input type="checkbox"/> |
| 10. Pe al doilea spike din complex | <input type="checkbox"/> |
| 11. Fără criză la EEG | <input type="checkbox"/> |

60. Focalizarea modificărilor primar generalizate HD-EEG în lobul: (HD_lob)

- | | | | |
|---------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1. Frontal dreapta | <input checked="" type="checkbox"/> | 6. Parietal stânga | <input type="checkbox"/> |
| 2. Frontal stânga | <input type="checkbox"/> | 7. Occipital dreapta | <input type="checkbox"/> |
| 3. Temporal dreapta | <input type="checkbox"/> | 8. Occipital stânga | <input type="checkbox"/> |
| 4. Temporal stânga | <input type="checkbox"/> | 9. EEG normal | <input type="checkbox"/> |
| 5. Parietal dreapta | <input type="checkbox"/> | 10. Nu se focalizează | <input type="checkbox"/> |

61. Aria brodmann HD-EEG: _____ ;

62. Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN) cerebrală 3T Protocol epilepsie

- | | |
|-------|--------------------------|
| 1. Da | <input type="checkbox"/> |
| 2. Nu | <input type="checkbox"/> |

Fișa de examinare a pacientului cu crize focale motorii clonice

Numărul unic al participantului: _____

Data de examinare: _____

1. Starea familială:

- 1 Celebatar
2 Căsătorit
3 Divorțat

2. Studii:

- 1 Superioare
2 Medii speciale
3 Medii generale
4 Medii nefinisate
5 Neorganizat

3. Capacitatea de muncă:

- 1 Elev
2 Student
3 Lucrează
4 Pensionar
5 Nu lucrează
6 Neorganizat

4. Tipul activității:

- 1 Muncă fizică de zi
2 Muncă fizică de noapte
3 Muncă intelectuală de zi
4 Muncă intelectuală de noapte
5 Nu lucrează

5. Vârsta la debutul epilepsiei: _____ ani;

6. Vârsta la prima adresare la medic: _____ ani;

7. Durata bolii _____

CARACTERISTICA CRIZELOR EPILEPTICE

8. Timpul apariției crizei focale:

- 1 În veghe
2 În somn
3 La trezire - imediat
4 După trezire, prima oră
5 La adormire
6 Indiferent

9. Debutul crizei:

1. Bruscu cu aură
2. Bruscu fără aură
3. Progredient fără aură
4. Progredient cu aură

10. În caz de aură tipul acesteia:

1. Motorie
2. Senzitivă
3. Vegetativă
4. Psihică
5. Fără aură

11. Poziția corpului:

1. Orizontală
2. Verticală
3. Pe șezute
4. Verticală și pe șezute
5. În orice poziție

12. Pierderea conștienței 1Da 2Nu 3Nu știu

13. Frecvența crizelor focale pe lună _____

14. Crizele asociate:

1. Focală motorie
2. Focală motorie + TCG
3. Focală motorie + Absențe
4. Focală motorie + Atonice
5. Focală motorie + TCG + Absențe
6. Focală motorie + TCG + Atonice
7. Focală motorie + TCG + Absențe + Atonice

15. Lateralitatea crizelor:

1. Pe dreapta
2. Pe stânga
3. Bilateral simetric
4. Bilateral asimetric
5. Bilateral asimetric preponderent dreapta
6. Bilateral asimetric preponderent stânga

16. Localizarea inițierii crizei focale motorii clonice:

1. Membrul superior drept
2. Membrul superior stâng
3. Ambele membre superioare
4. Membrul inferior drept
5. Membrul inferior stâng
6. Ambele membre inferioare
7. Membrele superioare + inferioare
8. Membrele stângi
9. Membrele drepte
10. Axiale
11. Trunculre
12. Cefalice
13. Toate membrele + cefalice
14. Facial/oral

DATE ELECTROENCEFALOGRAFICE (EEG)**EEG ictal:**

- | | | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|---|
| 17. Polispikes-unda lenta generaliz. | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 18. Spike-unda lenta generalizată | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 19. Unde delta, teta generalizate | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 20. Polispikes-unda lenta focală | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 21. Spike-unda lenta focala | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 22. Unde ascuțite focale | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 23. Unde delta, teta focale | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 24. Periodic EEG normal ictal | 1. Da <input type="checkbox"/> | 2. Nu <input type="checkbox"/> | 3. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |

**25. Simetricitate EEG:
ictal**

1. Primar generalizat simetric bilateral
2. Primar generalizat cu accent dreapta
3. Primar generalizat cu accent stânga
4. Focal bilateral simetric
5. Focal bilateral cu accent dreapta
6. Focal bilateral cu accent stanga
7. Focal dreapta
8. Focal stânga
9. Fără traseu ictal

**26. Generalizare EEG
Ictal (Gener_ict)**

1. Focal cu generalizare secundară
2. Focal periodic cu generalizare secundară
3. Focal bilateral cu generalizare secundară
4. Focal bilateral periodic cu generalizare secundară
5. Focal fără generalizare secundară
6. Focal bilateral fără generalizare secundară
7. Primar generalizat
8. Fără traseu ictal

**27. Lobul implicat:
ictal**

- | | |
|---|---|
| 1. Frontal <input type="checkbox"/> | 6. Fronto-central <input type="checkbox"/> |
| 2. Temporal <input type="checkbox"/> | 7. Nu sunt focale <input type="checkbox"/> |
| 3. Parietal <input type="checkbox"/> | 8. Fără traseu ictal <input type="checkbox"/> |
| 4. Occipital <input type="checkbox"/> | |
| 5. Fronto-temporal <input type="checkbox"/> | |

EEG interictal în stare de veghe:

28. Polispikes-unda lentă gen. 1.Da 2.Nu
29. Spike-unda lentă generalizată 1.Da 2.Nu
30. Unde delta, teta generalizate 1.Da 2.Nu
31. Polispikes-unda lentă focală 1.Da 2.Nu
32. Spike-unda lentă focală 1.Da 2.Nu
33. Unde ascuțite focale 1.Da 2.Nu
34. Unde delta, teta focale 1.Da 2.Nu
35. EEG normal în veghe ? 1.Da 2.Nu

EEG interictal în timpul somnului:

38. Polispikes-unda lentă gen. 1.Da 2.Nu
39. Spike-unda lentă generalizată 1.Da 2.Nu
40. Unde delta, teta generalizate 1.Da 2.Nu
41. Polispikes-unda lentă focală 1.Da 2.Nu
42. Spike-unda lentă focală 1.Da 2.Nu
43. Unde ascuțite focale 1.Da 2.Nu
44. Unde delta, teta focale 1.Da 2.Nu
45. EEG normal în somn ? 1.Da 2.Nu

36. Simetricitatea modif. EEG interictal veghe:

1. Primar generalizat simetric **bilateral**
2. Primar generalizat cu accent dreapta
3. Primar generalizat cu accent stânga
4. Focal bilateral simetric
5. Focal bilateral cu accent dreapta
6. Focal bilateral cu accent stânga
7. Focal dreapta
8. Focal stânga
9. Fără modificări patologice

46. Simetricitatea modif. EEG interictal somn:

1. Primar generalizat simetric **bilateral**
2. Primar generalizat cu accent dreapta
3. Primar generalizat cu accent stânga
4. Focal bilateral simetric
5. Focal bilateral cu accent dreapta
6. Focal bilateral cu accent stânga
7. Focal dreapta
8. Focal stânga
9. Fără modificări patologice

- 37. Lobul implicat: interictal veghe**
1. Frontal
2. Temporal
3. Parietal
4. Occipital
5. Fronto-temporal
6. Fronto-central
7. Nu sunt focale
8. EEG normal

- 47. Lobul implicat: interictal somn**
1. Frontal
2. Temporal
3. Parietal
4. Occipital
5. Fronto-temporal
6. Fronto-central
7. Nu sunt focale
8. EEG normal

48. Generalizare EEG interictal veghe:

1. Focal cu generalizare secundară
2. Focal periodic cu generalizare secundară
3. Focal bilateral cu generalizare secundară
4. Focal bilateral periodic cu generalizare secundară
5. Focal fără generalizare secundară
6. Focal bilateral fără generalizare secundară
7. Primar generalizat
8. Traseu EEG fără modificări patologice

49. Generalizare EEG interictal somn:

1. Focal cu generalizare secundară
2. Focal periodic cu generalizare secundară
3. Focal bilateral cu generalizare secundară
4. Focal bilateral periodic cu generalizare secundară
5. Focal fără generalizare secundară
6. Focal bilateral fără generalizare secundară
7. Primar generalizat
8. Traseu EEG fără modificări patologice

50. Răspuns fotoparoxistic înregistrat la EEG (PPR): 1.Da 2.Nu

- 50A.** La frecvența 1Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
50B. La frecvența 3Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
50C. La frecvența 5Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
50D. La frecvența 7Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
50E. La frecvența 10Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
50F. La frecvența 15Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
50G. La frecvența 20Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
50H. La frecvența 25Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
50I. La frecvența 30Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
50J. La frecvența 35Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
50K. La frecvența 40Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat
50L. La frecvența 45Hz 1.Da 2.Nu 3.Neefectuat

51. Criză focală înregistrată la fotostimulare? 1.Da 2.Nu

- 52. Hiperventilarea (HV):**
- | | |
|--|--------------------------|
| 1. Fără particularități | <input type="checkbox"/> |
| 2. Hipersincronism lent tranzitor | <input type="checkbox"/> |
| 3. Accentuarea modificărilor specifice | <input type="checkbox"/> |
| 4. Criză focală + accentuarea modif. | <input type="checkbox"/> |
| 5. Neefectuat | <input type="checkbox"/> |

53. Criza focală motorie a fost înregistrat în somn sau veghe ?

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. În stare de veghe | <input type="checkbox"/> |
| 2. La adormire | <input type="checkbox"/> |
| 3. În timpul somnului | <input type="checkbox"/> |
| 4. În stare de veghe după trezire | <input type="checkbox"/> |
| 5. Nu a fost înregistrat vEEG criză focală motorie | <input type="checkbox"/> |

54. Amplitudinea maximă a componentului spike (μ V): _____ ; (*Ampl_spike*)

55. Durata componentului spike (ms): _____ ; (*Ampl_spike*)

56. Criza focală motorie pe EEG apare:

- | | |
|---|--------------------------|
| 4. În prima jumătate a descărcării ictale | <input type="checkbox"/> |
| 5. La mijlocul descărcării ictale | <input type="checkbox"/> |
| 6. În a doua jumătate a descărcării ictale | <input type="checkbox"/> |
| 4. Nu a fost înregistrată criză focală la EEG | <input type="checkbox"/> |

57. Durata de la debutul spike-lui până la debutul crizei focale (ms) _____

58. Durata de la picul spike-lui până la debutul crizei focale (ms) _____

59. Locul debutului crizei focale motorii pe paternul EEG:

- | | |
|---|--------------------------|
| 12. La debutul spike-ului | <input type="checkbox"/> |
| 13. Mijlocul părții ascendente a spike-lui | <input type="checkbox"/> |
| 14. La picul spike-lui | <input type="checkbox"/> |
| 15. Mijlocul părții descendente a spike-lui | <input type="checkbox"/> |
| 16. La inițierea undei lente a complexului specific | <input type="checkbox"/> |

- 17. Mijlocul părții ascendente a undei lente
- 18. La picul undei lente
- 19. Mijlocul părții descendente a undei lente
- 20. După unda lentă din complexul specific
- 21. Pe al doilea spike din complex
- 22. Fără criză la EEG

60. Focalizarea modificărilor specifice HD-EEG în lobul:

- 1. Frontal
- 2. Temporal
- 3. Parietal
- 4. Occipital
- 5. EEG normal
- 6. Nu se focalizează

61., Aria brodmann HD-EEG: _____;

62. Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN) cerebrală 3T Protocol epilepsie

- 1. Da
- 2. Nu

Testul de evaluare cognitivă Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
 Versiunea în Limba Română Versiunea 7.1

NUME:
 Educație:
 Sex:

Data nașterii:
 DATA:

VIZUOSPĂȚIAL / EXECUTIV						PUNCTE
<p style="text-align: center;">Copiați cubul</p>	Desenați CEASUL (unsprezece și zece) [3 puncte]					
[]	[]	[]	[]	[]	[]	___/5
DENUMIRE						
						___/3
[]	[]	[]	[]	[]	[]	
MEMORIE						
Citiți lista cuvintelor, pacientul trebuie să le repete. Faceți 2 încercări, chiar dacă prima încercare este reușită. Testați reamintirea după 5 minute						FARA PUNCTE
		FAȚA	CATIFEA	BISERICĂ	MARGARETĂ	ROȘU
ATENȚIE						
Pacientul trebuie să le repete în ordine crescătoare: [] 2 1 8 5 4 Pacientul trebuie să le repete în ordine descrescătoare: [] 7 4 2						___/2
Citiți lista cifrelor (1 cifră/secundă)						
Citiți lista literelor. Subiectul trebuie să ridice mâna la fiecare literă A. Fără puncte dacă sunt ≥ 2 erori.						___/1
[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFABA						
Scăderi seriata de 7 începând de la 100. 4 sau 5 scăderi corecte: 3 puncte ; 2 sau 3 corecte: 2 puncte ; 1 corect: 1 punct ; 0 corecte: 0 puncte .						___/3
[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65						
LIMBAJ						
Repetați: Eu știu doar că Ion este cel care va ajuta astăzi. [] Pisica se ascunde întotdeauna sub canapea dacă sunt câini în camera. []						___/2
Fluenta / Numiți numărul maxim de cuvinte în 1 minut care încep cu litera F. [] ____ (N≥11 cuvinte)						___/1
ABSTRACTIZARE						
Similaritate între ex. banană – portocală = fruct [] tren – bicicletă [] ceas – riglă						___/2
REAMINTIRE						
Trebuie să își reamintească cuvintele FARA INDICAȚIE						Puncte numai pentru reamintire
		FAȚA	CATIFEA	BISERICĂ	MARGARETĂ	ROȘU
		[]	[]	[]	[]	[]
OPTIONAL						
Categorie indicație						FARA INDICAȚII
Alegere multiplă indicație						___/5
ORIENTARE						
[] Data [] Luna [] Anul [] Ziua [] Locul [] Orașul						___/6
© Z.Nasreddine MD, Versiunea 7.1, tradusă în limba Română de Dr. Falup-Pecurariu Cristian. www.mocatest.org						
Normal ≥ 26/30						TOTAL: ___/30
EFECTUAT DE: _____						Adăugați 1 punct dacă ≤ 12 ani educație

Scala de evaluare a Anxietății Hamilton

Nr	Item	absență	ușoară	moderată	severă	Foarte severă /gravă
1	Griji, anticiparea unor supărări, presimțiri înspăimântătoare, iritabilitate.	0	1	2	3	4
2	Sentimente de tensiune, fatigabilitate, răspuns speriat, tendința de a lăcrima ușor, tremurat, sentimente de neliniște, imposibilitate de a se relaxa.	0	1	2	3	4
3	Frica de întuneric, de necunoscuți, de a fi părăsit singur, de animale, de trafic, de mulțime.	0	1	2	3	4
4	Dificultăți la adormire, somn întrerupt, somn nesatisfăcător, oboseală la trezire, vise, coșmaruri, teroare nocturnă.	0	1	2	3	4
5	Dificultăți de concentrare, memorie săracă	0	1	2	3	4
6	Lipsa de interes, lipsa de plăcere în ceea ce constituia hobby-ul, tristețe, trezire devreme, oscilații diurne ale dispoziției.	0	1	2	3	4
7	Dureri somatice, musculare, ticuri nervoase, crispări, tresăriri musculare, clănțănitul dinților, voce nesigură, creșterea tonusului muscular.	0	1	2	3	4
8	Senzația de înțepenire, înțesoșare a vederii, valuri de cald și de frig, senzații de slăbiciune, înțepături.	0	1	2	3	4
9	Tahicardie, palpitații, dureri în piept, perceperea vibrației vaselor, senzații de leșin, impresia de oprire a inimii.	0	1	2	3	4
10	Presiune sau constricție în piept, senzații de înecare-înăbușire, oftaturi și dispnee	0	1	2	3	4
11	Dificultăți de deglutiție, meteorism, dureri abdominale, arsuri, balonarea abdominală, greață, vărsături, borborigme, absența tranzitului, constipație sau diaree, pierderea în greutate.	0	1	2	3	4
12	Creșterea frecvenței micțiunilor, senzație de necesitate imperioasă de a urina, amenoree, metroragie, dezvoltare de frigiditate sau impotență, ejaculare precoce, absența libidoului.	0	1	2	3	4
13	Gura uscată, flush, paloare, tendința la transpirație, zăpăcială, tensiune, cefalee, "piele de gâscă"	0	1	2	3	4
14	Neastâmpăr, agitație, neliniște sau placiditate, tremur al mâinilor, frunte încrățită, față încordată, tahipnee, paloare facială, deglutiție în gol, râgâituri, contracturi ale tendoanelor, pupile dilatate, exftamis.	0	1	2	3	4

Inventarul de Depresie Beck

Instrucțiuni: completați chestionarul încercuind numărul ce corespunde enunțului ales. Puteți încercui într-o serie mai multe numere, dacă acele enunțuri corespund cu ceea ce simțiți.

1. Tristețe

- 0- Nu mă simt trist;
- 1- Mă simt trist;
- 2- Sînt trist tot timpul și nu pot scăpa de tristețe;
- 3- Sînt atît de trist și nefericit, încît nu mai pot suporta.

2. Pesimism

- 0- Viitorul nu mă descurajează
- 1- Mă simt descurajat(ă) cînd mă gîndesc la viitor
- 2- Simt că nu am ce aștepta de la viitor;
- 3- Simt că viitorul este fără speranță și nimic nu se mai poate face.

3. Sentimentul eșecului

- 0- nu am sentimentul ratării
- 1- simt că am avut mai mult ghinion decît persoanele din jur;
- 2- dacă îmi privesc viața retrospectiv, o văd ca pe o totalitate de eșecuri
- 3- mă simt total ratat ca o persoană

4. Insatisfacție

- 0- Obțin aceeași satisfacție din lucruri ca și înainte
- 1- Nu mă bucur de lucruri ca înainte
- 2- Nu mai obțin o satisfacție reală din nimic
- 4- Sunt nesatisfăcut sau plictisit de orice

5. Vinovăție

- 0- nu mă simt în mod particular vinovat cu nimic;
- 1- mă simt vinovat o bună parte a timpului;
- 2- mă simt vinovat aproape tot timpul;
- 3- ma simt vinovat tot timpul.

6. Sentimentul pedepsei:

- 0- Nu simt că trebuie să fiu pedepsit;
- 1- Simt că s-ar putea să fiu pedepsit;
- 2- Aștept să fiu pedepsit;
- 3- Simt că sunt pedepsit.

7. Nemulțumirea de mine însumi:

- 0- nu sunt nemulțumit de mine însumi;
- 1- sînt nemulțumit de mine însumi;
- 2- sînt dezgustat de mine însumi;
- 3- mă urăsc.

8. Autoacuzare:

- 0- Nu cred să fiu mai rău decît alții;
- 1- Mă critic pentru slăbiciunile și greșelile mele;
- 2- Mă blamez tot timpul pentru greșelile mele;
- 3- Mă acuz pentru tot ce se întîmplă rău

9. Autodistrucție:

- 0- Nu am nici o idee de sinucidere
- 1- Am idei de sinucidere, dar nu vreau să le pun în aplicare;
- 2- Mi-ar plăcea să mă sinucid;
- 3- M-aș sinucide dacă aș avea ocazia să o fac.

10. Pierderea controlului:

- 0- Nu țip mai mult decât de obicei;
- 1- Acum țip mai mult decât înainte;
- 2- Țip tot timpul;
- 3- Obişnuiam să strig, dar acum nu mai pot chiar dacă aș vrea

11. Iritabilitate:

- 0- Nu sunt mai nervos decât înainte;
- 1- Mă plictisesc și mă inervez mult mai ușor decât înainte;
- 2- În prezent mă simt tot timpul iritat;
- 3- Lucrurile care mă iritau înainte nu mă mai inervează în prezent.

12. Introversiune:

- 0- Nu mi-am pierdut interesul față de ceilalți oameni;
- 1- Ceilalți oameni mă interesează mai puțin decât înainte;
- 2- Mi-am pierdut interesul față de ceilalți oameni;
- 3- Mi-am pierdut orice interes față de ceilalți

13. Lipsa de hotărâre:

- 0. Mă decid la fel de repede ca altădată.
- 1. Îmi amân deciziile în ultimul timp.
- 2. Față de altădată mă decid foarte greu.
- 3. Nu mai pot lua decizii în nimic.

14. Schimbarea imaginii de sine:

- 0. Nu cred că arăt mai rău ca înainte.
- 1. Mă tem că arăt bătrân și urât.
- 2. Simt că m-am schimbat în rău și sunt mai puțin atrăgător.
- 3. Cred că sunt urât.

15. Dificultăți în muncă:

- 0. Lucrez la fel de bine ca altădată.
- 1. Este un efort deosebit pentru mine să mă apuc de altceva.
- 2. Este un efort foarte mare pentru mine să fac orice.
- 3. Nu mă simt în stare să fac nimic.

16. Tulburări de somn:

- 0. Dorm la fel de bine ca altădată.
- 1. Nu dorm la fel de bine ca înainte.
- 2. Mă trezesc cu 2-3 ore mai repede decât de obicei și readorm greu.
- 3. Mă trezesc cu mai multe ore mai devreme și nu mai pot să readorm.

17. Oboseală:

- 0. Nu obosesc mai repede decât înainte.
- 1. Obosesc mai repede decât înainte.
- 2. Aproape orice fac mă obosește.
- 3. Sunt mult prea obosit ca să mai fac ceva.

18. Anorexie:

- 0. Mănânc la fel de bine ca înainte.
- 1. Nu mai am așa poftă de mâncare ca înainte.

2. În ultimul timp mi-a scăzut simțitor pofta de mâncare.

3. Nu mai am deloc poftă de mâncare.

19. Pierderea în greutate:

0. Nu am slăbit mai mult decât altădată.

1. Am slăbit mai mult de 2 kg în ultimele 2 luni

2. Am slăbit mai mult de 5 kg în ultimele 2 luni

3. Am slăbit mai mult de 8 kg în ultimele 2 luni

Încerc să slăbesc mâncând mai puțin.

20. Preocupări somatice:

0. Nu mă preocupă sănătatea mea mai mult decât de obicei.

1. Mă îngrijorez din cauza problemelor cu stomacul sau a durerilor.

2. Sunt foarte îngrijorat din cauza problemelor mele fizice și mi-e greu să mă gândesc la altceva.

3. Sunt atât de îngrijorat de problemele mele fizice încât nu mă pot gândi la altceva

21. Pierderea libidoului:

0. Nu am observat nici o schimbare importantă în ce privește apetitul (interesul) meu sexual.

1. Sexul mă preocupă mai puțin decât înainte.

2. În ultimul timp, sexul mă preocupă mult mai puțin decât înainte.

3. Mi-am pierdut cu totul apetitul sexual.

Mod de interpretare: scorul total al testului se poate întinde de la 0 până la 63 la puncte. Scorul 0-9= absența depresiei; 10-18= depresie ușoară; 19-29 = depresie moderată; 30+= depresie severă.

Anexa 2. Descrierea pacienților din lotul de bază și cel de control

Tabelul A2.1. Repartizarea subiecților pe loturi (număr absolut, %)

	Absolut	%
Lotul de cercetare	40	50
Lotul de control	40	50
Total	80	100

Tabelul A2.2. Repartizarea pacienților conform mediului de reședință (număr absolut, %)

	Urban		Rural		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Lotul de cercetare	28	70,0	12	30	40	100
Lotul de control	26	65,0	14	35	40	100
Total	54	67,5	26	32,5	80	100
<i>Pearson Chi-pătrat = 0,22, p = 0,63</i>						

Tabelul A2.3. Repartizarea pacienților conform stării familiale (număr absolut, %)

	Celibatari		Căsătoriți		Divorțați		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Lotul de cercetare	29	72,5	7	17,5	4	10,0	40	100
Lotul de control	14	35,0	23	57,5	3	7,5	40	100
Total	43	53,7	30	37,5	7	8,8	80	100
<i>Pearson Chi-pătrat = 13,90, p = 0,001</i>								

Tabelul A2.4. Repartizarea pacienților conform studiilor efectuate (număr absolut, %)

	Studii superioare		Studii medii speciale		Studii medii generale		Studii medii nefinisate		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Lotul de cercetare	7	17,5	11	27,5	19	47,5	3	7,5	40	100
Lotul de control	20	50,0	7	17,5	10	25,0	3	7,5	40	100
Total	27	33,7	18	22,5	29	36,2	6	7,5	80	100
<i>Pearson Chi-pătrat = 9,94, p = 0,019</i>										

Anexa 3. **Rezultatele analizei organizării modulare și controlabilității dinamice a rețelelor cerebrale**

Tabelul A3.1. **Compoziția comunităților de rețea (modulelor) în cadrul perioadelor de timp analizate prin EEG-DÎ**

Module	Regiunile cerebrale
	Traseul de fond / perioada de timp pre-DSU-1
Modul 1	Lobul frontal stâng și drept Girusul frontal superior stâng și drept Girusul frontal mijlociu stâng și drept Girusul frontal inferior stâng și drept partea triunghiulară Girusul frontal inferior stâng și drept partea operculară Cortexul medial frontal stâng și drept Cortexul subcalos stâng și drept Cortexul orbital frontal stâng și drept Cortexul operculului frontal stâng și drept
Modul 2	Girusul precentral stâng și drept Girus postcentral stâng și drept Cortexul motor suplimentar stâng și drept Cortexul opercular central stâng și drept
Modul 3	Lobul temporal stâng și drept Diviziunile anterioare și posterioare ale girusului temporal superior stâng și drept Diviziunile anterioare și posterioare ale girusului temporal mediu stâng și drept Partea temporooccipitală a girusului temporal mediu stâng și drept Diviziunile anterioare și posterioare ale girusului temporal inferior stâng și drept Partea temporooccipitală a girusului temporal inferior stâng și drept Diviziunile anterioare și posterioare ale cortexului fuziform temporal stâng și drept Cortexul fusiform occipital temporal stâng și drept Planum polar stâng și drept Girusul Heschl stâng și drept (include h1 și h2) Planum temporal stâng și drept
Modul 4	Cortexul occipital lateral stâng și drept diviziunile superioare și inferioare Cortexul intracalcarin stâng și drept Girus fusiform occipital stâng și drept Cortexul supracalcarin stâng și drept Polul occipital stâng și drept
Modul 5	Cortexul insular stâng și drept Diviziunile anterioare și posterioare ale girusului parahipocampial stâng și drept Talamusul stâng și drept Caudat stânga și dreapta Putamen stâng și drept Palidum stâng și drept Hipocampul stâng și drept Amigdala stângă și dreaptă

Modul 6	<p>Lobul parietal superior stâng și drept</p> <p>Diviziunile anterioare și posterioare ale girusului supramarginal stâng și drept</p> <p>Girusul unghiular stâng și drept</p> <p>Girusul paracingulat stâng și drept</p> <p>Diviziunea anterioară și posterioară a girusului cingulat stâng și drept</p> <p>Cortexul precuneal stâng și drept</p> <p>Cortexul cuneal stâng și drept</p> <p>Girusul lingual stâng și drept</p> <p>Cortexul operculului parietal stâng și drept</p>
Perioada de timp pre-DSU-2	
Modul 1	<p>Girusul frontal superior stâng și drept</p> <p>Cortexul orbital frontal stâng și drept</p> <p>Girusul frontal mijlociu stâng și drept</p> <p>Cortexul precuneal stâng și drept</p> <p>Cortexul cuneal stâng și drept</p>
Modul 2	<p>Cortexul medial frontal stâng și drept</p> <p>Girusul precentral stâng și drept</p> <p>Girus postcentral stâng și drept</p> <p>Lobul parietal superior stâng și drept</p> <p>Diviziunile anterioare și posterioare ale girusului supramarginal stâng și drept</p> <p>Girus unghiular stâng și drept</p> <p>Girus paracingulat stâng și drept</p> <p>Diviziunile anterioare și posterioare ale girusului cingulat stâng și drept</p>
Perioada de timp DSU-interictal	
Modul 1	<p>Girusul frontal inferior stâng și drept partea triunghiulară</p> <p>Girusul frontal inferior stâng și drept partea operculă</p> <p>Polul temporal stâng și drept</p> <p>Diviziunile anterioare și posterioare ale girusului temporal superior stâng și drept</p> <p>Diviziunile anterioare și posterioare ale girusului temporal mediu stâng și drept</p> <p>Partea temporooccipitală a girusului temporal mediu stâng și drept</p> <p>Diviziunile anterioare și posterioare ale girusului temporal inferior stâng și drept</p> <p>Partea temporooccipitală a girusului temporal inferior stâng și drept</p> <p>Diviziunile anterioare și posterioare ale cortexului fuziform temporal stâng și drept</p> <p>Cortexul medial frontal stâng și drept</p>
Modul 2	<p>Diviziunile anterioare și posterioare ale girusului parahipocampal stâng și drept</p> <p>Girusul Heschl stâng și drept (include H1 și H2)</p> <p>Talamusul stâng și drept</p> <p>Hipocampul stâng și drept</p> <p>Amigdala stângă și dreaptă</p> <p>Trunchiul cerebral</p>
Perioada de timp DSU-ictal	
Modul 1	<p>Caudatul stâng și drept</p> <p>Putamen stâng și drept</p> <p>Palidum stâng și drept</p>

Informații privind valorificarea rezultatelor cercetării
Lista publicațiilor și manifestărilor la care au fost prezentate rezultatele cercetării

Articole publicate:

- 2023** **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V. et al. Dynamic flexibility and controllability of network communities in juvenile myoclonic epilepsy. In: *Neurobiology of Disease*. 2023; 106055. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106055>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996123000694> (IF: 7.046).
- 2021** **Vataman, A.** et al., *Profilul neuropsihologic la pacienți cu crize mioclonice: studiu descriptiv*. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2021. 26(1): 57-64. ISSN 2345-1467 https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142571
- 2021** 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):72-85. ISSN 2537-6373. <https://cyberleninka.ru/article/n/drug-resistant-epilepsy-modern-concepts-integrative-mechanisms-and-therapeutic-advances>
- 2020** 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, nr. 1(23), 190-208. ISSN 2345-1467. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/109222
- 2019** Chiosa V., Ciolac D., Groppa St., Koirala N., Pinte 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).
- 2019** **Vataman A.** Alterations of brain structure linked to myoclonic epilepsy. *IFMBE Proceedings*. 2019. 535-539 ISSN 1680-0737. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_96.
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-31866-6_96 (IF: 0.45).
- 2019** Groppa St., Ciolac D., **Vataman A.**, Chiosa V. Dense array electroencephalography-based electric source imaging of interictal epileptiform discharges. In: *IFMBE Proceedings*. 2019. 461-467 ISSN 1680-0737. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_83.
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-31866-6_83 (IF: 0.45).

- 2016** 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):195-199. ISSN 0041-6940 (**IF: 0.03**).
- 2015** 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): 201-208. ISSN:1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/42507

Teze/rezumate în materialele forumurilor științifice

- 2024** **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. Rețelele cerebrale implicate în generarea crizelor epileptice mioclonice. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXIV*. Iași, România. 29 februarie – 3 martie 2024.
- 2024** Chiosa V., **Vataman A.**, Ciolac D., Groppa St. De la vârf-undă lentă continue în somn la encefalopatie de dezvoltare și/sau epileptică cu activare a undelor vârf-undă lentă în somn. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXIV*. Iași, România. 29 februarie – 3 martie 2024.
- 2023** **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. Conferința societății române împotriva epilepsiei (SRIE), ediția a XXXI-a., 22-25 noiembrie 2023, București, România.
- 2023** Doțen N., **Vataman A.** The neuropsychological profile of the patients with drug-resistant epilepsy. Conferința societății române împotriva epilepsiei (SRIE), ediția a XXXI-a., 22-25 noiembrie 2023, București, România.
- 2023** **Vataman A.** Aspecte neuropsihologice la pacienți cu crize mioclonice. In: *Journal of Medical Dentistry* 2023. ISSN 2066-6063. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXXIII-a 2-5 martie 2023, Iași România.
- 2023** **Vataman A.** Ciolac D., Chiosa V., Doțen N., Groppa St. Particularități morfologice subcorticale ale epilepsiei cu crize mioclonice. In: *Journal of Medical Dentistry* 2023. ISSN 2066-6063. Congresul Internațional al

- Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”
 Ediția a XXXIII-a 2-5 martie 2023, Iași România.
- 2023** Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa St. Neuroimagistica la pacienții de diferită vârstă cu epilepsie. In: *Journal of Medical Dentistry* 2023. ISSN 2066-6063. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXXIII-a 2-5 martie 2023, Iași România.
- 2022** **Vataman A.**, Chiosa V, Ciolac D., Groppa St. Brain grey matter abnormalities associated with myoclonic seizures. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2022. 29(3 An. 1): 281-281. ISSN 2345-1467. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/167843
- 2022** 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>
- 2022** **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. ISSN 2066-6063. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXXII-a 28 februarie–2martie 2022, Iași România. <https://ijmd.ro/wp-content/uploads/2022/06/021-Proceedings-318-361-2.pdf>
- 2021** **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. 43-43. CZU: 616.853-079.93 https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139141
- 2021** **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. Profilul demografic și electroclinic la pacienți cu crize mioclonice. In: *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența”* Ediția 31; 1–3 martie 2021, Iași România.
- 2020** Condrea A., Chiosa V., **Vataman A.**, Ciolac D., Groppa St. A case of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. In: *Conferința Zilele USMF 2020*. <https://core.ac.uk/download/pdf/335261198.pdf>
- 2020** **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. Frontal lobe origin in myoclonic seizures: a high-density EEG study. In: *MedEspera*. 2020. 133-133. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/117433

- 2020** **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. Electrophysiological landmarks in the epileptic myoclonus. In: *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.
- 2019** 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>
- 2019** **Vataman A.** Corelații electrofiziologice ale mioclonusului epileptic. In: *Culegeri de lucrări științifice a XXVII-a Conferință a Societății Române Împotriva Epilepsiei*, București, România 13–16 noiembrie 2019.
- 2019** Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa S.A. Extinderea metodei de telemetrie video-EEG in asociere cu oculografia, EMG și EKG sincronizate. In: *Culegeri de lucrări științifice ale IMU*, articole originale și activitatea inovativă 2015–2018. Chișinău, 2019. 112. ISBN 978-9975-57-260-6.
- 2019** Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa St. Epilepsy with nocturn epileptic seizures. Generalities. In: *Proceedings of International Congress*. 2019, 23 (2), 316. ISSN 2066-6063. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXIX-a 28 februarie–3 martie 2019, Iași România.
- 2019** **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. Long-lasting video-eeg in myoclonic epilepsy. In: *Proceedings of International Congress*. 2019, 23 (2), 317. ISSN 2066-6063. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXIX-a 28 februarie–3 martie 2019, Iași România.
- 2019** Ciolac D., Chiosa V., **Vataman A.**, Groppa St. Reorganizarea rețelelor neurale în epilepsie. In: *Proceedings of International Congress*. 2019, 23 (2), 317. ISSN 2066-6063. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” Ediția a XXIX-a 28 februarie–3 martie 2019, Iași România.
- 2019** 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. În: *Culegeri de lucrări științifice ale*

- IMU*, articole originale și activitatea inovățională 2015-2018. Chișinău, 2019. 111. ISBN 978-9975-57-260-6.
- 2018** **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D. Epilepsy with myoclonic seizures: electrophysiological and neuromorphological peculiarities. In *MedEspera*. 2018. 59-60. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/112935
- 2018** 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 IVth 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.
- 2018** Groppa St., **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V. Cortical and Subcortical Morphological Aspects in Myoclonic Epilepsy. In *Epilepsia*. 2018. Wiley 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA <http://repository.usmf.md/.handle/20.500.12710/23948>
- 2018** **Vataman A.**, et al. Brain structural integrity alterations in epilepsy with myoclonic seizures. In *The Moldovan Medical Journal: The IVth Congress of Radiology and Medical Imaging of the Republic of Moldova with international participation, Chisinau, May 31–June 2, 2018*. Scientific Medical Association of Moldova.
- 2017** 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; S1-3(24). 468-468. ISSN 1351-5101. ISSNe 1468-1331. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/143182
- 2017** **Vataman A.**, et al., Aspectele morfologice corticale și subcorticale în epilepsia mioclonică. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017. **57**(5): 101-102. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/57997.
- 2017** 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)

- 2017** 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.
- 2016** Ciolac D., Chiosa V., Munteanu C., Misina 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>

Participări active la forumuri științifice:

- 2024** **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. Rețelele cerebrale implicate în generarea crizelor epileptice mioclonice. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelența” ediția XXXIV*. Iași, România. 29 februarie–3 martie 2024.
- 2024** **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. 23-years-old boy with likely temporal lobe epilepsy, MRI-negative, discussing intracranial EEG study. *13th ILAE forum on Pre-Surgical Evaluation for Epilepsy and Epilepsy Surgery (EPODES Advanced II)*. Brno, Czech Republic. 22–26 January 2024.
- 2023** **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. Conferința societății române împotriva epilepsiei (SRIE), ediția a XXXI-a., 22–25 noiembrie 2023, București, România.
- 2023** Doțen N., **Vataman A.** The neuropsychological profile of the patients with drug-resistant epilepsy. Conferința societății române împotriva epilepsiei (SRIE), ediția a XXXI-a., 22-25 noiembrie 2023, București, România.
- 2023** **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.
- 2023** Chiosa V., Ciolac D., **Vataman A.**, Groppa St. „Neuroimagistica 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.

- 2023** **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.
- 2022** **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.
- 2022** **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. Alterările substanței cenușii ale creierului asociate cu crize mioclonice. *Conferința anuală Zilele USMF, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță*. Chișinău, Republica Moldova. 19–21 octombrie 2022.
- 2021** **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.
- 2021** **Vataman A.**, Doțen N., Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. „Profilul neuropsihologic la pacienți cu crize mioclonice: studiu descriptiv”. *Conferința anuală Zilele USMF, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță*. Chișinău, Republica Moldova. 20–22 octombrie 2021.
- 2021** **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.
- 2020** **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. „Frontal lobe origin in myoclonic seizures: a high-density EEG study”. *8th International Medical Congress For Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, Republica Moldova. 24–26 septembrie 2020.
- 2020** Condrea A., Chiosa V., **Vataman A.**, Ciolac D. „A case of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis”. *8th International Medical Congress For Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, Republica Moldova. 24–26 septembrie 2020.
- 2020** **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.

- 2019** **Vataman A.** „Corelări electroencefalografice ale mioclonusului epileptic”. *A XXVII-a Conferință a Societății Române Împotriva Epilepsiei*. București, România. 14–16 noiembrie 2019.
- 2019** **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.
- 2019** **Vataman A.,** Ciolac D., Chiosa V., Groppa St. „Myoclonic epileptic seizures – EEG patterns”. *Conferința Societății Române împotriva Epilepsiei*. Sucevița, România. 11–13 iulie 2019.
- 2019** **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.
- 2019** **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 Perspective în Urgențele Medico-Chirurgicale”* consacrată zilei internaționale a științei pentru pace și dezvoltare. Chișinău, Republica Moldova. 8 noiembrie 2019.
- 2019** **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.
- 2019** **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.
- 2019** **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.
- 2019** 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.

- 2019** 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.
- 2018** **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.
- 2018** **Vataman A.**, Chiosa V., Ciolac D., Groppa St. „Clinical and neurophysiological (electroencephalographic) correlations of Status Epilepticus”. *IVth Eastern European Epilepsy Course*. Chernihiv, Ucraina. 13–15 iunie 2018.
- 2018** **Vataman A.**, Chiosa V., Anestiadi V., Ciolac D., Groppa St. „Brain structural integrity alterations in epilepsy with myoclonic seizures”. *IVth Congress of Imaging Doctors from the Republic of Moldova with international participation*. Chișinău, Republica Moldova. 31 mai–2 iunie 2018.
- 2018** **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.
- 2018** **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.
- 2018** Groppa St., **Vataman A.**, Ciolac D., Chiosa V. „Cortical and subcortical morphological aspects in myoclonic epilepsy”. *13th European Congress on Epileptology*. Vienna, Austria. 26–30 august 2018.
- 2018** Groppa St., Chiosa V., Ciolac D., Muthuraman M., Koirala N., **Vataman A.**, et al. „Cortical and subcortical structural alterations mirroring daytime-related seizure occurrence”. *13th European Congress on Epileptology*. Vienna, Austria. 26–30 august 2018.
- 2018** Groppa St., Chiosa V., Ciolac D., Muthuraman M., Koirala N., **Vataman A.**, et al. „Cortical and subcortical structural alterations mirroring daytime-related seizure occurrence”. *13th European Congress on Epileptology*. Vienna, Austria. 26–30 august 2018.

- 2018** **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*
- 2017** **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.
- 2017** **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.
- 2017** **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.
- 2017** **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.
- 2017** **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.
- 2016** 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.
- 2016** **Vataman A.** „Caz clinic: Etiologie rară și deosebită a statusului epileptic”. *East European Course of Epilepsy*, Cheile Gradiștei, România. 15–17 iunie 2016.
- 2016** **Vataman A.** „Caz clinic: Structural Epilepsy with dyscognitive seizures”. *Salzburg Weill Cornell Seminar In Neurology*. Salzburg, Austria. 28 februarie–5 martie 2016.

Acte de proprietate intelectuală

- 2023** **Vataman Anatolie**, Ciolac Dumitru, Chiosa Vitalie, Groppa Stanislav. *Evaluarea rețelelor neurale prin aplicarea teoriei grafurilor la pacienții cu crize mioclonice*. Certificat de Inovator nr. 6020 din 07.04.2023. (Act de implementare nr. 50).

- 2023** **Vataman Anatolie**, Chiosa Vitalie, Ciolac Dumitru, Groppa Stanislav. *Utilizarea înregistrării EEG și EMG la pacienți cu crize mioclonice*. Certificat de Inovator nr. 6019 din 07.04.2023 (Act de implementare nr. 49).
- 2022** Groppa Stanislav, Chiosa Vitalie, Ciolac Dumitru, Aftene Daniela, Gasnaș Daniela, **Vataman Anatolie**, Gorincioi Nadejda. Implementarea fișei de evaluare a pacienților cu epilepsie supuși testării genetice. Certificat de Inovator nr.5917 din 03.06.2022.
- 2018** Groppa Stanislav, Chiosa Vitalie, Ciolac Dumitru, **Vataman Anatolie**. Implementarea ISE prin video-EEG de densitate înaltă cu 256 electrozi în evaluarea pacienților cu epilepsie. Certificat de Inovator nr. 5663 din 08.10.2018.
- 2018** Chiosa Vitalie, **Vataman Anatolie**, Ciolac Dumitru, Groppa Stanislav. Extinderea metodei de telemetrie video-EEG în asociere cu oculografia, EMG și EKG sincronizate. Certificat de Inovator nr. 5664 din 08.10.2018.



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6019

Pentru inovația cu titlul
**UTILITATEA ÎNREGISTRĂRII EEG
ȘI EMG LA PACIENȚI CU
CRIZE MIOCLONICE**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**VATAMAN Anatolie, CHIOSA Vitalie,
CIOLAC Dumitru, GROPPA Stanislav.**



Data eliberării 07 Aprilie 2023

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6020

Pentru inovația cu titlul

EVALUAREA REȚELELOR NEURALE PRIN APLICAREA TEORIEI GRAFURILOR LA PACIENTII CU CRIZE MIOCLONICE

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**VATAMAN Anatolie, CIOLAC Dumitru
CHIOSA Vitalie, GROPPA Stanislav.**



Data emiterii 07 Aprilie 2023

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5664

Pentru inovația cu titlul

**Extinderea metodei de telemetrie video-EEG în
asociere cu oculografia, EMG și EKG
sincronizate.**

Inovația a fost înregistrată pe data de 08 octombrie 2018
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

CHIOSA Vitalie, VATAMAN Anatolie,
CIOLAC Dumitru, GROPPA Stanislav.



Data eliberării

08 octombrie 2018

L.S.

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5663

Pentru inovația cu titlul
**Implementarea ISE prin video-EEG de
densitate înaltă cu 256 electrozi în evaluarea
pacienților cu epilepsie**

Inovația a fost înregistrată pe data de 08 octombrie 2018
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

GROPPA Stanislav, CHIOSA Vitalie,
CIOLAC Dumitru, VATAMAN Anatolie



Data eliberării: 08 octombrie 2018

L.S.


(Semnatura autorității)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5917

Pentru inovația cu titlul
**IMPLEMENTAREA FIȘEI DE EVALUARE A
PACIENȚILOR CU EPILEPSIE SUPUȘI
TESTĂRII GENETICE**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**GROPPA Stanislav, CHIOSA Vitalie, CIOLAC Dumitru,
AFTENE Daniela, GASNAȘ Daniela, VATAMANU
ANTOLETEA, GORINCIOI Nadejda**



Data eliberării 03 iunie 2022

M. Duceș
(Semnătura autorizată)



APROB

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

Stanislav GROPPA

„ 7 decembrie 2023

ACTUL nr. 49

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „UTILITATEA ÎNREGISTRĂRII EEG ȘI EMG LA PACIENȚI CU CRIZE MIOCLONICE”

2. Autori: Vataman Anatolie, cercet. șt., asist. univ., Chiosa Vitalie, dr. șt. med., conf. univ., Ciolac Dumitru, dr. șt. med., asist. univ., Groppa Stanislav, academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.

3. Numărul inovației: Nr. 6019 din 7 aprilie 2023

4. Unde și când a fost implementată: IP USMF “Nicolae Testemițanu”, catedra neurologie nr.2, Departament Neurologie, STROKE și Epileptologie a IMSP IMU, perioada 2018-2023 aa.

5. Eficacitatea implementării: datorită utilizării combinate a video-EEG cu EMG este apreciat corect caracterul crizei mioclonice - epileptică s-au non-epileptică, se reduce perioada de la adresare a pacientului până la stabilirea corectă a diagnosticului, ceea ce duce la creșterea eficacității tratamentului și respectiv cu impact pozitiv medico-social.

6. Rezultatele: Implementarea metodei de asociere a video-EEG cu electrozii EMG este utilă în detectarea precoce a pacienților cu crize mioclonice și confirmarea caracterului epileptic al crizelor mioclonice, permite de a diferenția artefactele de origine extra-cerebrală, ghidând clinicienii în luarea deciziilor personalizate de diagnostic și tratament. Metoda este adresată medicilor neurofiziologi, neurologi, epileptologi și este utilizată în practică în USMF “Nicolae Testemițanu” și în IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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

Elena RAEVSCHI

Director IMSP IMU.

Diana MANEA

dehola.



APROB

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

Stanislav GROPPA



14 Decembrie 2023

ACTUL nr. 50

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico–practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA REȚELOR NEURALE PRIN APLICAREA TEORIEI GRAFURILOR LA PACIENȚII CU CRIZE MIOCLONICE”
2. **Autori:** Vataman Anatolie, cercet. șt., asist. univ.; Ciolac Dumitru, dr. șt. med., asist. univ., Chiosa Vitalie, dr. șt. med., conf. univ.; Groppa Stanislav, academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6020 din 7 aprilie 2023
4. **Unde și când a fost implementată:** IP USMF ”Nicolae Testemițanu”, catedra neurologie nr.2, Departament Neurologie, STROKE și Epileptologie a IMSP IMU, perioada 2018-2023.
5. **Eficacitatea implementării:** datorită utilizării video-EEG de densitate înaltă pot fi determinate fluctuațiile frecvenței beta, care ar putea iniția un fenomen de trigger în segregarea funcțională a modulelor rețelelor cerebrale și servi drept mecanism implicat în epileptogeneza crizelor miclonice . Momentul modificărilor observate în conectivitatea creierului ar putea servi ca markeri în diagnostic și pronostic la pacienți cu crize miclonice.
6. **Rezultatele:** Evaluarea rețelelor neurale prin aplicarea teorii grafurilor la pacienții cu crize miclonice, cu ajutorul video-EEG de densitate înaltă cu 256 electrozi este utilă în detectarea precoce a modificărilor funcționale, când încă descărcări clasice epileptiforme nu se vizualizează, ghidând clinicienii în luarea deciziilor personalizate de diagnostic și tratament. Metoda este adresată medicilor neurofiziologi, neurologi, epileptologi și este utilizată în practică în UMSF “Nicolae Testemițanu” și în IMSP Institutul de Medicină Urgentă.Urgentă.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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

Elena RAEVSCHI

Director IMSP IMU.

Diana MANEA

Stroza



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



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab șt. med., prof. univ.,

M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** "EXTINDEREA METODEI DE TELEMETRIE VIDEO-EEG ÎN ASOCIERE CU OCULOGRAFIA, EMG ȘI EKG SINCRONIZATE".

2. **De cine a fost propusă:** CHIOSA Vitalie, cercetător științific; VATAMAN Anatolie, cercetător științific; CIOLAC Dumitru, cercetător științific; GROPPA Stanislav, academician al AȘM, dr. hab șt. med., prof. univ.

3. **Unde a fost implementată:** departament clinic neurologie, STROKE și epileptologie.

4. **Anul implementării:** 2018.

5. **Rezultatele folosiri metodei:** telemetria video-EEG este utilizată în diagnosticul pacienților cu stări paroxismale pentru stabilirea corectă a diagnosticului și inițierea unui tratament adecvat. Utilizarea derivațiilor adiționale permite de a diferenția artefactele de origine extra-cerebrală, cât și a confirma contracțiile musculare prin EMG în crizele epileptice convulsive, în special în confirmarea celor mioclonice. Metoda este adresată medicilor neurofiziologi, neurologi, epileptologi și este utilizată în practică în IMSP IMU.

6. **Eficacitatea implementării:** ca rezultat a aplicării metodei de telemetrie video-EEG se evidențiază o reducere a perioadei de la adresarea pacientului până la stabilirea corectă a diagnosticului. Inovația este nouă pentru IMSP IMU.

Persoana responsabilă de implementare,

Șef departament clinic neurologie, STROKE și epileptologie

MANEA Diana



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



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab șt. med., prof. univ.,

M. Ciocanu
M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: "IMPLEMENTAREA ISE (IMAGERIA SURSEI ELECTRICE) PRIN VIDEO-EEG DE DENSITATE ÎNALTĂ CU 256 ELECTROZI ÎN EVALUAREA PACIENȚILOR CU EPILEPSIE".
2. De cine a fost propusă: GROPPA Stanislav, academician al AȘM, dr.hab șt.med., prof.univ.; CHIOSA Vitalie, cercetător științific; CIOLAC Dumitru, doctorand; VATAMAN Anatolie, doctorand.
3. Unde a fost implementată: departament clinic neurologie, STROKE și epileptologie.
4. Anul implementării: 2018.
5. Rezultatele folosiri metodei: ISE este utilizată în aprecierea focarului epileptogen la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă. Metoda este adresată medicilor neurofiziologi, neurologi, epileptologi și este utilizată în practică în IMSP IMU.
6. Eficacitatea implementării: În rezultatul utilizării ISE la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă se apreciază focarul epileptogen, ce influențează pozitiv tactica și strategia de tratament și controlul crizelor acestor pacienți.

Persoana responsabilă de implementare,

Șef departament clinic neurologie, STROKE și epileptologie,

MANEA Diana

Diplome de participare la congrese și conferințe

	<p>Universitatea "Apollonia" din Iași Universitatea "Apollonia" din Iași este guvernată prin lege, disciplină și rigoarea bunelor proceduri Str. Pacurari nr. 11, Iași, 700511 Tel.: 0232/210.310; Fax: 0232/210.310 E-mail: secretariat@univapollonia.ro www.univapollonia.ro</p>
SERIA B NR 002704	
<h1>DIPLOMĂ DE PARTICIPARE</h1> <p>Se acordă d-lui CS drd. Vataman Anatolie</p> <p>pentru participarea activă la Secțiunea REPERE ÎN MEDICINA AVANSATĂ <i>FRONTIERELE CUNOAȘTERII ÎN NEUROȘTIINȚE</i></p> <p>din cadrul CONGRESULUI INTERNAȚIONAL <i>Pregătim viitorul, promovând excelența,</i></p> <p>Iași, 29 februarie - 03 martie 2024</p>	
<p>Președinte Prof. univ. dr. Vasile Burlui</p> <p><i>Vasile Burlui</i></p>	
<p>Rector, Conf. univ. dr. Gabriela Mihalache</p> <p><i>G. Mihalache</i></p>	<p>Președinte Senat, Prof. univ. dr. Carmen Stădoleanu</p> <p><i>C. Stădoleanu</i></p>
	

13th ILAE School on Pre-Surgical Evaluation for Epilepsy and Epilepsy Surgery (EPODES Advanced II)

22th - 26th January 2024

Brno, Czech Republic

International League Against Epilepsy
ILAE-Europe Chapter
ILAE Commission of Epilepsy Surgery

CERTIFICATE

This is to certify that

Anatolie Vataman

has participated in

13th EPODES Advanced II

EUROPEAN PROJECT ON DEVELOPMENT OF EPILEPSY SURGERY PROGRAM

January 22 – 26, 2024 in Brno, Czech Republic



Prof. Dr. Çiğdem Özkara
Committee Organizing



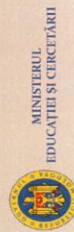
Prof. Dr. Bertil Rydenhag
Committee Organizing



Prof. Dr. Ivan Rektor
Committee Organizing

Brno, January 26, 2024

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



DIPLOMA of GOLD MEDAL

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

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

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

President of Jury
Profesor doctor **ISTUDOR Nicolae**

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

Vernon | David



SRIE

Certificat de Participare

la

Scoala de Toamna de Boli Rare pentru Medici

22 noiembrie 2023, Bucuresti

Se acorda doamnei/ domnului

Anatolie Vataman



SRIE.M221123.07

Seria si numarul

Prof. Dr. Gratu Dana

Manifestarea a fost creditata de Colegiul Medicilor din Romania cu 6 credite EMC, conform deciziei 9131/09.11.2023

SRIE

Certificat de Participare

la

**A XXXI-a CONFERINTA NATIONALA
a SOCIETATII ROMANE IMPOTRIVA EPILEPSIEI**

**23-25 noiembrie 2023, Bucuresti
Se acorda doamnei/ domnului**

Anatolie Vataman

SRIE.M23-251123.07

Seria si numarul

Prof. Dr. Graiu Dana



Manifestarea a fost creditata de Colegiul Medicilor din Romania cu **16** credite EMC, conform deciziei 8971/09.11.2023

SOCIETATEA NEUROLOGILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA

Școala de Neuroștiință
29 septembrie - 1 octombrie 2023

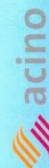
CERTIFICAT

doamnei/domnului
Anatolie Vatanaru

a participat la Școala de Neuroștiință din Republica Moldova

Președintele Societății Neurologilor
din Republica Moldova
d.h.ș.m., prof. univ., Academician AȘM
Stanislav Groppa

Președinte a Comitetului de organizare,
Vicepreședintele Societății Neurologilor
din Republica Moldova
Oxana Grosu



SRME

Certificat de Absolvire

la

SCOALA DE VARA DE EPILEPSIE

19-21 mai 2023, Sinaia

Se acorda doamnei/ domnului

Vataman Anatolie



SRIE.SDV.2023.116

Seria si numarul

Prof. Dr. Craiu Dana

Manifestarea a fost creditata de Colegiul Medicilor din Romania cu 17 credite EMC, conform deciziei 3885/16.05.2023



Universitatea "Apollonia" din Iași

Universitatea "Apollonia" din Iași este guvernată prin lege, disciplină și rigoarea bunelor proceduri

Str. Păcurari nr. 11, Iași, 700511
Tel.: 0232/210.310; Fax: 0232/210.310
E-mail: secretariat@univapollonia.ro
www.univapollonia.ro

SERIA B NR 002365

DIPLOMĂ DE PARTICIPARE

Se acordă d-lui CS drd. Vataman Anatolie

pentru participarea activă la Secțiunea REPERE ÎN MEDICINA AVANSATĂ,
din cadrul CONGRESULUI INTERNAȚIONAL *Pregătim viitorul, promovând excelența,*

Iași, 02 - 05 martie 2023

Președinte
Prof. univ. dr. Vasile Burlui

Rector,
Conf. univ. dr. Gabriela Mihalache



Președinte Senat,
Prof. univ. dr. Carmen Stadoleanu



Universitatea "Apollonia" din Iași

Universitatea "Apollonia" din Iași este guvernata prin lege, disciplina și rigoarea bunelor proceduri

Str. Păcurari nr. 11, Iași, 700511
Tel.: 0232/210.310; Fax: 0232/210.310
E-mail: secretariat@univapollonia.ro
www.univapollonia.ro

SERIA D NR. 000360

DISTINCȚIE DE EXCELENȚĂ

Se acordă d-lui CS drd. Vataman Anatolie, în semn de prețuire pentru activitatea susținută în slujba propășirii învățământului superior medical, a culturii și științei românești.

CONGRESUL INTERNAȚIONAL „PREGĂTIM VIITORUL PROMOVÂND EXCELENȚA”

Ediția a XXXII-a

28 februarie - 2 martie 2022

Președinte,
Prof. univ. dr. V Burlui

V. Burlui

Președinte Senat
Prof. univ. dr. C. STADOLEANU

C. Stădoleanu

Rector,
Conf. univ. dr. G. Mihalache

G. Mihalache



Attendance Certificate

presented to

Anatolie Vataman

for having attended the session

**Datele Web of Science
19.11.2021, 11.00-12.00**

Adriana Filip – Solution Specialist



www.clarivate.com/webofsciencelgroup



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



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

DIPLOMĂ

Se decernează

Domnului VATAMAN Anatolie

*Pentru prezentarea lucrării: Profilul neuropsihologic al
pacientului cu crize mioclonice*

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ
CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

20

22

octombrie
2021



Chișinău, Republica Moldova

Rector

E. Ceban

Emil Ceban,

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

Prorector pentru activitate
de cercetare

S. Groppa

Stanislav Groppa,

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



SOCIETATEA
NEUROLOGILOR
DIN MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH
OF THE REPUBLIC OF
MOLDOVA



ean
european academy of neurology

Certificate of Attendance

This is to certify that

Dr. Vataman
Anatolie

was invited speaker at THE 7 TH CONGRESS OF
THE SOCIETY OF NEUROLOGISTS OF
THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Awarded by 30 CME Credit hours

President of the Society of
Neurologists of the Republic
of Moldova, MD, Professor
Vitalie Lisnic

V. Lisnic

September 17-18, 2021

Chisinau, Republic of Moldova

Made for free with Certify'em



eSeminar EEG Source Imaging

With Prof. Sandor Beniczky

June 29, 2021

This Certificate verifies that the attendee has met the established criteria for successful course completion for 1.0 Contact Hour of ASET CEU

This program has been approved for a maximum of 1.0 contact hour by the ASET Continuing Education Program

Anatolie Vataman

Filomena Goncalves
Senior International Marketing Manager
Natus Medical Incorporated

Provider, Natus Medical Incorporated
Approved by the ASET the Neurodiagnostic Society for 1.0 Contact Hour of ASET CEU



Universitatea "Apollonia" din Iași

Universitatea "Apollonia" din Iași este guvernată prin lege, disciplină și rigoarea bunelor proceduri

Str. Păcurari nr. 11, Iași, 700511
Tel.: 0232/210.310; Fax: 0232/210.310
E mail: secretariat@univapollonia.ro
www.univapollonia.ro



SERIA B NR. 045663/264

DIPLOMĂ DE PARTICIPARE

Credite EMC 24

Se acordă d-lui VATAMAN ANATOLIE pentru participarea la
CONGRESUL INTERNAȚIONAL *Pregătim viitorul, promovând excelența,*
Secțiunea "Repere în medicina avansată - Tribuna practicianului"
Iași, 1 - 3 martie 2021.

Președinte,
Prof. univ. dr. Vasile Burlui

Președinte Senat,
Prof. univ. dr. Carmen Stădoleanu

Rector,
Conf. univ. dr. Gabriela Mihalache





EACCME

European Accreditation Council for Continuing Medical Education

Certificate

The 14th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

October 29 - November 1, 2020 · Virtual

has been accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME®)
for a maximum of 18 European CME credits (ECMEC®s).

Each medical specialist should claim only those credits that he/she actually spent in the educational activity.

The EACCME® is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS), www.uems.net.

Through an agreement between the European Union of Medical Specialists and the American Medical Association, physicians may convert EACCME® credits to an equivalent number of AMA PRA Category 1 Credits™. Information on the process to convert EACCME® credits to AMA credits can be found at www.ama-assn.org/education/earn-creditparticipation-international-activities.

Live educational activities occurring outside of Canada, recognised by the UEMS-EACCME® for ECMEC® credits are deemed to be Accredited Group Learning Activities (Section 1) as defined by the Maintenance of Certification Program of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

Dr Anatolie Vataman

has been awarded **18** European CME Credits (ECMEC®s)
for his/her attendance at this event



Association of Medical Students and Residents



MINISTRY OF HEALTH
LABOUR AND SOCIAL PROTECTION



NICOLAE TESTEMITANU
State University of Medicine
and Pharmacy of the Republic of Moldova

8th International Medical Congress For Students and Young Doctors

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that

Anatolie Vataman

has attended the 8th edition of MedEspera International Congress for Students and Young Doctors, Chisinau, Republic of Moldova,
AS AN ACTIVE PARTICIPANT, WITH SCIENTIFIC PAPER:

FRONTAL LOBE ORIGIN IN MYOCLONIC SEIZURES: A HIGH-DENSITY EEG STUDY

Stanislav Groppa
Vice-Rector for Scientific Activity
MD, PhD, Professor
Academician

Olga Clitpi
Head of Organizing Committee

Gheorghe Buruiană
President of MSRA



SPONSOR GENERAL
bredent
MOLDOVA

Series MMX. Code XX. Nr. 6128. 25 Credits



Association of Medical
Students and Residents



MINISTRY OF HEALTH
LABOUR AND SOCIAL PROTECTION



NICOLAE TESTEMITANU
State University of Medicine
and Pharmacy of the Republic of Moldova

8th International Medical Congress For Students and Young Doctors

DIPLOMA

IInd Place Award Certification
IS PRESENTED TO

Anatolie Vataman

for the outstanding achievement during the oral presentation at the
8th edition of MedEspera International Congress for Students and Young Doctors,
held on September 24-26, 2020, Chisinau, Republic of Moldova.

bredent
—MOLDOVA—

SPONSOR GENERAL



So. Yegorov

Stanislav Gropa
MD, PhD, Professor
Academician

Olga Clippi

Olga Clippi
Head of Organizing Committee

Gheorghe Buruiană

Gheorghe Buruiană
President of MSRA



eSeminar Status Epilepticus

With Prof. Sandor Beniczky

April 28, 2020

This Certificate verifies that the attendee has met the established criteria for successful course completion for 1.0 Contact Hour of ASET CEU

This program has been approved for a maximum of 1.0 contact hour by the ASET Continuing Education Program

Anatolie Vataman

Filomena Goncalves
Senior International Marketing Manager
Natus Medical Incorporated

Provider, Natus Medical Incorporated
Approved by the ASET the Neurodiagnostic Society for 1.0 Contact Hour of ASET CEU



Universitatea "Apollonia" din Iași

Universitatea "Apollonia" din Iași este guvernată prin lege, disciplină și rigoarea bunelor proceduri

Str. Păcurari nr. 11, Iași, 700511
Tel.: 0232/210.310; Fax: 0232/210.310
E-mail: secretariat@univapollonia.ro
www.univapollonia.ro

SERIA B NR 000640

DIPLOMĂ DE PARTICIPARE

Se acordă d-lui / d-nei Vataman Anatolie

pentru participarea activă la Secțiunea Repere în medicina avansată

din cadrul CONGRESULUI INTERNAȚIONAL *Pregătim viitorul, promovând excelența,*

Iași, 27 februarie - 1 martie 2020.

Președinte,

Prof. univ. dr. Vasile Burlui

Rector,

Conf. univ. dr. Gabriela Mihalache





Colégiul Medicilor din România

SRIE

Certificat de Participare

la

A XXVII-a CONFERINTA NATIONALA a SOCIETATII ROMANE IMPOTRIVA EPILEPSIEI

14-16 noiembrie 2019, Bucuresti

Se acorda domnului **VATAMAN ANATOLIE**

SRIE

175

Seria si numarul

Prof. Dr. Craiu Dana



Manifestarea a fost creditata de Colegiul Medicilor din Romania cu 16 credite EMC, conform deciziei 10098/28.10.2019



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

CERTIFICAT

DE PARTICIPARE Anatolie VATAMAN

Se acordă Dnei/Dlui

pentru participare activă la Zilele Universității
și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice,
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților
15-18 octombrie 2019

12 ore
de educație medicală continuă



Prof. dr. Teodor Rojnovceanu,
prorector pentru activitate științifică,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.





Technical University
of Moldova



Academy of Sciences
of Moldova



Int'l Federation for Medical &
Biological Engineering



State Medical and Pharmaceutical
University "Nicolae Testemitanu"



Modavian Society of Biomedical
Engineering

Technical University of Moldova

Academy of Sciences of Moldova



ICNBME - 2019

4th INTERNATIONAL CONFERENCE
ON NANOTECHNOLOGIES AND BIOMEDICAL
ENGINEERING

CERTIFICATE

We hereby certify that

Anatolie VATAMAN

has participated at the 4th INTERNATIONAL
CONFERENCE ON NANOTECHNOLOGIES AND BIOMEDICAL
ENGINEERING - ICNBME-2019

Chisinau, Republic of Moldova, on September 18-21th, 2019

Anatolie Vataman presented the paper *Alterations of brain structure linked to myoclonic epilepsy by A. Vataman*, published in the proceedings of the 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, IFMBE Proceedings Series, Springer, Volume # 77 (series).



Prof. Victor SONTEA
Co-chair of ICNBME-2019

Acad., prof. Ion TIGINYANU
Co-chair of ICNBME-2019





Colegiul Medicilor din România

SRE

Certificat de Participare

la

SCOALA DE VARA DE EPILEPSIE

11-13 iulie 2019, Sucevita

Se acorda doamnei/ domnului

VATAMAN ANATOLIE

Seria 22

Seria si numarul



Prof. Dr. Craiu Daniela

Manifestarea a fost creditata de Colegiul Medicilor din Romania cu 14 credite EMC, conform deciziei 6498/01.07.2019



Universitatea „Apollonia” din Iași

Universitatea „Apollonia” din Iași este guvernată prin lege, disciplină și rigoarea bunelor proceduri

Str. Muzicii nr. 2, Iași, 700399
Tel: 0232/210.310; Fax: 0232/210.310
E-mail: secretariat@univapollonia.ro
www.univapollonia.ro



Colegiul Medicilor Dentisti
din România

SERIA B NR 044283 / 339

DIPLOMĂ DE PARTICIPARE

Credite EMC 24

Se acordă d-lui / d-nei YATAMAN ANATOLIE

pentru participarea la

CONGRESUL INTERNAȚIONAL *Pregătim viitorul, promovând excelența,*

Secțiunea “Repere în medicina avansată - Tribuna practicianului”

Iași, 28 februarie - 3 martie 2019.

Președinte,
Prof. Univ. Dr. Vasile Burlui



Rector,
Prof. Univ. Dr. Rodica Ghiuru

ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО НЕВРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЛИГА
АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В НЕВРОЛОГИИ И ЭПИЛЕПТОЛОГИИ»
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени Н.И. ПИРОГОВА

СЕРТИФИКАТ

УЧАСТНИКА ФОРУМА

Настоящим удостоверяется, что

Vataman Anatoly A.

принял(а) участие в

IX МЕЖДУНАРОДНОМ ФОРУМЕ
эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС
«Эпилепсия и пароксизмальные состояния»

Председатель Правления
Всероссийского Общества неврологов,
Академик Российской академии наук

Профессор Е.И. Гусев

Председатель
Российской Противозэпилептической Лиги,
Заслуженный деятель науки РФ

Профессор Г.Н. Авакян

26-27 октября 2018
Ростов-на-Дону, Российская Федерация



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

CERTIFICAT

DE PARTICIPARE **Anatolie VATAMAN**

Se acordă Dnei/Dlui

pentru participare activă la Zilele Universității
și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice,
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților

15-19 octombrie 2018

12 ore
de educație medicală continuă



Grigore Rojnovanu,
profesor pentru activitate științifică,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.



Cortical and subcortical morphological aspects in myoclonic epilepsy

Groppa SA^{1,2}, Vataman A¹, Ciolac D^{1,2}, Chiosa V^{1,2}

¹State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Republic of Moldova.

²Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova



INTRODUCTION

Presently, there is no clear evidence on the brain structural substrates linked to myoclonic seizures. In current study we aimed to estimate the features of cortical and subcortical (thalamic) structural correlates in patients with myoclonic epilepsy.

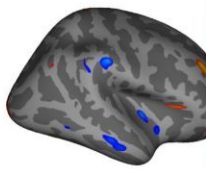
METHODS

Brain magnetic resonance images (3T, T1-weighted images) of 11 patients (mean age \pm standard deviation: 24 ± 6 years; 6 males) with myoclonic epilepsy were processed. Between-group differences in cortical thickness were analyzed by-vertex basis. Additional differences between patients with positive response (PPR+) and those with negative response (PPR-) and those with myoclonic seizures and those without myoclonic seizures were also analyzed.

Table 1. Demographics and MRI-derived brain structural parameters of study participants.

	Patients	Healthy controls
Number	11	11
Age: mean	24 ± 6 years	28 ± 4 years
Age at seizure onset: mean	15 ± 9.1 years	-
Epilepsy duration: mean	9 ± 5.4 years	-
Hemispheric volume: mean		
Left	$236\,723.7\text{ mm}^3$	$249\,393.1\text{ mm}^3$
Right	$236\,700.6\text{ mm}^3$	$262\,006.3\text{ mm}^3$
Left thickness	$2.54 \pm 0.12\text{ mm}$	$2.54 \pm 0.12\text{ mm}$
Right thickness	$2.55 \pm 0.07\text{ mm}$	$2.55 \pm 0.07\text{ mm}$
Left volume	4 mm^3	$9168.1 \pm 1442.5\text{ mm}^3$
Right volume	7 mm^3	$8155.9 \pm 702.1\text{ mm}^3$

a) Right hemisphere



b) Left hemisphere

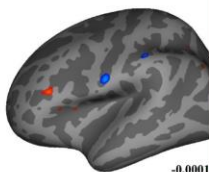


Figure 1. Statistical surface maps showing significant difference in cortical thickness (CT) between patients with myoclonic seizures and healthy controls.

Figure 1. Statistical surface maps showing the clusters of significant difference in cortical thickness and disease duration in patients with myoclonic seizures.

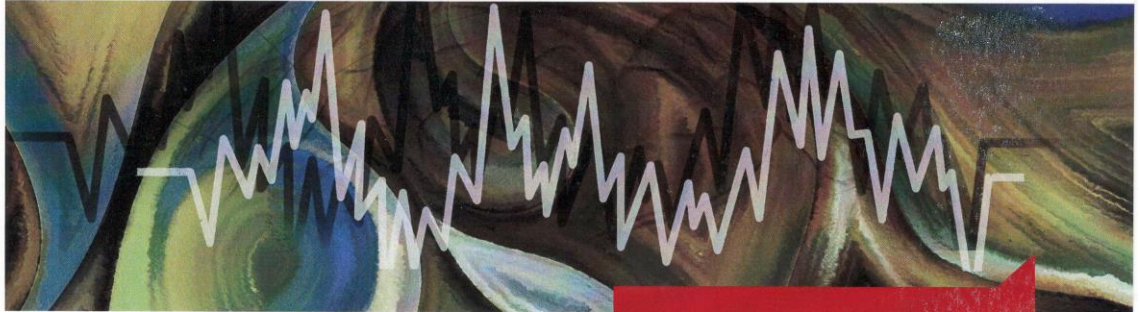
RESULTS

A statistically significant difference ($p < 0.001$, uncorrected) of CT between patients and healthy controls was found in the following clusters: left postcentral; right lateral occipital, pars triangularis and insularis; and bilateral rostral middle frontal and supramarginal cortices (**Figure 1**). CT correlated with the disease duration in the following clusters: left superior, middle and inferior temporal, inferior parietal; right supramarginal, inferior parietal and rostral anterior cingulate cortices (**Figure 2**). In PPR- patients compared to PPR+ patients, CT was reduced in the following clusters: left middle temporal, supramarginal, entorhinal, pre- and postcentral and right rostral and caudal middle frontal, inferior parietal and precuneus.

The analysis of subcortical structures showed significantly lower thalamic volumes in patients (right 7078.5 ± 508.7 / left $7804.1 \pm 737.4\text{ mm}^3$) compared to healthy subjects (right 8155.9 ± 702.1 /left $9168.1 \pm 1442.5\text{ mm}^3$; $p = 0.014$, $p = 0.001$, respectively).

CONCLUSIONS

This study reveals alterations of CT in patients with myoclonic epilepsy, in association with bilateral thalamic volume loss, supporting the hypothesis of involvement of aberrant cortico-thalamic structures in myoclonic epilepsy.



IV East European Course of Epilepsy
AGE ASPECTS OF EPILEPSY

13-15 June 2018
Chernihiv, UKRAINE

Certificate of Attendance

We hereby confirm the participation
at the IV East European Course of Epilepsy ILAE-CEA "AGE ASPECTS OF EPILEPSY",
Chernihiv, Ukraine, 13-15 June 2018

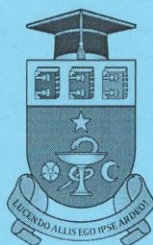
Anatolie VATAMAN

Andriy Dubenko,
President of ULAE





Certificat de participare



se acordă 20 credite de EMC

Dnei/Dlui *Tataman Anatolii*



pentru participare la Congresul IV al
medicilor imagiști din Republica Moldova cu
participare internațională.



31 mai- 2 iunie 2018

Chişinău



Cu profund respect,

Pr. Natalia Rotaru
Preşedintele Congresului

Seria MMX, cod XVII nr. 10 *498*
Conform ordinului MSMPS al RM nr.656
Din 25.05.18



NICOLAE TESTEMITANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA



MEDICAL STUDENTS
AND RESIDENTS ASSOCIATION

7th

International Medical Congress
for Students and Young Doctors
MedEspera



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that

Anatolie Vataman, Vitalie Chiosa, Dumitru Ciolac
has attended the 7th edition of *MedEspera* International Congress for Students and Young Doctors,
held on May 3-5, 2018, Chisinau, Republic of Moldova
as an active participant, with scientific paper:

**EPILEPSY WITH MYOCLONIC SEIZURES: ELECTROPHYSIOLOGICAL
AND NEUROMORPHOLOGICAL PECULIARITIES**

Gheorghe Rojtovanu
MD, PhD, Professor,
Vice-Rector for Scientific Activity

Valeria Turcan
Head of Organizing Committee

Gheorghe Buruiană
President of MSRA

Series MMX, Code XVIII, No 7755, 20 Credits



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



DIPLOMĂ

DE ONOARE

Se decernează Dnei/Dlui Nataman Anatolie
pentru prezentarea lucrării „Particularitățile clinico-neurofiziologice
ale crizelor epileptice miceloice”

în cadrul Conferinței științifice anuale consacrată aniversării a 90-a
de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu

18-20 octombrie 2017



Rector
Ion Ababii,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM



Certificate of Attendance

Presented to

Dr. Anatolie Vataman

for attending the

3rd East-European Epilepsy Course

organized by Bulgarian Society Against Epilepsy,
held on July 5-8th 2017, in Borovets, Bulgaria

Assoc. Prof. Petia Dumova
Course Director
Bulgarian SAE

Prof. Meir Bialer
ILAE-CEA Chairman

Prof. Dana Craiu
Course Director
Romanian SAE

Societatea Română Împotriva Epilepsiei

COLEGIUL MEDICILOR DIN ROMÂNIA

UMF "Carol Davila" București

Nr. 205

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE

Doamna / doamna Dr.

VATANAY ANATOLIE

a participat la cea de-a XXIV-a CONFERINȚA NAȚIONALĂ SRIE

“Tratamentul în epilepsie”

*organizat la București, 18-19 noiembrie 2016,
creditat de către Colegiul Medicilor din România cu Credite Educație Medicală Continuă 12.*

ORGANIZATOR/ DIRECTOR:
Prof. Dr. Dana Craiu





Certificate

Certificate of Attendance

This is to confirm that

Dr. Vataman Anatolie

attended the

ILAE - CEA

East European Course of Epilepsy

course held on 15-17 June 2016 in

Cheile Gradistei, Romania

organised by



and satisfactorily completed the assessment exercise.

Meir Bialer

On behalf of the International League Against Epilepsy,

Prof. Dr. Meir Bialer

The programme has been accredited by:
The Romanian Medical College with 18 CME points.

International League Against Epilepsy
www.ilae.org

WEILL CORNELL MEDICAL COLLEGE

And its Center for International Medicine and Distance Learning

Hereby certifies that

Anatolie VATAMAN, MD

Attended the

SALZBURG WEILL CORNELL SEMINAR

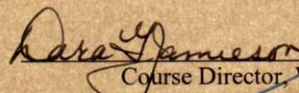
IN

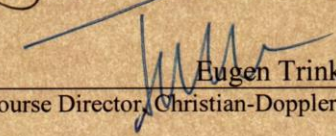
NEUROLOGY

FEBRUARY 28 – MARCH 5, 2016

And successfully completed the requirements therein



 Dara G. Jamieson, MD
Course Director, Weill Cornell Medical Center

 Eugen Trink, MD, MSc
Co-Course Director, Christian-Doppler-Klinik, SALK

 Wolfgang K. Aulitzky, MD
Medical Director of the AAF

Declarație privind asumarea răspunderii

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

Vataman Anatolie

Semnătura

Data

Declaration on accountability

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

Vataman Anatolie

Signature

Date

Déclaration sur la responsabilité

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

Vataman Anatolie

Signature

Date

CURRICULUM VITAE



Curriculum vitae Europass



Informații personale

Nume / Prenume **Anatolie VATAMAN**

Adresă 12, strada Plopilor, MD-2003, or. Durlești, Republica Moldova

Telefon(oane) Mobil: +373-68112200

E-mail anatolie.vataman@usmf.md

Naționalitate Republica Moldova

Data nașterii 01.07.1986

**Locul de muncă vizat / Domeniul
 ocupațional** **Catedra de neurologie nr.2
Asistent universitar**

Experiența profesională

Perioada 01.01.2024 - prezent

Funcția sau postul ocupat Cercetător științific

Numele și adresa angajatorului Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală din cadrul
Centrului de Sănătate a Creierului al USMF „Nicolae Testemițanu”

Tipul activității sau sectorul de
 activitate Cercetare în domeniul Neuroștiințe

Perioada 01.01.2023 - prezent

Funcția sau postul ocupat Asistent universitar

Numele și adresa angajatorului Catedra de neurologie nr.2 USMF „Nicolae Testemițanu”

Tipul activității sau sectorul de
 activitate Neuroștiințe

Perioada 03.02.2021 – 31.12.2023

Funcția sau postul ocupat Cercetător științific

Numele și adresa angajatorului Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală al USMF
„Nicolae Testemițanu”

Denumirea proiectului „Extending the genetic landscape of drug-resistant epilepsy”, cu
cifrul 21.80013.8007.2B

Tipul activității sau sectorul de
 activitate Cercetare în domeniul Neuroștiințe

Perioada	01.01.2020 – 31.12.2023
Funcția sau postul ocupat	Cercetător științific
Numele și adresa angajatorului	Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală al USMF „Nicolae Testemițanu”
Denumirea proiectului	„Integrarea mecanismelor epileptogenezei cu scopul creării rețelei de diagnostic și tratament multimodal a epilepsiei”, cu cifrul 20.80009.8007.40.
Tipul activității sau sectorul de activitate	Cercetare în domeniul Neuroștiințe
Perioada	10.05.2016 – prezent
Funcția sau postul ocupat	Laborant superior – Gestionar
Numele și adresa angajatorului	Catedra Neurologie 2 USMF „Nicolae Testemițanu”
Tipul activității sau sectorul de activitate	Gestionar al catedrei
Perioada	01.01.2019 – 31.12.2020
Funcția sau postul ocupat	Cercetător științific
Numele și adresa angajatorului	Laboratorul de Boli Cerebro-vasculare și Epilepsie al Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău Republica Moldova.
Tipul activității sau sectorul de activitate	Cercetare în domeniul Neuroștiințe
Perioada	02.02.2015 – 10.05.2016
Funcția sau postul ocupat	Cercetător științific
Numele și adresa angajatorului	Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală al USMF „Nicolae Testemițanu”
Denumirea proiectului	„Epilepsia farmacorezistentă: factorii de risc, aspectele polimorfismului clinic, neuroimagic, neurofiziologic și rolul lor în evaluarea prechirurgicală”, cu cifrul 14.04.083F.
Tipul activității sau sectorul de activitate	Cercetare în domeniul Neuroștiințe
Perioada	10.09. 2013 – 17.07.2014
Funcția sau postul ocupat	Medic de urgență
Numele și adresa angajatorului	IMSP Institutul de Medicină Urgentă – AMU Buiucani, Chișinău, Moldova
Tipul activității sau sectorul de activitate	Medicină de Urgență
Perioada	01.10.2012 – 09.09.2013
Funcția sau postul ocupat	Felcer de Urgență
Numele și adresa angajatorului	IMSP C.N.Ș.P.M.U. – AMU Buiucani, Chișinău, Moldova
Tipul activității sau sectorul de activitate	Medicină de Urgență
Perioada	09.02.2010 – 28.09.2012
Funcția sau postul ocupat	Asistent medical de salon
Numele și adresa angajatorului	IMSP C.N.Ș.P.M.U. – secția Neurochirurgie nr.2, Chișinău, Moldova
Tipul activității sau sectorul de activitate	Asistență medicală

Educație și formare

Perioada	15.12.2015 – 15.12.2022
Studii	Studii superioare de doctorat, ciclul III (conform ordinului 623-SP din 14.12.2015)
Disciplina studiată	„Neurologie Clinică”
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Catedra de neurologie nr.2 USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova
Perioada	01.09.2014 – 03.02.2017
Diploma obținută	Diplomă de master Nr. de înregistrare 617617357650 din 16.02.2017
Titlul	Master în Științe Economice
Specializarea	Management
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	„Academia de Administrare Publică” a Republicii Moldova Identificarea documentului poate fi efectuată accesând pagina web: www.edu.gov.md
Data	29.12.2016
Calificarea / diploma obținută	Certificat de categorie profesională: medic prima categorie
Disciplina principală studiată	Diagnostic Funcțional (Neurologie)
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Conform ordinului Ministerului Sănătății nr. 1055 din 29.12.2016
Perioada	09.12.2013 – 09.12.2015
Calificarea / diploma obținută	Secundariat clinic (Certificat Nr. 254 din 09.12.2015)
Disciplina principală studiată	„Diagnostic Funcțional și Neurofiziologie Clinică”
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Catedra Neurologie FECMF USMF „Nicolae Testemițanu”
Perioada	01.09.2012 – 06.06.2014
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de cunoaștere a limbii Engleză (Adeverința Nr.14424 din 06.06.2014)
Disciplina studiată	Limba străină: Engleza
Durata	720 ore academice
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Ministerul Educației Direcția generală educație, tineret și sport a consiliului municipal Chișinău Cursurile de Limbi Străine
Perioada	01.09.2011 – 14.06.2013
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de cunoaștere a limbii Germane (Adeverința Nr.14241 din 14.06.2013)
Disciplina studiată	Limba străină: Germana
Durata	720 ore academice
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Ministerul Educației Direcția generală educație, tineret și sport a consiliului municipal Chișinău Cursurile de Limbi Străine
Perioada	01.11.2010 – 01.08.2013
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de licență (Seria AL Nr. 005450; Nr. de înregistrare 502; din 01.08.2013)

Disciplina principală studiate	Studii postuniversitare prin rezidențiat la specialitatea „Medicina de Urgență”	
Numele și tipul instituției de învățământ	Catedra: ”Medicina de Urgență” USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova	
Perioada	Iunie 2009	
Calificarea / diploma obținută	Diploma de Bacalaureat (Nr. de înregistrare 30900139037 din 15.07.2009)	
Disciplinele principale studiate	În baza rezultatelor examenelor de bacalaureat din sesiunea 2009, profil Real	
Numele și tipul instituției de învățământ	Liceul Teoretic „Julia Hajdeu” Chișinău, Republica Moldova Identificarea documentului poate fi efectuată accesând pagina web: www.edu.gov.md	
Perioada	01.09.2004 – 16.07.2010	
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de studii superioare (Nr. de înregistrarea 510210011374 din 16.07.2010)	
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	Calificarea: Medic Profilul: Medicină, Specialitatea: Medicină Generală	
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova Identificarea documentului poate fi efectuată accesând pagina web: www.edu.gov.md	
Perioada	01.09.1992 – 31.05.2004	
Calificarea / diploma obținută	Atestat de 11 clase	
Disciplinele principale studiate	Studii medii	
Numele și tipul instituției de învățământ	Școala medie bilingvă nr.1, or. Edineț, Republica Moldova	
Membri	<ul style="list-style-type: none"> - Din Iulie 2019 membru al Societății Române Împotriva Epilepsiei - Din Martie 2016 membru al Academiei Europene de Neurologie - Din Martie 2016 membru al Societății Neurologilor din Republica Moldova - Din Februarie 2016 membru al Ligii de Combatere a Epilepsiei din Republica Moldova - Din Noiembrie 2013 membru al Societății Științifico-Practice de Medicină de Urgență și Catastrofe din Republica Moldova. 	
Cunoașterea limbilor	limba maternă - româna, rusa fluent, engleza B2, germana A2	
Platforme bibliometrice	ORCID	ID: 0000-0002-6328-6216
	SCOPUS	ID: 57208213152
	Web of Science	ID: ABF-4366-2021
	Google academic	9gU1KnAAAAAJ
Informații suplimentare	Căsătorit, 2 copii.	