

CUPRINS:

1. Lista executorilor (Anexa nr.1).
2. Obiectivele și sarcinile proiectului.
3. Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului .
4. Rezumat.
5. Concluzii.
6. Participarea în programe și proiecte internaționale (ORIZONT 2020, SCOPES, JOP, IRSIS, NATO, etc.), inclusiv propunerile prezentate/câștigate în cadrul concursurilor naționale și internaționale cu tangență la tematica cercetării proiectului realizat.
7. Lista publicațiilor științifice ce țin de rezultatele obținute în cadrul proiectului (Anexa nr.2).
8. Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare (Anexa nr.3).

1. Lista executorilor (funcția în cadrul proiectului, titlul științific, semnătura)

Nr d/o	Numele/Prenumele	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului	Semnătura
1.	Groppa Stanislav	Dr.hab. în med	Director cercetător științific principal	
2.	Chiosa Vitalie	fără titlu	cercetător științific	
3.	Gasnaș Alexandru	fără titlu	cercetător științific	
4.	Chelban Viorica	fără titlu	cercetător științific	
5.	Plotnicu Sorin	fără titlu	cercetător științific	
6.	Ciolac Dumitru	fără titlu	cercetător științific	
7.	Munteanu Cristina	fără titlu	cercetător științific stagiar	
8.	Catereniuc Daniela	fără titlu	cercetător științific stagiar	
9.	Stoianov Natalia	fără titlu	laborant superior	

2. Obiectivele și sarcinile proiectului

2015

1. Studiul literaturii de specialitate cu adaptarea și implimentarea metodelor de studiu.
2. Elaborarea fișei de examinare a pacientului cu epilepsie și status epileptic.
3. Analiza rezultatelor literaturii și nivelului cunoașterii moderne a epilepsiei.
4. Corelarea datelor de literatură cu situația actuală din Republica Moldova.
5. Achiziționarea echipamentului și utilajului.
6. Instalarea utilajului achiziționat.
7. Elaborarea fișei de examinare a pacientului cu epilepsie.
8. Elaborarea fișei de examinare a pacientului cu status epileptic.
9. Examinarea pacienților cu epilepsie conform fișei de examinare elaborate.
10. Analiza cu evidențierea particularităților evoluției individuale a crizelor epileptice la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă.
11. Analiza modificărilor epileptiforme ale traseului EEG, determinarea locului și rolului lor în epileptogeneza procesului.
12. Stabilirea tipului de crize epileptice, clasificarea lor, corelarea cliniconeurofiziologică.
13. Efectuarea diagnosticului diferențial, aprecierea eficacității terapiei antiepileptice, modificarea sau aplicarea noilor strategii antiepileptice.

2016

1. Analiza protocoalelor și ghidurilor străine privind managementul epilepsiei farmacorezistente.
2. Adaptarea conceptelor, strategiilor moderne de abordare a epilepsiei farmacorezistente la oportunitățile instituționale autohtone.
3. Determinarea capacității de a influența neurofiziologia creierului și în special modularea excitabilității corticale prin protocolul selectat de stimulare magnetică transcraniană repetitivă.
4. Evidențierea particularităților de recuperare precoce a pacienților cu accident vascular cerebral în faza acută.
5. Aprecierea eficacității programului experimental de kinetoterapie elaborat de noi utilizând gimnastica respiratorie, posturări, întinderi, mobilizări pasive, protezare și totodată elemente din facilitarea neuro-proprioceptivă și alte abordări realizate de către Bobath, Brunnstrom și Rood.
6. Aprecierea acțiunii ședințelor de stimulare magnetică transcraniană repetitivă în asociere cu exerciții terapeutice adaptate individual fiecărui pacient în dependență de etapa de recuperare.

2017

1. Studiarea haplotipurilor implicate în asocierea Neurocisticercoză – Epilepsie.
2. Studiarea imaginerii a pacienților cu neurocisticercoză.
3. Elucidarea tipurilor prevalente de crize epileptice.
4. Studiarea expresiilor clinice a crizelor epileptice la pacienții cu epilepsie vasculară.
5. Evidențierea factorilor de risc responsabili de epileptogeneză în urma AVC.
6. Efectuarea imaginerii prin CT cerebral și RMN cerebral la pacienții cu epilepsie.
7. Evidențierea schimbărilor morfologice cerebrale.
8. Corelarea datelor RMN cerebral cu semiologia clinică și EEG.

9. Sistematizarea paternelor de expresie, evoluție, metamorfozare, mimicrie clinică a sindroamelor epileptice ca cauza epilepsiei farmacorezistente.

10. Selectarea grupelor de pacienți supuși diferitor strategii de terapie cu scopul aprecierii celei mai reușite abordări.

2018

1. Efectuarea investigațiilor prin video EEG monitoring nocturn.

2. Studiarea modificărilor electroencefalografice în cadrul epilepsiilor de lob frontal.

3. Diferențierea crizelor epileptice de parasomnii.

4. Analiza statistică a datelor obținute privind sistematica sindroamelor epileptice.

5. Evidențierea reperelor clinico-electrofiziologice utilizabile în evaluarea prechirurgicală a pacienților cu epilepsia farmacorezistentă.

6. Elaborarea criteriilor de eligibilitate pentru intervenție chirurgicală a pacienților cu diverse fenotipuri ale epilepsiei nocturne.

7. Studiarea evoluției clinice și EEG a pacienților postintervenție cu aprecierea prognosticului.

8. Aplicarea bateriilor de teste pentru elucidarea modificărilor psihologice la pacienții cu epilepsie nocturnă.

9. Evidențierea și sistematizarea tipurilor de modificări psihologice în dependență de forma epilepsiei nocturne.

2019

1. Elaborarea procedeeleor de evaluare prechirurgicală diferențiată și individuală la pacienții cu etiologie diferită a epilepsiei farmacorezistente.

2. Elaborarea fișei de examinare a pacientului cu status epileptic

3. Oferirea recomandărilor privind profilaxia dezvoltării statusului epileptic

4. Oformarea protocolului standard de stimulare magnetică transcraniană a pacienților cu epilepsie

5. Oformarea protocolului privind efectuarea imaginerii prin RMN cerebral

6. Specificarea metodologiei de eșantionare a pacienților cu modificări cerebrale lezionale și nonlezionale.

7. Elaborarea recomandărilor privind managementul neurochirurgical

8. Aprecierea diverselor metode de selectare a pacienților cu diverse sindroame epileptice

9. Elaborarea recomandărilor privind selectarea a celor mai bune practici de abordare a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă

3. Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului

Epilepsia de mai mulți ani continuă să fie o problemă medicală și socială, boala afectează milioane de oameni din întreaga lume. Potrivit Ligii Internaționale de Combatere a Epilepsiei (ILAE), în Europa de Vest și Europa Centrală, există 6 milioane de persoane cu epilepsie. Incidența în Germania este de aproximativ 2,9% din populație, în Marea Britanie potrivit unor surse variază între 0,3-6,49%, în Suedia – 5% [1].

Controlul crizelor este obiectivul principal în epilepsie, deoarece când acest control este insuficient riscul dezvoltării unui status epileptic (SE) este enorm [2,14].

Statusul epileptic reprezintă o urgență neurologică și medicală majoră, având o incidență de la 18,3 până la 41 de cazuri la 100 000 locuitori pe an [3]. Incidența raportată variază considerabil în funcție de definiția folosită a SE. Noua definiție propusă în 2015 a SE este după cum urmează: Statusul epileptic este o condiție care rezultă fie din eșecul mecanismelor responsabile de terminarea convulsiilor sau de inițierea unor mecanisme, care duc la convulsii anormale, prelungite (după punctul de timp t1). Este o condiție, care poate avea consecințe pe termen lung (după punctul de timp t2), inclusiv moartea neuronală, leziunile neuronale, și alterarea rețelelor neuronale, în funcție de tipul și durata convulsiilor. Aceasta definiție este conceptuală, cu două dimensiuni operaționale: prima este durata crizei convulsive și punctul de timp (t1), peste care criza convulsivă ar trebui să fie considerată "activitate convulsivă continuă." Al doilea punct de timp (t2) este timpul crizei convulsive în curs de desfășurare, după care există un risc de consecințe pe termen lung. În cazul SE convulsiv (tonico-clonic), ambele momente de timp (t1 la 5 minute și t2 la 30 min) se bazează pe experimente pe animale și cercetări clinice [4,5].

Această dovadă este incompletă, și există o variație considerabilă, astfel încât aceste puncte de timp ar trebui să fie considerate ca fiind cele mai bune estimări disponibile în prezent.

Nu sunt încă disponibile datele pentru alte forme de SE, dar după cum cunoașterea și înțelegerea crește, punctele de timp pot fi definite pentru anumite forme de SE, bazate pe dovezi științifice și încorporate în definiție, fără a schimba conceptele care stau la baza [4].

În plus, incidența se referă la episoade de SE clinic aparente, ce nu încorporează incidența subestimată a SE nonconvulsiv. Cu toate acestea, au fost realizate progrese convenite inclusiv în ghiduri [6,7,12,26] și recomandări de consens [8,9,10,11,25] privind managementul acestei condiții.

Astfel o problemă aparte este reprezentată de varianta SE nonconvulsiv. În afara unității de terapie intensivă și spital, caracteristicile clinice ale acestei tulburări pot fi foarte discrete și sunt uneori greu de diferențiat de comportamentul normal [8,10]. Diagnosticul este, de asemenea, o problemă notorie în unitatea de terapie intensivă [13]. Acest lucru se datorează faptului că pacienții cu SE nonconvulsiv în marea majoritate a cazurilor vor fi în comă sau pot avea conștiința grav afectată. În mod evident, caracteristicile clinice ale SE la pacienții în comă sunt întotdeauna contaminate și estompate de cauza principală și de tratamentul pacientului, cum ar fi anestezice, musculorelaxante și anticonvulsivante. Mai mult decât atât, într-un număr de pacienți, electroencefalograma (EEG) demonstrează modele cu descărcări periodice sau ritmice care, în general, nu sunt patognomice pentru SE nonconvulsiv, dar relevant contribuie la confuzia în diagnosticare [10,13].

Ca consecință SE constituie o urgență medicală cu potențial fatal, ce apare ca rezultat al unei afecțiuni primar neurologice sau secundar unei maladii severe [15,16].

SE reprezintă 3,5% din totalul internărilor în departamentele de urgență în țările dezvoltate și 11% în cele din curs de dezvoltare [17]. Cauzele majore a SE la adulți sunt: patologia cerebro-

vasculară (23-25%), TCC (4,6%), abuz alcool/droguri (12,2%), tumori (4,3%), infecții a SNC (1,8%) [3,11]. Aproximativ 25% din SE apar la pacienții cu epilepsie în anamneză și mai mult de 15% din pacienții epileptici dezvoltă cel puțin un episod de SE [3,18,19]. Complicațiile SE includ: epilepsia (20-40%), encefalopatia/epileptică (6-15%) și deficitale neurologice focale (9-11%) [20]. Rata mortalității prin SE este de 15-20% și este mai mare la pacienții vârstnici, precum și formele idiopatice și criptogenice ale SE [21,22]. Decesul de regulă survine ca consecință a leziunilor cerebrale ce stau la baza producerii SE și doar 2% din pacienți decedează direct de SE[23,24].

Astfel SE reprezintă o provocare importantă pentru Neurologia modernă și Epileptologie. Aceasta se bazează pe dificultatea delimitării clare și diverselor sale forme clinice cât și pe insuficiente date relevante a proceselor fiziopatologice care stau la baza sa.

În consecință, opțiunile de tratament actuale sunt încă nesatisfăcătoare, iar ratele de mortalitate și morbiditate rămân ridicate.

Deci diferitele manifestări ale SE și patternurile sale electroclinice neclare lasă ușile deschise pentru studierea manifestărilor neurofiziologice și clinice sau chiar a condițiilor ce imită SE. Multiplele publicații existente sunt controversate, cu o abordare parțială a evoluției, a criteriilor de diagnostic și managementului.

Aceasta patologie este insuficient studiată și la noi în Republica Moldova, nu există un algoritm, protocol clinic sau elaborare metodică privind tratamentul și conduita ulterioară a pacienților.

2015

În perioada primelor trei luni de desfășurare a proiectului a fost efectuată o analiză amplă a literaturii de specialitate asupra problemei epilepsiei farmacorezistente și a statusului epileptic. A fost realizată o căutare sistematică prin intermediul bazelor de date medicale PubMed, Medline și Hinari, utilizând cuvintele cheie: epilepsie farmacorezistentă, pseudo-farmacorezistență, factori predictivi clinici pentru epilepsie refractară la tratament, status epileptic. Această căutare a inclus studii de cohortă, randomizate, atât retrospective cât și prospective, pentru a evidenția factorii predictivi independenți pentru farmacorezistență în epilepsie, precum și în status epileptic. Au fost analizate definițiile propuse pentru epilepsie farmacorezistentă și status epilepticus convulsiv și non-convulsiv.

Până la momentul actual, nu a existat o definiție unanim acceptată ale epilepsiei farmacorezistente. Utilizarea diferitelor definiții reprezintă o problemă pentru efectuarea cercetărilor în domeniul epileptologiei, și din acest motiv Berg și echipa sa de cercetare au sugerat revizuirea terminologiei și a clasificării crizelor epileptice, pentru a facilita comparația între studii [1]. Conform definiției consens a grupului de lucru ale Ligii Internaționale de combatere a Epilepsiei (ILAE), *epilepsia farmacorezistentă reprezintă eșecul tratamentului anticonvulsivant cu două antiepileptice corect selectate și bine tolerate de către pacient (fie în monoterapie sau combinație) pentru a fi liberi de convulsii (seizure free)* [2]. Definiția implică ierarhizarea în două nivele. Pentru primul nivel se va specifica rezultatul pentru fiecare intervenție terapeutică (farmacologică sau non-farmacologică). Drept rezultate ale tratamentului vor fi următoarele: ”libertate de crize epileptice sau perioadă seizure free”, ”eșecul tratamentului” sau ”rezultat nedeterminat”. În cadrul nivelului doi se va face concluzia în baza categoriei determinate la primul nivel [2].

Un moment important constituie identificarea cazurilor de “farmacorezistență falsă” sau “pseudo-farmacorezistență”. Aproximativ 30% din pacienții cu epilepsie farmacorezistentă pot fi

incorect diagnosticați, însă pot fi ajutați prin optimizarea și corectarea tratamentului [3]. În evaluarea pacienților care prezintă crize epileptice necontrolate medicamentos, inițial se va investiga posibilitatea existenței unei farmacorezistențe false [3].

La compartimentul factorilor predictivi pentru farmacorezistență, conform datelor lui Wassenaar, cei mai frecvent implicați factori sunt vârstă tânără la debut, frecvența mare a crizelor epileptice, paterne epileptiforme la EEG și modificările structurale la imagistică prin rezonanță magnetică [4]. Un alt reviu sistematic al articolelor semnat de Hitiris menționează în calitate de factori predictivi antecedente de convulsii febrile, status epileptic în anamneză, retard în dezvoltarea neurologică, astfel reflectând caracterul multifactorial al epilepsiei farmacorezistente [5].

Mulți cercetători au sugerat că mecanismele genetice sau autoimune au un rol semnificativ în epileptogeneză [6, 7], precum și mai multe studii au demonstrat genotipuri sau biomarkeri specifici asociați cu epilepsia farmacorezistentă [8-10]. Însă este surprinzător faptul că nu au fost investigați factorii neurobiologici și genetici, markerii ca potențiali factori de prognostic în studiile analizate.

Toată această informație a permis elaborarea unui chestionar de evaluare primară a pacienților cu epilepsie medicamentos necontrolată, în special pentru identificarea cazurilor de pseudo-farmacorezistență și a unei fișe standardizate pentru crearea bazei de date a pacienților cu epilepsie refractară la tratament.

Cu scop de a evalua factorii predictivi pentru epilepsie farmacorezistentă este necesar de a efectua un studiu sistematic ce ar putea conduce la dezvoltarea unor modele de predicție aplicate în practica clinică, pentru a identifica la o etapă timpurie a pacienților cu epilepsie refractară. La rândul său, acest lucru va facilita dezvoltarea unor strategii terapeutice mai eficiente pentru a reduce povara medico-socială și economică a epilepsiei farmacorezistente.

Pentru aprecierea calității vieții ale pacienților cu epilepsie atât medicamentos controlate cât și a celei refractare la tratament, au fost selectate scale pentru evaluarea severității crizelor epileptice (Seizure severity score scale) [11, 12] și scale pentru evaluarea calității vieții (QOLIE-31) [13].

A fost studiată o problemă fundamentală - epidemiologia statusului epileptic (SE), mecanismele patofiziologice ale procesului, factorii majori în apariția SE cât și abordarea terapeutică a acestuia [14]. Statusul epileptic reprezintă o urgență neurologică majoră, cât și medicală, având o incidență de aproximativ de la 18,3 până la 41 de episoade la 100 000 locuitori pe an. Această cifră în mare măsură se bazează pe datele populaționale de ambulatoriu, și poate subestima incidența adevărată în cazul în care se iau în considerare cazurile înregistrate în condițiile de staționar. Incidența raportată variază considerabil în funcție de definiția folosită a SE. În plus, incidența se referă la episoade de SE clinic aparente, ce nu încorporează incidența subestimată a SE nonconvulsiv. Se poate considera că SE este a doua cea mai frecventă urgență neurologică acută după accidentul vascular cerebral.

Cele mai frecvente grupe de vârstă afectate sunt persoanele > 60 și < 12 luni. Aproximativ 10-15% dintre pacienții cu epilepsie cronică vor experimenta un episod de SE, la un anumit punct în evoluția lor clinică.

Noua definiție propusă a SE [14] este după cum urmează: Statusul epileptic este o condiție care rezultă fie din eșecul mecanismelor responsabile de terminarea convulsiilor sau de inițierea unor mecanisme, care duc la convulsii anormale de prelungite (după punctul de timp t1). Este o condiție, care poate avea consecințe pe termen lung (după punctul de timp t2), inclusive moartea neuronală, leziunile neuronale, și alterarea rețelelor neuronale, în funcție de tipul și durata

convulsiilor. Aceasta definiție este conceptuală, cu două dimensiuni operaționale : prima este durata crizei convulsive și punctul de timp (t1), peste care criza convulsivă ar trebui să fie considerată "activitate convulsivă continuă."

Al doilea punct de timp (t2) este timpul crizei convulsive în curs de desfășurare, după care există un risc de consecințe pe termen lung. În cazul SE convulsiv (tonico-clonic), ambele momente de timp (t1 la 5 minute și t2 la 30 min) se bazează pe experimente pe animale și cercetări clinice. Această dovadă este incompletă, și există o variație considerabilă, astfel încât aceste puncte de timp ar trebui să fie considerate ca fiind cele mai bune estimări disponibile în prezent. Nu sunt încă disponibile datele pentru alte forme de SE, dar după cum cunoașterea și înțelegerea crește, punctele de timp pot fi definite pentru anumite forme de SE, bazate pe dovezi științifice și încorporate în definiție, fără a schimba conceptele care stau la baza.

Se propune un nou sistem de clasificare pentru diagnosticarea SE, care va oferi un cadru pentru diagnostic clinic, de investigare, și abordări terapeutice pentru fiecare pacient. Există patru axe: (1) semiologia; (2) etiologia; (3) corelațiile electroencefalografice (EEG); și (4) vârsta. Coloana vertebrală a clasificării este semiologia. Diferite forme clinice de status epilepticus sunt diferențiate în baza a două criterii taxonomice: prezenta activității motorii și afectarea stării de conștiență care se încadrează în două grupe majore: status epilepticus cu simptome motorii proeminente, inclusiv toate formele convulsive, și cei fără simptome motorii proeminente care reprezintă formele de bază a statusului epileptic non-convulsiv (NCSE). Axa 2 (etiologia) este împărțită în subcategorii de cauze cunoscute și necunoscute. Grupul simptomatic poate fi subdivizat în simptomatic acut, simptomatic la distanță și simptomatic progresiv. Noua clasificare prevede, de asemenea, o listă de cauze cunoscute ale statusului, ca anexă la clasificarea, care pot fi actualizate periodic, după cum reiese din noile informații. Status epileptic frecvent are loc în contextul sindroamelor epileptice genetice, dar există întotdeauna un declanșator pentru status în sine, cum ar fi febra, tulburările electrolitice sau alți factori intrinseci.

Axa 3 (corelațiile EEG) adoptă cele mai recente recomandări prin panouri de consens pentru utilizarea următorilor descripții pentru EEG: denumirea paternului, morfologia, localizare, caracteristicile legate de timp, modularea, și efectul intervenției. În cele din urmă, axa 4 împarte grupele de vârstă în nou-născuți, copilărie, adolescent și maturitate, și vârstnici.

Managementul SE și tratamentul său farmacologic reprezintă încă o zonă cu dovezi limitate derivate din studii randomizate controlate de înaltă calitate, în mod adecvat selectate pentru a informa practica clinică. Cu toate acestea, au existat progrese clare în înțelegerea patomecanismelor, care au condus la strategii mai eficiente de tratament.

Principiul terapeutic "Timpul este creierul" se aplică nu numai pentru accidentul vascular cerebral, dar și pentru statusul epileptic, deoarece prognosticul SE se agravează cu durata activității convulsive în creștere. Într-adevăr, recunoașterea promptă a statusului epileptic și tratamentul timpuriu este asociat cu o morbiditate și mortalitate mai scăzută, mai puține medicamente necesare în spitale, și reducerea duratei convulsiilor.

Toate protocoalele de tratament recunosc o abordare în etape pentru tratament cu diferite medicamente utilizate la începutul SE (etapa I), stabilit (etapa II), refractar (stadiul III) și super-refractar (stadiul IV) și subliniază recunoașterea și tratamentul prompt al persistenței activității convulsive la fiecare etapă cu scopul de a reduce morbiditatea, mortalitatea și consecințele pe termen lung ale statusului epileptic (în afara de t2). Cele mai multe revizuri recente se concentrează asupra farmacoterapiei statusului, dar măsurile generale de urgență neurologice și o căutare amănunțită a cauzelor sunt la fel de importante. Cele mai multe studii clinice au fost

efectuate în fazele incipiente ale statusului epileptic, care a fost obiectul mai multor trialuri și evaluarea critică în revizuirile sistematice cu meta-analize și incluse în protocoalele de tratament sau ghiduri practice.

Utilizarea unui protocol intern pentru managementul general și tratamentul farmacologic specific al SE este recomandat pentru a oferi cea mai înaltă calitate de îngrijire medicală. Tratamentul publicat în literatura de specialitate a fost evaluat critic medicamente antiepileptice, agenți anestezici, steroizi și imunoterapie, dieta ketogenică, hipotermie, stimularea magnetică transcraniană, stimularea nervului vag, stimularea cerebrală profundă, terapie electroconvulsivă, drenarea lichidului cefalorahidian și alte terapii. Este evidențiată importanța de a trata și identifica cauza convulsiilor. Este necesar de elaborat un protocol și organigrama pentru gestionarea statutului epileptic.

Tratamentul are drept scop stoparea convulsiilor, în mare parte, pentru a evita prejudicii cerebrale și alte morbidități. Toate protocoalele contemporane abordează tratamentul în trepte. De obicei, în stadiul 1 (statut epileptic timpuriu), tratamentul este cu benzodiazepine. Dacă crizele continuă, în pofida acestui tratament, pacientul este declarat a fi în etapa 2 (statut epileptic constituit) și terapia intravenoasă este cu medicamente antiepileptice, cum ar fi fenitoina, fenobarbital sau valproați. Dacă crizele continuă în ciuda acestui tratament timp de până la 2 ore, pacientul este declarat a fi în stadiul 3 (statut epileptic refractar) și de obicei, se recomandă anestezie generală, la o doză care are drept rezultat suprimarea EEG (un nivel de anestezie, la care convulsiile sunt de obicei controlate). Un protocol, cum ar fi acesta a fost recomandat în ultimele trei decenii [15-19]. Chiar și printre cei care răspund la tratamentul inițial, unii vor necesita o admitere în ICU, din cauza afecțiunii de bază care a cauzat SE, iar alții vor avea nevoie de îngrijire în ICU pentru tratamentul complicațiilor SE. Cea mai bună estimare a nevoii de admitere ICD provine din studiul prespitalicesc din San Francisco, în care 55% din pacienți au fost transferați în ICU din Departamentul de urgență, acest lucru nu diferă semnificativ și de repartizarea tratamentului.

Rata de mortalitate crește pe măsura ce episodul continuă [20], moartea fiind cauzată de o serie de complicații, atât de SE cât și de tratamentul acestuia. Aceste complicații includ: hipotensiune arterială, colaps cardio-respirator, insuficiență hepatică, insuficiență renală, hipersensibilitate acută și reacții alergice, coagulare intravasculară diseminată (CID) și tulburări de coagulare, infecție, rabdomioliză, ileus și tulburări gastro-intestinale și neuropatie în cadrul tratamentului în unitatea de terapie intensivă. Toate acestea vor permite într-un final elaborarea unei fișe de examinare a pacientului cu SE, unui protocol de abordare terapeutic standardizat. De asemenea va fi analizat polimorfismul clinic de prezentare a SE, factorii majori implicați în etiologia SE, cât și evaluarea pacienților conform scalelor STESS, SAPS II, Glasgow outcome scale [21], cât și scale de apreciere a calității vieții a pacienților post SE.

Semnalele EEG paroxistice înregistrate pe scalp care reflectă comportamentul anormal a populațiilor neuronale în epilepsie au rămas pentru mai mult de o jumătate de secol ca fiind constatări de laborator critic importante în evaluarea clinică a pacienților cu crize epileptice. În ciuda rolului indispensabil a EEG, evaluarea standard a modelelor electrografice posedă limitări semnificative. Metoda uzuală de înregistrare de pe scalp implică plasarea numai a 16-21 de electrozi care sunt poziționați în principal pe porțiunile superioare a craniului. Aceste circumstanțe duc la crearea distanțelor de mai multe centimetre între electrozii și examinarea regiunilor bazale ale creierului ce este extrem de inadecvat. Studiile detaliate a spectrului frecvențelor spațiale sugerează că, pentru a maximiza informațiile spațiale a EEG uman ("Nyquist spațial"), distanțele interelectrodice pe suprafața corticală trebuie să fie de 1,25 mm și

pe scalp mai puțin de 10 mm [22]. În consecință, înregistrările standard posedă nu numai rezoluție spațială slabă, dar și poate să omită detectarea patologiei semnificative. Adițional, analiza vizuală a descărcărilor epileptiforme din înregistrările standard asigură înțelegerea limitată a extinderii rețelei corticale implicate, sau a paternelor precise a propagării descărcărilor. Probabil că cunoașterea aprofundată a acestor factori, atunci când acestea devin disponibili, se vor dovedi a fi importante atât în înțelegerea naturii crizelor a unui subiect cit și în definirea tratamentului adecvat. EEG de înaltă densitate este o metodă de înregistrare electroencefalografică (EEG) cu mai mulți electrozi (pana la 256) decât este utilizat în tehnicile standard, care folosesc de obicei 19-21 electrozi de scalp [23, 24]. Motivul abordării date este de a spori rezoluția spațială a EEG de scalp. În cercetarea noastră, EEG de înaltă densitate este folosită împreună cu un model realist al conductivității țesuturilor capului și metodele de analiză a sursei electrografice pentru a determina localizarea corticală cerebrală a descărcărilor epileptiforme. În studiile pacienților cu absente, numai regiuni corticale localizate sunt implicate în timpul accesului. De obicei, absențele sunt însoțite de complexe "spike-unda lentă", care demonstrează, atât la începutul cit și pe toată perioada accesului, cicluri repetitive de implicare stereotipă, localizată în principal cortexului frontal orbital și mezial. EEG de înaltă densitate poate fi de asemenea utilizată pentru Monitorizare video EEG de durată lungă.

O modalitate de a perturba neinvaziv creierul este de a forța neuronii dintr-o arie mică a cortexului la depolarizare, cu așteptarea că această excitație s-ar propaga spre alte regiuni cerebrale. TMS permite cercetătorilor să efectueze acest lucru prin intermediul inducției electromagnetice. Aceste pulsuri magnetice induc curenții ionici secundari în creier care penetrează membranele neuronilor, rezultând în potențiale de acțiune sau potențiale postsinaptice excitatorii/inhibitorii. Cantitatea de neuroni și a straturilor care sunt induse direct de TMS rămâne nedeterminată. Cu toate acestea, studiile experimentale și de modelare puternic sugerează faptul că mai degrabă axonii, decât pericarionii, sunt țintele stimulării. Evident, că axonii au cel mai jos prag pentru activare de curenții electrici scurți induse de TMS. Capacitatea TMS de a depolariza neuronii depinde de "funcția de activare", care produce un curent transmembranar suficient să se propage și depolarizeze membrana. De la regiunea stimulării corticale, semnalul neuronal apoi se propaga de-a lungul fibrelor asociative intra- și interemisferice spre alte arii corticale și structuri neuronale profunde. "Conectivitatea efectivă" măsoară interacțiunea cauzală între ariile cerebrale specializate, ce este diferită de "conectivitatea funcțională" (ce măsoară corelația temporală) și de "conectivitatea structurală" (ce evaluează conexiunile anatomice dintre regiunile cerebrale).

În perioada a primele șase luni de desfășurare a proiectului a fost efectuată o analiză amplă a literaturii de specialitate asupra problemei epilepsiei farmacorezistente și a statusului epileptic. A fost realizată o căutare sistematică prin intermediul bazelor de date medicale PubMed, Medline și Hinari, utilizând cuvintele cheie: epilepsie farmacorezistentă, pseudo-farmacorezistență, factori predictivi clinici pentru epilepsie refractară la tratament, status epileptic. Această căutare a inclus studii de cohortă, randomizate, atât retrospective cât și prospective, pentru a evidenția factorii predictivi independenți pentru farmacorezistență în epilepsie, precum și în status epileptic. Au fost analizate definițiile propuse pentru epilepsie farmacorezistentă și status epilepticus convulsiv și non-convulsiv.

În pofida apariției noilor medicamente antiepileptice în ultimele două decenii, aproximativ 1/3 sau 40% din pacienții cu epilepsie vor prezenta rezistență la tratamentul farmacologic [25, 26]. Pacienții care nu răspund sau răspund parțial la tratamentul anticonvulsivant, continuă să prezinte crize epileptice vor avea pe viitor stigme neuropsihologice, psihiatrice și sociale, ceea ce

reduce semnificativ calitatea vieții și induce un risc sporit pentru morbiditate și mortalitate. Aproximativ 20-40% din pacienții cu epilepsie primar generalizată și până la 60% din pacienții cu epilepsie parțială vor manifesta farmacorezistență [2, 27]. Managementul acestor pacienți prezintă o provocare și necesită referirea pacientului către un centru specializat pentru abordare structurată și multidisciplinară [28, 29].

Concept de farmacorezistență. Până la momentul actual, nu a existat o definiție unanim acceptată ale epilepsiei farmacorezistente. În literatură au fost utilizate diferite criterii pentru a defini refractaritatea la tratament – durata utilizării tratamentului anticonvulsivant, sindromul epileptic, durata maladiei – astfel fiind dificilă comparația între studii. Diagnosticul precoce a farmacorezistenței, prin utilizarea unei definiții universal acceptate, poate facilita selecția pacienților pentru tratament non-farmacologic și de a micșora povara economică și medico-socială ale epilepsiei refractare [30].

Conform definiției consens grupului de lucru ale Ligii Internaționale de combatere a Epilepsiei (ILAE), epilepsia farmacorezistentă reprezintă eșecul tratamentului anticonvulsivant cu două antiepileptice corect selectate și bine tolerate de către pacient (fie în monoterapie sau combinație) pentru a fi liberi de convulsii (seizure free) [2, 31]. Definiția este bazată pe observațiile clinice ce afirmă că, probabilitatea de a elibera pacientul de povara convulsiilor, după eșecul a două medicamente antiepileptice, este minimală. Termenul de libertate de la convulsii include o perioadă de cel puțin 12 luni în care pacientul nu prezintă crize epileptice. Grupul de lucru ILAE a accentuat că definiția este în continuă evaluare și adaptare iar medicii clinicieni sunt încurajați să o testeze și să o aplice în practică.

Definiția implică ierarhizarea în două nivele. Pentru primul nivel se va specifica rezultatul pentru fiecare intervenție terapeutică (farmacologică sau non-farmacologică). Drept rezultate ale tratamentului vor fi următoarele: ”libertate de crize epileptice sau perioadă seizure free”, ”eșecul tratamentului” sau ”rezultat nedeterminat”. În cadrul nivelului doi se va face concluzia în baza categoriei determinate la primul nivel. În Tabelul 1 sunt prezentate categoriile rezultatelor unei intervenții terapeutice.

Libertatea de crize epileptice sau ”seizure free” este definită ca absența oricărui tip de crize, inclusiv aura pentru cel puțin 12 luni. În cazul persistenței crizelor epileptice, rezultatul intervenției terapeutice va fi calificat ca ”eșec al tratamentului”. Rezultatul ”nedeterminat” va fi atunci când nu vom avea la dispoziție setul minimal de date cu privire la intervenția terapeutică (tipul medicamentului, durata tratamentului, doza maximală, cauzele abandonului tratamentului, prezența reacțiilor adverse). Fără această informație nu putem stabili dacă crizele sunt controlate sau refractare la tratament.

Tabelul 1. Categoriile rezultatelor intervenției terapeutice.

Controlul crizelor	Prezența reacțiilor adverse	Rezultat
”Seizure free”	A. Nu	1. A
	B. Da	1. B
	C. Nedeterminat	1. C
Eșecul tratamentului	A. Nu	2. A
	B. Da	2. B
	C. Nedeterminat	2. C
Rezultat nedeterminat	A. Nu	3. A
	B. Da	3. B
	C. Nedeterminat	3. C

Factori asociați cu epilepsia refractară la tratament. În literatura de specialitate și în cercetarea noastră s-a făcut o tentativă de a identifica factorii clinici predictivi pentru epilepsie farmacorezistentă, însă gradul de expresie ale acestora a variat de la un studiu la altul, iar asocierea acestor factori nu este pe deplin înțeleasă [5, 32-35].

1. Densitatea înaltă (numărul) a crizelor epileptice anterior inițierii tratamentului.
2. Perioadă prelungită de control neadecvat al crizelor.
3. Debutul precoce al crizelor epileptice.
4. Mai mult de 1 tip de criză.
5. Etiologia simptomatică (ex: antecedente de traumatism, neuroinfecție etc).
6. Modificări structurale (ex: displazie focală corticală, scleroza mezială hipocampală etc.).
7. Modificări ale traseului EEG (prezența modificărilor cert epileptiforme).
8. Comorbidități psihiatrice.
9. Examen neurologic anormal.
10. Antecedente de status epileptic.

Identificarea factorilor ce pot contribui la eșecul tratamentului terapeutic este crucială pentru dezvoltarea metodelor noi de tratament. Mai mult ca atât, definiția va rămâne incompletă fără o înțelegere a mecanismelor celulare și moleculare ale farmacorezistenței.

Cauzele unui eșec aparent în tratament farmacologic. Un moment important constituie identificarea cazurilor de “farmacorezistență falsă” sau “pseudo-farmacorezistență”. Aproximativ 30% din pacienții cu epilepsie farmacorezistentă pot fi incorect diagnosticați, însă pot fi ajutați prin optimizarea și corectarea tratamentului [36]. În evaluarea pacienților care prezintă crize epileptice necontrolate medicamentos, inițial se va investiga posibilitatea existenței unei farmacorezistențe false. În Tabelul 1 sunt prezentate cauzele posibile pentru o pseudo-farmacorezistență.

Tabelul 2: Cauzele “pseudo-farmacorezistenței”

<p>Diagnosticul incorect Exemplu: Pacienții cu crize psihogene non-epileptice sau sincope (diagnosticați incorect și tratați cu medicamente anticonvulsivante multiple)</p>
<p>Stabilirea incorectă a tipului crizelor epileptice și drept rezultat selectarea incorectă a medicamentului antiepileptic Exemplu: crizele parțiale complexe vs. crize de tip absență</p>
<p>Evaluarea incorectă a răspunsului terapeutic sau absența acestuia Exemplu: interacțiuni medicamentoase ce vor rezulta în reacții adverse și tolerabilitatea scăzută</p>
<p>Dozarea incorectă ale AE Exemplu: ajustarea incorectă a dozelor fără o corelare clinică</p>
<p>Comportament incorect din partea pacientului Exemplu: complianță scăzută, stil de viață detrimental</p>

Paternelle farmacorezistenței după Pati and Alexopoulos 2010 [29]. Luând în considerație evoluția episodică și fluctuantă a epilepsiei farmacorezistente, au fost propuse următoarele patterne ale maladiei:

1. Farmacorezistență de novo: Unii pacienți vor prezenta farmacorezistență la momentul debutului primei crize epileptice, anterior inițierii tratamentului anticonvulsivant. Conform

datelor publicate de Kwan [25], pacienții cu epilepsie primar depistată, pentru care primul drog antiepileptic a fost inefectiv, rata succesului următorului medicament este doar 11%. Majoritatea pacienților pentru care primul medicament anticonvulsivant a fost ineficient, vor fi rezistenți pentru majoritatea antiepilepticelor [26, 37]. Aceste afirmații sugerează următoarea concluzie: crizele epileptice primar diagnosticate sunt bine controlat sau dificil de controlat de la bun început.

2. Farmacorezistență *progresivă*: La unii pacienți, inițial crizele epileptice sunt controlate, însă cu timpul devin refractare la tratament anticonvulsivant. Acest pattern se poate observa în unele sindroame epileptic la copii și la pacienții cu epilepsie mezială temporală [2].

3. Rezistență *remittent/remisivă* (waxing and waning resistance): Pentru acest pattern este caracteristică prezența perioadelor de farmaco-receptivitate alternate cu perioade de farmacorezistență. Pacienții care la etapa inițială prezentau farmacorezistență, ulterior devin farmacoreceptivi, odată ce sunt ajustate sau schimbate medicamentele antiepileptice. Mecanismul exact pentru aceste patterne nu este cunoscut, se presupune că un rol important se atribuie modificărilor de biodisponibilitate, concentrația locală ale anticonvulsivantelor la nivel cerebral, modificarea receptorilor și interacțiunile cu alte medicamente utilizate în calitate de comedicație [38].

Bazele biologice ale epilepsiei farmacorezistente. Farmacorezistența nu este caracteristică doar pentru epilepsie, la momentul actual este recunoscut faptul că și alte maladii, precum sunt schizofrenia, depresia, infecția cu virusul HIV și multe forme de cancer, pot fi refractare la tratament. Răspunsul variabil la medicamentele anticonvulsivante poate fi atribuit factorilor legați de maladie, pacient, medicament și altor factori necunoscuți.

Factori legați de maladie. Acești factori includ etiologia epilepsiei, progresia maladii ce rezultă în modificări persistente ale rețele epileptogene și alterări ale receptorilor specifici (ipoteza farmacodinamică – reducerea sensibilității receptorilor către drogurile antiepileptice) sau transportarea la nivel cerebral (ipoteza farmacocinetică - medicamentele sunt ineficiente din cauza excesului intrinsec sau dobândit ale proteinelor transportătoare, care împiedică livrarea medicamentelor la țesutul “țintă”).

Factori legați de medicament. Au fost identificați factorii implicați în dezvoltarea toleranței la anticonvulsivante – lipsa efectului antiepileptic capabil să întrerupă procesul de epileptogeneză și nu doar supresia crizelor epileptic, și lipsa medicamentelor cu mecanisme specific de acțiune adaptate pentru epilepsiile dificil de controlat.

Caracteristica pacienților. Variabilitatea răspunsului la medicamentele anticonvulsivante este datorată diferențelor interindividuale ale următorilor factori: ADN, ARN, protein și metaboliți. De asemenea un rol important este acordat factorilor de mediu.

În aceasta perioadă, în Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală. au fost examinați 722 de pacienți (354 de femei și 368 de bărbați) [39]. Examinarea activității electrice a creierului s-a efectuat în baza electroencefalografiei 21 canale cu ajutorul Coherence system, Deltamed SA, Natus Medical Incorporated, în paralel cu înregistrarea oculografiei, electrocardiografiei, electromiografiei mușchiului deltoid, respirației prin înregistrarea mișcărilor respiratorii ale toracelui și abdomenului. Electrozii extracranieni (Astro-Med Inc Product Group) au fost plasați conform standardelor internaționale (montajul 10-20) [40], cu rata de eşantionare digitală 256. Înregistrările au fost efectuate în montajul referențial, pentru a facilita reconstrucția ulterioară a montajelor. Impedanța electrozilor a constituit maximum 5 Om. Parametrii standard utilizați au fost: de frecvență înaltă 70 Hz, de frecvență joasă 0,3 Hz [41]. Durata de monitorizare

a fost determinată de scopul investigației, rezultatele obținute și a fost divizată în trei grupe: TVEEG de scurtă durată (5-7 ore), TVEEG de durată medie (8-12 ore), TVEEG prelungită (>12 ore). Examenul a fost efectuat pe fundal de diminuare sau de întrerupere totală a administrării remediei antiepileptic. În cazul în care se înregistrau evenimente paroxistice epileptice, pacienților li se administrau remedii antiepileptice sau doze suplimentare cu revenire la regimul precedent de administrare. Toți pacienții s-au aflat sub observație permanentă pe tot parcursul TVEEG. Fiecare înregistrare a fost analizată independent de un neurolog-epileptolog și un neurofiziolog. Evenimentele clinice au fost clasificate în următoarele grupe: (1) criză epileptică veridică, în cazul în care era prezent un model EEG ictal simultan, (2) fenomen ictal non-epileptic, definit ca un eveniment ictal ce imită o criză epileptică, dar lipsit de modificări EEG specifice ictale și postictale, și (3) alte evenimente non-epileptice ce pot fi definite ca evenimente fiziologice sau asociate cu alte stări patologice (cum ar fi tulburările de somn, de mers etc.). Morfologia crizelor epileptice a fost analizată conform clasificării internaționale a crizelor epileptice [1]. Diagnosticul final era stabilit în cadrul unui consiliu, care analiza minuțios datele anamnestice, semiologia evenimentelor clinice, rezultatele investigațiilor neuroimagistice și ale TVEEG. Diagnosticul prezumtiv și tratamentul inițial aplicat au fost comparate cu diagnosticul nou stabilit după efectuarea examenului TVEEG.

Examenului TVEEG au fost supuși 722 de pacienți. Au fost efectuate în total 1167 de investigații, din care 176 TVEEG de durată medie, 149 TVEEG prelungite și 842 TVEEG de durată scurtă. Pacienții au fost divizați în grupe evolutive de vârstă. Cea mai reprezentativă grupă a fost cea care a inclus perioada de vârstă 18-25 de ani – 195 pacienți, urmată de grupa de vârstă numeric asemănătoare >41 ani, apoi 26-30 și 31-40 de ani ceea ce indică asupra predominării a pacienților în grupele mature. În conformitate cu strategiile de diagnostic al pacienților trimiși pentru investigație, s-au obținut trei grupe de pacienți în dependență de durata procesului de examinare. Grupa majoritară a fost cea a pacienților monitorizați o perioadă mai scurtă de timp. Mai puțin numerică a fost grupa pacienților supuși TVEEG prelungit.

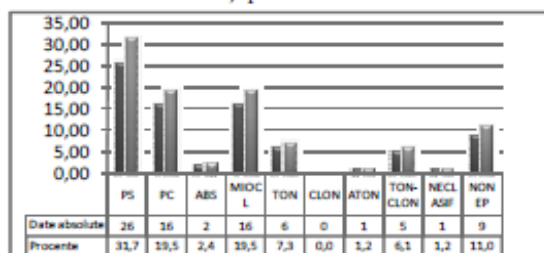
Caracteristica pacienților supuși examenului TVEEG conform vârstei și duratei de examinare

<i>Grupe de vârstă</i>	<i>N de pacienți</i>	<i>N de investigații</i>	<i>TVEEG de scurtă durată</i>	<i>TVEEG de durată medie</i>	<i>TVEEG prelungit</i>
1-3	10	12	7	2	3
4-8	41	60	30	11	19
9-13	56	88	55	19	14
14-17	76	166	118	28	20
18-25	195	231	232	49	50
26-30	85	161	121	21	19
31-40	80	102	76	14	12
>41	179	247	203	32	12
Total	722	1067	842	176	149

Ca rezultat final, din lotul de 722 de pacienți a fost selectat grupul de 82 de persoane, la care au fost înregistrate evenimente clinice cu sau fără modificări de electrogeneză cerebrală, caracteristice pentru una din formele tipice ale clasificării crizelor epileptice. Analiza traseului EEG a relevat modificări patognomice tip epileptic la 504 pacienți (69,8% din 722 de pacienți). Totodată, numărul de evenimente clinice înregistrate a fost cu mult mai mic. Este important de

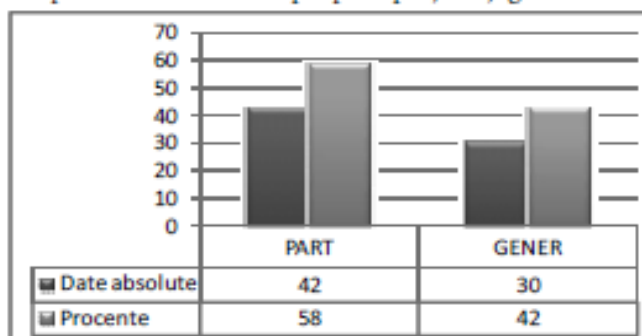
menționat faptul că în cadrul examenului TVEEG prelungit numărul de evenimente clinice raportat procentual a fost mult mai mare decât în examenul TVEEG de scurtă durată (2,9% și 17,5% din numărul de investigații de scurtă durată și respectiv de durată medie și prelungită). De asemenea, examinările ce includeau monitorizările nocturne permiteau evidențierea evenimentelor clinice cu un număr mai sporit. Analiza semiologiei crizelor ne-a permis să categorizăm, în baza clasificării internaționale a crizelor epileptice, prezența următoarelor tipuri de crize: parțial simple (26 de pacienți 31,7%), parțial complexe (16 pacienți, 19,5%), crize tip absență (2 pacienți, 2,4%), tonice (6 pacienți, 7,3%), mioclonice (16 pacienți, 19,5%), clonice (0 pacienți, 0%), tonico-clonice (5 pacienți, 6,1%), atonice (1 pacient, 1,2%), neclasificate (1 pacient, 1,2%). Evenimente non-epileptice au fost înregistrate la 9 pacienți (11%). În final, fenomene clinice au fost înregistrate la 82 de pacienți, inclusiv la doar 25 pacienți în timpul TVEEG de scurtă durată, comparativ cu 57 de pacienți în timpul TVEEG de durată medie și prelungit. Din numărul total de crize epileptice crizele parțiale au fost înregistrate la 42 de pacienți (58%), iar cele generalizate la 30 de pacienți (42%) [39]. Majoritatea crizelor parțiale simple au durat câteva secunde și s-au manifestat cu semne motorii, somatosensoriale sau vegetative. De obicei, debutul crizelor parțiale complexe corespundea tabloului clinic clasic cu prezența aurei, alterarea conștiinței și prezentau un polimorfism extins de automatisme. Dereglarea conștiinței în crizele epileptice generalizate, apreciată clinic frecvent de la debut, a fost asociată cu fenomene epileptiforme bilaterale simetrice în ambele emisfere și confirma cu certitudine diagnosticul [39].

Structura evenimentelor clinice exprimate în cifre absolute și procente



ps – parțiale simple, pc – parțiale complexe, abs – absențe, mio – mioclonice, ton – tonice, clon – clonice, ton-clon – tonico-clonice, aton – atonice, neclas – neclasificate, nonep – evenimente nonepileptice.

Raportul dintre crizele epileptice parțiale și generalizate



Part – crize epileptice parțiale, Gener – crize epileptice generalizate.

Design-ul studiului a fost unul reprezentativ, retrospectiv, pe un număr de 134 pacienți cu diagnosticul de SE (codurile G4 1.0-G41.9, clasificarea ICD 10) internați în secția ICU al IMSP IMU în perioada de 3 ani (01.01.2010-01.01.2013). Criteriile de includere au fost (1) vârsta peste 18 ani, (2) durata de cel puțin 30 de minute a crizelor convulsive, sau (3) cel puțin 2 crize, fără revenirea la nivelul normal de conștiință între ele pentru SE convulsiv, și (4) crize nerecunoscute clinic/subtile, cu activitate epileptiformă electrografică pe EEG pentru SE non-convulsiv. Pacienții au fost repartizați în 3 grupe de vârstă: 19-40 ani, 41-60 ani, și ≥ 61 de ani. Am proiectat un chestionar pentru a colecta datele pacienților- date demografice, antecedente de epilepsie la pacienții sau în familiile lor, AED utilizate, afecțiuni ale SNC sau alte maladii în anamneză, durata spitalizării, datele imagistice și neurofiziologice, cât și rezultatele pacienților în funcție de Scala Glasgow Outcome. Scala GOS este formată din 5 scoruri ca rezultat la momentul externării: scor 1 deces, scor 2 stare vegetativă (neresponzivi și mutism), scor 3 invaliditate severă (dependent), scor 4 invaliditate moderată (viață independentă, dar cu imposibilitatea de a reveni la locul de muncă), și scorul 5 se referă la recuperare bună (capabil să

lucreze). Toți pacienții au fost evaluați de către un neurolog la momentul admiterii, în cursul spitalizării și imediat înainte de externare.

Analiză statistică: Versiunea SPSS software for Windows 10.0.5 (SPSS Inc., Chicago, IL) a fost utilizat pentru analiza statistică a datelor. Frecvența pe bază de gen și de vârstă a pacienților au fost descrise în procente și medie \pm deviația standard, respectiv. Chi-pătrat și testul t-Student au fost utilizate pentru a analiza relația dintre sex, vârstă și etiologia SE cu scorurile GOS a pacienților și testul de corelație a rangurilor Spearman a fost folosit pentru a compara rezultatele și durata spitalizării în dependență de grupuri de vârstă și sex. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Dintr-un total de 134 de pacienți cu SE în perioada de 3 ani, 70 de pacienți (52,2%) au fost de sex feminin, cu o vârstă medie de 42.9 ± 19.6 ani și 64 (47,8%) au fost de sex masculin, cu o vârstă medie de 39.4 ± 18.8 ani. Cel mai tânăr pacient a fost de 20 de ani și cel mai în vârstă pacient a fost de 92 ani. Frecvența SE a fost de 72 (53,7%), 32 (24,9%), iar 30 (22,4%) pacienți în grupele de vârstă de 19-40 de ani, 41-60 de ani, și ≥ 61 de ani, respectiv (tabelul 1). Durata medie de spitalizare a fost de 12.9 ± 14.3 zile cu un minim de 2 zile și un maxim de 100 de zile.

Tabelul 1.

Structura pacienților în funcție de vârstă (%).

	<i>Vârsta (ani)</i>		
	19-40	41-60	> 61
Total	72	32	30
%	53,7	24,9	22,4

Șaizeci și doi de pacienți (46.26%) au prezentat în antecedente epilepsie. Cinci pacienți (3,7%) au avut un istoric familial de convulsii, dar istoricul eredocolateral a fost neclar la 17 pacienți (12,6%). 39.35% dintre pacienții administrau la momentul internării un medicament antiepileptic (monoterapie) și ratele de pacienți, care se tratau cu două, trei și patru medicamente antiepileptice, au fost 31,15%, 22,95%, și 6,55%, respectiv. Etiologiile SE în cadrul acestui studiu sunt demonstrate în figura 1. O sută douăzeci și trei (91,8%) de pacienți au prezentat crize generalizate tonico-clonice. Patru (3%) din pacienți s-au prezentat cu caracteristici de SE non-convulsiv și 3 pacienți (2,2%) au prezentat SE mioclonic. Au fost, de asemenea, 4 pacienți (3%), care au prezentat atât crize tonico-clonice generalizate cât și parțiale.

În cadrul acestui studiu, SE a fost stopat prin administrarea de diazepam intravenos, urmat de fenitoină intravenos la 104 de pacienți (77,6%), iar la pacienții cu SE continuu cu efect minim de la medicamentele de linia a doua (ca răspuns la fenobarbital la 5 (3,7%) și 3 (2,2%) dintre pacienți, respectiv), astfel încât a fost utilizată a treia linie de medicamente la acești pacienți refractari. Anestezicele (tiopental, propofol) au fost agenți medicamentoși eficienți la 8 de pacienți (5,9%) pentru încetarea SE refractar.

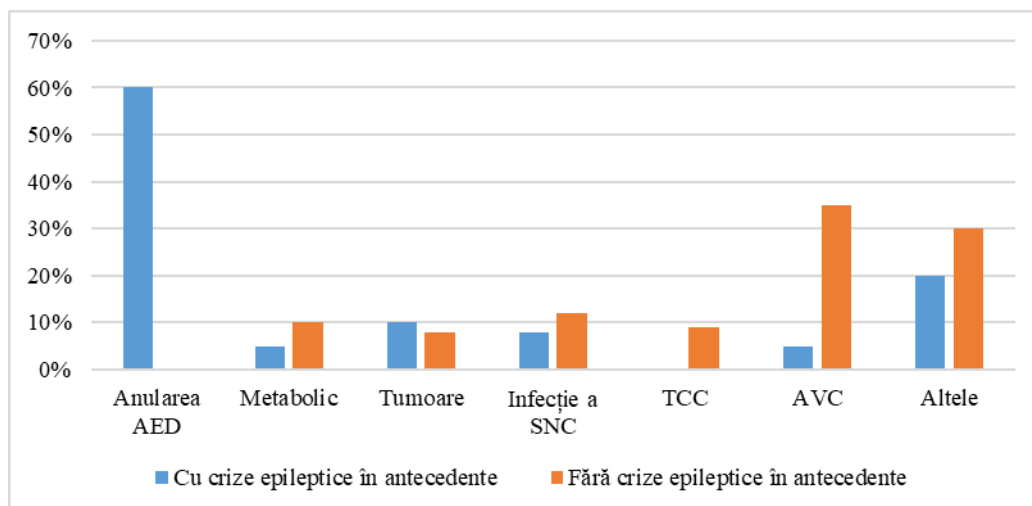


Figura 1. Cauzele majore a SE la 134 de pacienți.

Scorul GOS al pacienților este demonstrat în figura 2. Treizeci și trei de pacienți (24,6%) au murit (scor GOS 1) și scorul GOS fost semnificativ mai mare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani ($p < 0,001$). În plus, rezultatele au arătat ca scorurile GOS au fost corelate cu etiologia SE. Pacienții care au prezentat SE ca urmare a anulării de medicamente antiepileptice au avut scorul GOS de 4 și 5, ca rezultat viață independentă și recuperarea integrală ($P = 0,003$), dar pacienții cu leziune cerebrală acută secundar anoxiei cerebrale și accidentului vascular cerebral au avut scoruri GOS de 2 și 3 ($P = 0,022$). Cu toate acestea, nu a existat nici o corelație între durata spitalizării, vârstă și scorul GOS la pacienți ($P = 0,848$ și $P = 0,24$, respectiv).

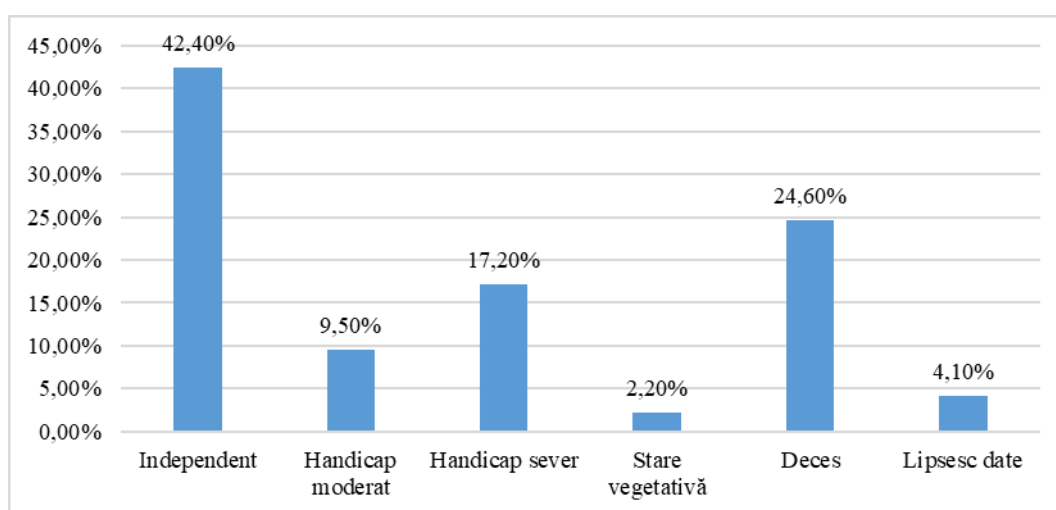


Figura 2. Scorul GOS la momentul externării pacienților cu SE.

În acest studiu, constatările noastre au demonstrat că anularea/noncompliance medicamentelor antiepileptice a constituit cauza cea mai frecventă a SE din toți pacienții (28,40%) și la pacienții cu epilepsie (60%) în anamneză. Aceste date reproduc și rezultatele altor studii [42-45]. În timp ce accidentul vascular cerebral acut a fost una din cauzele principale de SE la pacienții vârstnici [44, 46], decompensarea cardiorespiratorie și dezechilibru electrolitic au fost alți factori predispozanți comuni ai SE în acest grup [44, 46, 47]. Infecțiile SNC sunt cauza cea mai răspândită de SE, în special în țările în curs de dezvoltare [42, 44]. Deși accidentul vascular cerebral a fost principala cauză SE la pacienții non-epileptici din studiul nostru (35%) și infecția sistemului nervos central (12%) a fost a doua cauză comună a SE la toți pacienții,

respectiv (fig-1). Abuzul de substanțe (1,5%) și leziunile cerebrale ischemico-hipoxice (2,2%) au fost cauze mai puțin comune a SE în studiul de față.

SE generalizat tonico-clonic (91,8%) a fost cea mai comună formă de SE în studiul nostru și frecvența SE non-convulsiv a fost de doar 3%. Frecvența SE non-convulsiv este de aproximativ 25-50% din toți pacienții cu SE [47-49] și apare de obicei la pacienții în stare critică care se prezintă cu componente foarte subtile sau chiar fără componente motorii [49]. Incidența mică a SE non-convulsiv în studiul nostru se datorează dificultății în monitorizarea pacienților pe termen lung EEG continuu, care este necesară și esențială pentru confirmarea SE non-convulsiv, deoarece nu este disponibilă în departamentul nostru de urgență și a condus în final la subdiagnosticarea cu ușurință a pacienților cu caracteristici de SE non-convulsiv.

Managementul SE s-a efectuat conform prevederilor protocoalelor de tratament internaționale și instituțional aprobate. Astfel tratamentul fiind continuat simultan în mai multe direcții și focusat pe finisarea cât mai rapidă a crizei, prevenirea crizelor recurente, identificarea și tratamentul etiologiei de bază cât și a complicațiilor secundare. În centrul nostru, diazepamul intravenos urmat de fenitoină intravenos (Phenydan) reprezintă tratamentul de primă linie pentru pacienții cu SE, iar cea de-a doua opțiune pentru tratament este administrarea de fenobarbital (Luminal). Cu toate acestea, rezultatele noastre au demonstrat că efectul fenobarbitalului este în aproximativ 6% din cazurile de SE refractar la terapia de prima linie, și anesteziicele cu controlul SE la 5,9% dintre pacienți. Unele studii au raportat aceleași rezultate și au arătat că la pacienții la care utilizarea lorazepamului și fenitoinii nu au stopat SE, doar 2,1% dintre pacienți au avut un răspuns favorabil la fenobarbital [46, 50]. Se poate concluziona că tratamentul agresiv (de exemplu, medicamentele anesteziice) trebuie luate în considerare cât mai timpuriu în SE refractar [51-53].

Rata de mortalitate înaltă la pacienți (24,6%) a fost în concordanță cu rezultatele altor studii care au arătat că aproximativ 10-30% din rata de mortalitate depinde de vârsta pacientului la momentul diagnosticului, etiologia SE, severitatea patologiilor concomitente și durata SE, fiind indici predictivi importanți în creșterea mortalității pe termen scurt [54-56]. Studii privind cazurile de SE la persoanele în etate indică o rată ridicată a mortalității de circa 60% [57, 58]. Natura retrospectivă a studiului nostru împreună cu datele inadecvate sau lipsă din fișele medicale nu ne-au permis de a evalua relația dintre durata crizelor epileptice și rata mortalității. Cu toate acestea, rezultatele noastre au arătat o rată semnificativ mai mare de mortalitate la pacienții vârstnici ($p < 0,001$) și la pacienții la care SE era secundar unei leziuni cerebrale acute, cum ar fi accidentul vascular cerebral și anoxia cerebrală ($P = 0,022$). Scorurile GOS și etiologia SE au demonstrat un rezultat mai bun la pacienții cu anularea/noncompliance medicamentelor antiepileptice ($P = 0.003$) și rezultate mai sărăce la pacienții vârstnici, precum și cei cu leziuni cerebrale acute ($p < 0,001$).

Multe studii subliniază faptul că SE este de obicei asociat cu o rată de mortalitate ridicată și morbiditate la pacienții vârstnici și rezultate mai bune la pacienții tineri, posibil datorită etiologiei ce stă la bază și severității sale (de exemplu, accident vascular cerebral) în aceste grupuri de pacienți [44]. În schimb, SE, care este datorat consumului abuziv de alcool și de anularea medicamentelor antiepileptice însoțește o rată mică a mortalității [54, 59].

Limitări: Acesta este un studiu retrospectiv de revizuire și datele incomplete au fost unele din limitările acestui studiu. O altă limitare a fost lipsa disponibilității pe termen lung a monitorizării continue EEG care a dus la lipsa datelor neurofiziologice și cazurilor de SE non-convulsiv.

Definiția epilepsiei rezistente la medicamente: propunere de consens de către grupul operativ ad-hoc al Comisiei ILAE privind strategiile terapeutice

Deși conceptul de epilepsie rezistentă la medicamente (adesea folosit alternativ cu "refractară / " sau "farmacoresistentă") poate părea auto-explicativ și intuitiv, până în 2009 nu a existat o definiție precisă. Acest lucru a avut ca rezultat diverse criterii utilizate de diferiți clinicieni și cercetători, sau chiar lipsa unor criterii explicite, în unele cazuri, făcând dificilă compararea constatărilor între studii și formularea recomandărilor practice [31, 32, 60-62]. Ca răspuns la această situație, Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (ILAE) a numit un grup operativ în cadrul Comisiei privind Strategiile Terapeutice să formuleze o propunere pentru o definiție de consens a epilepsiei rezistente la medicamente. Grupul operativ a cuprins membri cu experiență diversă, inclusiv în epidemiologie, epilepsia adulților și pediatriilor, neurochirurgie, farmacologie clinică, și de design al studiilor clinice.

Au fost luate în considerare literatura de specialitate și discuțiile workshop-urilor relevante [63]. Acest raport stabilește definiția propusă, motivația din spatele ei, principiile care guvernează bună ei utilizare și exemple pentru a ilustra aplicarea ei în practica clinică. Raportul a fost transmis tuturor Comisiilor ILAE pentru comentarii și a fost aprobat de către Comitetul Executiv al ILAE pe parcursul al 28-lea Congres Internațional de Epilepsie din Budapesta, Ungaria, 28 Iunie - 2 iulie 2009. Trebuie subliniat faptul că, având în vedere numărul mic de date de înaltă calitate privind prognoza pe termen lung a epilepsiei, definiția propusă nu ar trebui să fie considerată ca o concluzie pe viitor, ci se intenționează să reprezinte un consens care trebuie să fie testat în studii prospective riguroase și adaptat când apar noi dovezi.

Orice definiție a epilepsiei rezistente la medicamente trebuie înțeleasă și aplicată în contextul utilizării prevăzute a acesteia, deoarece pentru diferite scopuri pot fi necesare diferite definiții. Scopul principal al acestei definiții de consens este acela de a îmbunătăți îngrijirea pacientului și de a facilita cercetarea clinică. Ca atare, prin stabilirea criteriilor minime de definire a epilepsiei rezistente la medicamente, acesta își propune să servească drept o definiție de lucru, care este pragmatică și aplicabilă pentru managementul clinic de zi cu zi.

Utilizatorii principali ai definiției sunt medicii practicieni de la toate nivelurile de îngrijire a sănătății (inclusiv practicienii din îngrijirea primară, neurologii generali și epileptologie) direct implicați în îngrijirea clinică a persoanelor cu epilepsie. Din informațiile corespunzătoare colectate privind răspunsul la tratament, considerăm că definiția poate ajuta la nespecialiști în recunoașterea pacienților cu epilepsie rezistentă la medicamente pentru sesizarea promptă la centrele specializate de evaluare.

Alți utilizatori țintă sunt cercetătorii clinici, deoarece adoptarea unei definiții de consens va facilita compararea și sinteza rezultatelor între studii. Definiția poate fi de asemenea valoroasă pentru pacienți și îngrijitorii acestora, precum și alte grupuri de interes, cum ar fi oamenii de știință în cercetarea fundamentală, autoritățile de reglementare guvernamentală, legislatorii, administratorii de sănătate, asiguratorii, educatorii și angajatorii.

Cadrul definiției

Cadrul general al definiției cuprinde două "niveluri ierarhice": Nivelul 1 oferă un șablon general sau sistem de a clasifica rezultatele pentru fiecare intervenție terapeutică (farmacologică sau nonfarmacologică), inclusiv un set de date minime despre intervenția care ar fi necesară pentru o astfel de scop. În linii mari, categoriile de rezultate includ "eliberare de convulsii", "eșec al tratamentului" și "nedeterminat", după cum urmează în tabelul de mai jos. Nivelul 1 formează baza pentru nivelul 2, care oferă o definiție de bază a epilepsiei rezistente la medicamente în

funcție de cât de multe "încercări informative" ale medicamentelor antiepileptice au dus la un "eșec al tratamentului" (astfel cum este definit la nivelul 1). Această definiție de bază poate fi adaptată, după caz, în scopuri specifice sau scenarii clinice.

Cât de potrivita e intervenția

Pentru a fi privita ca o intervenție in schema, ea trebuie sa fie potrivita pentru epilepsia pacientului si tipului de crize. O intervenție "potrivita" trebuie sa fie demonstrata efectiva, preferabil in studii randomizate controlate, care oferă cel mai înalt nivel de dovezi. In schimbul enumerării tuturor intervențiilor " potrivite", se sugerează că orice persoană care utilizează acest sistem să justifice alegerile lor în această privință. De exemplu, etosuximida, de obicei, nu ar fi considerată o intervenție potrivita pentru crizele focale. În majoritatea cazurilor, o încercare a acestui medicament la un pacient cu epilepsie focală nu ar "conta " spre a fi definită ca fiind "rezistența la medicamente".

Tabelul 2 prezintă setul minim de date necesar pentru a stabili dacă trialul unei intervenții are caracter informativ într-un pacient individual. În lipsa acestui set de date, răspunsul ar trebui să fie considerat ca nedeterminat. În practică, datele pot fi adecvate pentru evaluarea efectelor adverse, dar nu si a controlului crizelor sau vice-versa. Acest lucru este recunoscut în schema din tabelul 1.

Tabelul 2. Setul minim de date necesare pentru a determina dacă studiul unei intervenții terapeutice are caracter informativ
Natura intervenției (de exemplu, tipul de medicament, în cazul tratamentului medicamentos antiepileptic)
Modul de aplicare (de exemplu, formulare, doza, intervalul de dozare și complianța pacientului în cazul unui medicament antiepileptic)
Durata expunerii
Apariția crizelor precum și efectelor adverse în timpul perioadei de trial
Dacă a existat vreun efort pentru a optimiza doza
Motivul (e) pentru întreruperea tratamentului (dacă este cazul)
Controlul nesatisfăcător al crizelor
Efecte adverse
Eliberarea de convulsii pe termen lung
Motive psihosociale, de exemplu, planificarea unei sarcini
Din motive administrative, de exemplu, întreruperea supravegherii
Probleme financiare, de exemplu, nu își poate permite un tratament
Preferința pacientului / îngrijitorului
Alte motive

Eliberarea de convulsii și eșecul tratamentului

Eliberarea de convulsii pe tot parcursul vieții, fără efecte adverse pot fi considerate rezultatele cele mai relevante clinic cu privire la orice intervenție pentru epilepsie [64-68]. Prin urmare, în cadrul schemei, rezultatul convulsiilor este dihotomic: sau eliberarea de convulsii (categoria 1) sau eșecul tratamentului (categoria 2). Termenul "liber de convulsii" se referă la libertatea de toate crizele, inclusiv aure. Este recunoscut faptul că diferite tipuri de convulsii la persoane diferite pot fi asociate cu un impact variabil, care este o chestiune de apreciere și ar trebui luate în considerare de către medicul curant, atunci când se decide cursul cel mai corespunzător de a acționa pentru pacient. Prin urmare, pentru caracterul practic apariția oricăror convulsii este considerată a indica eșecul tratamentului de a conduce la eliberarea de convulsii.

Crizele care apar în corelație temporală cu factori externi provocatori potențiali ai convulsiilor cum ar fi privarea de somn, menstruație, afecțiunile intercurrente febrile și așa mai departe prezintă dificultăți în clasificare, deoarece asocierea cauzală dintre factorul extern și convulsie este adesea nesigur. În general, crizele care au loc în aceste condiții, ar trebui să fie considerate în continuare ca dovadă a controlului inadecvat al convulsiilor și, prin urmare, eșec al tratamentului, dar recidiva convulsiilor ca urmare a complianței slabe la tratament -nu ar trebui.

În stabilirea unei perioade adecvate fără crize pentru un anumit pacient considerată ca fiind "fără convulsii" au fost luați în considerare doi factori principali. În primul rând, durata de urmărire necesară pentru a determina dacă o intervenție terapeutică a avut un impact semnificativ asupra apariției convulsiilor este dependentă de frecvența crizelor înainte de intervenția terapeutică. De exemplu, nu ar fi surprinzător pentru un pacient cu o singură criza epileptică în anul precedent de a rămâne fără crize pentru următoarele 6 luni de la începerea unei noi intervenții, dar ar fi prematur și nejustificat a pretinde că intervenția terapeutică este responsabilă pentru libertatea unui pacient de crize, până nu a trecut suficient timp.

"Regula de trei" pentru calcularea intervalelor de încredere pentru zero evenimente pot fi folosite în acest caz [69]. Pentru a fi 95% sigur că frecvența convulsiilor unui pacient va fi foarte scăzută (a existat un anumit efect terapeutic), trebuie să avem o durată de timp fără crize, care este de cel puțin trei ori mai mare decât cel mai lung interval între crize înainte de a începe tratamentul. De exemplu, în cazul în care, înainte de intervenția pacientul a avut intervale fără convulsii de până la 6 luni, ar fi necesară o perioadă fără crize de 18 luni, pentru a concluziona în mod rezonabil că frecvența convulsiilor este mai mică decât cea anterioară intervenției. Ar trebui remarcat faptul că, teoretic, pacienții cu convulsii mai rare ar trebui să fie urmăriți timp de mai mulți ani, pentru a determina dacă crizele lor au devenit cu adevărat controlate. Acest lucru nu este practic, fie în cercetare sau în clinica. Din acest motiv, vă recomandăm ca să fie folosit ca un indicator al răspunsului pozitiv la tratament intervalul de trei ori mai lung decât perioada dintre crize înaintea intervenției.

Având în vedere faptul că de multe ori nu este indicată o inițiere sau o schimbare a regimului de intervenție pentru convulsiile care apar mai puțin de o dată pe an, cel mai lung interval dintre crize înaintea intervenției ar trebui să fie determinat de crizele care au apărut în ultimele 12 luni. Pentru scop practic, intervalul dintre crize ar trebui să fie în conformitate cu zilele în care au avut loc una sau mai multe crize. Evident, cel puțin două crize trebuie să fi fost documentate pentru a determina intervalul dintre crize înainte de intervenție; prin urmare, această abordare nu poate fi aplicată unui pacient tratat după o singură criza convulsivă. S-a aprobat un consens că libertatea de convulsii ar trebui să fie de cel puțin 12 luni.

Bazându-ne pe considerentul precedent, libertatea de convulsii (rezultat de categoria 1) este definit ca libertatea de crize pentru un interval minim de trei ori mai lung decât durata dintre crize înainte de intervenție (determinat de crize care au apărut în ultimele 12 luni) sau 12 luni, oricare dintre aceste două perioade este mai lungă. Pe de altă parte, eșecul tratamentului (rezultat de categoria 2) este definit ca convulsie (i) recurente, după aplicarea intervenției în mod corespunzător (așa cum este definit anterior). În cazul în care la un pacient interval fără crize a fost de trei ori mai mare decât durata dintre crize înainte de intervenție, dar <12 luni, controlul crizelor ar trebui să fie calificat drept "nedeterminat". Cu toate acestea, în cazul în care pacientul mai prezintă o criza convulsivă, înainte de sfârșitul perioadei de 12 luni, tratamentul este considerat "a eșuat", chiar dacă frecvența convulsiilor s-a redus în comparație cu valoarea inițială.

Apariția efectelor adverse

Prin adaptarea definiției OMS de reacții adverse la medicament (Organizația Mondială a Sănătății, 1972), un efect advers la orice intervenție terapeutică pentru epilepsie poate fi definit ca "orice răspuns la o intervenție care este nociv și nedorit și care apare atunci când intervenția este aplicată prin modalități utilizate în mod normal la om pentru tratamentul epilepsiei". Definiția OMS a fost, în general, interpretată în sensul că nu ar trebui să fie nici o eroare în utilizarea intervenției [70, 71], o importantă considerație fiind faptul că este în concordanță cu noțiunea de "intervenție adecvată", așa cum s-a discutat anterior.

În cele mai multe situații clinice, medicul curant poate face o apreciere subiectivă rezonabilă, pe baza rezultatelor examenului medical și interviurilor cu pacientul și familia sa, noi sugerăm ca o astfel de judecată să fie aplicată, atunci când se atestă prezența sau absența efectelor adverse ca răspuns la intervenție.

Alte dimensiuni ale rezultatului

Din motive practice, alte dimensiuni ale rezultatului nu sunt incluse în schema actuală, dar importanța lor este recunoscută și ele pot fi încorporate în schemele viitoare. Aceste dimensiuni pot include factori cum ar fi rezultatele psihosociale și nivelul de satisfacție a pacientului.

Nivelul 2: Definiția epilepsiei rezistente la medicație

Răspunsul la MAE a unui pacient trebuie să fie privită ca un proces dinamic, mai degrabă decât unul static. În loc să fie constantă, cursul epilepsiei, uneori fluctuează [63] și modificări evidente în răspunsul la tratamentul MAE poate reprezenta schimbări în fiziopatologia tulburării de bază. Clasificarea epilepsiei unui pacient ca fiind rezistentă la medicamente, la un moment dat în timp este valabilă numai în momentul evaluării și nu implică în mod necesar ca pacientul nu va deveni liber de crize în continuarea terapiei MAE ulterioare [33, 62, 72-74].

Numărul de medicamente antiepileptice, care au eșuat în tratamentul epilepsiei ca aceasta să fie definită ca fiind rezistentă a fost dezbătut pe larg în cadrul Grupului operativ. O presupunere implicită în orice definiție este că eliberarea de convulsii nu va fi sau este foarte puțin probabilă să fie atinsă printr-o manipulare ulterioară a terapiei MAE. Prin urmare, orice definiție trebuie să se bazeze pe o evaluare a probabilității de remitere ulterioară după fiecare eșec terapeutic. În mod ideal, dovezile trebuie să fie derivate de la o scară largă, pe termen lung prospectiv, studii bazate pe populație, inclusiv adulți și copii, la punctul de diagnostic sau de inițiere a tratamentului, și ar trebui să se bazeze pe o evaluare a rezultatelor, după eșecul informativ succesiv al trialurilor cu MAE. Puține studii în literatura de specialitate îndeplinesc această cerință. Studiile observaționale de cohorte de epilepsie nou diagnosticată la adulți [34, 75, 76] și copii sugerează că odată ce un pacient a eșuat în trialul cu două medicamente antiepileptice adecvate, probabilitatea eliberării de convulsii cu tratamente ulterioare MAE este modestă. Studii recente par să sugereze că o parte dintre acești pacienți pot deveni liberi de crize cu tratament ulterior [33, 73], dar aceste studii au fost retrospective și eșantionate pe cazuri și nu au luat în considerare motivele pentru eșec care, așa cum s-a discutat deja, poate indica faptul că medicamente antiepileptice nu au fost încercate în mod adecvat. Un raport recent dintr-un studiu prospectiv la copii a documentat faptul că, deși mulți pacienți care nu au două trialuri cu MAE informative, au avut perioade libere de convulsii cu trialuri suplimentare de MAE, remisia de durată a rămas însă evazivă [63].

Pe baza unei deliberări atente a dovezilor disponibile, pornind de la nivelul 1 al cadrului definiției, în scopuri operaționale, se propune următoarea definiție:

Epilepsia farmacorezistentă este definită ca eșecul tratamentului cu două antiepileptice corect selectate și bine tolerate de către pacient (în monoterapie sau combinate) în obținerea eliberării durabile de convulsii.

Trebuie subliniat faptul că consensul de a considera eșec două programe MAE (și nu un număr mai mare) în definiție reprezintă o ipoteză testabilă și are ca scop să evite orice întârziere inutilă în evaluare, dar pot fi revizuite când vor deveni disponibile date de mai înaltă calitate.

Pe lângă numărul de medicamente antiepileptice care au eșuat, în literatura de specialitate, alte două elemente sunt cel mai frecvent incluse în definițiile de epilepsie rezistentă la medicamente și, anume, frecvența crizelor convulsive și a duratei urmăririi. În definiția propusă, "eșecul" și "libertatea de convulsii susținută" sunt așa cum sunt definite la nivelul 1 (categorisirea rezultatului intervenției) din cadrul definiției, care include deja durata frecvenței crizelor și tratamentul, astfel încât pentru acestea elementele criterii separate sunt inutile. Aplicând categorisirea rezultatului intervenției (Tabelul 1), rezistența la medicament este definită ca având rezultat din categoria 2 pentru tratamentul cu cel puțin două medicamente antiepileptice (monoterapiilor sau în combinație), fără un rezultat de categoria 1 privind medicamentul (ele) luate în prezent. Rezistența la medicamente ar trebui să fie definită numai prin trialuri informative, adică, cele două medicamente antiepileptice trebuie să fie alese în mod adecvat și folosite în mod adecvat și nici unul dintre rezultatele care vor fi luate în considerare pentru cele două eșecuri ale MAE nu trebuie să fie "nedeterminate". În alte cuvinte, unii pacienți să eșueze cu mai multe medicamente antiepileptice, înainte ca să eșueze cu două, care sunt "adecvate" și într-un mod care este "informativ".

Epilepsia responsivă la tratament și fluctuația aparentă în reacția la MAE

Din nivelul 1 al cadrului definiției epilepsiei rezultă ca o persoană poate fi clasificată drept "responsivă la tratament", în cazul în care el / ea are un rezultat de categoria 1 la regimul MAE actual, adică el / ea a fost fără crize o perioadă minim de trei ori mai lungă decât durata dintre criza pretratament sau 12 luni, oricare dintre acestea este mai lungă.

În timpul cursului său lung și, uneori, fluctuant epilepsia unei persoane poate să nu îndeplinească criteriile definiției, fie pentru epilepsie rezistentă sau responsivă la MAE. În astfel de circumstanțe, răspunsul la MAE ar trebui să fie clasificat temporar ca fiind "nedefinit". Acest lucru se întâmplă, de exemplu, la un pacient nou diagnosticat care nu a avut durata necesară pentru definirea libertății de convulsii, sau la un pacient care a eșuat trialurile informative cu mai puțin de două medicamente antiepileptice.

Introducere

Stimularea magnetică transcraniană (SMT) este o metodă ușor aplicabilă, relativ ieftină, ce poate oferi date clinice neinvazive asupra excitabilității neuronale. Utilizarea la pacienții cu epilepsie include investigarea excitabilității corticale și determinarea efectelor medicamentelor antiepileptice; localizarea preoperatorie a focarelor epileptice și mapping-ul funcțional. Parametrii măsurati cu ajutorul SMT include: Pragul Motor (PM), Potențialul Evocat Motor (PEM), Perioada Corticală Silențioasă (PCS), Inhibiția Intracorticală (IIC), Facilitarea Intracorticală (FIC) [77, 78]. Pragul Motor reprezintă intensitatea minimă a stimulului necesară obținerii unui răspuns motor mic în mușchiul țintă, în cel puțin jumătate din 10 încercări consecutive. PM poate fi determinat în repaus (PMR) sau în timpul activării musculare izometrice ușoare (PMA). PMR este determinat de excitabilitatea axonilor cortico-corticali și excitabilitatea sinapselor între acești axoni și neuronii cortico-spinali și între neuronii cortico-spinali și motoneuronii lor țintă în măduva spinării. PMA este determinat în principal de

excitabilitatea axonilor cortico-corticali și, de aceea, reflectă excitabilitatea membranei și corelează cu canalele ionice [79, 80]. Potențialul Evocat Motor reflectă excitabilitatea întregului sistem cortico-spinal.

Dimensiunea PEM crește odată cu contracția mușchiului țintă și cu intensitatea stimulului într-o manieră sigmoidă. PEM este un instrument de încredere pentru a monitoriza excitabilitatea corticală focală [78]. Perioada Corticală Silențioasă se referă la o perioadă de liniște în paternul electromiografic a unui mușchi țintă contractat voluntar. Dimensiunile sale reflectă durata inhibării intracorticale. Porțiunea precoce a PCS reflectă efectul inhibitor la nivelul spinal, iar porțiunea tardivă reflectă inhibarea la nivelul cortexului motor. Inhibiția Intracorticală și Facilitarea sunt doi parametri furnizați prin SMT cu puls-pereche, care reflectă inhibarea și excitabilitatea neuronală, respectiv. Se consideră că măsurările achiziționate prin SMT cu puls-pereche reflectă în principal excitabilitatea sinaptică a diferitor circuite neuronale inhibitorii și excitatorii la nivelul cortexului motor. Această excitabilitate sinaptică este controlată în principal de neurotransmisia prin GABA și N-metil-D-aspartat.

Rezultatele SMT sugerează ca la pacienții cu sindroame de epilepsie generalizată au excitabilitate corticală crescută. La pacienții cu epilepsie primar generalizată (EPG) pragul motor și inhibiția intracorticală sunt reduse [78, 80]. Facilitarea majorată la intervale între stimuli de la 200 până la 300 milisecunde, dar nu de la 100 până la 150 milisecunde, corespunde intervalului mediu între descărcările activității spike-undă pe electroencefalogramă [81, 82]. PCS prelungită în epilepsia primar generalizată poate sugera creșterea inhibiției intracorticale [83]. Interesant, la pacienții fără medicație antiepileptică testați în primele 48 de ore de la prima criză tonico-clonică generalizată, pragurile motorii erau crescute semnificativ cu amplitudini normale a PEM, sugerând scăderea excitabilității corticale [84]. Perioadele Corticale Silențioase nu au fost semnificativ diferite de cele ale subiecților sănătoși. Perioada ulterioară a facilitării PEM la subiecții normali a fost semnificativ redusă la pacienți. Acest lucru sugerează existența unei inhibiții intracorticale anormale prelungite sau excitației intracorticale deficitare, posibil reprezentând un “efect protector” postictal. Modificările PM și PCS ipsilateral de focar posedă o mai mare probabilitate de a apărea la pacienții cu leziuni în cortexul motor decât la cei cu focare meziale temporale [85, 86]. Pacienții cu displazie corticală focală, accese parțiale foarte frecvente sau descărcări secundar generalizate demonstrează o reducere a inhibiției [87]. Studiarea IIC și FIC au condus la concluzii inconsistente care pot fi din cauza heterogenității subiecților și fluctuațiilor medicamentelor antiepileptice. Pacienții cu epilepsie benignă a copilăriei și spike-uri centrotemporale au avut o excitabilitate normală [85]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a vedea dacă diferențele în paternele excitabilității corticale pot avea implicații de diagnostic pentru pacienții cu sindroame de epilepsie parțială de origine necunoscută. Până în prezent, datele SMT nu par să fie în măsură de a identifica epileptogenicitatea focală în regiunile din afara cortexului motor primar. Material și metode de cercetare Au fost înrolați în studiu 6 pacienți cu epilepsie nou diagnosticată.

Diagnosticul a fost stabilit conform recomandărilor ILAE. Pacienții au fost examinați neurologic, electroencefalografi c și prin rezonanța magnetică nucleară 3T. Criteriile de includere a pacienților: vârsta 18 – 65 de ani, pacienți cu diagnosticul de epilepsie primar depistată (focală și generalizată), acord informat scris al pacientului. Criterii de excludere: vârsta 65 ani, prezența implanturilor metalice în corp, prezența aparatelor auditive de amplificare, refuzul pacientului, patologie concomitentă somatică gravă. Parametrii excitabilității corticale au fost apreciați cu ajutorul dispozitivului de Stimulare Magnetică Transcraniană MagPro R30 + Option (MagVenture A/S, Danemarca). Au fost investigate Pragul Motor, Potențialul Evocat

Motor, Perioada Corticală Silențioasă conform ghidului practic pentru stimularea magnetică transcraniană diagnostică (raportul comitetului IFCN). Rezultate În studiu au fost incluși 6 pacienți, unul fiind neeligibil din cauza prezenței cancerului gastric cu metastaze cerebrale. Din 5 pacienți repartizarea pe sexe: 3 bărbați și 2 femei. Vârsta pacienților varia între 20 și 38 ani. 1 pacient prezenta crize parțial complexe cu generalizare secundară, 1 pacient - crize generalizate tonice, 1 pacient - crize generalizate tonico-clonice, 1 pacient - crize adverse cu generalizare tonico-clonică secundară. La 1 pacient investigat prin RMN cerebral s-a evidențiat chist subarahnoidian temporal stânga, 1 pacient - chist porencefalic rezidual fronto-parietal dreapta, 1 pacient – granulom eozinofilic a osului parietal drept, 2 pacienți – fără modificări. La 2 pacienți prin electroencefalografie s-au vizualizat unde ascuțite, la 3 pacienți – complexe spike-undă lentă. 2 pacienți administrau Carbamazepină Retard și 2 pacienți administrau Lamotrigina. Numai 1 pacient supus stimulării magnetice transcraniene cu scop diagnostic nu administra tratament antiepileptic. Stimularea magnetică transcraniană a fost efectuată într-o ședință unică cu aprecierea pragului motor, potențialului evocat motor și perioadei corticale silențioase.

Discuții

Perioada corticală silențioasă în urma stimulării magnetice transcraniene se datorează în principal mecanismelor inhibitorii corticale și periferice [88]. Într-un studiu efectuat de Cincotta et al., s-a constatat că valorile PCS la 8 pacienți cu convulsii clonice erau mai lungi decât în grupul normal și, de asemenea, mai lungi decât la 10 pacienți cu epilepsie parțială criptogenă fără acces clonice. Autorii au afirmat că mecanismele de inhibare interictală au fost probabil hiperactive la pacienții epileptici cu crize parțiale motorii originare din cortexul motor primar. În plus, pentru a echilibra emisfera afectată de către un mecanism de compensare, acest efect inhibitor ar putea fi mai puternic în emisfera sănătoasă decât în cea epileptică [88]. În plus, PCS a fost diferită între subgrupurile de pacienți. Cu toate acestea, probabil din cauza numărului mic de pacienți incluși în subgrupuri, această diferență nu a fost statistic semnificativă. Diferența între PCS din subgrupurile de pacienți din studiul nostru pot fi interpretate din același punct de vedere ca și în studiul de Cincotta [88]. PCS la pacienții care administrează medicamente cu crize controlate a fost mai lungă decât la cei din grupul control, dar mai scurtă decât la pacienții fără tratament cu crize necontrolate. De aceea, se poate propune că mecanismele inhibitorii corticale la pacienții netratați ar putea fi hiperactive pentru a suprima activitatea epileptogenă, iar starea care forțează mecanismele inhibitorii nu mai este prezentă la pacienții tratați cu crize controlate. La pacienții tratați cu crize necontrolate, PCS a fost cea mai lungă, probabil din cauza mecanismelor inhibitorii corticale hiperactive.

Statusul epileptic

Status Epilepticus (SE) reprezintă o urgență neurologică majoră [89-91] ce pune în pericol viața pacientului și care necesită un tratament imediat și viguros [14, 90, 92] pentru stoparea convulsiilor în curs de desfășurare cu scop de prevenire a leziunilor neuronale grave, a complicațiilor asociate sau chiar a decesului [93]. Studiul dat a fost destinat evaluării incidenței SE în cadrul unității de terapie intensivă neurologice, etiologiei de bază ce a favorizat dezvoltarea SE, managementul în stoparea crizelor și prevenirea recurenței.

În cadrul studiului sa efectuat o analiză retrospectivă a fișelor medicale ale IMSP IMU pe o perioadă de 3 ani, care a inclus 220 de pacienți spitalizați cu diagnosticul de SE (01.01.2008-01.10.2011). Vârsta medie a pacienților a fost de $53,5 \pm 2,6$ ani, cu cea mai mare pondere în rândul bărbaților (54,1%). Cea mai frecventă cauză de SE a fost apreciată a fi de genă toxicodismetabolică (47,27%). În funcție de morfologia crizelor cea mai mare

incidență revine tipului SE generalizat convulsiv (SECG) (85%). În grupul de studiu sa fost constatat că fiecărui pacient îi revine mai mult o cauza probabilă în dezvoltarea SE printre care abuzul de alcool a fost în 41,1%, pe locul doi situându-se istoricul de AVC (16,81%). Pentru pacienții în vârstă patologie cerebro-vasculară acută și cronică formează împreună mai mult de 50% din cazuri.

Evoluția clinică în timpul perioadei imediat după finalizare a fost caracterizat printr-un polimorfism de simptome neurologice și sistemice care apreciau în întregime tabloul clinic și severitatea procesului.

Managementul pacienților a fost realizat conform protocoalelor internaționale și instituționale, care a fost primar îndreptat spre încetarea timpurie a convulsiilor și prevenirea recurenței, în paralel cu tratamentul etiologie de bază și complicațiilor secundare. Mortalitatea prin consecințele SE în acest studiu a fost de 16,81%.

Introducere

SE constituie o urgență medicală cu potențial fatal, ce apare ca rezultat al unei afecțiuni primar neurologice sau secundar unei maladii severe [44, 91] și se manifestă prin crize convulsive continue >30min sau ≥ 2 crize secvențiale în această perioadă fără recuperare integrală a conștiinței [14, 94], fiind asociat cu o rată înaltă de morbiditate și mortalitate [54, 93, 95]. SE reprezintă 3,5% din totalul internărilor în departamentele de urgență în țările dezvoltate și 11% în cele din curs de dezvoltare [93, 94]. Media incidenței SE este de 20/100.000 în țările industrializate. SE afectează egal atât bărbații cât și femeile, cauzele majore a SE la adulți fiind: patologia cerebro-vasculară(23-25%), TCC (4,6%), abuz alcool/droguri (12,2%), tumori (4,3%), infecții a SNC(1,8%) [44].

Aproximativ 25% din SE apar la pacienții cu epilepsie și mai mult de 15% din pacienții epileptici au cel puțin un episod de SE [91, 96]. Complicațiile SE includ: epilepsia (20-40%), encefalopatia (6-15%) și deficitale neurologice focale (9-11%) [95]. Rata mortalității prin SE este de 15-20% [54, 93]. Decesul de regulă survine ca consecință a leziunilor cerebrale ce stau la baza producerii SE și doar 2% din pacienți decedează direct de SE [93, 95, 97].

Din fericire, SE răspunde la tratament relativ simplu, dar când intervențiile simple decad, SE refractar necesită tratament mult mai agresiv pentru prevenirea complicațiilor [51, 97-99].

Scopul studiului: analiza incidenței SE, a etiologiei, particularităților de management cât și rata mortalității prin SE.

Materiale și Metode:

Studiul dat a fost bazat pe analiza retrospectivă a fișelor medicale de observație clinică din secția BCV/STI și secția Neurologie pe o perioadă de 3ani (01.01.2008-01.01.2011). Toate fișele medicale au fost standardizate conform: datelor generale; anamneză/antecedente patologice; etiologie; tipul SE; metodele de diagnostic; managementul SE.

Rezultatele obținute:

În perioada 01.01.2008-01.01.2011 în cadrul IMSP CNȘPMU au fost internați 220 de pacienți cu diagnosticul de SE, vârsta pacienților a variat de la 15-88 ani, media de vârstă 53,5 ani \pm 2,6. Structura pacienților în funcție de vârstă este prezentată în Tabelul 1. Rezultatele studiului au fost incluse și sunt parte componentă a publicației unui articol cu factor de impact [97], iar conducătorul actualului proiect face parte din Comitetul Internațional de Audit și Contribuitori Majori [97].

Tabelul 1. Structura pacienților în funcție de vârstă (%).

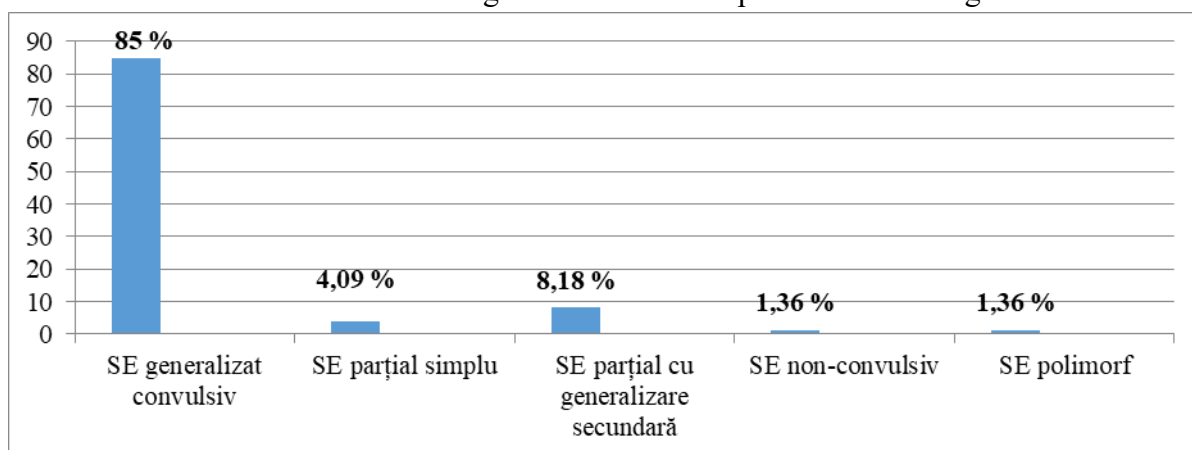
	Vârsta(ani)					Total
	<20	21-40	41-60	61-80	>80	
Total	8	50	101	57	4	220
%	3,63	22,72	45,90	25,90	1,81	100

Repartiția în funcție de sex a constituit: sexul feminin-101p (45,9%±3,2), respectiv sexul masculin -119 p (54,1%±3,3). Structura etiologiei SE este reprezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2. Structura etiologiei SE (%)

Factorul etiologic		Numărul de cazuri	%	eP
Epilepsie idiopatică		11	5,9	±1,58
Epilepsie secundară	vasculară	41	18,63	±2,62
	posttraumatică	24	10,90	±2,1
Epilepsie secundară cu etiologie neprecizată		8	3,63	±1,26
Encefalopatie toxico-dismetabolică		93	42,27	±3,52
Encefalopatie anoxică (intoxicație CO)		1	0,45	±0,44
BCVA	AVC ischemic	22	10	±2
	AVC hemoragic	9	4,09	±1,31
Meningoencefalită secundară purulentă		2	0,9	±0,63
MAV cerebrală		2	0,9	±0,63
Proces expansiv		2	0,9	±0,63
Metastaze cerebrale		1	0,45	±0,44
Tulburări hidro-electrolitice		2	0,9	±0,63

Polimorfismul SE conform morfologiei crizelor este reprezentată în Diagrama 1.

**Diagrama 1. Polimorfismul SE conform morfologiei crizelor**

În cadrul lotului de studiu au fost determinate antecedentele și comorbiditățile prezente la pacienți, care ar fi favorizat instalarea SE, reprezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Structura în funcție de antecedente și comorbiditățile prezente.

Antecedente/Comorbidități	Numărul absolut	%	eP
Epilepsie idiopatică	11	5	±1,46
Traumatism cranio-cerebral	31	14,09	±2,31
Antecedente de AVC	39	17,72	±2,57
Intervenții neurochirurgicale	5	2,27	±1,0
Meningoencefalită	1	0,45	±0,44
Etilism cronic	92	41,81	±3,32
Narcomanie	2	0,9	±0,63
Ciroză hepatică	10	4,54	±1,4
Diabet zaharat	6	2,72	±1,09
Tuberculoză	5	2,27	±1,0
Malformație arterio-venoasă cerebrală	3	1,36	±0,77
Adenocarcinom pulmonar	1	0,45	±0,44
Proces expansiv intracerebral	2	0,9	±0,63

Din totalul pacienților diagnosticați cu epilepsie idiopatică (11p) complianța redusă la tratament s-a înregistrat la 5p (45,45%±3,35), anularea tratamentului din cauza reacțiilor adverse fără avizul medicului -3p (27,27%±3,0), schimbarea preparatului - 2p(18,18%±2,6),cauze ce au indus dezvoltarea SE.

Evoluția clinică a SE în perioada imediată după finalizare a fost caracterizată printr-un polimorfism de simptome ce apreciau integral tabloul clinic și defineau gravitatea procesului, astfel dereglările vegetative cu implicare sistemică au fost apreciate pe prim plan, ca devierile de tensiune-HTA/hipotensiune în 89,54% (±2,06) cazuri, aceste manifestări fiind asociate și cu dereglări de ritm cardiac-aritmii/tahicardii-57,26% (±3,33).Prezente au fost și manifestările clinice generate de procesul inflamator-pneumonie (22,72%±2,82), febră (51,3%±3,36) cu asocierea edemului pulmonar în 16,8%(±2,51) cazuri. Gravitatea procesului a fost determinată de tulburările metabolice în special acidoza metabolică (3,63%±1,26),hiperglicemie (15,9%±2,46), insuficiența renală (8,63%±1,8).Semne de implicare cerebrală cu diferit grad de manifestare a dereglărilor de conștiință au fost în 100% cazuri, cele mai grave cazuri fiind asociate cu edem cerebral (33,18%±3,17), comă și deces.

Metodele utilizate cu scop de stabilire a etiologiei SE au inclus: analize generale de laborator cât și investigații instrumentale ca: EEG computerizată -104p (47,27%±3,36), CT cerebral -139p (63,18%±3,25), Angio-CT cerebral- 3p (1,36%±0,78), Radiografia pulmonară -86p (39,1%±3,18), Puncția lombară -18 p(8,18%±1,84), USG-62p (28,18%±3,03), Dopplertranscranian-19p(8,63%±1,83), ECG -170p(77,27%±2,82).

Managementul pacienților cu SE a constat din: primar evaluarea ABC, căile respiratorii fiind securizate cu tub Guedel sau nazo-faringian, flux O₂ continuu cât și monitorizarea funcției cardio-respiratorii, a tensiunii arteriale. Următorul pas a reprezentat stabilirea unui abord i/v și administrarea preparatelor anticonvulsivante.Ca preparate de primă linie în rezolvarea SE au fost utilizate benzodiazepinele (Diazepam 10mg) i/v sau tub rectal, urmate de perfuzie cu Phenytoin (Phenydan) 15-20 mg /kg cu viteza 50mg/min cu scop de prevenire a recurenței, în paralel cu tratamentul etiologiei ce a favorizat instalarea SE. Din totalul pacienților, la 55p (25%±2,91) s-au înregistrat crize repetate recurente într-o perioadă de la

câteva ore până la câteva zile de la cuparea SE ce s-au soluționat prin administrare de sol. Luminal (phenobarbital 15-18 mg/kg i/v cu viteza de perfuzie 25-60 mg/min).

Rata mortalității a fost de 37 cazuri(16,81%±2,5) dintre care 16p (43,24%±3,3) bărbați și respectiv 21p (56,76%±3,33) femei. Vârsta persoanelor decedate a variat de la 18-82 ani, vârsta medie 54,05±3,7ani.

Discuții:

Analizând datele obținute s-a apreciat că ponderea cea mai înaltă a incidenței SE revine grupului de vârstă 41-60 ani(45,9%), cu afectarea predominantă a sexului masculin (54,1%). Astfel rezultă că incidența SE este mai înaltă la populația vârstnică și la bărbați în comparație cu sexul feminin în rândul populației adulte. Ținând cont de îmbătrânirea populației SE va deveni pe viitor o problemă importantă, în creștere, în domeniul sănătății publice.

În funcție de etiologie, SE s-a dezvoltat preponderent pe fundalul tulburărilor toxico-dismetabolice(42,27%), pe locul II situându-se epilepsia secundară (31,81%) și doar 5,09% din cazuri au revenit epilepsiei idiopatice. Deci, în lotul de studiu, SE a fost prezent preponderent la pacienții cu epilepsie secundară generalizată decât la cei cu epilepsie generalizată idiopatică [100]. Conform tipului SE, predomină tipul SECG în 85% din cazuri pe când 1,36% din cazuri revin tipului SE non-convulsiv(SENC). Evaluând antecedentele și comorbiditățile pacienților a fost determinat că în cadrul studiului a predominat pe prim plan consumul abuziv de alcool (41,81%) și 16,81% revenind antecedentelor de AVC ce s-au agravat cu SE. După cum observăm din datele Tabelului 2 și 3 la fiecare pacient este prezentă mai mult de o cauză posibilă în dezvoltarea SE, ce include atât o determinantă acută cât și una cronică(unui pacient revenind până la patru cauze).

Managementul SE s-a efectuat conform prevederilor protocoalelor de tratament internaționale și instituțional aprobate. Astfel tratamentul fiind continuat simultan în mai multe direcții și focusat pe finisarea cât mai rapidă a crizei, prevenirea crizelor recurente, identificarea și tratamentul etiologiei de bază cât și a complicațiilor secundare. Rata mortalității a constituit 16,81%,vârsta pacientului la momentul diagnosticului, etiologia SE, severitatea patologiilor concomitente și durata SE fiind indici predictivi importanți în creșterea mortalității pe termen scurt.

Introducere

Obiectivul principal al tratamentul epilepsiei este de a restabili o calitate normală legată de sănătate a vieții (CNLSV).

Pentru a atinge acest obiectiv, controlul deplin al convulsiilor, fără efecte adverse constituie premiza primară, dar și alți factori, cum ar fi comorbiditățile și constrângerile psihosociale, de asemenea, trebuie să fie abordate [101]. O înțelegere aprofundată a multor variabile care afectează CNLSV este esențială pentru gestionarea rațională, în special la persoanele cu epilepsie farmacorezistentă, care sunt mai susceptibile de a experimenta deficiențe asociate, discriminare rasială, precum și utilizări de medicamente antiepileptice (AED) [102].

Pana în prezent, cele mai multe studii de CNLSV în epilepsie-au efectuat în populații relativ mici sau eterogene ale pacienților cu crize controlate și necontrolate, și s-au concentrat pe factori specifici, în special impactul crizelor și al tratamentului cu AE [103, 104] sau crize convulsive și comorbidități, în special anxietate și depresie [105-107]. Câteva studii, cu toate acestea, au abordat în mod cuprinzător contribuția relativă a variabilelor demografice, legate de boală, și legate de tratamentul persoanele cu epilepsie farmacorezistentă folosind instrumente fiabile și valide de evaluare [102, 108, 109]. Generalitatea datelor disponibile este limitată de

faptul că rolul determinantilor specifici ai CNLSV pot fi influențate de factori sociali, culturali și de mediu și, prin urmare, constatările obținute într-o populație nu pot fi în mod necesar extrapolate la alte grupuri de pacienți sau în alte regiuni.

Predictori ai CNLSV la subiecții fără simptome depresive

Scorul AEP a fost, de asemenea, cel mai puternic predictor al scorurilor pentru fiecare din cele șapte subscale QOLIE-31, cu excepția calității vieții în general în cazul în care apar discuții BDI. Studii anterioare în populații mixte cu indivizi cu epilepsie controlată precum și necontrolată au demonstrat că lipsa convulsiilor este cel mai important factor determinant al CNLSV [102, 110]. Indivizii fără crize ating adesea un nivel al CNLSV similar cu cel al populației generale [111], cu toate că la unii pacienți care nu apar convulsii, bunăstarea subiectivă poate fi afectată negativ de condițiile de comorbiditate, în special depresie. Descoperirile obținute la grupele de pacienți fără crize, oricum nu pot fi aplicabile pentru subgrupul de persoane cu epilepsie farmacorezistentă, în care rolul de variabile nelegate de convulsii -care afectează CNLSV este potențial mai important decât frecvența crizelor convulsive sau severitatea acestora, sau durata bolii [102, 112, 113].

Deși dovezile disponibile sugerează ca factori cum ar fi medicația antiepileptică, depresia comorbidă, și convulsiile pot juca toate un rol în determinarea CNLSV la persoanele cu epilepsie activă [102], nici un studiu până în prezent nu pare să fi evaluat simultan contribuția relativă a fiecăreia dintre aceste variabile pentru CNLSV prin utilizarea instrumentelor cantitative validate într-o populație mare de subiecți cu epilepsie farmacorezistentă.

Scalele utilizate în prezentul studiu pentru a evalua CNLSV (QOLIE-31), efectele adverse ale medicației (AEP), și simptomele depresive (BDI-II) toate au dovedit a fi fiabile și valabile atât în forma lor originală [103, 114-116], cât și în versiunea în limba italiană [117, 118], și au fost utilizate pe scară largă în cercetarea epilepsiei [102], facilitând astfel compararea datelor în diferite setări.

În ceea ce privește mărimea eșantionului, studiul nostru pare a fi cel mai mare în care aceste instrumente au fost aplicate simultan în cazul persoanelor cu epilepsie farmacorezistentă. În plus, pentru că pacienții au fost înrolați consecutiv la 11 centre localizate în diferite regiuni ale Italiei, eșantionul nostru este probabil să fie reprezentativ pentru populația de pacienți cu epilepsie farmacorezistentă care mergeau la centre terțiare de sesizare din întreaga țară.

Cea mai importantă constatare a studiului nostru este că, printre multiplele variabile investigate, scorul AEP (efectele adverse ale medicației) și simptomele depresive (scorurile BDI-II) sunt de departe cei mai importanți factori determinanți ai CNLSV, constituind singuri, cea mai mare parte a dispersiei observate. Aceste rezultate sunt similare cu cele găsite într-un studiu recent al SUA la pacienții cu convulsii controlate și necontrolate, în care combinația de simptome depresive și profilul reacțiilor adverse la antiepileptice a explicat > 70% din variația scorurilor CNLSV [119]. În studiul nostru, efectele adverse și simptomele depresive se evidențiază în continuare prin constatarea că acești factori au fost, de asemenea, cei mai puternici predictorii în toate cele șapte subscale QOLIE-31.

Pe de altă parte, nici frecvența convulsiilor, nici severitatea crizelor (folosind crizele tonico-clonice generalizate ca un indice de severitate) nu au fost identificate ca predictorii independenți ai CNLSV, cu toate că frecvența convulsiilor a avut o influență asupra domeniilor subscalei, cum ar fi "grija recidivelor" și "funcționarea socială" și apariția crizelor tonice-clonice generalizate a fost un predictor negativ pentru subscalea "grija recidivelor".

Lipsa unui efect semnificativ al frecvenței sau tipului crizelor convulsive asupra CNLSV este în acord cu un raport anterior al lui Boylan [112], care a găsit depresia majoră a fi predictor al CNLSV la 87 de persoane cu epilepsie farmacorezistentă. Cu toate ca alte studii au descoperit o influență a frecvenței crizelor convulsive sau a severității acestora asupra CNLSV [103, 120], impactul comorbidităților psihiatrice și depresiei, în special, a fost adesea dovedit a fi mai mare decât cea a variabilelor legate de convulsii [121, 122].

Într-adevăr, rolul major al depresiei ca factor determinant al CNLSV în epilepsie este recunoscut din ce în ce mai mult [107, 112, 122], în special la subiecții cu crize necontrolate în care prevalența simptomelor depresive este considerabil mai mare decât la pacienții bine controlați [123]. În populația noastră, aproape 24% dintre pacienți au avut scoruri BDI-II sugestive pentru depresie severă sau moderată până la severă (Tabel 1). Chiar dacă aceste scoruri nu echivalează cu un diagnostic clinic, aceste descoperiri sunt sugestive pentru o lacună de diagnostic, în conformitate cu dovezile existente, ca depresia este nu numai un factor determinant important al CNLSV în epilepsie, dar este și subdiagnosticată [124].

Într-un context mai larg, un rol major al depresiei în determinarea CNLSV nu este limitat la persoanele cu epilepsie, ci se extinde la persoanele cu doar depresie, precum și la cei cu alte afecțiuni neurologice și medicale, cum ar fi, de exemplu, boala Parkinson [125], scleroză multiplă [126], cancer [127], diabet [128], boli cardiace [129] și boli respiratorii [130].

Spre deosebire de comorbiditățile psihiatrice, efectele adverse ale medicației antiepileptice ca determinanți ai CNLSV au fost investigate mai puțin extensiv [102]. Dovezile disponibile sugerează că importanța lor diferă în funcție de caracteristicile populației. Nu toate simptomele cuantificate prin instrumentul AEP sunt legate cauzal de tratament, așa cum este demonstrat de către un studiu recent tip caz-control în care scorul AEP la persoanele cărora li s-au dat doze scăzute de antiepileptice următoarele crize nu au prezentat diferențe față de cele înregistrate la indivizii netratați [101]. În cazul în care sarcina de toxicitate medicamentoasă este relativ scăzută, ca și la mulți subiecți care au devenit fără crize pe fundal de monoterapie, impactul reacțiilor adverse asupra CNLSV este de câteva ori mai mică decât cea a comorbidităților psihiatrice [131].

La pacienții cu epilepsie farmacorezistentă, totuși, medicamente antiepileptice sunt adesea utilizate în doze mari și în politerapie, și sarcina toxicității antiepilepticelor devine apoi un determinant major al CNLSV [124]. În populația noastră, reacții adverse au fost identificate ca fiind cel mai puternic predictor al CNLSV, cu un impact general ușor mai mare decât cel al simptomelor depresive. O comparație a contribuției relative a reacțiilor adverse și a depresiei la CNLSV, totuși, trebuie interpretată cu precauție.

Deși ambii factori au fost identificați ca predictori individuali de către studiu, sunt puțin probabil să fie complet independenți. În primul rând, simptomele depresive sunt un efect advers bine cunoscut al mai multor medicamente antiepileptice [112]. În al doilea rând, persoanele cu depresie sunt mai predispuse să raporteze reacții adverse ale tratamentului epilepsiei [131], fiecare efect advers evaluat în studiul nostru fiind semnificativ mai răspândit în rândul subiecților depresivi decât celor ne-depresivi (Fig. 2). În cele din urmă, există unele suprapuneri în anumite domenii ale BDI-II, AEP, și chestionarelor QOLIE-31, care poate au influențat relațiile lor conform evaluării de model (vezi Tabel S2). Trebuie remarcat, totuși, că scorurile AEP au fost predictori semnificativi al scorurilor în subscalele QOLIE 31 cum ar fi "grija de recidive", "calitatea generală a vieții" și "funcționarea socială", ce au legătură directă cu întrebările care nu sunt incluse în chestionarul AEP.

Din cauza interdependenței complexe dintre efectele adverse și depresie, am considerat de interes de a efectua o analiză secundară pentru a evalua predictorii CNLSV printre persoanele cu scorul BDI-II, care nu este sugestiv pentru depresie. După cum era de așteptat, scorul total AEP a apărut de departe ca cel mai puternic predictor al CNLSV în acest subgrup. Cu toate acestea, 18,3% dintre acești subiecți au raportat totuși stare depresivă în chestionarul AEP, și scorurile BDI-II au rămas unii dintre cei semnificativi predictorii ai CNLSV, chiar și în acest subgrup.

În plus față de efectele adverse și depresie, alți factori au fost identificați ca având o contribuție la CNLSV în populația generală, dar rolul lor a fost comparativ mai slab. Tendința ca CNLSV să fie mai mare în rândul persoanelor care nu au răspuns decât la un singur antiepileptic (farmacorezistență gradul I) poate fi explicată prin faptul că, în comparație cu pacienții cu antecedente de eșec la mai multe antiepileptice, acest grup este probabil să includă subiecții cu regimuri farmacologice mai puțin complexe, forme mai puțin severe de epilepsie, și, eventual, mai puține comorbidități, care ar putea răspunde bine la tratamente ulterioare [74]. Pacienții care nu au răspuns la doar un antiepileptic ar putea avea, de asemenea, justificat, așteptări mai mari de obținere a libertății de convulsii, ceea ce ar putea afecta percepția lor a CNLSV.

Creșterea vârstei a avut tendința de a fi asociată cu CNLSV mai rea, și a contribuit în mod negativ nu numai asupra scorului QOLIE-31 total, dar, de asemenea, la subscorurile "energie/oboseala", "funcționare cognitivă" și "efecte ale medicației".

Deși epilepsia este cunoscută de a afecta, de asemenea CNLSV la pacienții vârstnici [132], vârsta nu a fost un predictor negativ al CNLSV printre 99 de pacienți cu epilepsie farmacorezistentă și a corelat negativ cu CNLSV într-un studiu recent numai atunci când variabilele care nu erau legate de epilepsie au fost adăugate la modelul de regresie.

Există dovezi că, în ciuda restricțiilor legale, o proporție semnificativă de persoane cu epilepsie farmacorezistentă conduc vehicule [1] și, prin urmare, nu este surprinzător faptul că 40% dintre indivizii din populația noastră au avut un permis de conducere. Cu toate că nu eram siguri dacă acești indivizi chiar conduceau, este remarcabil faptul că lipsa unui permis de conducere a fost un predictor negativ independent suplimentar al CNLSV, cu efect negativ de asemenea, asupra subscorurilor "energie/oboseala" și "funcționare socială".

În cele din urmă, locația geografică a centrului de înscriere a influențat CNLSV, eventual evidențind diferențelor dintre caracteristicile pacienților în cadrul centrelor (Tabel S5) sau diferențele regionale ale nivelului de trai și de servicii de asistență socială.

Atunci când libertatea de convulsii nu poate fi obținută, în special, abordarea comorbidităților depresive și reducerea sarcinii de toxicitate a antiepilepticelor e probabil să fie mult mai benefică decât intervențiile care vizează reducerea frecvenței crizelor.

2017

1) Studiul haplotipurilor implicate în asocierea Neurocisticercoză – Epilepsie

Infecțiile sistemului nervos central (SNC), ce implică riscul de apariție a epilepsiei, pot fi cauzate de un larg spectru de agenți virali, bacterieni, protozoare, fungi, helminți. Cel mai frecvent sunt incriminate infecțiile ca malaria, neurocisticercoză (NCC), tripanosomiaza americană, paragomonioza, toxocaroză.

Neurocisticercoză este printre cele mai răspândite neuroparazitoze umane (conform raportului Secretariatului a OMS A55/23 din 5.04.2002). Anual în lume se infectează aproximativ 50 mln. de persoane, iar alte 50000 sucombă prin această infecție.

Deși primele descrieri ale epilepsiei și crizelor cauzate de accidentul vascular cerebral datează mai mult de un secol în urmă, rămân multe întrebări nesoluționate privind acestea.

Numeroasele studii efectuate deseori prezintă rezultate contradictorii cauzate de heterogenia designului, utilizarea inconsistentă a terminologiei, grupului mic de pacienți, diverselor perioade de supraveghere și ambiguitatea identificării și clasificării crizelor.

Incidența crizelor epileptice simptomatice crește odată cu vârsta. Patologia cerebrovasculară este cauza principală a epilepsiei primar depistate la persoanele vârstnice. Crizele vasculare constituie una din cauzele frecvente de adresare și spitalizare de urgență, fie sub forma unei crize epileptice acute sau drept complicație a accidentului vascular cerebral. Ele necesită evaluare diagnostică corectă și management de durată. Odată cu îmbătrânirea populației, vârsta înaintată fiind însuși un factor de risc independent pentru accidentul vascular cerebral, incidența și prevalența crizelor și epilepsiei vasculare probabil va crește. În grupul de pacienți cu epilepsie depistată după vârsta de 65 de ani, cea mai frecventă cauză a fost patologia cerebrovasculară (33%), urmată de maladiile degenerative (11,7%) și tumorile SNC (4,5%). Hiyoshi și Yagi au relatat că jumătate din pacienții cu epilepsie survenită după vârsta de 50 de ani remarcă drept factor etiologic presupus un ictus sau traumatism cerebral suportat.

La toți pacienții din studiu au fost efectuate studiile genetice, ce au inclus examinarea haplotipurilor sistemului leucocitar de histiocompatibilitate HLA. Aprecierea haplotipurilor HLA DQ A1 și HLA DQ B1 conform tabelelor speciale a fost efectuată în lotul de bază (în ambele grupuri) și, suplimentar, în lotul de control. Prezența unor haplotipuri și lipsa altora în cele 2 loturi a permis de a extinde cunoștințele despre predispoziția față de apariția NCC, riscurile și factorii favorizanți pentru inducerea fenomenelor epileptice în cadrul NCC. Fiecare persoană conține 2 alele obligatorii ale fiecărui haplotip studiat, care pot fi în stare homozigotă sau heterozigotă. Au fost apreciate cât alelele separate, atât și combinațiile lor.

Cele mai frecvente alele separate HLA DQ A1 întâlnite la pacienții cu NCC cu sau fără epilepsie au fost: HLA DQ A1 0101/0102 - la 29 de pacienți (48,33%); HLA DQ A1 0501 - la 21 de pacienți (35%) (Fig. 3.37); HLA DQ A1 0301 - la 17 pacienți (28,33%) și HLA DQ A1 0201 - la 15 pacienți (25%). Compararea haplotipurilor HLA DQ A1 în grupul pacienților cu NCC și epilepsie (grupul I) cu pacienții din lotul control (lotul 2) a evidențiat prezența a 2 haplotipuri, care mai frecvent s-au întâlnit în I grup: HLA DQA1 0201 și 0601. Prin urmare, haplotipurile HLA DQA1 0201 și 0601 se întâlnesc mai frecvent printre pacienții cu NCC și epilepsie, decât în populația generală. Acest fapt sugerează ideea, că aceste haplotipuri la pacienții cu NCC, pot servi drept markeri genetici pentru depistarea persoanelor susceptibile de a dezvolta crize epileptice în contextul NCC.

Compararea haplotipurilor pacienților cu NCC fără epilepsie (grupul II) și lotul de control (lotul 2) a evidențiat haplotipurile întâlnite mai frecvent - HLA DQ A1 0101/0102, 0103 și 0201, care nu prezintă informativitate. În rezultat, printre alelele haplotipurilor HLA DQA1 la pacienții cu NCC fără crize, comparate cu populația sănătoasă, n-au fost identificate particularități specifice molecular-genetice.

La analiza comparativă în cadrul studiului a lotului de cercetare versus lotul de control s-au obținut diferențe semnificativ statistice pentru următoarele haplotipuri: HLA DQ A1 0201; 0501 și 0601. Aceste date ne sugerează faptul, că haplotipurile HLA DQ A1 0201 și 0601 se întâlnesc mai frecvent la pacienții cu NCC, iar reieșind din datele obținute mai sus, ele se întâlnesc cu o frecvență sporită la pacienții cu NCC și epilepsie. Haplotipul HLA DQ A1 0501 este, de obicei, întâlnit în populația generală. Prin urmare, dintre haplotipurile HLA DQA1 drept markeri genetici pentru pacienții cu NCC cu sau fără epilepsie pot fi considerați: HLA DQ A1 0201 și 0601.

Cele mai frecvent întâlnite haplotipuri ale sistemului HLA DQB1 la pacienții cu sau fără epilepsie au fost: HLA DQ B1 0201 – la 32 de pacienți (53,33%) (Fig. 3.38), HLA DQB1 0301 – la 15 pacienți (25,0%), HLA DQB1 0602/0603 – la 14 pacienți (23,33%) și HLA DQB1 0302 – la 10 pacienți (13,33%). Analiza comparativă între ambele grupuri (grup I și II) a evidențiat câteva haplotipuri HLA DQB1, ce s-au adeverit semnificativ statistice, în special HLA DQB1 0501, HLA DQB1 0302 și HLA DQB1 0303. Haplotipurile HLA DQB1 0501 și 0303 s-au întâlnit mai frecvent printre pacienții cu NCC fără epilepsie, iar haplotipul HLA DQB1 0302 s-a depistat doar la pacienții cu NCC și epilepsie. Prin urmare, haplotipul HLA DQB1 0302 ar putea fi considerat un marker genetic, identificat la persoanele cu probabilitatea sporită de dezvoltare a epilepsiei.

Analizând haplotipurile HLA DQB1 printre pacienții cu NCC și epilepsie (grupul I) și pacienții din lotul 2, s-a observat că 3 haplotipuri au fost mai frecvent întâlnite – HLA DQB1 0201, HLA DQB1 0301 și HLA DQB1 0302. Doar pentru alelele HLA DQB1 0201 au fost calculate diferențe statistic semnificative ($\chi^2=6,30$; $p= .012$; OR - 2,91 (1,15<OR<7,43); RR - 1,73 (1,15<RR<2,61)). Prin urmare, haplotipul HLA DQB1 0201 la pacienții din lotul 1 (grupul I) poate fi considerat marker genetic pentru dezvoltarea ulterioară la acești pacienți a crizelor epileptice.

2) Studiarea imageriei a pacienților cu neurocisticercoză

Principalele particularități apreciate la investigațiile imagistice sunt prezența modificărilor specifice pentru NCC. Toți pacienții din lotul de cercetare au prezentat modificări patologice specifice, vizualizate prin CT sau IRM cerebral. La CT cerebral au fost apreciate schimbările imagistice specifice fiecărei faze de viabilitate a parazitului.

Cel mai consistent număr au alcătuit pacienții cu calcificate - 55 de pacienți (91,7±3,6%), ce au prezentat modificări specifice pentru ultima fază de dezvoltare a parazitului, dintre care 30 de pacienți (88,2%) din I grup și 25 (96,2%) - din grupul II. La 5 pacienți (8,3±3,6%) au fost prezente modificări neuroimagistice combinate. În faza veziculară a parazitului, combinată cu faza de calcificare s-a prezentat un pacient (2,9%) din I grup. La fel din I grup a fost cercetat un pacient (2,9%) cu NCC în faza coloidală, asociată cu calcificate diseminate. Combinarea fazelor 3 (faza granulară) și 4 (faza de calcificare) a fost atestată la 3 pacienți, dintre care 2 (5,9%) - din I grup și 1 (3,8%) - din grupul II. Din 5 pacienți cu diverse faze de viabilitate a paraziților - 4 au fost pacienți cu crize epileptice și doar un pacient n-a prezentat crize epileptice ($\chi^2=1,21$; $p>0,05$).

În rezultat, legătură între procesul de viabilitate a parazitului și prezența sau absența crizelor epileptice nu s-a dovedit. Cantitativ numărul calcificatelor depistate la pacienții incluși în studiu a variat în intervalul între 1 și 30 de calcificate. Calcificate singulare s-au depistat la 15 pacienți (25%), dintre care la 10 pacienți (29,4%) din I grup și 5 (19,2%) - din grupul II. De la 2 la 5 calcificate au fost înregistrate la 33 pacienți (55%) - 14 (41,2%) din I grup și 19 (73,1%) - din al II grup. De la 5 la 10 calcificate au fost semnalate la 7 pacienți (11,7%) - 6 (17,6%) - din I grup și 1 (3,9%) - din grupul II, iar mai mult de 10 calcificate au fost depistate la 5 pacienți (8,3%) - la 4 (11,8%) - din I grup, la 1 (3,9%) - din al II grup.

S-a atestat o diferență statistic semnificativă în lotul de cercetare (grupurile I și II) referitor la numărul de leziuni la CT și prezența crizelor epileptice. Din 34 de pacienții cu NCC și epilepsie - 24 (70,6%) prezentau până la 5 leziuni la CT, iar 10 pacienți (29,4%) - mai mult de 5. Dintre pacienții cu NCC fără crize - 24 (92,3%) aveau până la 5 formațiuni și doar 2 (7,7%) - mai mult de 5 ($\chi^2=4,34$; $p<0,05$). Prin urmare, există o diferență statistic semnificativă între

numărul de leziuni la CT și prezența sau absența crizelor epileptice: la $29,4 \pm 7,8\%$ dintre pacienți cu mai mult de 5 leziuni intracerebrale, a crescut riscul dezvoltării crizelor epileptice.

La subiecții din grupul I au fost analizate datele clinice, neurofiziologice și cele imagistice pentru evaluarea integrală a pacienților. Congruența datelor clinice, EEG și CT s-au dovedit a fi la 22 pacienți din 34 cu crize epileptice ($64,7 \pm 8,2\%$). Discordanță totală s-a constatat la 5 pacienți ($14,7 \pm 6,1\%$). Discordanță parțială între datele clinice, neurofiziologice și imagistice a fost determinată la 7 pacienți ($20,6 \pm 6,9\%$), dintre care la 3 pacienți ($8,8\%$) semiologia crizei n-a corespuns cu datele CT și EEG; la 2 pacienți ($5,9\%$) EEG n-a corespuns nici cu CT, nici cu particularitățile crizei, iar dintre cei 2 pacienți - la un pacient ($2,9\%$) n-au congruat datele neurofiziologice și a semiologiei ictale și la al doilea - datele CT cu cele clinice (Fig. 3.31). Această discordanță se poate lămuri prin răspândirea crizei spre cortex prin așa-numitele "zone mute" funcționale.

3) Elucidarea tipurilor prevalente de crize epileptice

După Clasificarea Internațională revizuită a Crizelor Epileptice din 2010 [1] cele mai frecvente tipuri de crize epileptice în cadrul NCC au fost crizele generalizate tonico-clonice (CGTC) – la 7 pacienți ($20,6\%$); crizele epileptice focale simple la 7 pacienți ($20,6\%$), dintre care focale motorii – la 3 pacienți ($8,8\%$), focale senzorii – la 3 pacienți ($8,8\%$), focale autonome - la 1 pacient ($2,9\%$); crize epileptice focale simple motorii cu trecere în crize focale complexe – la 1 pacient ($2,9\%$), crize epileptice focale simple autonome cu trecere în crize epileptice complexe – la 1 pacient ($2,9\%$), crize epileptice focale simple motorii cu GS tonico-clonică – la 7 pacienți ($20,6\%$), crize epileptice focale simple senzorii cu GS tonico-clonică – la 5 pacienți ($14,7\%$), crize epileptice focale simple autonome cu GS tonico-clonică – la 1 pacient ($2,9\%$), crize epileptice focale complexe cu GS tonico-clonică – la 1 pacient ($2,9\%$).

Patru pacienți ($11,8\%$) au prezentat crize epileptice polimorfe: 1 pacient ($2,9\%$) - crize focale simple psihice cu trecere în crize parțiale complexe și CGTC, 1 pacient ($2,9\%$) - crize epileptice focale simple autonome cu GS tonico-clonică și CGTC, 1 pacient ($2,9\%$) - crize epileptice focale simple senzorii cu GS tonico-clonică și CGTC, 1 pacient ($2,9\%$) - crize epileptice focale simple psihice cu GS tonico-clonică, crize epileptice focale complexe și CGTC.

Din 34 de pacienți incluși în I grup, 7 ($20,6\%$) – au avut doar crize epileptice focale, fără generalizare secundară, iar pierderea conștienței de la debut sau secundară unei crize focale au suportat 27 de pacienți ($79,4\%$).

4) Studiarea expresiilor clinice a crizelor epileptice la pacienții cu epilepsie vasculară

Clasificarea crizelor vasculare și epilepsiei vasculare a fost efectuată conform criteriilor din ghidul diagnostic standardizat al crizelor stabilit de Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei, iar clasificarea nosologică a crizelor în raport cu accidentul cerebral avea termenul delimitant de două săptămâni de la debutul ictusului cerebral. Crizele precoce aveau incidența maximă în primele 24 ore de la debutul accidentului cerebral vascular (circa 45%). Crizele tardive au fost determinate cele cu debut peste două săptămâni de la debutul accidentului vascular cerebral. Incidența maximă a crizelor tardive se înregistrează între 6 și 12 luni de la debutul accidentului vascular cerebral și au o rată de recurență maximă până la 90% atât în cazul ischemiilor cerebrale cât și a infarctului cerebral. Epilepsia vasculară se instalează în circa o treime din cazurile cu crize epileptice precoce și în jumătate din cazurile cu crize tardive.

Tipul crizelor survenite la pacienții vârstnici diferă de cele înregistrate la populația mai tânără. Contrar crizelor întâlnite la copii, majoritatea pacienților vârstnici dezvoltă crize parțiale cu sau fără generalizare secundară.

Crizele parțiale complexe sunt cel mai frecvent întâlnite (48%). Crizele parțiale simple, frecvent asociate cu manifestări motorii, sunt mai rar întâlnite (13%).

Factorii de risc pentru dezvoltarea crizelor epileptice vasculare sunt actualmente cunoscuți mai bine. La pacienții cu ictus ischemic, crizele sunt asociate în special cu infarcte mari neregulate corticale localizate predominant în regiunile temporal-parietale ale arterei cerebrale medii. Accesele epileptice survin predominant la pacienții cu sindrom de afectare parțială a circulației anterioare. Infarctele lacunare sunt puțin probabil cauze directe ale crizelor.

La electroencefalograma (EEG) înregistrată după stroke se determină activitate încetinită difuză, activitate intermitentă ritmică delta (IRDA – Engl. intermitent rhythmic delta activity) și descărcări epileptice periodice lateralizate (PLED – engl. Periodic lateralized epileptic discharges) mai frecvent la pacienții care mai târziu dezvoltă crize.

Prezența descărcărilor epileptiforme interictale EEG susțin diagnosticul de epilepsie deoarece prezența lor la persoanele care nu dezvoltă epilepsie este rară. Se depistează frecvent activitate lentă generalizată și focală. Într-un studiu cooperativ VA în desfășurare, care include pacienții cu vârsta peste 60 de ani cu epilepsie primară depistată și exclude pacienții cu condiții neurologice progresive (inclusiv demența și tumorile cerebrale primare), activitatea epileptiformă a fost depistată în 37% din înregistrările EEG de rutină. Înregistrările EEG digitale ambulatorii au contribuit considerabil la stabilirea diagnosticului în acest grup de pacienți, probabil datorită duratei îndelungate de înregistrare EEG. Diagnosticul de epilepsie trebuie luat în considerare chiar și în cazurile când EEG de rutină nu depistează activitate epileptică.

Factorii de risc vasculari, cum ar fi hipertensiunea arterială, boala coronariană sau valvulopatiile cardiace, fibrilația atrială izolată, diabetul zaharat, hipercholesterolemia și fumatul nu favorizează apariția crizelor. Pe de altă parte, pacienții cu patologie pulmonară cronică obstructivă prezintă risc sporit pentru crizele vasculare.

Rezultatele studiului au arătat ca 76 de pacienți (6,37%) au dezvoltat două sau mai multe crize epileptice neprovocate, ceea ce, conform Clasificării Internaționale, permite a stabili diagnosticul de epilepsie simptomatică focală. Pacienții au fost divizați în grupuri conform tipului crizelor epileptice, localizării focarului și gravității infarctului cerebral suportat, vechimea lui fiind diferită. Investigațiile paraclinice au fost efectuate în perioada de 1-3 săptămâni de la momentul dezvoltării ultimului acces epileptic. Toți pacienții au fost evaluați clinic, prin examen neurologic, EEG, examinați neuroimagic prin TC sau RMN cerebrală.

Accesele precoce se dezvoltă concomitent cu debutul sau pe parcursul primelor 14 zile după debutul accidentului vascular cerebral. Accesele tardive apar după 14 zile de la debutul BCV.

Debutul crizelor convulsive prevala la pacienții cu vârsta de 50-69 de ani. Incidența sporită a dezvoltării crizelor convulsive în grupurile date de vârstă, probabil, este condiționată atât de particularitățile de vârstă și gen, dezvoltare și decurgere a infarctului cerebral, cât și de amplificarea acțiunii factorilor de risc și a celor predispozanți: patologia cardiovasculară, ateroscleroza vaselor cerebrale și cardiace, dereglări dismetabolice, hiperlipidemia etc. 24 de pacienți (37,6%) au dezvoltat crize precoce, iar 52 (68,4%) crize tardive. În grupul de pacienți cu crize survenite în perioada de recuperare după BCV, prevalau considerabil accesele parțiale cu generalizare secundară.

În studiul nostru morfologia crizelor convulsive a constituit: în 4 cazuri – crize generalizate de tip absență, 5 cazuri – status epilepticus, majoritatea 57 (75%) fiind crize convulsive parțiale cu sau fără generalizare secundară, localizarea componentului focal în majoritatea cazurilor a coincis cu localizarea infarctului cerebral suportat. 48 de pacienți (63,2%) au demonstrat diverse modificări epileptice pe traseul EEG înregistrat interictal, precum și modificări ale ritmului de bază.

EEG poate fi normală în 5% din cazuri, deci traseul EEG normal nu exclude epileptogenicitatea. Lentoarea focală sau activitatea lentă difuză sunt asociate cu un risc redus de survenire a crizelor, pe când undele ascuțite focale sau PLED-urile sunt asociate cu un risc sporit. Nu există un patern specific pentru prezicerea dezvoltării ulterioare a epilepsiei.

Specificul pacienților cu epilepsie vasculară este reprezentat prin sporirea frecvență a puterii activității β , uneori cu formarea "focarului" în emisfera afectată, observându-se la unii bolnavi accelerarea până la 20-23 Hz. Aceste schimbări sunt, posibil, substratul electrofiziologic al manifestării focarelor de activitate epileptică patologică la pacienții cu infarct cerebral. La unii pacienți cu dereglări de cunoștință au fost înregistrate așa-numitele PLED-uri (periodic lateralized epileptiform discharges) – descărcări periodice lateralizate epileptiforme care persistau și după revenirea cunoștinței - în literatura de specialitate fiind descrise la pacienții cu status epileptic non-convulsiv.

Tratamentul anticonvulsivant a fost administrat la toți pacienții cu epilepsie vasculară, remediul de elecție fiind carbamazepina (Timonil) în doze medii de 10-15 mg/kg corp, care a fost efectiv la aproape 90% din pacienți (cea ce corespunde cu datele prezentate în literatură). Remedii alternative recomandate în caz de ineficiență, non-complianță sau efecte adverse au fost lamotrigina, valproatul de sodiu, gabapentina sau topiramatul.

5) Evidențierea factorilor de risc responsabili de epileptogeneză în urma AVC

Proiectul comunitar de stroke din Oxfordshire (Oxfordshire Community Stroke Project = OCSP) care a examinat riscul imediat și de durată pentru dezvoltarea crizelor epileptice după primul accident vascular cerebral cu durata minimă de observație de 2 ani a supraviețuitorilor după stroke a raportat că 11,5% de pacienți prezentau risc de dezvoltare a crizelor epileptice tardive pe parcursul a 5 ani după accidentul vascular cerebral. În 1993 Hauser și colegii au prezentat experiența din Rochester privind crizele epileptice și epilepsia. Ei au studiat incidența epilepsiei și tuturor crizelor neprovocate între anii 1935 și 1984. Ei au descris patologia cerebro-vasculară drept cauză a epilepsiei în 11% cazuri.

Curba incidenței cumulative crește brusc cu vârsta și riscul crizelor epileptice la bărbați este mai mare ca la femei. Aceste date sunt corecte în special pentru crizele focale. La vârsta de 75 ani incidența acumulativă a crizelor primare neprovocate era de 4,7% pentru bărbați și 3,7% pentru femei. Într-un studiu recent populațional bazat privind consecințele de durată a accidentelor vasculare cerebrale ischemice la 232 pacienți, Naess și colegii au raportat că 10,5% au dezvoltat crize epileptice în perioada medie de supraveghere de 5,7 ani. Hart și colegii în studiul lor național au menționat recurența de 40% a crizelor primare după accidentul vascular cerebral în perioada de 12 luni. Silverman și colegii într-un reviu recent au menționat că deși datele registrelor de stroke demonstrează că 5%-20% din pacienții cu stroke dezvoltă la un moment crize epileptice, doar o parte din acest grup vor dezvolta epilepsie vasculară, caracterizată prin crize recurente. Într-un studiu internațional multicentric prospectiv cu includerea a 2021 pacienți internați consecutiv cu accidente vasculare cerebrale, Bladin și colegii au raportat o incidență totală de 9% a crizelor pe parcursul a nouă luni de supraveghere.

Incidența varia în dependență de fiziopatologie. Hemoragiile intracerebrale sunt asociate cu incidența majoră de crize vasculare (10.6%–15.4%), iar atacurile ischemice tranzitorii sunt asociate cu riscul minor de 3,7%. 8.5% din cazurile de hemoragii subarahnoidale și 6.5% - 8.5% din ischemiile cerebrale au fost urmate de crize epileptice. Bladin and colegii de asemenea au raportat că circa o treime (3%) din pacienții cu crize vasculare dezvoltă crize recurente; epilepsie.

Într-un studiu populațional atât crizele precoce, cât și ictusul recurent au fost determinați ca factori predispozanți independenți pentru dezvoltarea epilepsiei.

6) Conceptul de farmacorezistență

În ciuda dezvoltării continue a mai multor medicamente antiepileptice noi (AED) în ultimele două decenii, aproximativ 40% dintre pacienții cu epilepsie prezintă farmacorezistență [34].

Persoanele care nu răspund sau răspund numai parțial la AED continuă să se confrunte cu crize care duc la tulburări neuropsihologice, psihiatrice și sociale, reducând astfel calitatea vieții și sporind morbiditatea și mortalitatea. EFR este, de obicei, o afecțiune pe toată durata vieții, care este puternic asociată cu depresia și/sau anxietate, sentimente de lipsă de control și de independență și o serie de efecte adverse legate de AED (cum ar fi insuficiența cognitivă, disfuncția sexuală). Aproximativ 20-40% dintre pacienții cu epilepsie generalizată primară și până la 60% dintre pacienții cu epilepsie focală pot manifesta farmacorezistență [29]. Gestionarea acestor pacienți este o provocare și necesită trimiterea la centre specializate care utilizează o abordare structurată multidisciplinară.

Până în prezent nu a existat o definiție uniform acceptată a EFR. În mod concret, definiția sa contextuală în studiile publicate variază în funcție de sindromul epilepsiei și de numărul și durata AED utilizate. Un task force al Ligii Internaționale împotriva Epilepsiei (ILAE) a făcut un pas semnificativ înainte prin dezvoltarea unei definiții globale a consensului de epilepsie rezistentă la medicamente [2]. Conform acestei propuneri, EFR poate fi definită ca *eșecul utilizării a două regimuri de droguri AED adecvat tolerate și adecvat selectate și utilizate (fie în monoterapie sau în combinație) pentru a obține libertatea de crize*.

Definiția este consistentă cu observația clinică conform căreia dacă libertatea de convulsii nu este realizată cu doar două regimuri AED adecvate, probabilitatea succesului terapeutic cu schemele ulterioare scade brusc. De fapt, mulți clinicieni s-ar opune utilizării unui alt AED după eșecul a două AED raționale la un pacient, altfel eligibil pentru chirurgia epilepsiei care are o rată ridicată de succes [29]. Din punct de vedere pragmatic, numărul AED depinde de șansele de a beneficia de terapiile alternative, cum ar fi intervenția chirurgicală în epilepsie [sau la pacienții selectați, stimularea nervului vagus (VNS), dieta ketogenică și medicamente experimentale sau terapii de dispozitiv] și interesul pacientului pentru procedurile disponibile și / sau experimentale. Având în vedere caracterul episodic și fluctuant al EFR, grupul operativ a definit intervalul minim de libertate de crize susținute ca perioada de cel puțin 12 luni, fie o perioadă care este de cel puțin 3 ori mai lungă decât cea mai lungă perioadă interictală preintervenție (determinată pe baza frecvenței crizelor care apar în ultimele 12 luni) - oricare dintre aceste două perioade este mai lungă [2].

Grupul de lucru a subliniat că orice definiție ar trebui considerată o activitate în curs de desfășurare și, prin urmare, clinicienilor li se încurajează să testeze, să aplice și să evalueze critic definiția propusă. Identificarea factorilor care contribuie la eșecul terapeutic este crucială pentru

dezvoltarea de abordări noi terapeutice, orientate. În plus, definiția EFR va rămâne incompletă fără o mai bună înțelegere a mecanismelor sale celulare și moleculare.

7) Predictori ai epilepsiei farmacorezistente

Unul dintre cei mai puternici predictori ai cursului este istoricul / modelul crizelor în timp. Variația în timp poate fi atribuită, cel puțin parțial, modificărilor inerente maturaționale, maladaptive și/sau legate de vârstă și, poate, epileptogenezei secundare. Foarte important, prognoza pentru majoritatea pacienților cu epilepsie nou diagnosticată, fie bună sau rea, devine aparentă în câțiva ani de la începerea tratamentului [75]. Factorii valabili, fiabili ca biomarkeri sunt: Necesare pentru identificarea și monitorizarea timpurie a "pacienților cu risc ridicat". Astfel de markeri biologici nu sunt disponibili în prezent. Prevențiile clinice care au fost asociate cu EFR în studiile selectate sunt prezentate în Tabelul 1. Unele dintre aceste asocieri sunt incomplet înțelese și pot fi constatate diferențele metodologice inerente și limitările studiilor disponibile.

Tabelul 1

Predictorii clinici care au fost asociați cu EFR [5, 33, 34, 75].
(1) Frecvența înaltă a crizelor (numărul de crize per timp) înainte de inițierea tratamentului.
(2) Istoricul lungă de controlul scăzut al crizelor.
(3) Debutul precoce al crizelor.
(4) Mai mult de un tip de crize.
(5) Crize multiple după inițierea tratamentului.
(6) Etiologia simptomatică la distanță (de exemplu, istoric de TCC, infecție etc.).
(7) Anumite anomalii structurale (de exemplu, displazia corticală, scleroza hipocampală etc.).
(8) Anumite anomalii EEG, cum ar fi lentoare focală persistentă sau frecvența înaltă a descărcărilor epileptiforme focale.
(9) Retardarea mentală.
(10) Comorbiditatea psihiatrică.
(11) Examenul neurologic anormal.
(12) Istoric de statusul epileptic.

Paterne de farmacorezistență din studiile epidemiologice au sugerat trei modele diferite de farmacorezistență în epilepsie:

(1) *Farmacorezistența de novo*: Unii pacienți prezintă farmacorezistență de la momentul debutării primei lor crize sau cel puțin înainte de inițierea tratamentului cu AED. Într-un studiu de reper, pacienții cu epilepsie nou diagnosticată, pentru care primul AED a fost inefficient, având doar o probabilitate de 11% de succes în viitor, comparativ cu o rată de succes de 41-55% la pacienții care au stopat administrarea medicamentului din cauza reacțiilor adverse intolerabile sau a reacțiilor idiosincratice [34]. În practica clinică zilnică majoritatea pacienților la care primul medicament AED eșuează vor manifesta rezistență la cele mai multe și adesea toate AED [61]. Aceste observații sugerează că convulsiile la mulți dintre pacienții primar diagnosticați sunt fie ușor, fie dificil de controlat chiar de la început.

(2) *Rezistență progresivă la medicamente*: La unii pacienți crizele sunt inițial controlate, dar apoi devin refractare în timp. Acest tipar poate fi observat, de exemplu, la pacienți în unele epilepsii din copilărie sau cu epilepsie de lob mezial temporal.

(3) *Rezistența de tip crestere- descrestere* : în acest caz, convulsiile urmează un model de crestere și de scădere alternând între un curs remisiv (farmacoresponsivitate) și recurent (farmacorezistentă). O mică minoritate de pacienți, a căror epilepsie se comportă într-o manieră

farmacorezistența, pot deveni ulterior liberi de crize cu regimuri suplimentare AED, adică nu este susținută intractabilitatea. Deși mecanismele exacte sunt puțin înțelese, pot apărea și probleme legate de complianța, interacțiuni cu medicamentele administrate concomitent, modificări ale biodisponibilității și toleranței AED [133]. Un studiu prospectiv publicat recent cu pacienți care au prezentat dovezi clare de farmacorezistență la momentul înscrierii, a sugerat ca până la 5% dintre pacienții EFR poate intra în remisie în fiecare an ulterior. Este important faptul că majoritatea celor care vor reveni după primul an de remisiune și, prin urmare, libertatea permanentă de convulsii este puțin probabilă [134].

8) Farmacorezistența “falsa”

Foarte important, prezența "farmacorezistență false" (Tabelul 2) poate să nu fie ușor de recunoscut și această posibilitate trebuie investigată la orice pacient care prezintă crize dificil de control. De fapt, până la 30% dintre pacienții care sunt diagnosticați cu EFR pot fi diagnosticați greșit și mulți pot fi ajutați prin optimizarea tratamentului lor.

Tabelul 2

Cauze aparente sau EFR "falsa"
<p>(1) <i>Erori de diagnosticare</i></p> <p>a. Pacienții cu evenimente nonepileptice (de exemplu, sincopă sau evenimente nonepileptice psihogene greșit diagnosticate și tratate inadecvat cu AED multiple)</p> <p>b. Clasificarea incorectă a tipului de epilepsie, care duce la selectarea inadecvată a medicamentului (de exemplu, diagnosticul greșit al unui sindrom de epilepsie generalizată în loc de focalizată)</p> <p>c. Eșecul identificării unui factor cauzal ce stă la baza (de exemplu, boli metabolice sau sistemice)</p> <p>(2) <i>Erori de tratament</i></p> <p>a. Selecția incorectă de AED (de exemplu, un medicament greșit pentru tipul de epilepsie sau interacțiuni medicamentoase care conduc la scăderea eficacității)</p> <p>b. Evaluarea necorespunzătoare a răspunsului sau a lipsei de răspuns (de exemplu, interacțiunile medicamentoase care conduc la creșterea reacțiilor adverse și la scăderea tolerabilității)</p> <p>c. Dozajul necorespunzător (de exemplu, dependența inadecvată de "nivelul seric terapeutic", ajustările de dozaj orb fără corelație clinică sau ambele)</p> <p>(3) <i>Neaderența la terapie</i></p> <p>a. Complianța slabă, stilul de viață dăunător, abuzul de alcool etc.</p> <p>b. Educația neadecvată a pacienților</p> <p>c. Reacții adverse intolerabile</p> <p>d. Costul prohibitiv al medicamentelor</p>

9) Baza biologică a epilepsiei farmacorezistente

Farmacorezistența nu este unică pentru epilepsie: acum este recunoscută în diverse tulburări cerebrale, inclusiv în depresie și schizofrenie [135] și în alte boli care afectează creierul, cum ar fi infecția cu virusul imunodeficienței umane și multe forme de neoplazii maligne. Mecanismele EFR nu sunt neapărat aceleași ca cele care stau la baza procesului epileptogen per se [136]. Rezistența la mai multe medicamente se manifestă cu insensibilitate la un spectru larg de medicamente care se presupune că acționează asupra unor receptori diferiți și prin mecanisme diferite. Conceptual, răspunsul variabil la AED poate fi atribuit factorilor legați

de biologia bolii, caracteristicile pacientului, proprietățile medicamentului și alți factori necunoscuți (Tabelul 3). Desigur, acești factori nu se exclud reciproc și pot fi constitutive sau dobândite pe parcursul bolii [29].

Tabelul 3

Factorii care contribuie la baza biologică a EFR cu exemple ilustrative.
<p>(A) Biologia bolii (independentă de gazdă)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Etiologia convulsiilor</i> (de exemplu, sindroame progresive de epilepsie cum ar fi sindromul Lennox-Gastaut, encefalopatiile mioclonice etc.) • <i>Severitatea bolii</i> (de exemplu, convulsii frecvente la începutul schimbărilor de declanșare a proprietăților celulare / moleculare, rezultând într-o rețea instabilă care nu mai poate stopa crizele); "Ipoteza severității intrinseci". • <i>Plasticitate anormală a network/rețelei și / sau modificări în substratul / rețeaua epileptogenică</i> (de exemplu, scleroza hipocampală, displazia corticală). • <i>Reorganizarea sinaptică indusă de crize</i>: dezvoltarea circuitelor epileptice în interiorul și între regiunile creierului (de exemplu, germinarea fibrelor în hippocampus conducând la sincronizarea neuronală aberantă). • <i>Canelopatii ionice</i>: mutații în canale de sodiu, calciu, potasiu și canalelor ligand • <i>Autoimunitatea reactivă</i> (de exemplu, anticorpi anti-GAD, anticorpi anti-GM1, anticorpi împotriva subunității GluR3 a receptorului glutamat în Encefalita Rasmussen - relația cauză-efect nu este clar stabilită). • <i>Afectarea penetrării medicamentului antiepileptic</i>: supra-expresiei glicoproteinei P și a MRP în țesutul epileptogen (celule endoteliale capilare, astrocite din bariera hematoencefalica și neuroni); Ipoteza "transportatorilor de droguri". • <i>Modificarea țintei / receptorilor de medicament</i>: pierderea canalelor de sodiu voltaj-dependente din celulele granulate dentate la pacienții rezistenți la carbamazepină; Ipoteza "medicament țintă". • <i>Integritate perturbată a barierei hemato-encefalice</i>; Ipoteza "barieră hemato-encefalica". <p>(B) Biologia medicamentelor</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pierderea eficacității anticonvulsivante datorată dezvoltării toleranței</i> la administrarea cronică: toleranța farmacocinetică "metabolică" datorată inducției enzimelor metabolismului AED sau alte interacțiuni medicament-medicament. "Toleranța funcțională" farmacodinamică poate fi determinată de pierderea sensibilității receptorilor. • <i>Limita terapeutică / siguranță restrânsă</i>, care împiedică penetrarea în creier suficient de mare a medicamentului activ. • <i>Lipsa proprietăților "modificatoare ale bolii"</i> antiepileptogenice, adică incapacitatea de a opri sau de a inversa progresia bolii cu medicamente ce suprima crizele disponibile (cu excepția câtorva medicamente antiepileptice, cum ar fi valproatul, levetiracetamul și altele, în cazul în care s-a observat o potențială activitate antiepileptogenă la modele animale; De exemplu modelele de excitare ale epilepsiei lobului temporal. Relevanța clinică a acestor constatări rămâne neclară. <p>(C) Caracteristicile pacientului</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Prezența absenței genelor care codifică transportatorii de medicamente</i>, pentru care AED sunt substraturi cunoscute: de exemplu, polimorfisme genetice ale codificării glicoproteinei P la

pacienții cu EFR.

- Polimorfism în *genele care codifică țintele de medicament* care pot avea ca rezultat modificarea farmacodinamicii anumitor AED: de exemplu, canale de sodiu neuronale modificate care exprimă subunitatea auxiliară b1 mutantă codificată de gena SCN1B (care este responsabilă pentru sindromul epilepsiei monogene GEFS+) prezintă sensibilitate redusă la Fenitoin.
- *Influențe de mediu* (de exemplu, expunerea perinatală la agenți patogeni care predispun creierul imatur la malformațiile dobândite ale dezvoltării corticale).

10) Alterările morfologiei corticale la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă

Analiza grosimii corticale demonstrează o subțiere semnificativă a cortexului cerebral la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă ($p < 0,05$, corectat conform ratei de descoperire falsă [RDF], > 50 voxel) în următoarele arii: girusul supramarginal, șanțul superior temporal, temporal mediu și superior, polul temporal, insula, cuneus, frontal superior, precentral, cingulat posterior, pars opercularis, orbito-frontal lateral, lingual, parietal superior, postcentral, pars orbitalis, parietal inferior, occipital lateral, paracentral și istmus cingulat, comparativ a emisferei drepte. În emisfera stângă subțierea corticalei a fost identificată în regiunile - supramarginal, precentral și frontal mediu. Vizualizarea grafica este prezentată în **Figura 1**. Clusterelor anatomice de subțiere corticala statistic semnificativa sunt prezentate în **Tabelul 1**.

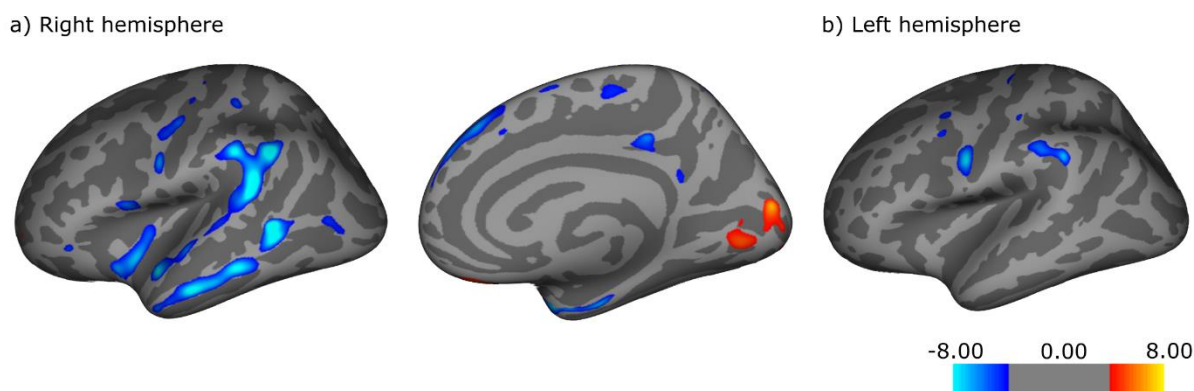


Figura 1. Hărți statistice care prezintă cluster ($p < 0,05$, corectat RDF) a subțierii (culoare albastră) și îngroșării (culoare roșie) corticale la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă, comparativ cu subiecții sănătoși; **a)** emisfera dreapta și **b)** emisfera stângă.

Tabelul 1. Cluster semnificative derivate din comparația între pacienții cu epilepsie focală și subiecții sănătoși, acompaniate de valorile p corespunzătoare, aria suprafeței (mm^2) and coordonatele Talairach (Tal).

Emisfera dreapta						
Cluster No	Max	Aria (mm^2)	Tal X	Tal Y	Tal Z	Adnotație
1	-6.7544	1475.37	60.7	-41.4	17.4	supramarginal
2	-6.4630	412.76	58.1	-49.1	3.3	sulcusul temporal
3	-5.0150	820.58	62.1	-11.2	-22.2	temporal mediu
4	-4.6995	307.02	52.7	6.6	-13.5	temporal superior
5	-4.3071	272.79	29.7	6.1	-33.2	polul temporal
6	-4.2364	439.18	36.8	-0.9	-7.0	insula
7	3.9993	317.45	5.0	-84.6	9.5	cuneus
8	-3.9980	372.07	7.0	36.2	46.9	frontal superior

9	-3.8235	103.50	58.2	0.6	28.8	precentral
10	-3.6384	108.07	5.9	-36.0	2.0	cingulat posterior
11	-3.4420	182.46	2.6	12.3	4.6	pars opercularis
12	3.2205	167.34	13.5	37.0	-19.5	orbitofrontal lateral
13	3.2088	319.11	6.5	-76.7	-0.8	lingual
14	-3.1768	49.43	11.2	-63.7	61.2	parietal superior
15	-3.1348	63.97	38.3	-33.4	53.9	postcentral
16	-2.9896	25.80	47.5	33.5	-12.	pars orbitalis
17	-2.8765	100.05	44.4	-69.0	6.1	parietal inferior
18	2.8507	60.53	19.1	-97.1	-13.3	occipital lateral
19	-2.7798	88.59	6.9	-23.0	55.4	paracentral
Emisfera stângă						
1	-5.4614	192.61	-57.3	-0.5	28.8	precentral
2	-6.7544	273.72	-57.0	44.1	32.6	supramarginal
3	-3.7923	18.66	-52.5	-19.3	52.6	postcentral
4	-3.7650	50.19	-39.4	4.2	51.6	frontal mediocaudal
5	-3.5873	20.10	-6.4	42.7	45.4	frontal superior

11) Alterările volumetrice subcorticale (talamice) la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă de lob temporal cu și fără scleroză hipocampală.

Introducere. Epilepsia de lob temporal este cea mai frecventă formă de epilepsie focală. Crizele generate nu sunt limitate doar la lobul temporal, dar se pot extinde spre alte regiuni cerebrale. În acest context, talamusul joacă un rol important în propagarea crizelor în epilepsia de lob temporal. Există dovezi tot mai multe de modificări volumetrice a structurilor extratemporale asociate cu epilepsia farmacorezistentă de lob temporal.

Obiectivul. Scopul acestui studiu a fost caracterizarea modificărilor volumetrice ale talamusului la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă de lob temporal în comparație cu subiecții sănătoși și analiza ulterioară a interdependențelor între volumul talamusului, focarul epileptogen și durata epilepsiei.

Metode. Imagini T1-ponderate (timp de repetiție [TR] = 2000 msec, timpul de ecou [TE] = 9 msec, grosimea secțiunilor = 4 mm, unghiul de inclinare = 150 °) au fost achiziționate prin intermediul Imagisticii prin Rezonanță Magnetică 3T la 15 pacienți (media de vârstă ± deviația standard [DS] 25 ± 1,8 ani, 9 bărbați) cu epilepsia farmacorezistentă de lob temporal (durata epilepsiei 15,2 ± 8,8 ani). Nouă pacienți (60%) au prezentat semne de Scleroză Hipocampală pe secțiunile RMN. Volumul talamusului a fost extras din fluxul de procesare Freesurfer și comparat cu un grup de 15 subiecții sănătoși (vârsta medie 27.9 ± 4,0 ani, 7 bărbați). Nu a fost nici o diferență între cele două grupuri privind vârsta ($p > 0,1$) și sexul ($p = 0,46$). Volumurile talamusului au fost corelate cu durata epilepsiei.

Rezultate. Pacienții cu epilepsie de lob temporal au prezentat volumurile talamusului semnificativ mai mici, atât ipsilateral focarului epileptogen ($7362,1 \pm 848,3 \text{ mm}^3$, $p = 0,00005$) și contralateral ($7186 \pm 848,3 \text{ mm}^3$, $p = 0,0037$) în comparație cu lotul sănătos (talamusul drept $8088,7 \pm 683 \text{ mm}^3$, talamusul stâng $9360,5 \pm 1382 \text{ mm}^3$) (**Figurile 2 și 3**). A fost identificată o corelație negativă între durata epilepsiei farmacorezistente de lob temporal și volumul talamusului ipsilateral ($r = -0,12$, $p < 0,05$) și volumul talamusului contralateral ($r = -0,13$, $p <$

0,05). Nu a fost nici o corelație între vârstă și volumurile talamusurilor, atât la pacienți cât și în grupul control.

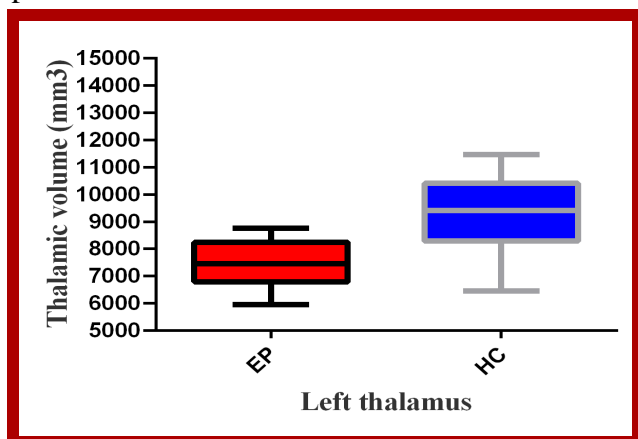


Figura 2. Diferențe statistic semnificative în valorile volumului talamusului stâng între pacienții cu epilepsie (EP) și subiecții sănătoși (HC); ($p = 0,0037$)

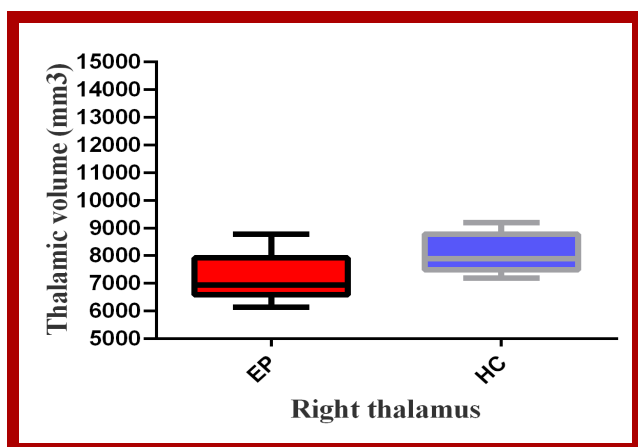


Figura 3. Diferențe statistic semnificative în valorile volumului talamusului drept între pacienții cu epilepsie (EP) și subiecții sănătoși (HC); ($p = 0,00005$)

12) Alterările morfologice corticale la pacienții cu crizele nocturne versus crizele diurne

Introducere. Studiarea rețelelor epileptogene structurale implicate în generarea și propagarea crizelor epileptice poate dezvălui substraturile cerebrale aberante. Particularitățile acestor substraturi cerebrale pot fundamenta sau pot fi cauzate de diferite prezentări circadiene a crizelor. Scopul studiului a fost de a investiga diferențele în grosimea corticală și volumul hipocampului între pacienții care prezintă crize nocturne și cei cu crize diurne.

Metode. 13 pacienți (vârstă: $25 \pm 10,8$ ani, 9 bărbați) cu crize nocturne și 12 pacienți ($25 \pm 10,1$, 3 bărbați) cu crize diurne au fost investigați prin Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) 3T Protocol Epilepsie. Imagini T1-ponderate (timpul de repetiție [TR] = 2000 msec, timpul echo [TE] = 9 msec, grosimea secțiunii - 4 mm, unghiul de înclinare = 150°), imagini T2-ponderate (TR = 3800 msec, TE = 117 msec, slice thickness - 4 mm, flip angle = 190°) și secvențele FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) au fost înregistrate. Grosimea corticală și volumurile hipocampului au fost extrase din fluxul de procesare FreeSurfer. Diferențele în grosimea corticală prin hărți statistice între grupuri au fost evaluate utilizând interfața QDEC.

Rezultate. În grupul nocturn, 11 pacienți (85%) au prezentat crize focale și 2 pacienți (15%) crize generalizate. În grupul diurn, 9 pacienți (75%) au prezentat crize focale și 3 pacienți

(25%) crize generalizate. Clusterelor cu diferențe statistic semnificative ($p < 0,001$, necorectat) ale grosimii corticale între grupuri au fost: cortexul supramarginal, precentral, frontal medio-caudal, frontal superior, frontal medio-rostral, occipital lateral și insula din emisfera stângă; cortexul precentral, lingual, parietal inferior și insulă din emisfera dreaptă (**Figura 4**). Analiza volumurilor hipocampului a demonstrat o diferență de grup statistic semnificativă ($p < 0,05$), pacienții cu crize nocturne prezentând volumuri mai mari (dreapta $4713,9 \pm 982,1$ / stânga $4421,9 \pm 621,0 \text{ mm}^3$) comparativ cu pacienții cu crize diurne (dreapta $3945,7 \pm 618,0$ / stânga $3859,1 \pm 508,1 \text{ mm}^3$, $p = 0,013$).

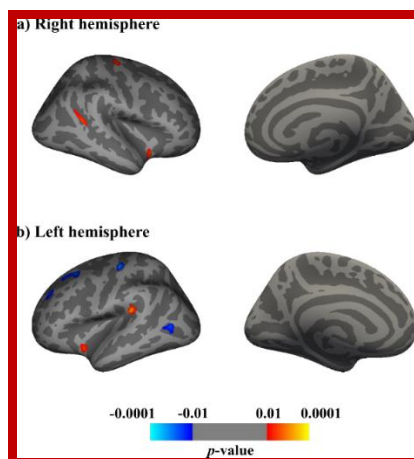


Figura 4. Hărți statistice care prezintă cluster ($p < 0,001$, necorectat) unde grosimea corticală statistic semnificativ diferă la pacienții cu crize nocturne versus pacienții cu crize diurne; **a)** emisfera dreapta și **b)** emisfera stângă.

13) Structura și caracteristica pacienților consultați în centrul național de epileptologie (anii 2014-2017)

Scopul: aprecierea structurii și caracteristicii adresărilor în Centrul Național de Epileptologie pe parcursul anilor 2014-2017.

Material si metode: s-au examinat cartelele medicale ale pacienților consultați în cadrul secției consultative Centrul Național de Epileptologie, care au fost trimiși din teritoriu de către medicii specialist neurologie, psihiatri sau medicii de familie, precum și în baza adresărilor de sine stătătoare în perioada iulie 2014 - iulie 2017.

Rezultate: în perioada a 3 ani la Centrul Național de Epileptologie au fost luați la evidență 3281 pacienți, 1619 bărbați (49,3%) și 1662 femei (50,7%), dintre care 60% (1969 pacienți) din mediul rural, 1299 pacienți (39,6%) din mediul urban și circa 0,4% (13 pacienți) din afara republicii Moldova. Repartizarea conform vârstei a fost următoarea: cu vârsta până la 7 ani – 89 pacienți (2,7%), vârsta 8-18 ani – 405 pacienți (12,3%), între 19 și 45 ani – 1767 pacienți (54%), în vârsta de 46-63 ani – 787 pacienți (24%) și de la 64 ani - 233 pacienți (7,1%).

După patologia diagnosticată pacienții s-au repartizat în felul următor: 232 (7%) pacienți cu crize primare/unice, 1477 (45%) - epilepsie structurală, 177 (5,4%) - epilepsie genetică, 6 (0,2%) - epilepsie infecțioasă, 8 (0,3%) - epilepsie metabolică și 629 (19,2%) - epilepsie de genă necunoscută. 751 (22,9%) pacienți au prezentat episoade paroxistice non-epileptice (crize sincopale, crize psihogene, crize vegetative). Din 2299 pacienți cu tratament anticonvulsivant 1933 (84,1%) pacienți administrau un anticonvulsivant (monoterapie), iar din 366 (15,9%) pacienți cu politerapie 329 (90%) administrau 2 antiepileptice și 37 (10%) au administrat 3 medicamente.

În scopul realizării scopului și sarcinilor proiectului a fost analizată literatura de specialitate și experiența centrelor de excelență în domeniul evaluării prechirurgicale a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, inclusiv și a celor ce suferă de epilepsie nocturnă cu crize epileptice hiperkinetice.

Tratamentul epilepsiei cu medicamente antiepileptice are o eficacitate limitată. În cazul diagnosticului corect, 70% dintre pacienții cu epilepsie sunt sensibili la medicamente și sunt medicamentos controlați, dintre care 50% după monoterapia inițială [25], 10% în contextul unei monoterapii alternative și 10% la primul adaos sau politerapie. Restul de 30% sunt farmacorezistenți [26, 37]. Aceste date pot fluctua până la 25% din intervalul de farmaco-rezistență [37]. Conceptul de epilepsie farmaco-rezistentă subînțelege o epilepsie refractară din punct de vedere medical la medicația antiepileptică [2]. Definiția de farmaco-rezistență a evaluat în ultimii ani ca: a) crize care nu au fost complet controlate cu AED (medicamente antiepileptice) la un an după debut, în pofida diagnosticului precis și a tratamentului minuțios monitorizat [38]; b) persistența crizelor epileptice după doi ani de tratament cu medicamente AE [27]; c) pacientul nu este medicamentos controlat după un an de tratament cu 2-3 medicamente AE [31]. Consensul ILAE cu privire la definiție a fost obținut în 2009 și este: eșecul administrării a două MAE tolerate și adecvat selectate și utilizate (fie ca monoterapie sau în combinație) cu scopul de a obține libertate susținută de crize epileptice [2].

Abordarea unui pacient cu epilepsie farmacorezistentă este dificilă, iar primul pas ar fi reconsiderarea diagnosticului [29]. Chirurgia este opțiunea superioară în tratamentul acestor pacienți [30], dar printre 30% dintre pacienții cu diagnostic confirmat de epilepsie farmacorezistentă, doar 10-15% devin candidați la chirurgia epilepsiei [28].

Nu este de ultimă importanță timpul examinării prechirurgicale de la debutul bolii pentru fiecare pacient. Rezultatul s-a dovedit a fi mai bun la pacienții cu perioadă preoperatorie scurtă [137, 138] și la sugari, la care tratamentul chirurgical al epilepsiei farmacorezistente ar trebui efectuat cât mai curând posibil [139, 140]. Mai mult, rezultatul epilepsiei lobului temporal (TLE) este mai bun, în jur de 66-76% [141], comparativ cu epilepsia lobului extratemporal (ETLE), care este de 50-58% [142] și depinde de tipul de intervenție chirurgicală în cazul în care epilepsia este leziunală sau non-lezională. Șansele de deveni liber de crize sunt de 2,5 ori mai mari la pacienții cu modificări structurale la RMN [141]. Cei mai buni candidați sunt pacienții cu "mici leziuni epileptogene, care pot fi complet rezecate" [143]. Dar rezultatul la pacienții cu TLE lezională și nonlezională este comparabil cu rezultatul chirurgiei la pacienții cu FLE lezională și nonlezională, unde rezultatul este mai slab în cazul FLE nonlezională [144].

Scopul tratamentului chirurgical este "rezeția completă sau deconectarea zonei epileptogene" și trebuie efectuată "cu păstrarea cortexului elocvent" [145, 146]. Pentru a obține un rezultat bun în tratamentul chirurgical al pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, este necesară o evaluare precisă pre-chirurgicală pentru delimitarea zonei de debut a crizelor epileptice și a cortexului elocvent [145, 147]. Cu alte cuvinte, întrebarea principală este de a afla unde este focarul și de a determina dacă poate fi rezecat.

Pentru a fi selectați pentru chirurgia epilepsiei, pacienții trebuie să îndeplinească criteriile de eligibilitate: "să înțeleagă obiectivul evaluării pre-chirurgicale și să fie de acord cu un eventual posibil tratament chirurgical; ar trebui să sufere de crize epileptice în pofida terapiei medicamentoase adecvate; datele neuroimagistice disponibile și datele electroclinice ar trebui să fie în concordanță cu posibilitatea tratamentului neurochirurgical [148]. Mai mult decât atât, este necesar de a exclude epilepsiile generalizate sau multifocale, la fel și crizele epileptice

situaționale și provocate [29]. Cu toate acestea, în conformitate cu unele studii, pacienții cu epilepsie multifocală pot fi candidați pentru chirurgie epilepsie și rezultatul ajunge la 23-31% corespunzând clasei Engel I-III [149, 150].

Evaluarea pre-chirurgicală cuprinde componente obligatorii și opționale [148]. Componentele obligatorii includ date clinice - istoricul pacientului și antecedente de epilepsie, informații detaliate privind crizele pacientului [151], obținute de la rude sau orice martor al evenimentelor paroxistice ale pacienților, zilnicul evenimentelor [152] și investigațiile paraclinice – monitorizarea video-EEG de lungă durată și RMN de rezoluție înaltă. În timpul colectării istoricului pacientului, este important să se cunoască datele despre sarcina mamei, despre naștere (patologia perinatală), evoluția ulterioară, despre orice patologie din copilărie (infecții respiratorii, convulsii febrile, posibile meningite sau encefalite, leziuni cerebrale traumatiche etc.). Alte date utile pot fi antecedentele familiale ale tulburărilor neurologice, în special epilepsia. În plus, evaluarea neuropsihologică și cognitivă oferă date utile care trebuie comparate cu informațiile clinice și paraclinice. Monitorizarea video-EEG de lungă durată joacă un rol esențial în diagnosticul, managementul, evaluarea și evaluarea pre-chirurgicală a pacienților cu epilepsie [153-158], care arată lateralizarea și localizarea focarului epileptogen. Zona de debut a crizelor epileptice poate fi determinată la înregistrarea video-EEG ictale cu electrozi de scalp [140, 159]. Descărcările focale ritmice înregistrate la video-EEG indică prezența displaziei corticale focale [160].

Tehnica RMN este utilizată pentru a determina anomaliile structurale la pacienții cu epilepsie, dar leziunile structurale nu sunt întotdeauna epileptogene [145]. În cazul în care zona epileptogenă corespunde unei leziuni structurale (scleroză tuberculoasă, displazie corticală, etc.), se discută despre epilepsia leziunală și RMN explică etiologia epilepsiei. În cazul în care zona epileptogenă nu corespunde anomaliilor structurale sau nu există modificări structurale la RMN, atunci epilepsia este definită ca non-lezională, dar o patologie duală este caracteristică în aproximativ 15% dintre pacienții cu epilepsie [161]. Este de remarcat faptul că, prin îmbunătățirea calității tehnicilor RMN, rata epilepsiilor nonlezionale [162, 163], iar evaluarea pre-chirurgicală a pacienților cu epilepsie crește [164].

Componentele opționale ale evaluării pre-chirurgicale a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă includ tomografie cu emisie de pozitroni (PET), tomografie computerizată cu emisie mono-fonică (SPECT), imagieria sursei electrice (ESI), RMN funcțional (fMRI), testul intracarotidian cu amital (WADA test), EEG intracranian [31]. PET se bazează pe metabolizarea locală a glucozei și este informativă în proporție de până la 95% dintre pacienți [165]. Este util în special în TLE non-lezională [166]. SPECT ictal este o metodă mai puțin costisitoare care poate indica prezența unei hiperperfuzii locale și este mai util în epilepsiile lobului parietal (PLE) [167]. ESI determină focarul epileptogen prin înregistrarea potențialelor bioelectrice cu ajutorul video-EEG de înaltă densitate, distribuția lor spațială și apreciază debutul și propagarea descărcărilor epileptiforme prin integrarea datelor RMN și EEG [23]. S-a demonstrat că această metodă permite o determinare precisă a focarului epileptogen în epilepsiile lezionale [168] și non-lezionale [169] TLE și ETLE [170], cu o corelație favorabilă a rezultatelor [171]. RMN funcțional este util în aprecierea cortexului elocvent asociat cu zonele de limbaj în evaluarea pre-chirurgicală a pacienților cu epilepsie [172, 173]. Testul WADA se efectuează utilizând deconectarea angiografică selectivă a hipocampului pentru a pronostica declinul memoriei după intervenția chirurgicală [174] și a arătat o concordanță înaltă cu fMRI (91%) în lateralizarea limbajului la pacienții cu epilepsie [175]. EEG intracranian este o procedură invazivă și se realizează prin utilizarea electrozilor subdurali, de adâncime sau a electrozilor de foramen ovale.

Riscul complicațiilor nu diferă de riscul general în intervențiile neurochirurgicale și constituie 1-2% [176]. Pacienții sunt selectați minuțios, în special când este dificil de determinat focarul epileptogen, când metodele neinvazive nu prezintă date adecvate despre zona epileptogenă și despre zona de debut ictal și este necesar să se precizeze amplitudinea rezecției [177]. Oscilațiile de înaltă frecvență și ritmurile rapide sunt legate de zona de debut a crizelor epileptice [178] și "corelează cu rezultatul epilepsiei" [179]. Tehnica EEG intracranian permite de a determina zona elocventă (cartografierea funcțiilor cerebrale) prin stimulare electrică [180].

Evaluarea pre-chirurgicală a pacienților cu epilepsie este delimitată în faza I (neinvazivă) și faza II (invazivă) [181, 182]. Evaluarea neinvazivă cuprinde date clinice, evaluarea neuropsihologică, monitorizarea video-EEG cu electrozi de scalp, RMN, ESI, fMRI, PET, SPECT, test WADA, în timp ce evaluarea pre-chirurgicală invazivă include monitorizarea de lungă durată prin video-EEG cu electrozi intracranieni. "Probabilitatea de a beneficia de tratamentul chirurgical este semnificativ mai mare cu cât mai multe modalități imagistice sunt concordante" [183, 184]. Afișarea imaginilor multimodale ar putea fi un instrument util pentru evitarea monitorizării de lungă durată prin video-EEG cu electrozi intracranieni în cazuri minuțios selectate [185].

Decizia de a efectua intervenția neurochirurgicală și alegerea procedurii de intervenție trebuie să se realizeze în urma unui consiliu multidisciplinar [181], luând în considerare analiza integrată a tuturor investigațiilor efectuate prin evaluarea stării funcționale a creierului, modificări structurale, localizarea focarului epileptogen, prognosticul de deficite neurologice suplimentare inacceptabile [186]. S-a elaborat un protocol unificat de evaluare pre-chirurgicală a pacienților cu epilepsie, dar este încă discutat în literatura de specialitate [187, 188].

Evaluarea prechirurgicală a pacienților cu epilepsie nocturnă cu crize epileptice hiperkinetice necesită o abordare multidisciplinară și complexă. Frecvent sunt întâlnite cazuri în care crizele epileptice debutează în lobul temporal, iar manifestările clinice sunt de lob frontal și vice-versa [189, 190], iar rezultatele evolutive după chirurgia în epilepsia de lob temporal sunt superioare celor de lob frontal [68, 141]. Din aceste considerente evaluarea prechirurgicală necesită de a fi efectuată atât cu metodele de evaluare recomandate pentru faza I, cât și cu metodele de evaluare invazive incluse în faza II [191]. Pe lângă determinarea zonei de debut a crizei epileptice un moment important este delimitarea cortexului elocvent, efectuată fie cu ajutorul testului WADA [174] sau a imagierii prin RMN funcțională [175], fie prin cartografierea multimodală a funcțiilor cerebrale [192] cu cartografierea în faza II invazivă cu ajutorul electrozilor intracranieni [193]. O importanță aparte este atribuită evaluării neuropsihologice a pacientului cu epilepsie nocturnă cu crize epileptice hiperkinetice [194], care evidențiază prezența deficitelor neuropsihologice la mai mult de 50% de pacienți; la 15% se determină un declin cognitiv și/sau dizabilități intelectuale; sunt afectate funcțiile psihologice frontale, cât și IQ verbal; etiologia genetică este asociată cu deficite cognitive, la fel cu și cea structurală. În conformitate cu ghidul ILAE de evaluare neuropsihologică a pacienților cu epilepsie, 2016 [195], principiile de bază ale evaluării neuropsihologice sunt fost foarte comparabile în 25 de centre europene de chirurgie a epilepsiei. Sunt utilizate o sută optzeci și șase de modalități de evaluare în dependență de domeniul de interes; dovezile publicate pentru utilizarea acestor modalități/instrumente în epilepsie au fost indicate numai în câteva cazuri; există variabilitate ridicată în ceea ce privește indicațiile, protocoalele și paradigmele pentru evaluarea dominației limbajului emisferic în dependență de centru de evaluare prechirurgicală a pacienților cu epilepsie; este evidențiat un set de teste de bază utilizate în majoritatea centrelor de excelență.

În laboratorul de Neurobiologie și Genetică medicală au fost analizate datele clinice, neurofiziologice și neuroimagistice ale pacienților admiși la investigația prin video-EEG monitoring nocturn. Pe parcursul anilor 2006-2018, din 2850 pacienți examinați au fost selectați 315 pacienții la care au fost efectuate înregistrări video-EEG de lungă durată cu ajutorul sistemului de înregistrare video-EEG producător Deltamed, Coherence software, (plasarea electrozilor de scalp în derivațiile Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2, după sistemul internațional 10-20) inclusiv ECG, EOG, EMG și mișcările respiratorii ale cutiei toracice. Înregistrarea nocturnă a fost efectuată prin înregistrarea video-EEG în somn timp de o noapte. Datele video-EEG au fost analizate independent de 2 specialiști în neurofiziologie cu scopul de a detecta evenimente paroxismale și modificările EEG.

Din totalul de 315 pacienți admiși la video-EEG monitoring-ul nocturn, crize epileptice au fost înregistrate la 46 pacienți (14.6%). În grupa de pacienți cu crize epileptice nocturne crize epileptice au fost înregistrate la 19 pacienți din 115 (16.5%); în grupa de pacienți cu crize epileptice diurne – la 12 pacienți din 126 (9.5%), iar în grupa de pacienți cu crize epileptice mixte – la 15 pacienți din 74 (20.3%).

Tabel 1.

Crize epileptice înregistrate	N	%
pacienți la care nu au fost înregistrate crize epileptice	269	85.4
pacienți la care au fost înregistrate crize epileptice	46	14.6
Total	315	100.0

Din 19 pacienți cu crize înregistrate din grupa de pacienți cu crize epileptice nocturne, 9 pacienți (47.4%) au prezentat crize epileptice hiperkinetice, 6 pacienți (31.6%) au dezvoltat în timpul înregistrării video-EEG de lungă durată crize epileptice generalizate, iar 4 pacienți (21.0%) – crize epileptice focale. Au fost studiate datele video-EEG monitoring-ilor de lungă durată a 56 de evenimente paroxismale ale 9 pacienți cu crize epileptice hiperkinetice, din care 5 de genul masculin, 7 dreptaci. Durata bolii a variat până la 15 ani cu o frecvență a crizelor epileptice de la o criză pe zi până la o criză pe an. Istoric familial de epilepsie a fost raportat la un pacient de gen masculin cu vârsta de debut de 16 ani, care s-a adresat imediat după observarea primului eveniment clinic. La un pacient de 4 ani cu durata bolii de 3 ani a fost semnalată o posibilă hipoxie perinatală. Frecvența apariției crizelor epileptice a fost de la o criză epileptică în zi (24 ore) până la o criză epileptică într-un an, fiind observată frecvența de o criză epileptică în zi la 2 pacienți cu durata bolii de respectiv 14 și 15 ani; cu frecvența crizelor de una pe an a fost relatată la un pacient care s-a adresat imediat după manifestările clinice; cu frecvența crizelor de una în 6 luni – la un pacient cu durata bolii de 5 ani, iar frecvența de o criză epileptică pe săptămână a fost raportată de 4 pacienți.

Durata medie a bolii a constituit 6 ± 1.9 ani, cu vârsta medie de debut a crizelor epileptice de 9.3 ± 2.4 ani ($p < 0.05$; $F = 3.905$) și vârsta medie de adresare de 15.3 ± 3.1 ani. În total au fost înregistrate 56 de evenimente clinice, în mediu 6.2 crize epileptice hiperkinetice (CEH) la un subiect, cu 3.3 CEH pe noapte și cu durata medie a CEH de 34.9 sec (de la 7 la 97 sec). La toți 9 pacienți (100%), CEH au fost înregistrate în prima noapte de monitoring de lungă durată.

Tabel 2. Date descriptive generale.

Caracteristica subiecților și evenimentului	Pacienți cu CEH
Numărul de subiecți	9
Vârsta medie la debutul bolii, ani	9.3±2.4
Vârsta medie la adresare (efectuarea video-EEG nocturn), ani	15.3±3.1
Durata medie a bolii, ani	6±1.9
Subiecți de sex masculin	5
Numărul total de evenimente clinice înregistrate	56
Numărul mediu de evenimente clinice înregistrate la un subiect	6.2
Procentul subiecților cu evenimente în prima noapte de monitoring	100%
Numărul mediu de evenimente înregistrate pe noapte	3.3
Durata medie a evenimentului	34.9 sec

Au fost analizate datele neurofiziologice interictale și ictale. La toți 9 pacienți, la care s-au înregistrat evenimente clinice (CEH), au fost determinate modificări patologice (epileptiforme) interictale lateralizate sau bilaterale. Analizând modificările EEG ictale, debutul electrofiziologic al evenimentului clinic a fost apreciat din faza nonREM al somnului (la 6 pacienți în stadiul II nonREM, 3 pacienți – în stadiul III nonREM). Aplatizarea traseului EEG la debutul CEH a fost înregistrată la 7 pacienți, iar la 2 pacienți criza epileptică a debutat cu unde ascuțite lateralizate fronto-central. Activitate ritmică rapidă pe parcursul CEH a fost înregistrată la toți pacienții care au dezvoltat eveniment clinic pe parcursul video-EEG monitoring-ului nocturn (la 6 pacienți F C bilateral, 3 pacienți – activitate ritmică rapidă generalizată. Artefacte musculare evidente au fost înregistrate pe parcursul întregului eveniment clinic la toți acești pacienți. La efectuarea RMN cerebrale, RMN negativă a fost determinată la 8 pacienți. Glioză cerebrală a fost depistată la un pacient de 4 ani de gen masculin, dextralitate dreptaci, cu vârsta de debut de 1 an, care dezvoltă CEH tip 2, cu frecvența de o criză epileptică pe săptămână, care debutau cu frică, urmate de poziție distonică asimetrică cu mișcări rotatorii ale trunchiului cu durata 21-23 sec. În anamnezic părinții semnaleză o posibilă hipoxie perinatală suportată.

Tabel 3. Date descriptive electrofiziologice interictale/ictale și date neuroimagingice.

Nr. subiect	Sex	Latera litate	Tip CEH	EEG interictal	EEG ictal			RMN 3T
					stadiul somnului	EEG de debut	EEG ictal	
1	F	D	1	spike-unda lentă F bilateral	nonREM III	aplatizare F C bilateral	activitate ritmică rapidă F C bilateral	RMN-
2	M	S	1	spike-unda lentă F T stanga	nonREM II	aplatizare F C T bilateral	activitate ritmică rapidă generalizată	RMN-
3	M	D	1	spike-unda lentă F C bilateral	nonREM III	aplatizare F C bilateral	activitate ritmică rapidă F C bilateral	RMN-

4	F	S	2	unde ascutite F C stanga	nonREM II	unde ascutite F C stanga	activitate ritmică generalizată	RMN-
5	M	D	2	unde ascutite F C stanga	nonREM II	aplatizare F C bilateral	activitate ritmică rapidă F C bilateral	glioză cerebrală
6	M	D	2	spike-unda lenta F C paramedian	nonREM II	aplatizare F C bilateral	activitate ritmică rapidă F C bilateral	RMN-
7	F	D	1	unde ascutite F C dreapta	nonREM III	unde ascutite F C dreapta	activitate ritmică rapidă F C dreapta	RMN-
8	F	D	1	unde ascutite F C dreapta	nonREM II	aplatizare F C bilateral	activitate ritmică rapidă F C bilateral	RMN-
9	M	D	2	spike-unda lenta F C bilateral	nonREM II	aplatizare F C bilateral	activitate ritmică rapidă generalizată	RMN-

F C – fronto-central; F T – fronto-temporal; D – dreptaci; S – stângaci.

Caz clinic al unei paciente cu crize epileptice hiperkinetice tip I. Subiect de gen feminin, de lateralitate dreptaci, care s-a adresat la vârsta de 17 ani cu acuze de dereglări de somn, senzație de oboseală și dureri musculare la trezire, astenie. Durata bolii este de 15 ani, cu evoluție stabilă. De la vârsta de 2 ani părinții au observat evenimente clinice pe parcursul nopții, de la 1 până la 3, descrise ca mișcări în membrele superioare și inferioare cu durată variabilă. Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și perioadei de adolescent. Anamnezic neagravată. Născută ca rezultat a sarcinii I, la termen, fără particularități. Traumatisme cranio-cerebrale, neuro-infecții, alte patologii neurologice neagă. Examen obiectiv fără patologie. Pacienta a fost admisă la video-EEG monitoring nocturn. În total au fost efectuate 6 investigații pe parcursul cărora au fost înregistrate 18 evenimente clinice stereotipe, cu durata de 15-81 sec, clasificate în urma analizei video-EEG ca CEH tip I și caracterizate prin debut clinic în somn cu vocalizare, urmată de mișcări repetitive tip lovituri în membrele superioare și inferioare, cu durata 15-81 sec, finalizate prin trecerea în poziția inițială. Pacienta non-responsivă, cu amnezie postictală parțială.



Fig. 1. Evoluția manifestărilor clinice a pacientei cu CEH tip I.

Rezultatele neuroimageriei prin RMN cerebrală 3T după protocolul epilepsiei nu a prezentat modificări structurale.

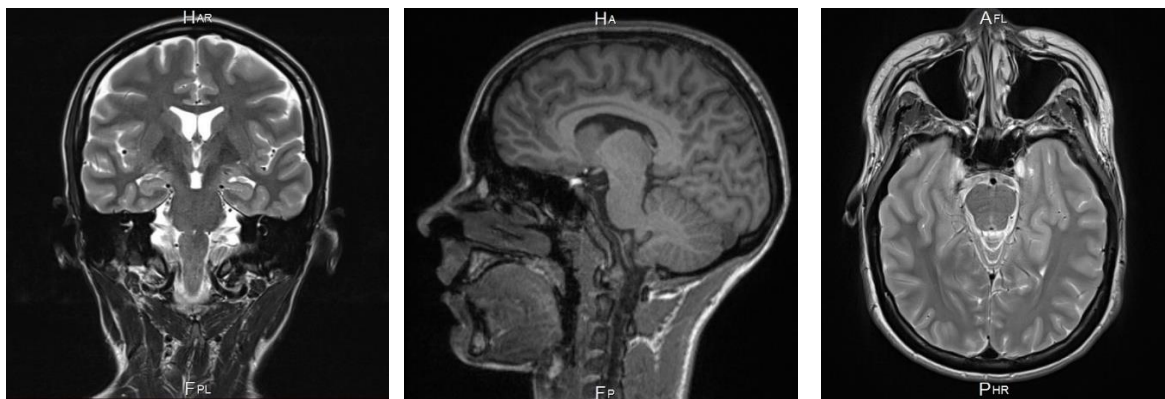


Fig. 2. Rezultate RMN cerebrale ale pacientei cu CEH tip I.

După efectuarea video-EEG monitoring-ului nocturn și a RMN cerebrale a fost stabilit diagnosticul de epilepsie posibil genetică cu crize epileptice hiperkinetice tip I, medicamentos parțial controlată.

Din toți acești 9 pacienți cu epilepsie nocturnă cu crize epileptice hiperkinetice, la 4 pacienți (44%) epilepsia s-a dovedit a fi farmacorezistentă, iar rezultatele sunt comparabile cu studiile internaționale, ce evidențiază o rată de farmacorezistență de la 30 la 77% [191, 196, 197].

Evaluarea neuropsihologică

Evaluarea neurospihologică este o investigație noninvazivă care presupune evaluarea funcționării cognitive, emoționale și comportamentale, oferind informații unice vizavi de funcționarea creierului.

Evaluarea psihologică, implică efectul bolii asupra individului și a familiei acestuia, perceperea stigmei; starea afectivă a pacientului, funcționarea psihică, fizică, educațională/vocațională, și dispoziția pacientului.

Evaluarea funcționării cognitive înainte de operație în chirurgia epilepsiei, furnizează informații suplimentare pentru identificarea pacienților care prezintă un risc de declin cognitiv în urma tratamentului chirurgical.

La pacienții cu epilepsie, evaluarea neuropsihologică este cel mai frecvent utilizată pentru a ajuta la:

- stabilirea diagnozei;
- evaluarea cognitivă ca efect secundar al tratamentului antiepileptic;
- monitorizarea declinului cognitiv asociat epilepsiei;
- evaluarea neuropsihologică prechirurgicală, Testul Wada.

Evaluarea Neuropsihologică este un raport privind funcționarea creierului care include următoarele metode:

- Interviul clinic;
- Administrarea testelor neuropsihologice care evaluează următoarele arii:
 - Inteligența (verbală non-verbală, raționamentul și flexibilitatea mentală)
 - Atenția și capacitatea de concentrare
 - Memoria de lucru, de scurtă durată și de lungă durată
 - Limbajul
 - Percepția
 - Funcții executive (planificare, abstractizare, conceptualizare)
 - Funcții senso-motorii (abilitățile motorii de coordonare)
- Evaluarea domeniului Psihologic:
 - Tip de personalitate;
 - Sfera afectivă – anxietate, depresie;
 - Comportamental – convingeri despre boală;
 - Calitatea vieții;
 - Funcționare psiho-socială cotidiană; comunicarea socială și motivația;
 - Evaluarea altor tulburări psihiatrice și comorbidități comportamentale:

Instrumente neuropsihologice:

- Testul Montreal Cognitive Assessment (MOCA) – pentru evaluarea cognitivă generală.
- Funcționarea Intelectului General – Scala Wechsler de Inteligență pentru adulți – WAIS-IV sau Testul IQ Raven, Standart
 - Test de memorie verbală – Test de 15 cuvinte REY (Rey Auditory verbal test – RAVLT)
 - Test de memorie vizuală - Figura complexă Rey Osterrieth, test de memorare a obiectelor.
 - Tablița Shulte – atenția, viteza de reacție;
 - Test de Atenție – Trail making test,
 - Funcția executivă - Stroop Paradigm/ Cardurile de sortare Wisconsin
 - Limbajul receptiv –Token test

- Test pentru Calitatea Vieții în Epilepsie (QOLIE -31)
- Teste de evaluarea stării emoționale (Ham-A; Ham-D, Beck)
- Test de personalitate Inventarul multifazic de personalitate Minessota (MMPI)
- Test proiectiv –Testul Arborelui/Desenul Persoanei.

Evaluarea neuropsihologică în epilepsie. Pre - și post – chirurgical.

O evaluare completă neuropsihologică prechirurgicală este esențială p-u lateralizarea și localizarea zonelor crizelor convulsive și pentru a determina dacă regiunea epileptogenă poate fi rezecată în siguranță, fără deficite neurologice sau neuropsihologice semnificative.

Evaluarea neuropsihologică are un rol important în evaluarea candidaților pentru chirurgia de lob temporal, deoarece lobul temporal este implicat în funcționarea memoriei. Extirparea bilaterală hipocampală este asociată cu o amnezie anterogradă profundă. Rezectarea unilaterală este asociată cu disfuncții ale memoriei.

- Lobul temporal dominant (de obicei stâng) este important pentru procesarea memoriei verbale.
- Lobul temporal nondominant (de obicei - drept) este important pentru procesarea memoriei non-verbale și celei vizuale.
- Deficitul post chirurgical depinde de potrivirea funcțională a țesutului rezecat și rezervul funcționat al structurii rămase.
- Scorul neuropsihologi pre-chirurgical în îmbinare cu RMN și alte date clinice, pot fi utilizate de a prezice schimbările postchirurgicale

Epilepsia de lob frontal este al doilea tip cel mai răspândit de tulburări convulsive la adulți. Studiile au demonstrat că în comparație cu pacienții cu epilepsie de lob temporal, pacienții cu epilepsie de lob frontal tind să efectueze mai multe greșeli la testele de atenție, viteză visuoperceptivă, probe visuomotorii, coordonare motorie, fluența, planificarea, inhibarea răspunsului și limbajul. Cu toate acestea, aceste sarcini cognitive au fost, în general fără succes în asistarea cu lateralizarea sau localizarea convulsiilor în lobul frontal. Insuficiența motorie pare a fi cea mai sigură metodă pentru lateralizare și localizare.

Cu toate ca nu a existat o cercetare abundentă care să examineze riscurile postoperatorii în această populație, Helmstaedte și colegii săi au descoperit că pacienții cu lobectomie frontală au demonstrat îmbunătățiri în memoria de scurtă durată când au fost controlate cu succes convulsiile. Examinarea locului anatomic al chirurgiei a arătat că pacienții cu rezecția ariilor premotorii sau a zonei precentrale au fost riscul cel mai crescut pentru declin cognitiv după intervenția chirurgicală, demonstrând încetinire psihomotorie semnificativă, probleme de inițiere și dificultăți de limbaj (oprirea vorbirii sau afazie transcorticală) în urma rezecției ariei motorii suplimentare. S-a raportat că, similar descoperirilor la pacienții cu epilepsie de lob temporal, statusul cognitiv după lobectomia frontală este invers proporțional cu abilitățile cognitive preoperatorii.

În cadrul proiectului a fost de asemenea studiată epilepsia mioclonică.

Introducere. Mioclonusul reprezintă o mișcare bruscă și scurtă, o secusă involuntară (de regulă < 100 ms) ce are originea în SNC. Mioclonusul este datorat unei contracții musculare simultane a mușchilor agoniști și antagoniști (mioclonie pozitivă: sau a unei întreruperi a activității musculare, antrenând o atonie bruscă vizibilă în cursul menținerii posturii (mioclonie negativă). Aceste două tipuri de mioclonii sunt frecvent asociate. Iar mioclonusul epileptic reprezintă spasme mioclonice de origine corticală, asociate cu descărcări EEG (poli)spike-unde

lente, care corelează în timp exact sau preced contracțiile musculare înregistrate EMG [198]. Conform clasificării crizelor epileptice din 2017 crizele mioclonice pot fi atât cu debut focal cât și cu debut generalizat [199]. Prevalența în diferite studii a fost estimată a fi de la 5% până la 10% din toate epilepsiile și aproximativ 18% din epilepsiile generalizate idiopatice [200].

Studiile electroencefalografice (EEG) la pacienții cu epilepsie cu crize mioclonice au evidențiat modificări specific distincte ictale și interictale [201, 202], care se bazează pe rețele corticale și / sau subcorticale interconectate structural și funcțional. Cu toate acestea, substraturile neuroanatomice la acest tip de convulsii sunt insuficient caracterizate [203].

Scopul. Studiarea particularităților clinico-neurofiziologice și imagistice ale crizelor epileptice mioclonice, polimorfismul lor.

Materiale și Metode. Am efectuat examinarea clinică, neurofiziologică (monitoring video-Electroencefalografic nocturn – 10 ore) și rezonanța magnetică cerebrală 3T conform protocolului epileptic la 40 pacienți (vârsta medie ± deviația standard: 25 ± 7 ani, 14 bărbați) cu epilepsie mioclonică, RMN pentru comparație a fost efectuat și la 40 subiecți sănătoși (vârsta medie 23 ± 5; 14 bărbați), datele RMN au fost procesate utilizând programul FreeSurfer. Am analizat volumele corticale și subcorticale (talamus, caudat, putamen, pallidum, hipocampus și amigdala). Pentru comparație grupul de control, 40 de voluntari sănătoși au fost selectați după vârstă și sex. Toți subiecții de control au fost supuși unui examen neurologic și un interviu detaliat pentru a se asigura că nu au avut tulburări neurologice, psihiatrice sau sistemice; nici un istoric familial de epilepsie; și nici abuz de alcool sau droguri în anamneză. Subiecții de control cu constatări RMN anormale au fost, de asemenea, excluși. Comitetul de etică în cercetare a aprobat protocolul de studiu și toți participanții au dat consimțământul în scris înainte de includerea în studiu.

Rezultatele obținute. Vârsta medie de debut a epilepsiei: 13 +/- 5,8 ani. Din anamnezic ca factori etiologici au fost evidențiați: hipoxie la naștere (4 %), traumă cranio cerebrală (12 %), posibil ereditară (14 %) și etiologie necunoscută (70 %). La 36 pacienți din 40 am înregistrat 49 de crize mioclonice. La 39% din pacienți crizele epileptice apar la trezire, la 35 % în stare de veghe iar la 26 % în timpul somnului. Majoritatea pacienților pe lângă crizele mioclonice aveau și alte tipuri de crize așa ca: crize tonico clonice generalizate (CTCG), absențe, atonice. A prevalat combinația crize mioclonice cu CTCG, nu au fost întâlnite crize mioclonice în combinație doar cu cele atonice, iar crizele mioclonice fără asocierea altor tipuri de crize au fost doar la 7 dintre pacienți. (fig.1)

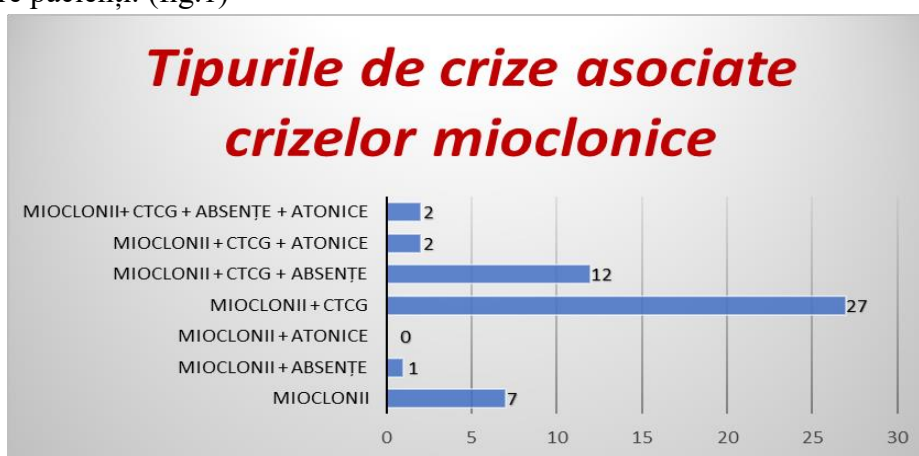


Figura 1. Tipurile de crize asociate crizelor mioclonice

Analizând porțiunea corpului implicată în criza mioclonică, am observăm că sunt implicate preponderent membrele superioare și indiferent de lateralitatea clinică a mioclonusului pacienții au modificări epileptiforme primar generalizate. Pe lângă modificările primar generalizate unii pacienți au și modificări focale specifice pe același traseu EEG, aici s-a evidențiat că combinația „primar generalizate + focale pe emisfera stânga” au fost întâlnite în miocloniile la nivelul membrului superior drept și invers în combinația „primar generalizate + focale pe emisfera dreaptă” au fost întâlnite în miocloniile la nivelul membrului superior stâng (Tabelul 1).

Tabelul 1. Porțiunile corpului implicate în mioclonus epileptic

MSD – membrul superior drept; MSS – membrul superior stânga; AMS – ambele membre superioare; MS – membrele superioare; MI – membrele inferioare.

nr	Crize mioclonice	Modificări EEG					%
		generalizate	st+ generalizate	dr+ generalizate	stânga	dreapta	
1	MSD	5,0	10,0	-	-	-	15,0
2	MSS	5,0	-	2,5	-	-	7,5
3	AMS	15,0	20,0	2,5	2,5	2,5	42,5
4	MS+MI	7,5	5,0	-	-	-	12,5
5	Axiale	5,0	2,5	-	-	-	7,5
6	Trunculare	-	-	-	-	2,5	2,5
7	Cefalice	2,5	-	2,5	2,5	2,5	10,0
8	MSS + MIS	2,5	-	-	-	-	2,5
	Total	42,5	37,5	7,5	5	7,5	100

Traseul vEEG ictal relevă la toți pacienții (36 cu crize mioclonice înregistrate) modificări epileptiforme primar generalizate, la 23 pacienți au fost de tip „polivârf - undă lentă”, la ceilalți 13 pacienți de tip „vârf - undă lentă”. Iar în traseul vEEG interictal au fost înregistrate bufee primar generalizate polivârf – undă lentă (21pacienți), bufee primar generalizate vârf – undă lentă (25 pacienți), focal polivârf – undă lentă (1 pacient), focal vârf – undă lentă (15 pacienți), focal undă ascuțită – undă lentă (1 pacient), focal unde ascuțite (12 pacienți) și lentoare (5 pacienți). Tabelul 2.

Tabelul 2. Paterne EEG la pacienții cu crize mioclonice

Paterne EEG							
	Polivârf undă lentă generalizate	Polivârf undă-lentă focală	Vârf undă lentă generalizate	Vârf undă lentă focală	Undă ascuțită-undă lentă focală	Unde ascuțite focale	Lentoare
Interictal	21	1	25	15	1	12	5
Ictal	23		13				

Din totalul pacienților la 21 pacienți a fost înregistrat răspuns fotoparoxismal în timpul probei cu fotostimulare cu o prevalență la frecvența de 20 Hz. Figura 2.

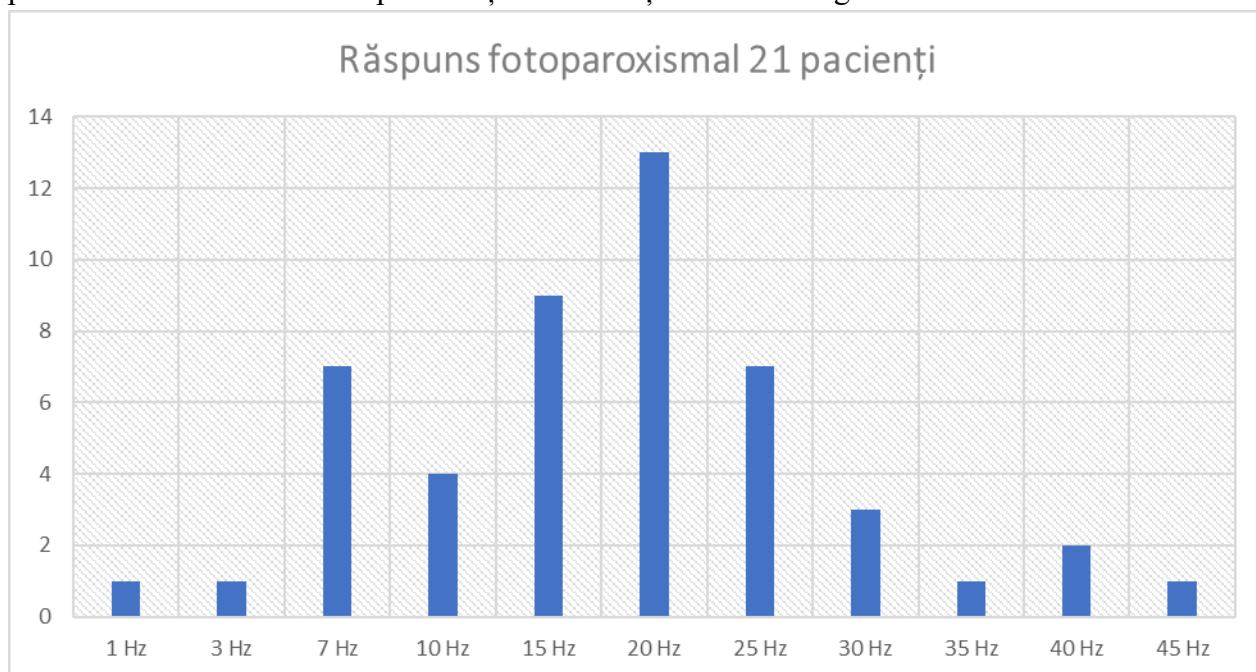


Figura 2. Răspuns fotoparoxismal la pacienții cu epilepsie mioclonică

Analizând datele în urma procesării Rezonanței Magnetice Nucleare 3T protocolul epilepsiei la pacienții cu epilepsie mioclonică în comparație cu subiecți sănătoși am evidențiat particularități importante.

Nu a existat o diferență statistic semnificativă în schimbările structurale care să coreleze cu vârsta și sexul între aceste două grupuri. O diferență statistic semnificativă ($p < 0.05$, Monte Carlo corectat) a volumelor corticale între pacienți și subiecți sănătoși a fost evidențiată în următoarele clustere: superior parietal, postcentral și fusiform a emisferei stângi; temporal mediu a emisferei drepte; și bilateral precentral, superior frontal și precuneus. Analizând volumele subcorticale, o diferență statistic semnificativă ($p < 0.05$, Monte Carlo corectat) a fost evidențiată în volumul talamusului bilateral (drept 7043.8 ± 921.8 [$p = 0.00$] / stâng 7697.9 ± 1045.5 [$p = 0.00$] mm^3) la pacienți în comparație cu subiecți sănătoși (drept 8148.6 ± 720.4 / stâng 9205.4 ± 1151.4 mm^3), caudat bilateral - pacienți: (drept 3542.9 ± 598.1 [$p = 0.03$] / stâng 3536.6 ± 575.2 [$p = 0.001$] mm^3), subiecții de control: (drept 3817.4 ± 451.1 / stâng 3960.0 ± 438.9 mm^3), și hipocampusul drept - pacienți: (4288.5 ± 552.4 [$p = 0.01$] mm^3), subiecți sănătoși: (4548.3 ± 451.1 mm^3).

Evaluarea neurofiziologică a pacienților cu crize epileptice mioclonice demonstrează prezența unor trăsături caracteristice care, deși nu sunt strict distinctive, sugerează diferite mecanisme care stau la baza generării mioclonusului.

Modificările electroencefalografice ictale au fost relevante la toți pacienții cu crize epileptice mioclonice, iar modificările electroencefalografice interictale – la 86% pacienți. Constatările noastre privind scăderea volumelor bilaterale ale talamusului și caudatului, hipocampusul drept, precum și a volumelor corticale susțin ipoteza patofiziologică a implicării structurilor cortico-talamice aberante și sugerează că anomaliile structurale nu pot fi limitate doar la talamus, dar pot afecta și ganglionii bazali și hipocampusul în epilepsia mioclonică.

1) Statusul epileptic: cauze, caracteristici clinice, impactul managementului

În cadrul etapei curente, am efectuat un *studiu retrospectiv al pacienților diagnosticați cu SE - pentru o perioadă de 2 ani* (01/01/2017-12/31/2018) pentru a identifica etiologia care conduce la refractaritate.

Statusul epileptic (SE) este o urgență medicală și neurologică asociată cu morbiditate și mortalitate semnificative care necesită o gestionare medicală promptă. Acest studiu are ca scop determinarea celor mai frecvente cauze, caracteristici clinice și rezultate la pacienții spitalizați cu status epileptic la Institutul de Medicină de Urgență.

Materiale și metode: 156 pacienți cu SE (convulsiv sau non-convulsiv) au fost înscrși în studiu. Etiologia, caracteristicile clinice și rezultatul outcome-ului conform Scalei de rezultate Glasgow (GOS) au fost înregistrate într-un chestionar clinic special conceput pentru acest studiu retrospectiv.

Rezultate: 75 de pacienți au fost femei și 81 de bărbați cu o vârstă medie de $46,7 \pm 18,0$ ani și respectiv $40,4 \pm 17,2$ ani. Cea mai comună cauză a SE a fost non-compliancea în administrarea medicamentelor antiepileptice (nAED) și aceasta a reprezentat 67,3% dintre pacienții cu crize anterioare și 32,7% dintre pacienții fără antecedente de epilepsie. Celelalte cauze depistate au fost sevrajul alcoolic, boala cerebrovasculară, tumorile cerebrale sau traumele, infecțiile, tulburările metabolice, anoxia.

SE nu a fost niciodată manifestarea inițială a unei epilepsii. 144 pacienți (92,3%) au dezvoltat SE generalizat tonic-clonic și doar 3 (1,92%) pacienți au prezentat SE nonconvulsiv.

În studiul nostru SE a fost cupat prin administrarea de diazepam intravenos, urmat de fenitoină intravenos în 75% din cazuri, dar la pacienții cu SE refractar am utilizat medicamente de linia a treia ca anestezicul fenobarbital (32,4%).

Un rezultat slab al GOS al SE a fost corelat cu infarctul cerebral și vârsta înaintată. Totodată, au fost observate rate scăzute de mortalitate în sevrajul alcoolic.

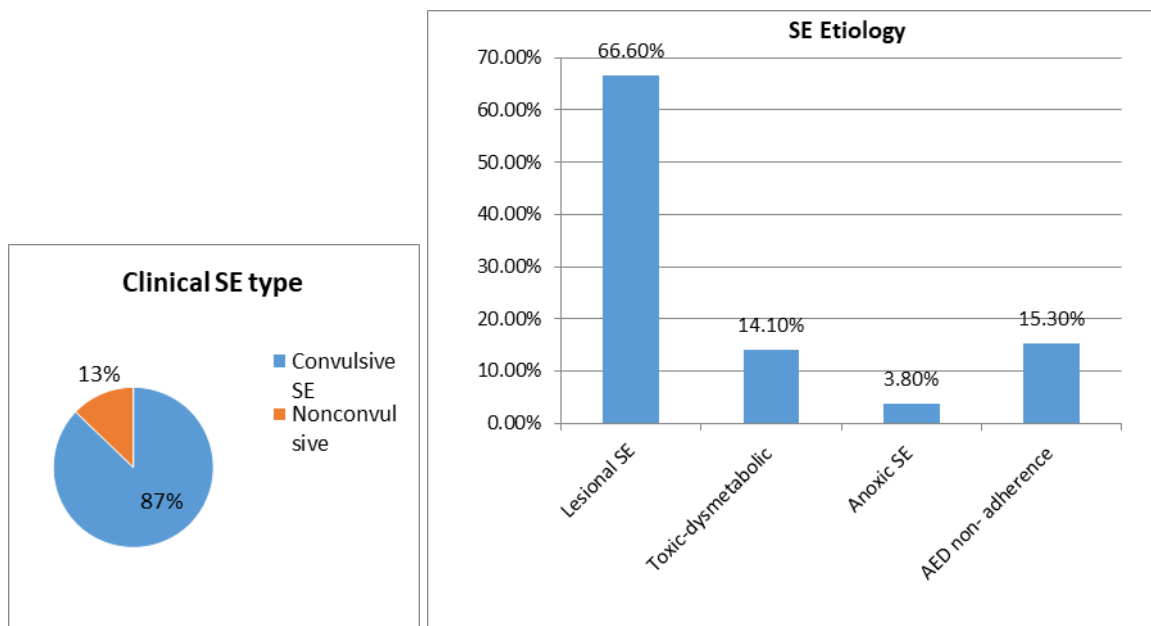
Un alt studiu a vizat cauzele statusului epileptic refractor și super-refractor.

Statusul epileptic (SE) este o afecțiune care pune viața în pericol asociată cu multiple complicații, inclusiv moartea, și poate progresa la SE refractar și super-refractor. Ghidurile de tratament publicate recent se adresează parțial tratamentului SE refractar și super-refractor.

Materiale și metode: Am efectuat un studiu retrospectiv al pacienților diagnosticați cu SE - pentru o perioadă de 2 ani (01/01 / 2017-12 / 31/2018), în funcție de prezentarea clinică și constatările EEG, de asemenea, diagnosticul instrumental adecvat a inclus neuroimagistica cerebrală cu CT și IRM pentru a identifica care condiție conduce la refractaritate. Următoarele date au fost analizate: vârstă, sex, tip clinic SE (convulsiv și non-convulsiv (NCSE)), prezentare neurologică, caracteristici EEG, etiologie conform rezultatelor instrumentale, studiu neuroimagistic (CT creier și RMN), și răspunsul la protocolul de tratament aplicat în etape.

Rezultate: Datele sunt prezentate în cifre brute, datele au fost analizate folosind Excel, t-testul elevului, am identificat 78 de pacienți, dintre care 29 au fost femei și 49 bărbați, cu o vârstă medie de $42,2 \pm 18,4$ ani. În ceea ce privește tipul SE clinic, s-a observat SE convulsiv la 68 de pacienți și non-convulsiv în restul de 10/78. În ceea ce privește tipul de SE în funcție de vârstă, pacienții cu SE convulsiv au fost mai în vârstă decât pacienții cu NCSE. Potrivit EEG - focal SE a fost în 49 de cazuri și generalizat în 29, nici o diferență pentru sex, pentru vârstă SE focal mai caracteristic pentru virstnici. SE lezional a fost în 52 de cazuri, toxic-dismetabolic la 11 pacienți, anoxic SE la 3 și neaderență AED la 12 din 78 de pacienți. Cei mai în virsta pacienți

au fost cei cu SE lezional datorat leziunilor posttraumatice, poststroke, metastaze cerebrale, intervenții neurochirurgicale urmate de pacienți cu neaderență și toxico-dismetabolici. De asemenea, a fost observată în rândul pacienților tineri predominanța etiologiei infecțioase și autoimune subiacente (encefalita autoimună / virală), iar aceste cazuri s-au dovedit a fi refractare la tratamentul AED de primă și a doua linie (6/10 pacienți cu SE refractar). 22 de pacienți au prezentat regresie completă SE după ce au fost tratați cu benzodiazepine, 46 au necesitat administrarea medicamentelor de linia a doua, cum ar fi fenitoina și fenobarbitalul și 10 pacienți - 12,8% au necesitat administrarea de aneestezice pentru controlul activității epileptice (3 pacienți - 3,8% dezvoltat super-refractor SE (encefalita herpetică de 2 cazuri și un accident vascular cerebral anoxic 1 caz).



2) Protocolul examinării pacientului în criză

Perioada postictală

Isi aminteste pacientul cursul convulsiei, și / sau că el / ea a avut o criză?

Poate pacientul sa-si reaminteasca cuvintele și obiectul din test? În cazul în care pacientul nu poate spune numele obiectului testat, prezentați trei itemi (inclusiv cea prezentată anterior) și întrebați pacientul care a fost prezentat anterior.

Testarea pentru intelegerea vorbirei și determinarea paraliziei Todd: ridică brațele; ridică picioarele. În cazul în care pacientul nu indeplinește comenzile verbale, arătați mișcările. În cazul în care pacienții nu indeplinesc comanda chiar după indicații vizuale, ridică ambele brațe; de asemenea, testează tonusul muscular.

Testarea pentru anomie și pentru orientare (aceleași proceduri ca în timpul testării în criza).

Roaga/ solicita ca pacientul sa descrie criza. Întrebați dacă pacientul a experimentat vreun simptom subiectiv (aura). Pentru aură vizuală: cereți pacientului să descrie aura vizuală. Cere pacientului sau îngrijitorilor să confirme dacă aceasta este o criză obișnuită.

Item optional: după convulsii tonico-clonice generalizate: testul pentru reflex Babinski (plantar). În cazul în care este patologic, pe de o parte, notați pe care parte. În cazul în care este patologic pe bilateral, verificați la fiecare minut și notați pe care parte persistă mai mult timp.

Testarea continuă până când pacientul revine la normal.

Testarea interictala

Pentru comparație, efectuează teste pe parcursul perioadei interictale, folosind aceleași elemente/itemi ca pentru testarea în timpul crizei, la pacienții cu funcția cognitivă inițială anormală. În cazul în care pacientul a avut o criză înainte de testarea interictala, trebuie de așteptat cel puțin 1 oră după iesirea din perioada postictala. Figura 1 prezintă sumarul pe o singură pagină, cu cuvinte cheie, care servește ca un memento pentru personalul din cadrul EMU/ Unităților de monitorizare în epilepsie.

Testarea ictală (a pacientului în timpul crizei)

Înainte de testare

- Siguranța
- Verificați camera & lumina, descoperiți pacientul
- Spuneți dacă: paliditate/ roșeață/ transpirații/piloerectie/ sialoree/ mișcări sau devierea ochilor

Testarea ictală

1. Spuneți **prenumele** pacientului.
 - o Dacă reacționează- întrebați: "Ce simțiți?"
 - o Dacă nu reacționează: atinge mina (sau ciupestă ușor)
2. **"Ridica miinele"** (doar spune, NU arată)
 - o Dacă nu reacționează: arată/demonstrează
 - Dacă nu îndeplinește: încearcă să miste miinele (val, da-mi cincii)
3. Te rog să **repeti și să memorizezi** următoarele cuvinte: cal, masă [ciine, roșu]
Dacă pacientul nu reacționează, întorcete la punctul 1. În caz contrar treceti la punctul 4.
4. Orientarea:
 - o **Care este numele tau?**
 - o **Unde esti tu?** [Unde este mama/tata?]
 - o **Ce data** este astăzi/ ce zi a săptămânii/ timp al zilei? [Unde este jucăria ta?]
5. **Îți amintesti cuvintele pe care ti le-am spus/rostit?**
6. Arătați itemi de testare din cutie: **"Ce este aceasta?"**
 - o Dacă nu poate numi, întrebați: "Pentru ce este folosit/ ce sunet face"
 - o Dacă nu răspunde, rugați: "Scoateți afara limba", oglinditi dacă este necesar
 - o Arătați un item, rugați: "Memorizați acest obiect"
7. "Va rog **sa numarati de la 1 la 10**". La copii peste 6 ani deasemenea rugati sa **scrie si sa citeasca**
8. **"Îți amintesti obiectul care ti l-am aratat?"** Dacă nu, arătați 3 obiecte (inclusive obiectul arătat anterior) și întrebați care a fost arătat anterior
9. Testați tonusul muscular
10. Pentru auzul vizual și sensorie: testul DSS.

3) Stimularea magnetică transcraniană în epilepsia farmacorezistentă

Stimularea magnetică transcraniană (SMT) este o metodă ușor aplicabilă, relativ ieftină, ce poate oferi date clinice neinvazive asupra excitabilității neuronale. Utilizarea la pacienții cu epilepsie include investigarea excitabilității corticale și determinarea efectelor medicamentelor antiepileptice; localizarea preoperatorie a focarelor epileptice și mapping-ul funcțional.

Parametrii mășurați cu ajutorul SMT include: Pragul Motor (PM), Potențialul Evocat Motor (PEM), Perioada Corticală Silențioasă (PCS), Inhibiția Intracorticală (IIC), Facilitarea Intracorticală (FIC) [1,3]. Pragul Motor reprezintă intensitatea minimă a stimulului necesară obținerii unui răspuns motor mic în mușchiul țintă, în cel puțin jumătate din 10 încercări consecutive. PM poate fi determinat în repaus (PMR) sau în timpul activării musculare izometrice ușoare (PMA). PMR este determinat de excitabilitatea axonilor cortico-corticali și excitabilitatea sinapselor între acești axoni și neuronii cortico-spinali și între neuronii cortico-spinali și motoneuronii lor țintă în măduva spinării. PMA este determinat în principal de excitabilitatea axonilor cortico-corticali și, deaceea, reflectă excitabilitatea membranei și corelează cu canalele ionice [2,4]. Potențialul Evocat Motor reflectă excitabilitatea întregului sistem cortico-spinal. Dimensiunea PEM crește odată cu contracția mușchiului țintă și cu intensitatea stimulului într-o manieră sigmoidă. PEM este un instrument de încredere pentru a monitoriza excitabilitatea corticală focală [3].

Perioada Corticală Silențioasă se referă la o perioadă de liniște în patternul electromiografic a unui mușchi țintă contractat voluntar. Dimensiunile sale reflectă durata inhibării intracorticale. Porțiunea precoce a PCS reflectă efectul inhibitor la nivelul spinal, iar porțiunea tardivă reflectă inhibarea la nivelul cortexului motor. Inhibiția Intracorticală și Facilitarea sunt doi parametri furnizați prin SMT cu puls-pereche, care reflectă inhibarea și excitabilitatea neuronală, respectiv. Se consideră că măsurările achiziționate prin SMT cu puls-pereche reflectă în principal excitabilitatea sinaptică a diferitor circuite neuronale inhibitorii și excitatorii la nivelul cortexului motor. Această excitabilitate sinaptică este controlată în principal de neurotransmisia prin GABA și N-metil-D-aspartat [2].

Rezultatele SMT sugerează ca la pacienții cu sindroame de epilepsie generalizată au excitabilitate corticală crescută. La pacienții cu epilepsie primar generalizată (EPG) pragul motor și inhibiția intracorticală sunt reduse [3,4]. Facilitarea majorată la intervale între stimuli de la 200 până la 300 milisecunde, dar nu de la 100 până la 150 milisecunde, corespunde intervalului mediu între descărcările activității spike-undă pe electroencefalogramă [5,6]. PCS prelungită în epilepsia primar generalizată poate sugera creșterea inhibiției intracorticale [7]. Interesant, la pacienții fără medicație antiepileptică testați în primele 48 de ore de la prima criză tonico-clonică generalizată, pragurile motorii erau crescute semnificativ cu amplitudini normale a PEM, sugerând scăderea excitabilității corticale [8]. Perioadele Corticale Silențioase nu au fost semnificativ diferite de cele ale subiecților sănătoși. Perioada ulterioară a facilitării PEM la subiecții normali a fost semnificativ redusă la pacienți. Acest lucru sugerează existența unei inhibiții intracorticale anormale prelungite sau excitației intracorticale deficiente, posibil reprezentând un "efect protector" postictal. Modificările PM și PCS ipsilateral de focar posedă o mai mare probabilitate de a apărea la pacienții cu leziuni în cortexul motor decât la cei cu focare meziale temporale [9,10]. Pacienții cu displazie corticală focală, accese parțiale foarte frecvente sau descărcări secundar generalizate demonstrează o reducere a inhibiției [11].

Studierea IIC și FIC au condus la concluzii inconsistente care pot fi din cauza heterogenității subiecților și fluctuațiilor medicamentelor antiepileptice. Pacienții cu epilepsie benignă a

copilăriei și spike-uri centrotemporale au avut o excitabilitate normală [9]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a vedea dacă diferențele în patternurile excitabilității corticale pot avea implicații de diagnostic pentru pacienții cu sindroame de epilepsie parțială de origine necunoscută. Până în prezent, datele SMT nu par să fi e în măsură de a identifica ca epileptogenicitatea focală în regiunile din afara cortexului motor primar. Material și metode de cercetare Au fost înrolați în studiu 6 pacienți cu epilepsie nou diagnosticată.

Diagnosticul a fost stabilit conform recomandărilor ILAE. Pacienții au fost examinați neurologic, electroencefalografic și prin rezonanța magnetică nucleară 3T. Criteriile de includere a pacienților: vârsta 18 – 65 de ani, pacienți cu diagnosticul de epilepsie primară depistată (focală și generalizată), acord informat scris al pacientului. Criterii de excludere: vârsta <18 ani și >65 ani, prezența implanturilor metalice în corp, prezența aparatelor auditive de amplificare care, refuzul pacientului, patologie concomitentă somatică gravă. Parametrii excitabilității corticale au fost apreciați cu ajutorul dispozitivului de Stimulare Magnetică Transcraniană MagPro R30 + Option (MagVenture A/S, Danemarca).

Au fost investigate Pragul Motor, Potențialul Evocat Motor, Perioada Corticală Silențioasă conform ghidului practic pentru stimularea magnetică transcraniană diagnostică (raportul comitetului IFCN). În studiu au fost incluși 6 pacienți, unul fiind neeligibil din cauza prezenței cancerului gastric cu metastaze cerebrale. Din 5 pacienți repartizarea pe sexe: 3 bărbați și 2 femei. Vârsta pacienților varia între 20 și 38 ani. 1 pacient prezenta crize parțiale complexe cu generalizare secundară, 1 pacient - crize generalizate tonice, 1 pacient - crize generalizate tonico-clonice, 1 pacient - crize adverse cu generalizare tonico-clonică secundară. La 1 pacient investigat prin RMN cerebral s-a evidențiat chist subarahnoidian temporal stânga, 1 pacient - chist porencefalic rezidual fronto-arietal dreapta, 1 pacient - granulom eozinofilic a osului parietal drept, 2 pacienți - fără modificări. La 2 pacienți prin electroencefalografie s-au vizualizat unde ascuțite, la 3 pacienți - complexe spike-undă lentă. 2 pacienți administrau Carbamazepină Retard și 2 pacienți administrau Lamotrigina. Numai 1 pacient supus stimulării magnetice transcraniane cu scop diagnostic nu administra tratament antiepileptic. Stimularea magnetică transcraniană a fost efectuată într-o ședință unică cu aprecierea pragului motor, potențialului evocat motor și perioadei corticale silențioase.

4) Elaborarea protocolului de stimularea magnetică transcraniană și studierea interconectivității cerebrale în epilepsie

Obiectivul. Caracterizarea alterărilor excitabilității corticale la pacienții cu epilepsie prin intermediul stimulării magnetice transcraniane.

Metode. Au fost înrolați în studiu 6 pacienți cu epilepsie nou diagnosticată conform criteriilor de includere: vârsta 18 – 65 ani, pacienți cu diagnosticul de epilepsie primară depistată (focală și generalizată), acord informat scris al pacientului și criteriilor de excludere: vârsta < 18 ani și > 65 ani, prezența implanturilor metalice în corp, prezența aparatelor auditive de amplificare, refuzul pacientului, patologie concomitentă somatică gravă. Parametrii excitabilității corticale au fost apreciați cu ajutorul dispozitivului de Stimulare Magnetică Transcraniană MagPro R30 + Option (MagVenture A/S, Danemarca). Au fost investigate Pragul Motor, Potențialul Evocat Motor, Perioada Corticală Silențioasă conform protocolului de stimularea magnetică transcraniană elaborate în Departamentul de Neurologie, IMSP IMU.

Rezultate. Un pacient prezenta crize parțiale complexe cu generalizare secundară, 1 pacient - crize generalizate tonice, 1 pacient - crize generalizate tonico-clonice, 1 pacient crize adverse cu generalizare tonico-clonică secundară. Doi pacienți administrau Carbamazepină Retard și doi

pacienți administrau Lamotrigina. Numai un pacient supus stimulării magnetice transcraniene cu scop diagnostic nu administra tratament antiepileptic. Valorile perioadei corticale silențioase au fost dovedite de a fi prelungite. Alți parametri ai excitabilității corticale au fost nemodificate.

5) Determinarea morfometriei corticale la pacienții cu epilepsie cu crize epileptice nocturne

În conformitate cu nivelul de certitudine video-documentate de stabilire a diagnosticului, a fost efectuată analiza neuroimagică a RMN 3T după protocolul de diagnostic al epilepsiei la 25 de pacienți, selectați cu cele mai reprezentative cazuri, ce corespund definiției crizelor epileptice diurne (CED) și crizelor epileptice nocturne (CEN).

Pentru realizarea scopului cercetării a fost efectuată Rezonanța magnetică nucleară (RMN) cu ajutorul scannerului 3T SIEMENS Skyra, cu o bobină cu cap de 32 de canale. Imaginile au fost efectuate în planul T1 cu timp de repetare [TR] = 1900 msec, timpul de ecou [TE] = 2,5 msec, grosimea tranșei de 1 mm și unghiul de înclinare de 9°. Imaginile în planul T2, au fost efectuate cu un TR = 6860 msec, TE = 58 msec, grosimea tranșei de 2,5 mm, unghiul de înclinare de 149°. Astfel, au fost obținute secvențe prin recuperarea cu inversiune fluid-atenuată (TR – 5000 msec, TE – 388 msec, grosime tranșă – 0.9 mm, unghi de înclinare – 120°. Imaginile în planul T1 au fost procesate cu ajutorul softului de analiză FreeSurfer, versiunea 5.3.0, ce a permis reconstrucția suprafeței corticale într-un mod complet automatizat, și controlul vizual al calității la diferite etape de procesare [142, 143]. Fluxul de procesare, bazat pe suprafață, a constat în îndepărtarea conturului părții osoase ale craniului, transformarea spațiului Talairach, optimizarea limitelor substanță cenușie-substanță albă, substanță cenușie-lichid cefalorahidian, segmentarea substanței albe subcorticale și a structurilor de substanță cenușie, urmate de modelare. Imaginea cortexului cerebral a fost ulterior împărțită în 34 de regiuni emisferiale conform atlasului Desikan-Killiany și au fost extrase zonele corticale individuale și volumele corticale. În analiza între grupuri au fost incluse 7 structuri subcorticale selectate – talamusul, hipocampusul, amigdală, nucleul caudat, putamenul, globus pallidum și diencefalul ventral. Cu ajutorul interfeței QDEC, încorporată în softul FreeSurfer, au fost analizate diferențele dintre ariile corticale și volumul cortical între grupuri prin calcularea unui model liniar general (MGL) al efectului grupului asupra zonei/volumului cortical la fiecare regiune din întregul cortex. Ulterior, datele au fost omogenizate cu un kernel Gaussian cu o lățime de maxim 10 mm. Hărțile statistice ale diferențelor semnificative între grupuri au fost corectate pentru comparații multiple, folosind analiza clusterului permutării Monte-Carlo la un prag statistic $p < 0,05$ ($Z = 1,3$). Volumele corticale și subcorticale, extrase din fiecare regiune de interes (RDI), au fost încorporate într-o matrice comună de conectivitate structurală (corelație) cu mărimea 82×82 pentru fiecare grup. Fiecare element din matricea de conectivitate a reprezentat coeficientul de corelație Pearson între valorile RDI ale tuturor subiecților dintr-un grup. A fost analizată structura rețelelor și au fost definiți și calculați parametrii de rețea. Rețelele asortate sunt mai robuste în ceea ce ține de înlăturarea nodurilor și se sincronizează mai ușor. Gradul de distribuție a unei rețele denotă distribuția numărului de conexiuni în întreaga rețea. Asortarea și gradul de distribuție sunt măsuri ale rezilienței rețelei.

Datele ce țin de ariile corticale și volumele corticale au fost determinate la pacienții cu crize epileptice nocturne (hiperkinetice), crize epileptice diurne și au fost comparate de asemenea cu a datelor de suprafață și volumetrice cu ale subiecților sănătoși. Analiza statistică a datelor neuroimagistice fost efectuată utilizând softul SPSS Statistics (versiunea 23.0, IBM, Armonk, NY, SUA) și MATLAB R2015b (Mathworks, Natick, Mass). Variabilele continue sunt raportate ca

mijloace (M) și deviații standard (DS); iar variabilele categorice sunt raportate ca rapoarte. Compararea volumelor subcorticale între grupuri s-a bazat pe testul ANOVA cu un design factorial $3 \times 2 \times 7$ (volumul subcortical al grupului [3] \times emisferă [2] \times 7), urmate de ANOVA separate pentru fiecare volum subcortical și teste post hoc Bonferroni. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic.

Au fost detectate diferențe semnificative în grupurile de pacienți cu CEN și CED în regiunile corticale frontale și temporale și în rețeaua amigdalo-hipocampală.

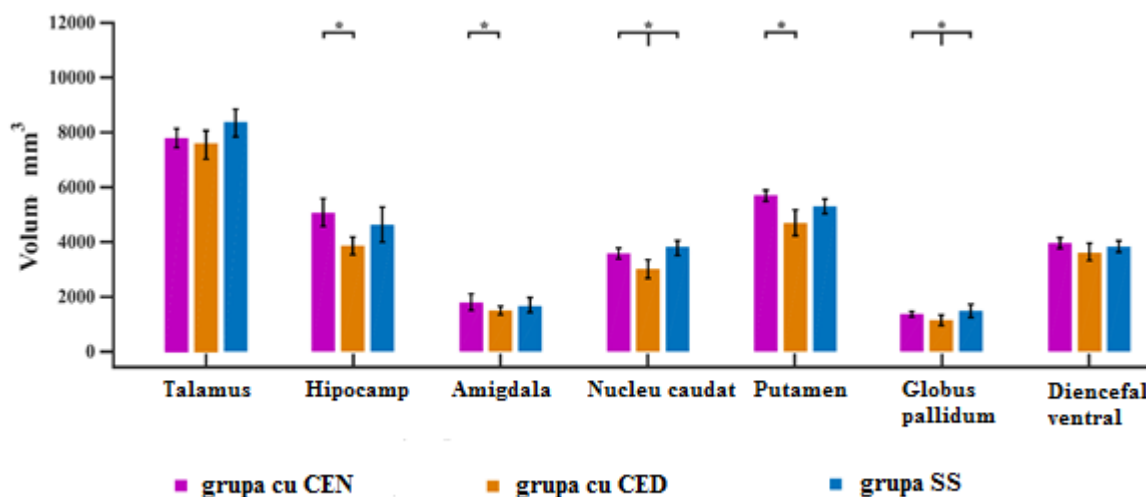


Fig. 1. Diferențele în volumele subcorticale în grupurile de pacienți cu CEN, CED și SS * $p < 0,05$

Astfel, în grupul de pacienți cu CEN volumele de cortex insular, orbito-frontal și temporal superior au fost mai mari comparativ cu grupul cu CED. La fel, volumele hipocampului, amigdalei, nucleului caudat, globusului pallid și putamenului au fost semnificativ mai mari în grupul de pacienți cu CEN, spre deosebire de grupul cu CED (Figura 5.9). Diferențele observate în volumul de hipocamp și amigdală între grupurile cu CEN și CED ar putea fi fenomenul final al epileptogenezei la pacienții cu CEN.

6) Elaborarea protocolului de irm cerebrala și aprecierea spectrului schimbarilor neuromorfologice la pacientii cu epilepsie farmacorezidenta

a) Alterarile morfologiei corticale la pacientii cu epilepsie farmacorezidenta

Obiectivul. Caracterizarea modificărilor grosimii corticale la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă investigați prin protocolul Epilepsie.

Metode. Procesarea imaginilor IRM 3T achiziționate conform protocolului standardizat (protocol Epilepsie) cu secvențe T1-ponderate (timp de repetiție = 2000 msec, timpul de ecou = 9 msec, grosimea secțiunilor = 4 mm, unghiul de inclinare = 150 °) la 15 pacienți (media de vârstă \pm deviația standard $25 \pm 1,8$ ani, 9 bărbați) cu epilepsia farmacorezistentă și 15 subiecți sănătoși.

Rezultate. Analiza grosimii corticale a demonstrat o subțiere semnificativă a cortexului cerebral la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă ($p < 0,05$) în următoarele arii: girusul supramarginal, sanțul superior temporal, girusul temporal mediu și superior, polul temporal, insula, cuneus, frontal superior, precentral, cingulat posterior, pars opercularis, orbito-frontal

lateral, lingual, parietal superior, postcentral, parietal inferior, occipital lateral, paracentral și istmus cingulat a emisferei drepte. În emisfera stângă subțierea corticalei a fost identificată în regiunile supramarginal, precentral și frontal mediu.

b) Alterările subcorticale la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă.

Obiectivul. Caracterizarea modificărilor volumetrice ale talamusului la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă investigați prin protocolul Epilepsie.

Metode. Procesarea imaginilor IRM 3T achiziționate conform protocolului standardizat (protocol Epilepsie) cu secvențe T1-ponderate (timp de repetiție = 2000 msec, timpul de ecou = 9 msec, grosimea secțiunilor = 4 mm, unghiul de inclinare = 150 °) la 15 pacienți (media de vârstă ± deviația standard 25 ± 1,8 ani, 9 bărbați) cu epilepsia farmacorezistentă și 15 subiecți sănătoși.

Rezultate. Pacienții cu epilepsie de lob temporal au prezentat volumurile talamusului semnificativ mai mici, atât ipsilateral focarului epileptogen ($7362,1 \pm 848,3 \text{ mm}^3$, $p = 0,00005$) cât și contralateral ($7186 \pm 848,3 \text{ mm}^3$, $p = 0,0037$) în comparație cu lotul sănătos (talamusul drept $8088,7 \pm 683 \text{ mm}^3$, talamusul stâng $9360,5 \pm 1382 \text{ mm}^3$). A fost identificată o corelație negativă între durata epilepsiei farmacorezistente și volumul talamusului ipsilateral ($r = -0,12$, $p < 0,05$) și volumul talamusului contralateral ($r = -0,13$, $p < 0,05$). Nu a fost nici o corelație între vârstă și volumurile talamusurilor, atât la pacienți cât și în grupul control.

7) Particularitățile clinico-neurofiziologice ale epilepsiei mioclonice

Introducere. Mioclonusul reprezintă o mișcare bruscă și scurtă, o secusă involuntară (de regulă $< 100 \text{ ms}$) ce are originea în SNC. Mioclonusul este datorat unei contracții musculare simultane a mușchilor agoniști și antagoniști (mioclonie pozitivă: sau a unei întreruperi a activității musculare, antrenând o atonie bruscă vizibilă în cursul menținerii posturii (mioclonie negativă). Aceste două tipuri de mioclonii sunt frecvent asociate. Iar mioclonusul epileptic reprezintă spasme mioclonice de origine corticală, asociate cu descărcări EEG (poli)spike-unde lente, care corelează în timp exact sau preced contracțiile musculare înregistrate EMG [1]. Conform clasificării crizelor epileptice din 2017 crizele mioclonice pot fi atât cu debut focal cât și cu debut generalizat [2] Prevalența în diferite studii a fost estimată a fi de la 5% până la 10% din toate epilepsiile și aproximativ 18% din epilepsiile generalizate idiopatice [3].

Studiile electroencefalografice (EEG) la pacienții cu epilepsie cu crize mioclonice au evidențiat modificări specific distincte ictale și interictale [4, 5] care se bazează pe rețele corticale și / sau subcorticale interconectate structural și funcțional. Cu toate acestea, substraturile neuroanatomice la acest tip de convulsii sunt insuficient caracterizate [6].

Scopul. Studiarea particularităților clinico-neurofiziologice și imagistice ale crizelor epileptice mioclonice, polimorfismul lor.

Materiale și Metode. Am efectuat examinarea clinică, neurofiziologică (monitoring video-Electroencefalografic nocturn – 10 ore) și rezonanța magnetică cerebrală 3T conform protocolului epileptic la 40 pacienți (vârsta medie ± deviația standard: 25 ± 7 ani, 14 bărbați) cu epilepsie mioclonică, RMN pentru comparație a fost efectuat și la 40 subiecți sănătoși (vârsta medie 23 ± 5; 14 bărbați), datele RMN au fost procesate utilizând programul FreeSurfer. Am analizat volumele corticale și subcorticale (talamus, caudat, putamen, pallidum, hipocampus și amigdala). Pentru comparație grupul de control, 40 de voluntari sănătoși au fost selectați după vârstă și sex. Toți subiecții de control au fost supuși unui examen neurologic și un interviu detaliat pentru a se asigura că nu au avut tulburări neurologice, psihiatrice sau sistemice; nici un

istoric familial de epilepsie; și nici abuz de alcool sau droguri în anamneză. Subiecții de control cu constatări RMN anormale au fost, de asemenea, excluși. Comitetul de etică în cercetare a aprobat protocolul de studiu și toți participanții au dat consimțământul în scris înainte de includerea în studiu.

Rezultatele obținute. Vârsta medie de debut a epilepsiei: 13 +/- 5,8 ani. Din anamnezic ca factori etiologici au fost evidențiați: hipoxie la naștere (4 %), traumă cranio-cerebrală (12 %), posibil ereditară (14 %) și etiologie necunoscută (70 %). La 36 pacienți din 40 am înregistrat 49 de crize mioclonice. La 39% din pacienți crizele epileptice apar la trezire, la 35 % în stare de veghe iar la 26 % în timpul somnului. Majoritatea pacienților pe lângă crizele mioclonice aveau și alte tipuri de crize așa ca: crize tonico-clonice generalizate (CTCG), absențe, atonice. A prevalat combinația crize mioclonice cu CTCG, nu au fost întâlnite crize mioclonice în combinație doar cu cele atonice, iar crizele mioclonice fără asocierea altor tipuri de crize au fost doar la 7 dintre pacienți. (fig.1)



Figura 1. Tipurile de crize asociate crizelor mioclonice

Analizând porțiunea corpului implicată în criza mioclonică, am observăm că sunt implicate preponderent membrele superioare și indiferent de lateralitatea clinică a mioclonisului pacienții au modificări epileptiforme primar generalizate. Pe lângă modificările primar generalizate unii pacienți au și modificări focale specifice pe același traseu EEG, aici s-a evidențiat că combinația „primar generalizate + focale pe emisfera stânga” au fost întâlnite în miocloniile la nivelul membrului superior drept și invers în combinația „primar generalizate + focale pe emisfera dreaptă” au fost întâlnite în miocloniile la nivelul membrului superior stâng (Tabelul 1).

Tabelul 1. Porțiunile corpului implicate în mioclonus epileptic
MSD – membrul superior drept; MSS – membrul superior stânga; AMS – ambele membre superioare; MS – membrele superioare; MI – membrele inferioare.

	generalizate	st+ generalizate	dr+ generalizate	stânga	dreapta	total
MSD	5,0	10,0	-	-	-	15,0
MSS	5,0	-	2,5	-	-	7,5
AMS	15,0	20,0	2,5	2,5	2,5	42,5
MS+MI	7,5	5,0	-	-	-	12,5
Axiale	5,0	2,5	-	-	-	7,5
Trunculare	-	-	-	-	2,5	2,5
Cefalice	2,5	-	2,5	2,5	2,5	10,0
MSS + MIS	2,5	-	-	-	-	2,5
Total	42,5	37,5	7,5	5	7,5	100

Traseul vEEG ictal relevă la toți pacienții (36 cu crize mioclonice înregistrate) modificări epileptiforme primar generalizate, la 23 pacienți au fost de tip „polivârf - unda lentă”, la ceilalți 13 pacienți de tip „vârf - unda lentă”. Iar în traseul vEEG interictal au fost înregistrate bufee primar generalizate polivârf – undă lentă (21pacienți), bufee primar generalizate vârf – undă lentă (25 pacienți), focal polivârf – undă lentă (1 pacient), focal vârf – undă lentă (15 pacienți), focal undă ascuțită – undă lentă (1 pacient), focal unde ascuțite (12 pacienți) și lentoare (5 pacienți). Tabelul 2.

Tabelul 2. Paterne EEG la pacienții cu crize mioclonice

Polivârf unda lentă generalizate	Polivârf undă-lentă focală	Vârf unda lentă generalizate	Vârf unda lentă focala	Undă ascuțită-undă lentă focală	Unde ascuțite focale	Lentoare
21	1	25	15	1	12	5
23		13				

Din totalul pacienților la 21 pacienți a fost înregistrat răspuns fotoparoxismal în timpul probei cu fotostimulare cu o prevalență la frecvența de 20 Hz. Figura 2.

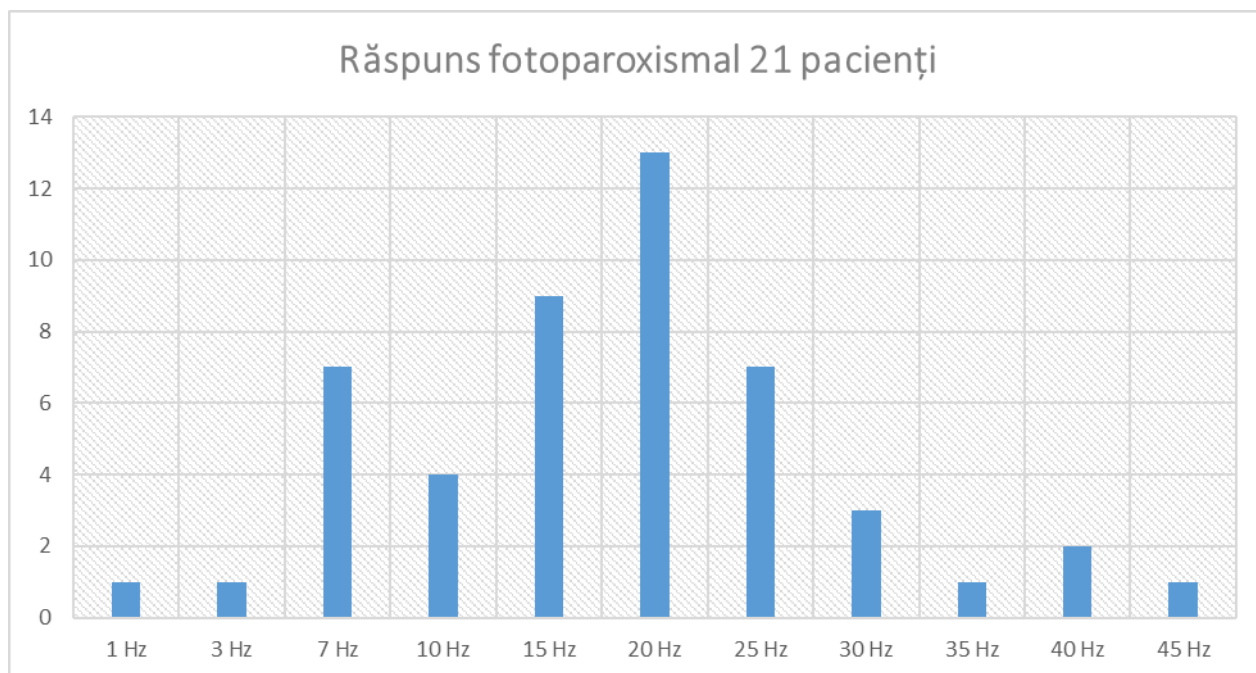


Figura 2. Răspuns fotoparoxismal la pacienții cu epilepsie mioclonică

Analizând datele în urma procesării Rezonanței Magnetice Nucleare 3T protocolul epilepsiei la pacienții cu epilepsie mioclonică în comparație cu subiecți sănătoși am evidențiat particularități importante.

Nu a existat o diferență statistic semnificativă în schimbările structurale care să coreleze cu vârsta și sexul între aceste două grupuri. O diferență statistic semnificativă ($p < 0.05$, Monte Carlo corectat) a volumelor corticale între pacienți și subiecți sănătoși a fost evidențiată în următoarele clustere: superior parietal, postcentral și fusiform a emisferei stângi; temporal mediu a emisferei drepte; și bilateral precentral, superior frontal și precuneus. Analizând volumele subcorticale, o diferență statistic semnificativă ($p < 0.05$, Monte Carlo corectat) a fost evidențiată în volumul talamusului bilateral (drept 7043.8 ± 921.8 [$p = 0.00$] / stâng $7697.9 \pm$

1045.5 [$p = 0.00$] mm³) la pacienți în comparație cu subiecți sănătoși (drept 8148.6 ± 720.4 / stâng 9205.4 ± 1151.4 mm³), caudat bilateral - pacienți: (drept 3542.9 ± 598.1 [$p = 0.03$] / stâng 3536.6 ± 575.2 [$p = 0.001$] mm³), subiecții de control: (drept 3817.4 ± 451.1 / stâng 3960.0 ± 438.9 mm³), și hippocampul drept - pacienți: (4288.5 ± 552.4 [$p = 0.01$] mm³), subiecți sănătoși: (4548.3 ± 451.1 mm³).

Modificările electroencefalografice ictale au fost relevante la toți pacienții cu crize epileptice mioclonice, iar modificările electroencefalografice interictale – la 86% pacienți.

8) Clinico-genetica epilepsiei în cadrul familiilor multiplex din republica moldova

Epilepsia este o patologie neurologică devastatoare, care afectează mai mult de 70 de milioane de oameni din întreaga lume; indiferent de vârstă, rasă, clasă socială, granițe naționale sau geografice (Ngugi A.K. et al, 2010).

O meta-analiză din 2017, prezintă prevalența epilepsiei ca fiind de 6,38 la 1000 persoane (95% ÎI, 5.57-7.30), iar incidența anuală cumulativă de 67.77 la 100,000 persoane (95% ÎI, 56.69-81.03) (Fiest K.M. et al, 2017). După datele Biroului Național de Statistică, incidența epilepsiei în Republica Moldova, în anul 2015, a fost 19 la 100.000 locuitori, iar prevalența a constituit 16 la 1000 locuitori.

Conform datelor din 2017 ale Centrului Național de Epileptologie, în perioada anilor 2014-2017 au fost luați la evidență 3281 pacienți, 49,3% bărbați și 50,7% femei, dintre care 60% pacienți din mediul rural, iar 39,6% pacienți din mediul urban și circa 0,4% pacienți din afara Republicii Moldova. Grupul de vârstă dominant, conform adresabilității s-a situat între 19 și 45 ani – 54% pacienți. Conform etiologiei epilepsiei, pacienții s-au repartizat în felul următor: 45% pacienți cu epilepsie structurală, 5,4% pacienți cu suspexie la epilepsie genetică, 0,2% - epilepsie infecțioasă, 0,3% - epilepsie metabolică și 19,2% - epilepsie de genă necunoscută. Totodată, 22,9% pacienți au prezentat crize paroxistice non-epileptice.

Majoritatea pacienților cu epilepsie, în jur de 70-80%, răspund bine la medicamentele antiepileptice (MAE), utilizate ca prima linie de tratament pentru a controla crizele (Tang F, 2017; Bonnett L.J., 2014). Totuși, aproximativ o treime din pacienți suferă de crize necontrolate, în ciuda farmacoterapiei (Picot M.C., 2008). Între 2014-2017, 58,9% dintre pacienții luați la evidență cu epilepsie în Republica Moldova, administrau un singur preparat antiepileptic (monoterapie), iar 11,2% pacienți – politerapie.

O opinie de consens a fost formulată de un grup de lucru desemnat de Liga Internațională împotriva Epilepsiei, care a definit epilepsia rezistentă la medicamente, numită și epilepsie farmacorezistentă (Kwan, 2010). Pacienții care au epilepsie farmacorezistentă au și un risc crescut de deces prematur, traumatisme, probleme psihosociale (de ex. sub-educație, șomaj, socializare defectuoasă), tulburări psihiatrice ș.a. (Krauss GL, 2011). Cel mai vechi studiu de cohortă al Epilepsiei farmacorezistente a fost la copii, dar până în 2007, au apărut unele studii mai mari și la populațiile adulte (Luciano AL, 2007).

Este clar că mecanismul patogenetic al epilepsiei farmacorezistente este cel mai probabil multifactorial (Depondt C., 2006). Există ipoteze variate cu privire la mecanismele de rezistență medicamentoasă a crizelor epileptice (Nair DR, 2016): (1) ipoteza de severitate intrinsecă, (2) ipoteza de *target* (țintă), (3) ipoteza transportatorilor, (Luisa Rocha, 2013) (4) ipoteza farmacokinetică, (5) ipoteza rețelei neurale, (6) ipoteza variantelor genice (Tang F., 2017).

Descoperirea timpurie a genelor legate de epilepsie a folosit strategia de studiu a familiilor foarte mari, de obicei cu 10 sau mai multe persoane afectate, iar succesul s-a bazat pe teoria moștenirii directe, cu analiza parametrică a legăturii (Thomas, 2014). Această abordare a condus

la descoperirea unui număr mare de epilepsii familiale și a unora dintre determinanții lor genetici.

Mai recent, mutageneza de novo a fost demonstrată ca mecanism genetic major în encefalopatiile epileptice și progresul rapid în această direcție a fost facilitat de metoda de secvențiere a întregului exom (Epi4K Consortium et al., 2013; Euro Epinomics et al., 2014).

Totuși, mutațiile unor gene unice în cele mai frecvente forme de epilepsie sunt diagnosticate relativ rar (Epi4K Consortium, 2017), acestea fiind cel mai probabil multifactoriale, cu o arhitectură genetică semnificativă și complexă (Koeleman, 2018), iar depistarea acestei structuri genetice a epilepsiei rămâne o mare provocare (Fuchsberger et al., 2016).

Majoritatea studiilor anterioare privind riscul familial al epilepsie au avut limitări metodologice destul de severe, precum ar fi: întârzierea sesizărilor și a raportării, mărimea mică a eșantionului, utilizarea unor definiții ambigue ale patologiei la probați și rude, lipsa lotului de control corespunzător și eșecul de a omogeniza loturile, conform vârstei (Peljto et al, 2014).

Conceptul de terapie individualizată devine din ce în ce mai important în tratamentul pacienților cu epilepsie, deoarece markerii predictivi pentru prognosticul bolii și rezultatele tratamentului sunt încă limitate. Prin urmare, studiul și caracterizarea reușită geno- și fenotipică a familiilor multiplex evidențiază contribuția lor la descoperirea bazei genetice a epilepsiilor.

A fost inițiat un studiu **scopul** căreia este evaluarea clinico-genetică a familiilor multiplex (*familii cu minim 2 cazuri de epilepsie printre rudele de gr.I*) din Republica Moldova, pentru estimarea biomarkerilor specifici și stabilirea ponderii acestora în epileptogeneză și farmacorezistență, pentru elaborarea unui scor de predicție a riscului familial.

- Astfel, pentru prima dată în Republica Moldova, se va efectua un studiu genetic prin WES Whole Exome Sequencing în cadrul populației țării, pentru evaluarea genotipică a epilepsiei,
- va fi stabilită ponderea biomarkerilor studiați în epileptogeneză și farmacorezistență,
- în rezultatul cercetării se va determina variabilitatea fenotipică și genotipică a pacienților cu epilepsie cu suspecție genetică din familiile multiplex din Republica Moldova,
- se vor depista biomarkerii cu potențial predictiv în stabilirea diagnosticului, managementului terapeutic și evoluția epilepsiei familiale.
- va fi conceput și elaborat un scor predictiv, pentru calcularea riscului familial al epilepsiei și individualizarea tratamentului conform conceptului ”pacient - tratament”, și nu ”boala – tratament”
- va fi întocmit un registru, la nivel național, de pacienți cu epilepsie familială,

Rezultate scontate

În rezultatul cercetării, va fi întocmit un registru, la nivel național, de pacienți cu epilepsie familială. Concomitent, se va determina variabilitatea fenotipică și genotipică a pacienților cu epilepsie din cadrul familiilor multiplex din Republica Moldova, și se vor depista biomarkerii cu potențial predictiv în stabilirea diagnosticului, managementului terapeutic și evoluția epilepsiei familiale.

Biomarkerii identificați ar putea prezice evoluția epilepsiei, reduce costul studiilor clinice ulterioare prin îmbogățirea populației de studiu cu pacienți cu risc crescut de dezvoltare a epilepsiei, precum și costul managementului pe termen lung al acestor pacienți.

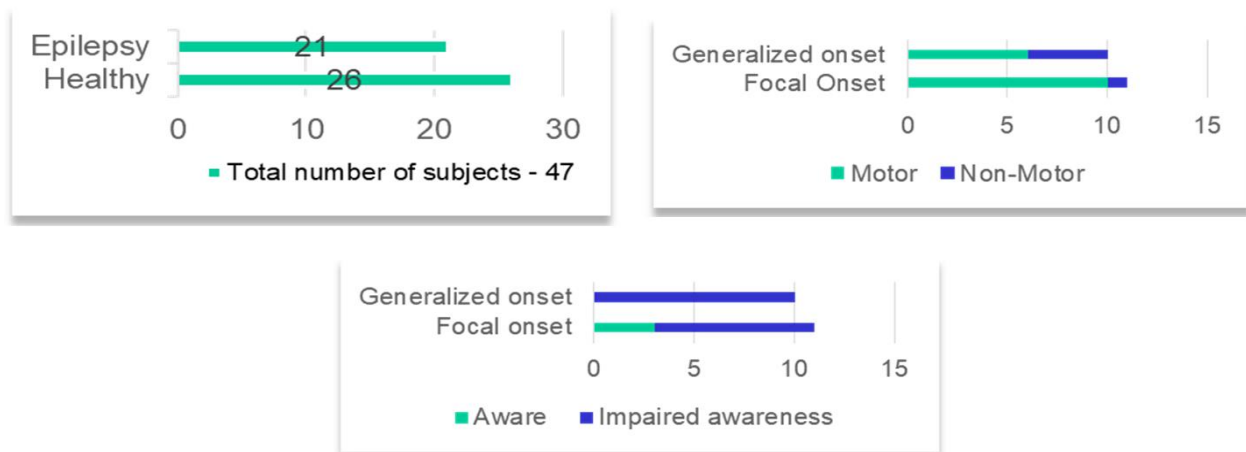
Ulterior, va fi conceput și elaborat un scor predictiv, pentru calcularea riscului familial al epilepsiei și individualizarea tratamentului conform conceptului ”pacient - tratament”, și nu ”boala – tratament”.

Rezultate preliminare:

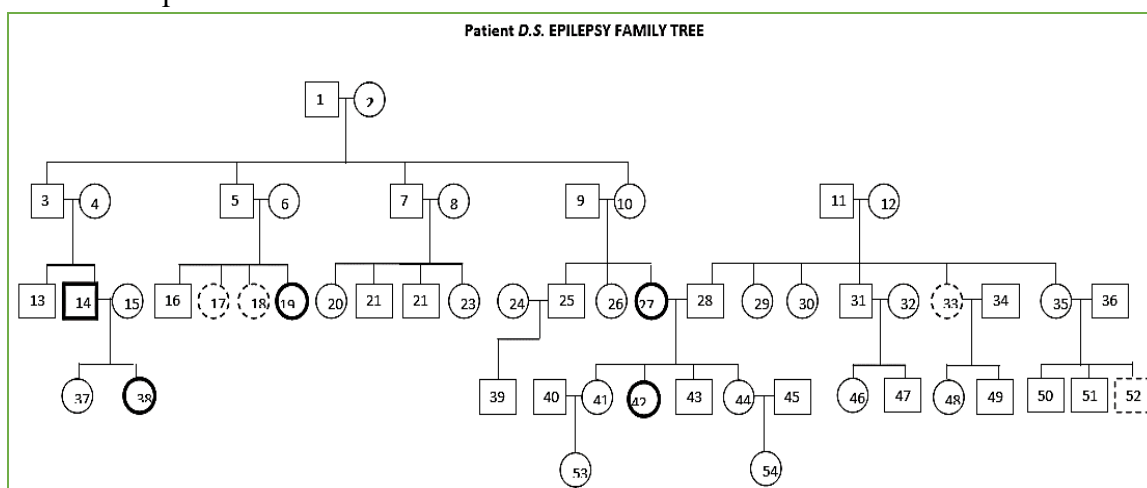
Au fost identificate 30 de familii multiplex cu epilepsie din Republica Moldova. Atat probanzii, cat si rudele de gr. I cu și fără epilepsie a acestora, au fost evaluati neuro-clinico-fiziologic și întocmite pedigree-le familiale.

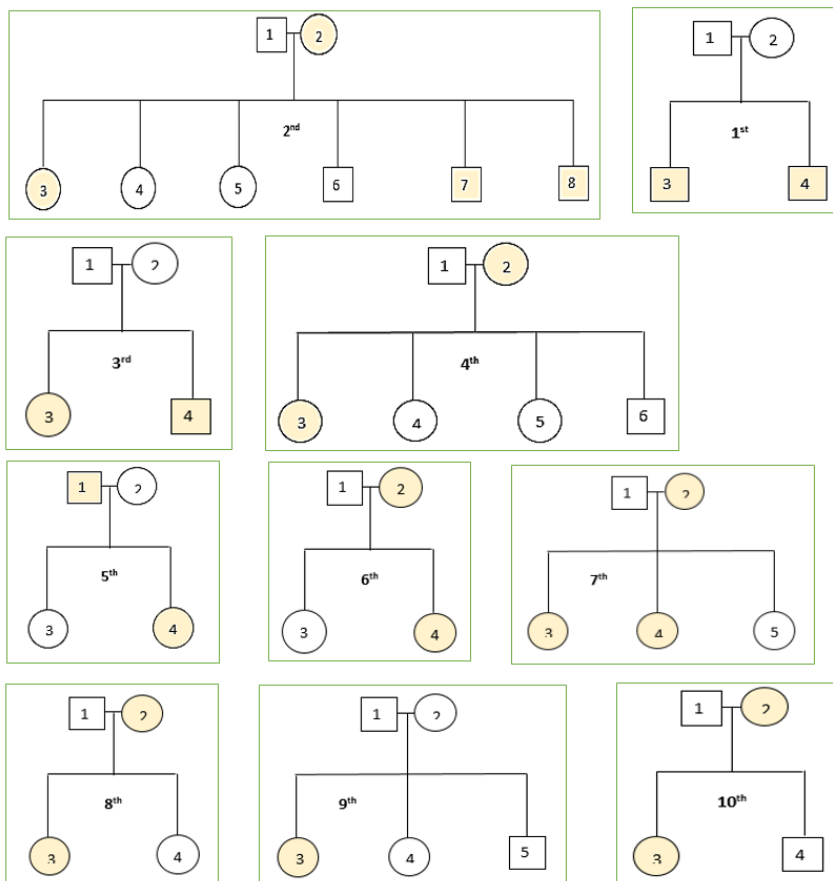
Diagnosticul de epilepsie a fost confirmat prin: istoricul medical (pe baza chestionarelor), examinarea neurologică, electroencefalografia standard (EEG), imagistica prin rezonanță magnetică (RMN 3T – protocolul epilepsiei), conform Protocoalelor Clinice Naționale PCN-290 Epilepsia la adult și PCN8 Convulsii febrile la copii.

Dintre subiecții analizați – 21 subiecți prezintă epilepsie, 26 rude de gr. I – fără epilepsie. Dintre cei cu epilepsie – predomină debutul focal al crizelor, cu alterarea conștiinței.



Pentru 20 familii, a fost realizat studiului genetic (WES Whole Exome Sequencing) pentru depistarea mutațiilor epileptogene și evaluarea pattern-ului de moștenire a acestora, rezultatele sunt în curs de procesare.





9) Criteriile de eligibilitate a pacienților cu epilepsie pentru evaluarea prechirurgicală și pentru intervenție chirurgicală

În cadrul ultimei etape a cercetării, au fost elaborate criteriile de selectare a pacienților cu epilepsie pentru intervenție chirurgicală.

Analizând literatura de specialitate, în concordanță cu rezultatele obținute în cadrul proiectului, selectarea pacienților pentru evaluarea pre-chirurgicală se face în **două etape**:

1. Identificarea candidaților potențiali pentru intervenție chirurgicală care vor beneficia de evaluare prechirurgicală,
2. Determinarea la fiecare individ dacă raportul de risk:beneficiu pentru intervenție este acceptabil.

a) Criterii principale pentru satisfacerea primei etape:

1. Pacientul sau reprezentanții oficiali ai acestuia (în caz că pacientul e copil ori pacient cu dereglări de intelect) trebuie să conștientizeze obiectivele evaluării prechirurgicale și să accepte posibilitatea intervenției chirurgicale ulterioare,

2. În ciuda tratamentului medicamentos adecvat pacientul trebuie să sufere de crize cu efect sporit de disabilitate,

3. Datele imagistice și electroclinice (electrofiziologice) prezente la pacient trebuie să fie substanțiale în vederea remedierii posibile a sindromului epileptic prin intervenție chirurgicală.

Primul criteriu este minor, dar nu trebuie neglijat, deoarece reprezintă adesea un factor limitator la pacienții care altfel ar fi considerați candidați chirurgicali buni.

Al doilea criteriu se bazează pe definiția handicapului și farmacorezistenței.

Trei concepte esențiale ce au stat la baza definiției de farmacorezistență ILAE:

1. Medicația adecvată (un medicament se consideră adecvat dacă s-a dovedit anterior că este eficace, preferabil în studii controlate randomizate, care oferă cel mai înalt nivel de dovezi).

2. Importanța documentării (ar trebui făcută documentarea încercării de a titra doza medicației adecvate la o doză țintă eficientă din punct de vedere clinic pentru a demonstra că regimul de medicație este adecvat).

3. Menținerea libertății de crize (durata fără convulsii este de cel puțin trei ori mai lungă decât cea mai lungă perioadă interictală preintervenție (determinată de crizele apărute în ultimele 12 luni) sau de 12 luni, oricare dintre acestea perioade este mai lungă (Kwan et al. 2010)).

Eșecul tratamentului și rezultatul nedeterminat de lipsă de crize se apreciază ca:

1. Eșecul tratamentului: apariția convulsiilor recurente după intervenția aplicată în mod adecvat.

2. Rezultatul nedeterminat de lipsă de crize: dacă un pacient a fost lipsit de crize într-o perioadă de trei ori mai mare decât intervalul interictal de preintervenție, dar pentru o perioadă mai puțin de 12 luni.

Orice pacient (indiferent de vârstă) care se încadrează în criteriile de mai sus pentru epilepsie farmacorezistentă **este considerat candidat pentru intervenție chirurgicală și este eligibil pentru evaluarea prechirurgicală.**

Evaluarea handicapului trebuie să țină cont de o serie de parametri obiectivi, cum ar fi frecvența și severitatea convulsiilor, efectele secundare ale AED, precum și impactul socioprofesional și familial al bolii și evaluarea subiectivă a pacientului cu privire la handicapul său general. Percepția că handicapul său este în valoare de a lua riscul unui tratament chirurgical joacă un rol major în decizia de a proceda la o evaluare prechirurgicală. Cu toate acestea, această judecată nu se bazează întotdeauna pe așteptările realiste ale rezultatului postoperator și, prin urmare, trebuie echilibrată cu viziunea mai obiectivă a medicului asupra raportului risc:beneficiu al intervenției chirurgicale de epilepsie. În ceea ce privește rezistența la medicamente, există un acord general de a considera un pacient refractar la medicație dacă două sau mai multe AED-uri alese și administrate în mod corespunzător nu au reușit să controleze convulsiile. Într-adevăr, odată ce un pacient nu a răspuns la primele două medicamente, probabilitatea obținerii unei stări libere de convulsii cu orice alt AED este mai mică de 5%. O monitorizare de 2 ani este, de asemenea, necesară pentru a concluziona cu privire la prezența unei epilepsii refractare la pacienții adulți. Cu toate acestea, durata epilepsiei mai scurtă poate fi acceptată la copii cu epilepsii catastrofale.

Al treilea criteriu care trebuie luat în considerare, și anume identificarea unui sindrom epileptic remediabil chirurgical, a fost clasic definit ca prezența unei epilepsii simptomatice sau criptogene, a cărei zona suspectată epileptogenă (ZE) trebuie să fie unică și să nu se suprapună cu regiunile importante ale creierului. Cu toate acestea, s-au înregistrat progrese importante în domeniu, permițând lărgirea domeniului de aplicare a tehnicilor chirurgicale în sindroamele epileptice. Acestea includ acum pacienți cu diverse forme de epilepsie generalizată simptomatică, cum ar fi spasmele infantile asociate cu displazia corticală, epilepsia parțială multifocală asociată cu scleroza tuberoasă, ZE care implică zone elocvente ale creierului, sindromul Landau-Kleffner și pacienții care combină o epilepsie parțială remediabilă chirurgical și un sindrom epileptic idiopatic generalizat cu speranța pacientului de a fi vindecat cu intervenție chirurgicală, permițând un control mai adecvat al crizelor cu AED. În plus, la pacienții cu alte forme de epilepsie criptogenă severă sau simptomatică generalizată, inclusiv

sindromul Lennox-Gastaut, pot fi propuse tratamente paliative chirurgicale, cum ar fi callosotomie și stimulare profundă a creierului.

Pentru a rezuma, criteriile de eligibilitate necesare pentru a intra într-o evaluare prechirurgicală ar trebui să fie relativ liberale, cu condiția că pacientul, în pofida tratamentului adecvat cu AED, să sufere de crize care nu au legătură cu un sindrom epileptic idiopatic generalizat. Cu toate acestea, decizia de a efectua sau nu o evaluare prechirurgicală trebuie individualizată și trebuie să țină seama de probabilitatea de a satisface așteptările pacientului în ceea ce privește rezultatul. Aceste așteptări trebuie să fie echilibrate cu severitatea aparentă a condiției epileptice, cu șansa de a obține un tratament chirurgical de succes și cu riscul unei deteriorări neurologice, cognitive sau psihiatrice postoperatorii. Aceleași întrebări apar odată ce evaluarea prechirurgicală a fost finalizată, pentru a decide cu privire la un tratament chirurgical, deși greutatea fiecăruia dintre parametrii de mai sus poate varia în funcție de criterii mai stricte (adică epilepsie mai severă, pacientul să-și asume riscul de intervenție chirurgicală, având o înțelegere clară a prognosticului său individual, șanse mai mari de a obține libertatea de convulsii postoperatorie, risc scăzut de deteriorare postoperatorie). Diferența dintre criteriile de eligibilitate utilizate pentru evaluarea prechirurgicală și cele aplicate pentru a decide cu privire la un tratament chirurgical, determină proporția pacienților evaluați pentru intervenția chirurgicală care în cele din urmă vor fi operați. Această proporție, împreună cu profilurile candidaților chirurgicali, variază în mare măsură între centrele de chirurgie în epilepsie, în funcție de experiența și cultura acestora. În unele cazuri, unele centre se concentrează pe chirurgia epilepsiei lobului temporal (TLE), în timp ce altele se ocupă de expertiza specifică în epilepsiile catastrofale din copilărie, epilepsii parțiale extratemporale, cazuri criptogene sau efectuează intervenții în regiuni elocvente (importante) ale creierului.

b) Evaluarea prechirurgicală

Potențialii candidați pentru evaluarea prechirurgicală cu scop de apreciere a necesității intervenției chirurgicale și tipului acesteia sunt:

- orice copil sau adult (indiferent de vârstă) ce se încadrează în definiția de epilepsie farmacorezistentă și prezintă convulsii cu efect sporit de dizabilitate,
- copii sau adulți cu sindroame epileptice complexe sau care necesită intervenții chirurgicale complexe,
- copiii sau adulții cu epilepsii care nu pot fi încadrate în mod clar într-un sindrom electrofiziologic (electroclinic) cunoscut, dar cu crize stereotipice sau lateralizate ori crize focale, cât și pacienții diagnosticați primar cu tumor cerebral ori leziune vasculară,
- copiii cu leziune RMN care poate fi înlăturată chirurgical, indiferent de starea de convulsii.

Sindroamele epileptice complexe includ:

- Encefalopatia Rasmussen
- Scleroza tuberoasă
- Sindromul Sturge-Weber
- Sindromul Landau Kleffner
- Polimicrogiria
- Hamartoma hipotalamică
- Sindromul Dravet
- Sindromul Lennox-Gastaut
- Sindromul West (spasmul infantil)
- Sindromul Ohtahara
- Epilepsia parțială continuă

Scopul principal al evaluării prechirurgicale este de a identifica ZE, adică cantitatea minimă de țesut cerebral care ar trebui să fie rezecată pentru a asigura pacientului libertatea de convulsii. Pentru a obține libertatea de convulsii, fără impunerea unui deficit neurologic, trebuie să răspundem la trei întrebări fundamentale:

1. Poate zona epileptogenă să fie lateralizată pe de o parte a creierului?
2. Se poate oare determina localizarea precisă a zonei epileptogene în emisfera implicată?
3. Ce funcție cerebrală (motoră, senzorială, limbaj, memorie) ar putea fi afectată dacă zona epileptogenă este înlăturată chirurgical?

Aceste întrebări sunt complexe și necesită o serie integrată, multidisciplinară de măsuri de diagnosticare prechirurgicală pentru a selecta acei adulți și copii care au cea mai bună șansă de a obține un rezultat reușit din chirurgia epilepsiei. Este de menționat, că în prezent, niciuna dintre investigațiile disponibile nu permite o delimitare directă a ZE.

Astfel, identificarea zonei epileptogene rezultă din integrarea următoarelor informații:

- secvența semnelor ictale și simptomelor care definesc zona simptomatogenă,
- regiunile creierului care generează descărcări epileptiforme electroencefalografice (EEG) intercalate (așa numita zonă iritantă),
- zona de debut ictal corespunzătoare regiunii declanșării convulsiilor EEG,
- leziunea epileptogenă relevată prin rezonanța magnetică (RMN).

Alte două regiuni trebuie identificate pentru a asigura un tratament chirurgical sigur și optim, adică:

- cortexul elocvent (semnificativ) și
- zona de deficit funcțional.

În cele din urmă, mai mulți indicatori ai rezultatelor postoperatorii trebuie colectați și analizați pentru a anticipa șansele de succes în intervenția chirurgicală în epilepsie.

Trebuie distinse trei tipuri de investigații:

1. investigații obligatorii pentru fiecare pacient, care includ un anamnezic/istoric detaliat și o descriere a crizelor de către pacient și rudele sale, date EEG standard interictale și un RMN optim al encefalului, cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat;

2. monitorizarea video-EEG de lungă durată, care permite înregistrarea crizelor pacientului, este, de asemenea, considerată o investigație obligatorie în majoritatea centrelor de chirurgie a epilepsiei, dar unele grupuri susțin că aceasta ar putea fi omisă într-o minoritate de pacienți;

3. toate celelalte investigații care sunt fie utilizate la pacienți selectați în majoritatea centrelor de chirurgie în epilepsie, fie numai în unele centre (înregistrări EEG invazive și Testul Wada ilustrează situația anterioară, în timp ce tomografia cu emisie de pozitroni (PET), tomografie computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) și magnetoencefalografia (MEG) sunt exemple investigațiilor contemporane).

c) Metode de investigații utilizate în evaluarea pre-chirurgicală:

EEG și Video-EEG Monitorizare

Evaluarea prechirurgicală în epilepsie sa modificat radical în ultimele decenii, mai ales odată cu apariția monitorizării video-electroencefalografice (EEG) de durată lungă la sfârșitul anilor 1970 și a neuroimagisticii avansate, în special cu utilizarea suplimentară a RMN. Electroencefalografia (EEG) este investigația fundamentală în identificarea focarului epileptogen. Epileptologii sunt familiarizați cu citirea vârfurilor și a undelor ascuțite care

constituie un spectru de focalizare a convulsiilor. Majoritatea pacienților supuși evaluării pentru intervenții chirurgicale vor necesita EEG cu telemetrie video pentru a documenta patternul de convulsii. Cu toate acestea se evaluează și monitorizarea EEG pe o perioadă de timp. Aceasta este o măsură critică pentru a determina debutul și localizarea clară a activității epileptice.

RMN

În timp ce tomografia computerizată (CT) poate furniza informații utile despre leziunile care pot provoca convulsii, "standardul de aur" pentru localizarea și evaluarea leziunilor cerebrale este imagistica prin rezonanță magnetică (RMN). Cel mai mare avantaj al tehnologiei RMN pentru epilepsie este claritatea incredibilă a structurilor anatomiche normale și patologice a creierului. De la mijlocul anilor 1980, această tehnologie permite identificarea în mod obișnuit a leziunilor care au fost anterior nedetectabile.

RMN Funcțional (fMRI)

RMN Funcțional (fMRI) utilizează aceleași principii de bază tehnologice ca și scanarea RMN, dar întrucât RMN scanează structura anatomică a creierului, scanarea fMRI reprezintă funcția metabolică a acestuia. Astfel, RMN funcțional (fMRI) oferă un mijloc neinvaziv de obținere a "mapei" funcționale a creierului. Se utilizează pentru a localiza funcția senzorială, motorie sau cognitivă în creier prin schimbări ale fluxului sanguin și oxigenării hemoglobinei. Informații importante sunt obținute prin integrarea rezultatelor fMRI cu EEG.

Magneto-Encefalografia (MEG)

Magneto-encefalografia (MEG) este efectuată utilizând o mașină care constă dintr-o varietate de senzori magnetici foarte sensibili. Acești magneti sunt poziționați în jurul scalpului într-un recipient în forma de casca numit Dewar. Acestea sunt atașate de scalp pentru a detecta mici modificări magnetice care apar din activitatea electrică normală și anormală a creierului. Această tehnologie este un instrument valoros deoarece poate fi folosit pentru a localiza sursa de activitate epileptică și zonele funcționale normale ale creierului pentru planificarea chirurgicală la pacienții cu epilepsie.

Imagistica Nucleară

Medicina nucleară, care se ocupă cu imagistica organismului atât în scopuri de diagnostic cât și în tratament, joacă un rol important în evaluarea pre-chirurgicală a pacienților cu epilepsie refractară. Acest lucru este evident în cazul tomografiei computerizate cu emisie de un singur foton (SPECT), care este utilizată pentru a determina zona epileptogenă.

SPECT (tomografie computerizată cu emisie de proton unic) are un rol important în investigarea candidaților chirurgicali. SPECT-ul Ictal este util pentru a studia patternul de răspândire a convulsiilor. Fluxul de sânge crește în zona creierului în care apare criza și fluxul sanguin poate deveni mai puțin decât normal în aceeași zonă în timpul stărilor non-convulsive. Prin injectarea intravenoasă a unei cantități mici și sigure de substanță radioactivă în fluxul sanguin al pacientului putem evalua fluxul sanguin în creier la un moment dat. Schimbările în fluxul sanguin în timpul și după o criză pot fi utile în localizarea focalizării și modelelor de răspândire a convulsiilor.

Testarea neuropsihologică

Testarea neuropsihologică este o parte importantă a evaluării pre-chirurgicală în epilepsie. Realizat de un neuropsiholog expert, este o evaluare formală a sferei cognitive, cum ar fi limba, memoria, atenția și rezolvarea problemelor. Neuropsihologul este capabil să determine modul în care diferite părți ale creierului sunt legate de fiecare dintre aceste sarcini. Această testare ar trebui să poată distinge disfuncțiile frontale de cele temporale ale creierului. Această evaluare

este, de asemenea, comparată pre și postoperator pentru evaluarea efectelor intervenției chirurgicale.

Evaluarea psihiatrică

Psihiatrul este un membru vital al unei echipe de epilepsie de calitate. Cei care sunt monitorizați pentru intervenții chirurgicale de epilepsie prezintă un risc deosebit de mare pentru situațiile psihiatrice datorate sarcinii bolii lor. Printre condițiile prezente la acești pacienți se numără depresia, care poate include caracteristici suicidale. Depresia este frecventă la pacienții cu epilepsie în lobul temporal și, în mod surprinzător, poate continua chiar și după o intervenție chirurgicală reușită cu lipsă de convulsii. Deși depresia acută după intervenția chirurgicală este adesea temporară, severitatea acesteia trebuie monitorizată de un psihiatru. Același lucru este valabil și pentru iluzii și halucinații, care pot face parte din stările convulsivi. Unele dintre aceste afecțiuni sunt direct legate de convulsii și sunt vindecate prin intervenție chirurgicală, în timp ce unele iluzii și halucinații apar în general, în ciuda crizelor. În ambele cazuri, un psihiatru poate fi necesar pentru intervenții. În plus, un psihiatru poate fi obligat să trateze tulburări de natură asociată cu stresul, panica și fobia, care, de asemenea, sunt adesea identificate în cadrul pacienților cu epilepsie.

Înregistrări Intracraniale

Electrocorticografia (ECoG) sau EEG intracranian (iEEG) este înregistrarea directă a activității epileptice în timpul craniotomiei. Folosește electrozi plasați direct pe suprafața creierului pentru a obține o înregistrare a activității electrice din cortexul cerebral. Există două tipuri de EEG intracranian. Unul se face în timpul intervenției chirurgicale pentru a elimina zona care provoacă epilepsie, iar electrozii sunt îndepărtați la sfârșitul operației. În cealaltă, monitorizarea extra-operativă, electrozii sunt plasați în sau peste creier unde se consideră zona epileptogenă și rămân la încheierea intervenției chirurgicale. Înregistrările sunt apoi făcute din electrozii intracranieni atât în timp ce pacientul este treaz și alert, cât și în timpul crizelor. De obicei, în aproximativ cinci zile, datele necesare sunt colectate și electrozii sunt îndepărtați.

d) Sindroame Epileptice Remediate Chirurgical

Epilepsia de Lob Temporal

Sindromul epilepsiei lobului temporal medial (TLE), care este asociat cu scleroza hipocampală, este un exemplu al unui sindrom remedial chirurgical. Aproximativ 40-67% din acești pacienți au antecedente de convulsii febrile complicate (o criză febrilă care durează >30 de minute). Acești pacienți prezintă în mod obișnuit convulsii în copilăria târzie, moment în care crizele sunt bine controlate cu medicamente antiepileptice (AED). Pe măsură ce copilul intră în adolescență și în maturitatea precoce, crizele se recidivează și devin refractare la schemele de medicație.

Mulți pacienți cu TLE prezintă aure, care sunt crize simple parțiale care preced majoritatea sau toate crizele parțiale complexe și care se întâlnesc deseori izolate. Aceste auri constau în fenomene autonome, cum ar fi creșterea epigastrică / greață, aura olfactivă, cum ar fi un gust sau miros ciudat sau auri psihice, cum ar fi frica, déjà vu / jamais vu, depersonalizare sau derealizare. Crizele tonico-clonice generalizate secundar, atunci când sunt prezente, sunt rare și ușor controlate cu AED.

Acești pacienți sunt presupuși că au aure izolate și câteva convulsii generalizate, deoarece hipocampul are puține conexiuni cu hipocampul contralateral, ceea ce face ca propagarea convulsiilor să fie lentă. Convulsiile lor parțiale complexe constă în stoparea comportamentului, ochi larg deschiși cu dilatarea pupilară și automatismele orale sau alimentare, cum ar fi

mestecarea repetitivă și smackingul buzelor. Deoarece hipocampusul este implicat bilateral în timpul crizelor parțiale complexe, pacienții sunt amnestici pentru evenimente care apar în timpul crizelor.

Anumite trăsături clinice ale convulsiilor lobului temporal au valoare laterală. De exemplu, vorbirea ictală este de obicei asociată cu apariția convulsiilor lobului temporal nondominant. Postura distonică a membrelor, atunci când este prezentă, este contralaterală față de debutul convulsiilor lobului temporal. Această postură distonică implică de obicei flexia brațului la cot cu rotație internă sau externă a antebrațului, flexie la articulația palmei și extensia degetelor. Unii pacienți pot avea o mișcare ipsilaterală a capului și o postură distonică contralaterală.

Frecarea postictală a nasului cu o mână este definită ca frecarea nasului de două ori în perioada postictală. Geyer și colegii au demonstrat că mâna ce freacă nasul, de obicei e ipsilateral lobului temporal de debut. Disnomiile postictale care durează mai mult de 2 minute sugerează debutul în lobul temporal dominant. Alte semne laterale din TLE includ setea postictală, urgia urinară preictală și scuipatul ictal, ce se lateralizează în emisfera nondominantă.

Activitatea clonică sau tonică precoce sau o aură care sugerează debutul extratemporal (de exemplu, aura somatosensorie unilaterală, aura vizuală) pune diagnosticul de TLE la dubii, prin faptul că focile extratemporale se pot propaga în lobul temporal medial și pot produce semiologia convulsivă de convulsii de debut lobului temporal medial.

De obicei căile de propagare extratemporale în temporală mediană, așa cum este descris de Ajmone Marsan și Ralston, include (1) girusul cingulat posterior la lobul temporal medial prin cingul, (2) cortexul orbitofrontal prin fasciculul uncinat, (3) lobul parietal, în special lobul parietal inferior, prin fasciculul mijlociu longitudinal și (4) lobul occipital prin fasciculul inferior longitudinal.

Electroencefalograma intercalată (EEG) prezintă în mod obișnuit descărcări epileptiforme anterioare și temporale mediale, care sunt de obicei unilaterale, dar pot fi și independente bilaterale în aproximativ 20-30% din cazuri. Necătfind de independență bilaterală, spycurile mediale temporale interictale nu indică neapărat prezența regiunilor epileptogene bilaterale capabile să genereze convulsii spontane. De fapt, mulți pacienți cu anomalii epileptiforme intercalate independente bilaterale a lobilor temporali au debutul convulsiilor într-un singur lob temporal.

Pacienții cu debutul crizelor independente bilaterale al lobilor temporali și lateralizarea datelor de la imagistica prin rezonanța magnetică (MRI) ori tomografia prin emisie de pozitroni (PET) și Wada test deasemenea pot fi candidați buni pentru chirurgie. Infrecvent, pacientul cu ELT are descărcări epileptiforme interictale rare sau infrecvente.

RMN de rezoluție înaltă (T1-weighted, spoiled-gradient recall sequence with contiguous slices perpendicular to the long axis of the temporal lobe) este cel mai sensibil în detectarea atrofiei hipocampale unilaterale (aprox. 85% pacienți). Atrfia hipocampală la RMN corelează cu prezența sclerozei hipocampale.

Alte observații RMN includ semnalul crescut în hipocampus în imaginile convenționale cu T2. Clifford Jack și grupul din Clinica Mayo au raportat că RMN cu recuperare de inversiune fluidatenuată (FLAIR) prezintă o sensibilitate și mai mare pentru detectarea modificărilor semnalului în hipocampus sclerotic anormal decât imaginile convenționale cu T2.

Datele mai recente de la Bernasconi și colegi indică faptul că unii pacienți pot prezenta atrofia cortexului entorhinal în absența atrofiei hipocampale. Alte constatări imagistice includ atrofia anterioară temporală, subțierea materiei albe anterioare temporale.

Epilepsie Extratemporală

Epilepsia extratemporală poate fi, la fel, tratată eficient cu o intervenție chirurgicală, în special atunci când o leziune clar definită este prezentă la RMN de înaltă rezoluție. De fapt, rezultatul chirurgical se îmbunătățește de la 20% pacienți cu lipsa de convulsii fără prezența leziunii până la 70% pacienți cu lipsa de convulsii în prezența leziunii.

Convulsiile extratemporale pot avea semiologie variabile care reprezintă mai degrabă patternul de propagare a convulsiilor, decât zona de debut; totuși, aceste regiuni au căi selectate de propagare care pot ajuta la definirea zonei potențiale epileptogene.

Epilepsia de Lob Frontal

Convulsiile de lob frontal tipic sunt scurte, secunde în durată cu stare postictală minimală. Acestea apar, de obicei, în clustere și apar în timpul nopții sau predominant dimineața. Spre deosebire de semiologia convulsiilor lobului temporal, convulsiile lobului frontal variază în funcție de regiunea de debut. De exemplu, convulsiile lobului frontal se propagă atât de rapid încât semiologia clinică poate reprezenta propagarea convulsiilor, mai degrabă decât regiunea de debut.

Semiologia convulsiilor lobului frontal variază în funcție de locul de origine al crizelor: bazal frontal (cortexul frontal orbital, girus rectus), medial frontal (cortexul cingulat, cortexul sensorimotor suplimentar), dorsolateral frontal (lobul frontal lateral care se extinde posterior la sulcul precentral și include cortexul premotor) sau cortexul motor primar. Cu toate acestea, unele caracteristici clinice ale convulsiilor lobului frontal pot sugera o anumită regiune de debut.

De exemplu, convulsiile caracterizate prin agitație cu activitate motorie proeminentă și convulsii hipermotorii sugerează debutul orbitofrontal. În mod tipic, convulsiile orbitofrontale sunt silențioase din punct de vedere clinic atunci când descărcarea rămâne acolo, iar activitatea hipermotorie proeminentă devine aparentă după propagarea în alte părți ale lobului frontal, cum ar fi lobi frontalii mediali. De exemplu, convulsiile de lob frontal, caracterizate prin fixarea privirii pentru câteva secunde sau grimasele facială tonice bilaterale, sugerează debutul din lobul frontal medial (cortexul cingular anterior).

Convulsiile care debutează din regiunea motorului suplimentar din lobul frontal medial (aria 6) sunt caracterizate de posturi asimetrice bilaterale a membrilor (de obicei, cu o poziție în figura 4: cu un braț tonic flexat și un braț tonic extins), vocalizare monotonă și dereglarea variabilă a conștienței; debutul convulsiilor fiind, de obicei, părții contralaterale al membrului extins tonic.

Rotirea forțată a capului, a ochiului și a corpului sugerează debutul în lobul frontal dorsolateral. Cu convulsii lobului frontal dorsolateral, rotirea forțată a capului și corpului este, de regulă, contralaterală la emisfera debutului. Cu toate acestea, o notă de avertizare este că crizele posterioare ale lobului parietal și occipital pot avea, de asemenea, rotirea capului și a ochilor, pot fi versive sau cursive (neforțate). Un studiu a arătat că rotirea neforțată a capului la debutul ictal fără o componentă tonică sau spasm clonic hemifacial a fost de obicei ipsilateral la emisfera de debut.

Crizele giratorii sunt definite ca o rotație în jurul axei corpului cu cel puțin 180 de grade în timpul crizei. Crizele giratorii care încep cu versiunea forțată a capului sunt de obicei contralaterale, în timp ce convulsiile giratorii fără rotire forțată a capului sunt de obicei ipsilaterale la emisfera de debut.

Convulsiile care apar din regiunile centrale constau în activitate focală clonică, tonică sau tonico-clonică a feței, brațului sau piciorului. În experiența autorilor, convulsiile care apar din regiunea pericentrală includ extensia tonică contralaterală a membrilor superioare, inferioare și

contractie facială tonică contralaterală sau ambele. Convulsiile care apar din operculum frontal constau în spasme clonice faciale unilaterale și salivatie profundă, imediat urmate de postura tonică a tuturor membrilor.

În cazul majorității epilepsiilor lobului frontal, cu excepția epilepsiei orbitofrontale, sunt comune crizele tonico-clonice generalizate secundar deoarece neocortexul lobului frontal are conexiuni dense la alte regiuni frontale și extrafrontale. În plus, lobul frontal are conexiuni dense de tip callos la lobul frontal contralateral, permițând o propagare rapidă contralaterală și generalizarea secundară ulterioară. Aurele sunt mai puțin frecvente, când sunt prezente, ele sunt, de obicei, nedescriptibile, cu excepția cazurilor în care apare apariția în cortexul motor primar, unde poate fi prezentă o aură somatosensorială primară.

Epilepsia de Lob Parietal

Crizele lobului parietal pot fi asociate cu un fenomen somatosenzorial lateralizat al feței sau al membrilor, vertij sau un sentiment de mișcare. Crizele din lobul parietal anterior mimează, de obicei, crizele lobului frontal din cauza extinderii în regiunile lobului frontal. Crizele lobului parietal posterior se extind adesea în lobul temporal, producând semiologia lobului temporal care nu poate fi diferențiată de cea a crizelor cu origine primară în lobul temporal.

Crizele care apar din gyrusul supramarginal dominant pot prezenta o aură de "prezență" ca și cum cineva este în cameră cu persoana care se confruntă cu criza. Crizele care apar din gyrusul supramarginal nondominant pot fi prezentate cu autoscopie, descrisă ca un sentiment de a fi în afara și deasupra corpului.

Epilepsia de Lob Occipital

Crizele lobului occipital pot fi asociate cu o aură vizuală stereotipică constând din fenomene vizuale elementare neformate, cum ar fi scânteile de lumină pe care unii pacienți le descriu ca "statice de televiziune". Spre deosebire de o aură de migrenă, care durează mai multe (de obicei > 5) minute, aura vizuală epileptică este de obicei scurtă, durează câteva secunde sau până la 12 minute.

În plus, o aură vizuală epileptică nu migrează de obicei pe câmpul vizual, însă imaginea vizuală se poate roti în poziție. Acesta poate consta în forme colorate care sunt prezente în câmpul vizual central. Aura migrenală poate fi formată din forme colorate, dar de obicei acestea sunt în periferie și nu în câmpul vizual central.

Orbirea postictală, atunci când este prezentă, este o constatare extrem de localizatoare care sugerează debutul din lobul occipital. Deși clipirea bilaterală forțată a ochilor în timpul unei convulsii nu sunt specifice în ceea ce privește localizarea, sugerează o origine convulsivă din lobul occipital dacă apare la debutul crizei.

Atunci când criza de lob occipital fără pierderea conștienței (aura) evoluează într-o criză focală cu pierderea conștienței, aceasta nu poate fi diferențiată de criza lobului temporal sau de criza lobului frontal din cauza extinderea descărcărilor convulsive prin fasciculul longitudinal inferior (propagarea temporală) sau fasciculul longitudinal superior (propagarea frontală).

Rotirea oculară în epilepsia lobului occipital poate fi, fie ipsilaterală, fie contralaterală regiunii epileptogenice.

Substratul patologic al crizelor extratemporale include gliomele de grad scăzut: tumori de dezvoltare cum ar fi gangliogliomele și tumorile neuroepiteliale disembrionoplastice, malformațiile arteriovenoase, malformațiile cavernoase, encefalomalacia și malformațiile dezvoltării corticale.

4. Rezumat.

Epilepsia farmacorezistentă reprezintă o povară pentru sănătatea publică cit pe plan mondial, atât și la nivel național, pacienții cu epilepsie farmacorezistentă având un risc crescut de deces prematur, tulburări cognitive și o calitate redusă a vieții. Conform definiției Ligii Internaționale de Combatere a Epilepsiei, epilepsia farmacorezistentă este definită ca eșecul tratamentului antiepileptic cu două medicamente antiepileptice corect selectate și bine tolerate de către pacient (fie în monoterapie sau în combinație) pentru a fi liberi de crize epileptice. În pofida identificării a multitudinii de mecanisme implicite, cercetărilor avansate și a rezultatelor impunătoare în explorarea epilepsiei farmacorezistente, o pletoară de întrebări stringente rămân neelucidate. În acest context scopul principal a fost dictat de impactul distructiv socio-economic a epilepsiei farmacorezistente, necesitând o abordare multidimensională și transdiagnostică. Pentru realizarea obiectivelor au fost implementate un șir de tehnici performante: electroencefalografia (EEG) standard, video-EEG monitoring de lungă durată, EEG densitate înaltă (256 electrozi), stimularea magnetică transcraniană, imagieria prin rezonanță magnetică, metode molecular-genetice și baterii de teste neuropsihologice. Cercetarea varietăților semiologice a epilepsiei farmacorezistente a fost direcționată asupra acceselor mioclonice și a acceselor cu susceptibilitate circadiană (diurne/nocturne). Cu suportul a video-EEG monitoring-ului nocturn au fost identificate 2 tipuri principale a crizelor nocturne hiperkinetice – de tip 1 și tip 2, debutul predominant a cărora fiind identificat în timpul somnului lent profund (stadii III). La această populație de pacienți, modificările epileptiforme interictale au fost dovedite a fi mai relevante în comparație cu modificările ictale. Studiarea asupra etiologiei epilepsiei farmacorezistente, a relevat ca o cauză importantă fiind neurocisticercoza, sprijinită de o analiză genetică solidă. Am demonstrat că anume haplotipurile HLA DQA1 0201 și 0601 se întâlnesc mai frecvent printre pacienții cu neurocisticercoză și epilepsie, decât în populația generală. Haplotipurile HLA DQB1 0501 și 0303 au fost mai frecvent identificate printre pacienții cu neurocisticercoză fără epilepsie, iar haplotipul HLA DQB1 0302 doar la pacienții cu neurocisticercoză și epilepsie. Haplotipurile detectate ar putea servi drept markeri genetici pentru depistarea persoanelor susceptibile în dezvoltarea epilepsiei în cadrul neurocisticercozei. În evoluția naturală a epilepsiei farmacorezistente, statusul epileptic este intercalat ca o urgență majoră, potențial fatală, ce impune o abordare promptă. Cauzele majore a statusului epileptic identificate au fost: anularea tratamentului antiepileptic, accidentul vascular cerebral, infecțiile sistemului nervos central și tulburările metabolice. Pronosticul pacienților cu status epileptic a fost strâns legat de etiologia statusului epileptic, pacienții cu leziuni cerebrale având un prognostic nefast. Factorii etiologici ai statusului epileptic refractar prezintă diferențe regionale și acesty tip de status necesită o abordare terapeutică agresivă. Concomitent, o rată semnificativ mai mare de mortalitate a fost înregistrată la pacienții vârstnici și la pacienți cu leziuni cerebrale acute. Mecanismele patogenetice a epilepsiei farmacorezistente au fost abordate prin studierea substratelor neuroanatomice, alterărilor de conectivitate și a tulburărilor de excitabilitate. În baza protocolului elaborat pentru efectuarea imagierii prin rezonanță magnetică (protocol Epilepsie) a fost efectuată analiza grosimii corticale, care a demonstrat o subțiere semnificativă a cortexului la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă în următoarele regiuni cerebrale: girusul temporal mediu și superior, polul temporal, insula, cuneus, girusul frontal superior, precentral, paracentral și postcentral, cingulat posterior, orbito-frontal lateral a emisferei drepte. În emisfera stângă subțierea corticalei a fost identificată în ariile supramarginală, precentrală și frontală medie. Studiind structurile subcorticale am demonstrat că volumurile talamusului sunt semnificativ mai mici, atât ipsilateral focarului epileptogen, cit și contralateral. Analogic, au fost detectate

corelatele structurale a epilepsiei farmacorezistente la pacienți cu crize mioclonice și crize diurne/nocturne. Alterările conectivității au fost caracterizate printr-o reducere dramatică a conectivității cauzale înainte generării spike-urilor, implicând o rețea răspândită între lobul temporal și frontal. Pentru evaluarea performanței cognitiv-comportamentale a pacienților a fost implementată o serie de baterii de teste neuropsihologice (MOCA, MMPI, QOLIE -31), prin intermediul cărora au fost descoperite un spectru larg de tulburări afectiv-behavioriste. Evaluarea neuropsihologică are un rol important în evaluarea candidaților pentru chirurgia epilepsiei, îndeosebi pentru epilepsia de lob temporal. O strategie eficientă de tratament a epilepsiei farmacorezistente o reprezintă chirurgia epilepsiei, precedată de evaluarea prechirurgicală. Cu acest scop a fost implementată EEG de densitate înaltă 256 electrozi, ce posedă o rezoluție temporală înaltă în aprecierea sursei electrice a crizelor focale. EEG de densitate înaltă a fost dovedită a fi o metodă sigură neinvazivă în localizarea zonei de debut a crizei. La pacienții investigați prin EEG de densitate înaltă, sursa electrică a fost identificată în ariile Brodmann 38, 20, 37, hipocamp și amigdala. Delimitarea zonei de generare a crizelor și a cortexului elocvent sunt principalele obiective pentru a obține un rezultat pozitiv la distanță, minimalizând deficitul neurologic.

Identificarea factorilor predictivi, formelor evolutive, bazelor molecular-genetice, substratelor neuromorfologice și reorganizării rețelelor epileptice reprezintă pilonii în fundamentarea unei abordări moderne a epilepsiei farmacorezistente. Pacienții cu epilepsie farmacorezistentă necesită a fi identificați cât mai precoce pentru aprecierea eligibilității și referire promptă la chirurgia epilepsiei pentru a reduce repercusiunile devastatoare asupra calității vieții.

5. Concluzii

2015

1. Definiția epilepsiei farmacorezistente va fi incompletă fără cunoașterea proceselor celulare și moleculare ce stau la baza acesteia. Din punct de vedere practic, pacienții la care nu s-a reușit controlul crizelor epileptice cu 2 antiepileptice vor fi referiți prompt pentru evaluarea și confirmarea diagnosticului de epilepsie, optimizarea tratamentului și explorarea alternativelor terapeutice, inclusiv evaluarea pre-chirurgicală precoce. Identificarea timpurie a pacienților cu risc sporit va necesita pe viitor elaborarea biomarkerilor moleculari, precum și a markerilor neuroimagingistici și electrofiziologici.

2. SE este o urgență majoră, potențial fatală ce impune recunoaștere promptă conform schemelor de diagnostic și utilizarea protocoalelor de tratament adoptate în unitatea de terapie intensivă neurologică pentru prevenirea complicațiilor grave neurologice. EEG este extrem de important pentru diagnosticare, deoarece permite elucidarea sindromului epileptic de bază și, prin urmare, punerea în aplicare a celei mai potrivite strategii de management. Astfel EEG de rutină ar trebui să fie un examen de screening în toate departamentele neurologice și să fie disponibil non-stop pentru a reduce întârzierile în diagnosticare și tratament. Minimizarea întârzierii în diagnosticare este un obiectiv important pentru a iniția un tratament adecvat cât mai rapid posibil și de a reduce riscul sechelelor posibile. Scopul principal al tratamentului în fazele inițiale este de a controla crizele cu obiectivul de a preveni excitotoxicitatea inițială. În statut epileptic super-refractor, de asemenea, acest obiectiv rămâne, dar ar trebui să fie recunoscut faptul că, după 24 de ore de convulsii continue sau periodice, procesele excitotoxice cauzează prejudicii cerebrale și în ce măsură continuarea crizelor poate preveni deteriorarea cauzată de procesele directe ale excitotoxicității este necunoscut. Un al doilea obiectiv este neuroprotecția – o încercare de a bloca progresia în timp a efectelor secundare provocate de excitotoxicitatea inițială. Un al treilea scop, în timp ce episodul de statut epileptic devine prelungit, este necesitatea de a evita sau a trata complicațiile sistemice ale inconștienței prelungite și a anesteziei prelungite.

3. EEG de înaltă densitate poate fi utilă în localizarea regiunii de debut a crizei. În mod ideal, această determinare ar trebui să fie noninvasivă, dar în, practică, cel puțin 30-50% de candidați chirurgicali vor necesita evaluare EEG intracraniană, inclusiv majoritatea persoanelor cu epilepsie extratemporală dificilă. EEG de înaltă densitate poate deține promisiunea pentru ajutarea localizării ictale, atunci când metodele EEG standard eșuează și poate reduce necesitatea investigațiilor invazive. Cu toate acestea, evidențele prezente sunt preliminare și cercetările de viitor sunt necesare pentru stabilirea rolului precis al acestei tehnici în evaluarea preoperatorie. Cel puțin, probabil că EEG de înaltă densitate va ghida plasarea electrozilor invazivi, dacă nu și eliminarea necesității pentru astfel de studii în unele cazuri.

4. Definiția epilepsiei farmacorezistente va fi incompletă fără cunoașterea proceselor celulare și moleculare ce stau la baza acesteia.

5. Din punct de vedere practic, pacienții la care nu s-a reușit controlul crizelor epileptice cu 2 antiepileptice vor fi referiți prompt pentru evaluarea și confirmarea diagnosticului de epilepsie, optimizarea tratamentului și explorarea alternativelor terapeutice, inclusiv evaluarea pre-chirurgicală precoce.

6. Identificarea timpurie a pacienților cu risc sporit va necesita pe viitor elaborarea biomarkerilor moleculari, precum și a markerilor neuroimagingistici și electrofiziologici.

2016

1. Dezvoltarea definiției de consens propusă a fost determinată de nevoia tot mai mare în rândul medicilor și cercetătorilor de a adopta un limbaj comun în recunoașterea epilepsiei rezistente la medicamente odată cu extinderea rapidă a opțiunilor terapeutice.

2. Definiția are ca scop de a descrie capacitatea de reacție la terapia MAE, dar nu abordează posibila factori determinanți.

3. Într-adevăr, se speră că adoptarea unei definiții comune a rezistenței la medicamente de către cercetători va facilita identificarea unor astfel de factori.

4. În timpul procesului de formulare a definiției, am fost conștienți de deficiențe în baza de cunoștințe și, în mod inevitabil, ipotezele care s-au făcut necesită testare și validare în studiile viitoare. În special, este necesară o mai bună documentare a modelului adesea fluctuant al evenimentelor convulsive și evoluția în timp a răspunsului la tratament la pacienții nou diagnosticați.

5. Aceste date sunt necesare pentru a oferi o mai bună înțelegere a relațiilor dinamice între diferitele dimensiuni ale rezultatului tratamentului.

6. Prin urmare, definiția propusă nu se intenționează să fie normativ, ci reprezintă un cadru de lucru.

7. Clinicienii și cercetătorii ar trebui să fie flexibili în interpretarea principiilor descrise în prezentul raport.

8. Rolul clinic al stimulării magnetice transcraniane în epilepsie rămâne incert.

9. Unele rezultate valoroase au fost raportate din studiile privind excitabilitatea corticală în epilepsia generalizată și focală. SMT poate furniza date relevante, dar limitate cu privire la efectele medicamentelor antiepileptice

10. SE este o urgență majoră, potențial fatală ce impune recunoaștere promptă conform schemelor de diagnostic și utilizarea protocoalelor de tratament adoptate în ICU pentru prevenirea complicațiilor grave neurologice.

11. Vârsta peste 60 de ani și etiologia gravă, cum ar fi accident vascular cerebral și anoxia cerebrală, au fost factori de prognostic nefavorabili în studiul nostru.

12. Peste jumătate dintre pacienții din studiul au fost adulți tineri (20-39 de ani) și anularea/noncomplanța de medicație antiepileptică a fost cauza principală a SE.

13. Obiectivul principal al tratamentului epilepsiei este de a restabili o calitate normală legată de sănătate a vieții (CNLSV).

14. Pentru a atinge acest obiectiv, controlul deplin al convulsiilor, fără efecte adverse constituie premiza primară, dar și alți factori, cum ar fi comorbiditățile și constrângerile psihosociale, de asemenea, trebuie să fie abordate.

15. O înțelegere aprofundată a multor variabile care afectează CNLSV este esențială pentru gestionarea rațională, în special la persoanele cu epilepsie farmacorezistentă, care sunt mai susceptibile de a experimenta deficiențe asociate, discriminare rasială, precum și utilizări de medicamente antiepileptice (AED).

2017

1. Neurocisticercroza este o problemă reală în Republica Moldova și este o cauză a epilepsiei simptomatice. Crizele epileptice se prezintă ca simptomul predominant în 70% cazuri (crize parțiale/generalizate).

2. Anumite haplotipuri ale sistemului HLA predispun dezvoltarea epilepsiei pe fond de neurocisticercroză. Haplotipurile HLA DQA1 0201 și 0601 se întâlnesc mai frecvent printre

pacienții cu NCC și epilepsie, decât în populația generală. Acest fapt sugerează ideea, că aceste haplotipuri la pacienții cu NCC, pot servi drept markeri genetici pentru depistarea persoanelor susceptibile de a dezvolta crize epileptice în contextul NCC.

3. Haplotipurile HLA DQ A1 0201 și 0601 se întâlnesc mai frecvent la pacienții cu NCC, iar reieșind din datele obținute mai sus, ele se întâlnesc cu o frecvență sporită la pacienții cu NCC și epilepsie. Haplotipul HLA DQ A1 0501 este, de obicei, întâlnit în populația generală. Prin urmare, dintre haplotipurile HLA DQA1 drept markeri genetici pentru pacienți cu NCC cu sau fără epilepsie pot fi considerați: HLA DQ A1 0201 și 0601.

4. Legătură între procesul de viabilitate a parazitului și prezența sau absența crizelor epileptice nu s-a dovedit, însă există o diferență statistic semnificativă între numărul de leziuni la CT și prezența sau absența crizelor epileptice: la $29,4 \pm 7,8\%$ dintre pacienți cu mai mult de 5 leziuni intracerebrale, a crescut riscul dezvoltării crizelor epileptice.

5. Studiul privind supravegherea în dinamică a pacienților cu ictus cerebral ischemic acut sau suportat în antecedente, spitalizați în clinica Neurologie Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență în legătură cu crizele convulsive cauzate de ictus. Toți pacienții au fost examinați clinic, prin teste de laborator, EEG și TC cerebrală. În studiu 76 de pacienți (incidența medie de 6,37%) au dezvoltat crize epileptice postischemice, 39 de bărbați și 37 de femei. 24 de pacienți (37,6%) au dezvoltat crize epileptice precoce (în decursul primei săptămâni după BCV) și 53 (68,4%) – crize tardive (după o lună și mai mult). Ischemia cerebrală a implicat cortexul cerebral la 59 de pacienți (76,3%). Modificările EEG cu ritmuri lente și unde patologice au fost determinate la 48 de pacienți (63,2%). În concluzie, incidența crizelor postischemice în studiul nostru constituie 6,37%. Nu există o prevalență de gen în cohorta dată de pacienți. Crizele tardive survin mai frecvent comparativ cu crizele precoce. Implicarea corticală este asociată cu un risc major de apariție a crizelor și epilepsiei. Modificările EEG - undele ascuțite focale sau PLED-urile sunt asociate cu un risc sporit de apariție a crizelor epileptice.

6. Așadar, morfologia crizelor epileptice survenite în cazul ischemiilor cerebrale în majoritatea cazurilor este reprezentată de crize parțiale cu generalizare secundară, în special la crizele tardive. Localizarea componentului focal la EEG este similară localizării infarctului cerebral, undele ascuțite focale sau PLED-urile sunt asociate cu un risc sporit de survenire a crizelor. Crizele epileptice postischemice au o prevalență neînsemnată la bărbați. La majoritatea pacienților cu crize epileptice repetate s-a depistat implicarea corticală, vizualizată la tomografia computerizată cerebrală.

7. Evaluarea pre-chirurgicală a pacienților cu epilepsie este un instrument important de selectare a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, de apreciere a zonei de apariție a convulsiilor și de efectuare a chirurgiei epilepsiei. Decizia privind intervenția chirurgicală trebuie să fie luată în cadrul unui consiliu multidisciplinar, iar eligibilitatea candidatului trebuie apreciată după efectuarea evaluării ne-invazive și invazive. Delimitarea zonei de apariție a convulsiilor și a cortexului elocvent sunt principalele direcții de evaluare pentru a obține un rezultat bun minimalizând deficitul neurologic

8. Rezoluția temporală înaltă a EEG permite diferențierea între generarea unui „spike” și propagarea ei: faza în creștere indică localizarea sursei reale, în timp ce vârful reflectă siturile de propagare. EEG cu matrice densă poate fi privită ca o modalitate precisă de estimare a sursei în epilepsia focală și poate reduce nevoia de studii invazive. EEG cu matrice densă a arătat o utilitate clinică excelentă în evaluarea pre-chirurgicală a epilepsiei rezistente la medicamente.

9. Datele noastre arată o atrofie talamică bilaterală la pacienții cu TLE farmacorezistent, care se corelează cu durata bolii. Prezentul studiu oferă o perspectivă asupra modificărilor morfologiei extrahippocampale induse de convulsiile recurente ale TLE farmacorezistente.

10. Encefalopatia epileptică cu undă continuă în timpul somnului este un sindrom devastator legat de vârstă caracterizat prin convulsii, evacuări continue epileptice în timpul somnului și regresie neurocognitivă. Debutul este de obicei între 4 și 7 ani. În funcție de cauzele epilepsiei, sa propus encefalopatia epileptică structurală / metabolică / necunoscută și CSWS. Datele despre cel mai eficient medicament diferă în literatura științifică. Cu toate acestea, există un consens că tratamentul ar trebui început cât mai curând posibil, iar abordarea farmacologică ar trebui să fie agresivă. Scopul tratamentului este de a opri convulsiile, de a normaliza modelul EEG și de a preveni declinul neurocognitiv. În ciuda medicamentelor antiepileptice, steroizii sunt eficienți și siguri în tratarea encefalopatiei epileptice cu CSWS și trebuie considerați relativ devreme în cursul acestor sindroame epileptice, în special la pacienții cu LKS și cei cu o funcționare intelectuală relativ conservată.

11. Abordarea combinată a conectivității și a analizei integrității microstructurale a rețelilor epileptogene focale a identificat specificitatea temporală și spațială a domeniului și spectrul de frecvență al sincronizării care duce la spikes. Aceste rețele care implică zonele cortexului temporal și frontal și talamusul sunt semne distinctive ale generării activității patologice interictale care utilizează în cea mai mare parte conexiunea fiziologică, dar conducând la o răspândire în regiunile adiacente care formează rețeaua epileptogenă. Constatările noastre oferă o perspectiva clară asupra funcției și structurii rețelilor creierului care stau la baza genezei de spikes și convulsii în epilepsie focală și poate fi eventual vizate de viitoarele strategii terapeutice.

12. Encefalopatie epileptică cu CSW este un sindrom devastator legată de vârsta caracterizată prin crize, deversări epileptice continue în timpul somnului și regresie neurocognitive. Nu există o opinie unanimă privind alegerea celei mai eficiente terapii medicamentoase, dar tratamentul ar trebui început cât mai curând posibil și abordarea farmacologică ar trebui să fie agresivă. Obiectivele primare ale tratamentului sunt: încetarea convulsiilor, normalizarea modelului EEG și prevenirea declinului neurocognitiv. În ciuda eficacității inconsecvente a AED, corticosteroizii sunt eficienți și siguri pentru tratamentul encefalopatiei epileptice cu CSWS și trebuie considerați relativ devreme în cursul acestor sindroame epileptice, în special la pacienții cu LKS, epilepsia cu cauză necunoscută și / sau structurală și metabolică etiologie.

13. Rezultatele noastre arată diferențe semnificative ale grosimii corticale și a volumului de hipocampus la pacienții care prezintă convulsii nocturne și diurne. Aceste distincții structurale au fost independente de tipul de sechestr, de sex și de vârsta pacienților.

14. Stabilirea diagnosticului de epilepsie necesită o abordare multidisciplinară cu implicarea investigațiilor complexe neurofiziologice (EEG standard repetate, Video EEG monitorizare și Video EEG cu deprivare de somn), investigații neuro-imagistice RMN de rezoluție înaltă 1,5-3T și examinarea protocolului epilepsie cu secțiuni fine la nivelul hipocampusului, precum și evaluarea psihologului și psihiatrului. La nivelul medicinei primare posibilitățile de evaluare a pacienților cu epilepsie sunt limitate ce adesea duc la erori de diagnostic. Centrul Național de Epileptologie dispune de o echipă multidisciplinară competentă de a diferenția nozologiile epileptice și non-epileptice, de a aprecia cauza formelor farmacorezistente și stabilirea schemelor optime de tratament anticonvulsivant.

1. Evaluarea pre-chirurgicală a pacienților cu epilepsie este un instrument important de selectare a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, de apreciere a zonei de apariție a convulsiilor și de efectuare a intervențiilor neurochirurgicale cu scop de tratament.

2. Decizia privind intervenția chirurgicală trebuie să fie luată în cadrul unui consiliu multidisciplinar, iar eligibilitatea candidatului trebuie apreciată după efectuarea evaluării neinvazive și invazive.

3. Delimitarea zonei de apariție a crizelor epileptice și a cortexului elocvent sunt principalele direcții de evaluare pentru a obține un rezultat bun și pentru a minimiza deficitul neurologic.

4. Epilepsia nocturnă cu crize epileptice hiperkinetice are un debut precoce, în copilărie, iar în conformitate cu rezultatele studiului nostru a debutat la vârsta de 9.3 ± 2.4 ani.

5. Efectuând o comparație între tipurile I și II ale CEH, în acest studiu au predominat tipul II.

6. Toate crizele au fost înregistrate în exclusivitate în timpul somnului.

7. Debutul CEH a fost în timpul somnului lent profund, cu predominanță în stadiul III.

8. Conștiența a fost păstrată în timpul crizelor epileptice și pacienții memorizau evenimentul.

9. Modificările epileptiforme interictale în timpul efectuării EEG au fost mai relevante în comparație cu cele ictale.

10. Rata farmacorezistenței în epilepsia nocturnă cu crize epileptice hiperkinetice în studiu a constituit 44%, în comparație cu studiile internaționale, în care este raportată între 30 și 77%.

11. Evaluarea prechirurgicală și chirurgia în acest tip de epilepsie este crucială și indispensabilă.

12. Evaluarea prechirurgicală include componentele obligatorii, cât și cele opționale și în mare măsură depinde de dotarea centrului de evaluare chirurgicală și personal.

13. Evaluarea prechirurgicală include la fel faza I ne-invazivă și faza II invazivă, iar volumul evaluării este multifactorial și depinde individual de pacient și diagnostic.

14. Rezultatele post-operatorii și evoluția clinică a bolii după chirurgia epilepsiei este apreciată după clasele I-IV Engel, iar în epilepsia nocturnă cu crize epileptice rezultatele sunt mai modeste (50-58% Engel I), în comparație cu chirurgia epilepsiei de lob temporal (66-72% Engel I), ceea ce nu este un impediment pentru evaluarea chirurgicală și chirurgia acestor pacienți.

15. Aprecierea zonei epileptogene este efectuată multimodal, prin intermediul examenului clinic, neuroimagic și electrofiziologic.

16. Intervenția chirurgicală precoce în copilărie poate preveni stigmatizarea cognitivă, emoțională și socială a pacientului.

17. Aprecierea cortexului elocvent și pronosticarea potențialului deficit neurologic după intervenția neurochirurgicală sunt momentele cheie în evaluarea pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, inclusiv a celor cu epilepsie nocturnă cu crize epileptice hiperkinetice.

18. Testarea neuropsihologică este o metodă complexă în evaluarea prechirurgicală a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă.

19. Riscul complicațiilor în chirurgia epilepsiei nu diferă esențial de riscul general în intervențiile neurochirurgicale convenționale.

20. Cele mai importante criterii de eligibilitate pentru includerea pacientului în evaluarea prechirurgicală sunt: a) necesitatea de a înțelege – pacientul/sau părinții lui pentru copii mici și pacienți cu insuficiență intelectuală – obiectivul evaluării pre-chirurgicale și de a conveni asupra posibilității unui tratament chirurgical; b) pacientul trebuie să sufere de crize epileptice necontrolate conform criteriilor de farmacorezistență; c) neuroimageria și datele electroclinice trebuie să fie concordante cu posibilitatea remedierii chirurgicale.

21. Evaluarea neuropsihologică, ne oferă un instrument valoros pentru îndrumare și evaluarea efectului tratamentului medicamentos, detectând modificări cognitive și comportamentale asociate cu modificările tratamentului.

22. Evaluarea poate fi valoroasă și din prisma detectării noncompliancei la tratament dezvăluind deficite de memorie, de limbaj, și ale funcției executive care împiedică pacientul să administreze dozajul și programul indicat de medicul epileptolog.

23. Consultația neuropsihologică include și oferirea feedbackului familiei și pacientului – care poate avea și efect terapeutic consolidând bunăstarea cognitivă și emoțională a pacientului.

24. Feedbackul include psihoeducația despre natura deficitelor cognitive și legătura lor cu epilepsia, despre recomandările posibile pentru recuperarea sau stimularea funcției cognitive și emoționale.

25. Evaluarea neuropsihologică rămâne o investigație importantă în evaluarea pacienților de zi cu zi oferind informație unică vizavi de funcționarea creierului. Punctul ei forte constă în încorporarea contextelor sociale, culturale, procesele de interacțiune între creier- psihic-comportament care influențează diagnosticul, pronosticul și tratamentul.

2019

- S-au înregistrat progrese majore în domeniul clinic, cu o nouă definiție și clasificare, care ofera clinicienilor o mai bună orientare cu privire la momentul de a initia tratamentul, cat de agresiv de a trata, și cum să evite supra- sau sub-tratamentul acestei afecțiuni. In arena de tratament noi companii mici se angajeaza în dezvoltarea de produse de nișă, cum ar fi neurosteroidii în SE super-refractor sau a unor noi metode alternative de aplicare. Interesul sporit fata de SE a alertat medicii de a trata precoce și mai adecvat și de a cauta, în consecință, cauzele statusului la fiecare pacient. În ciuda acestor realizări, există multe necesități nesatisfacute, incepand cu identificarea tratamenteului orientat asupra cauzei nu numai pentru a preveni repetarea statusului, dar, de asemenea, pentru a proteja creierul de consecințele SE și dezvoltarea epilepsiei si o mai bună delimitarea a subtipurilor de status. Acest lucru poate fi realizat numai printr-o mai bună înțelegere a mecanismelor SE în diferite cauze și eforturi majore pentru a reduce decalajul dintre cunoștințele preclinice pentru aplicațiile umane.

- Boala cerebrovasculară și non-compliancea la MAE au fost cele mai importante cauze ale SE în acest studiu. Scorurile GOS au demonstrat un rezultat mai bun la pacienții cu non-compliancea la MAE și rezultate nefavorabile la pacienții vârstnici și cei cu leziuni cerebrale acute cum ar fi accidentul vascular cerebral sau anoxia cerebrală. Incidența scăzută a SE non-convulsiv necesită o evaluare clinică mai bună și o monitorizare EEG continuă. Mai mult de jumătate dintre pacienți au fost adulți tineri și non-compliancea la MAE a fost principala cauză a SE, care poate fi prevenită prin educația pacientului și a familiei.

- Predictorii statusului epileptic refractor au fost diagnosticul nou de SE și SE nonconvulsiv. Etiologia SE refractor pare să fie similară în general cu cea a SE nonrefractor, dar mai probabil asociată cu encefalita (în special encefalita virală) și leziunile cerebrale hipoxico-anoxice. De asemenea, putem concluziona că o bună aderare la tratamentul etapizat, precum și tratamentul etiologiei care stă la baza este cheia succesului în controlul convulsiilor refractare.

- Rolul clinic al stimulării magnetice transcraniene în epilepsie rămâne incert. Unele rezultate valoroase au fost raportate din studiile privind excitabilitatea corticală în epilepsia generalizată și focală. SMT poate furniza date relevante, dar limitate cu privire la efectele medicamentelor antiepileptice.

- Conceptul de terapie individualizată devine din ce în ce mai important în tratamentul pacienților cu epilepsie, deoarece markerii predictivi pentru prognosticul bolii și rezultatele tratamentului sunt încă limitate. Prin urmare, studiul și caracterizarea reușită geno- și fenotipică a familiilor multiplex evidențiază contribuția lor la descoperirea bazei genetice a epilepsiilor.

- Ce ține de morfometria cerebrală, în pofida epileptogenezei, pattern-urile crizelor epileptice, legate de perioada zilei, au corelații structurale distincte în diferite sindroame epileptice. Aceste modificări pot fi interpretate ca proprietăți de protecție sau susceptibilitate care sunt modulate de stări de vigilență/somn. Prin cartografierea elementelor relevante de rețea și organizarea lor topologică, descoperirea biomarkerilor pentru predicția crizelor epileptice și abordarea terapeutică personalizată a crizelor epileptice, legate de perioada zilei, este o cale promițătoare. Posibil, timpul de apariție a crizelor epileptice, diurn sau nocturn ar fi explicat printr-un mecanism comun, indiferent de localizarea focarelor epileptogene și cauza crizelor epileptice, care până la urmă rămân să fie determinate.

- Evaluarea neurofiziologică a pacienților cu crize epileptice mioclonice demonstrează prezența unor trăsături caracteristice care, deși nu sunt strict distinctive, sugerează diferite mecanisme care stau la baza generării mioclonusului. Constatările noastre privind scăderea volumelor bilaterale ale talamusului și caudatului, hipocampul drept, precum și a volumelor corticale susțin ipoteza patofiziologică a implicării structurilor cortico-talamice aberante și sugerează că anomaliile structurale nu pot fi limitate doar la talamus, dar pot afecta și ganglionii bazali și hipocampul în epilepsia mioclonică.

6. Lista publicațiilor științifice ce țin de rezultatele obținute în cadrul proiectului

Anexa nr. 2

LISTA

lucrărilor publicate în cadrul proiectului de cercetare

- articole din reviste cu factor de impact:
- articole din reviste cu factor de impact mai mare >1

2016

1. CHELBAN V., MANOLE A., PIHLSTROM L., SCHOTTLAENDER L., EFTHYMIOU S., OCONNOR E., MEISSNER W.G., HOLTON J.L., HOULDEN H. Analysis of the prion protein gene in multiple system trophy. *Neurobiol Aging*, 2016 Oct 3, S0197-4580(16)30235-4 (IF: 6.63).
2. CONDREA E., TIMIRGAZ V., GROPPA S., CODREANU I., ROTARU N., Local Fibrinolysis in Spontaneous Supratentorial Hematomas: Comparison with Surgical and Medical Treatment. In: *Intervent Neurol* 2016; 5: 165-173. (IF: 3, 956).
3. FERLISI M., S. HOCKER, M. GRADE ET AL. (GROPPA St.), "Preliminary results of the global audit of treatment of refractory status epilepticus," *Epilepsy & Behavior*, vol. 49, pp. 318–324, 2015.

2017

1. BETTENCOURT C., V. SALPIETRO, S. EFTHYMIOU, V. CHELBAN, D. HUGHES, A.M. PITTMAN, M. FEDEROFF, T. BOURINARIS, M. SPILIOTI, G. DERETZI, T. KALANTZAKOU, H. HOULDEN, A.B. SINGLETON, G. XIROMERISIOU. Genotype-phenotype correlations and expansion of the molecular spectrum of AP4M1-related hereditary spastic paraplegia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017; 12(172). (IF: 3, 507).
2. CHELBAN, V., PATEL, N., VANDROVCOVA, J., ZANETTI, M.N., LYNCH, D.S., RYTEN, M., BOTIA, J.A., BELLO, O., TRIBOLLET, E., EFTHYMIOU, S., et al. Mutations in NKX6-2 Cause Progressive Spastic Ataxia and Hypomyelination. *The American journal of human genetics*. 2017; 100: 969-977. (IF: 9.025).
3. CHELBAN, V., TUCCI, A., LYNCH, D.S., POLKE, J.M., SANTOS, L., JONVIK, H., GROPPA, S., WOOD, N.W., AND HOULDEN, H. Truncating mutations in SPAST patients are associated with a high rate of psychiatric comorbidities in hereditary spastic paraplegia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2017; 0: 1-7. (IF: 7.349).
4. CHIOSA V, GROPPA SA, CIOLAC D, KOIRALA N, MISINA L, WINTER Y, MOLDOVANU M, MUTHURAMAN M, GROPPA S: Breakdown of thalamo-cortical connectivity precedes spike generation in focal epilepsies. *Brain Connectivity* 2017; 7(5): 309-320 (IF: 3.83).

2018

1. MUTHURAMAN M., KOIRALA N., CIOLAC D., PINTEA B., GLASER M., GROPPA S.A., TAMAS G., GROPPA S. Deep Brain Stimulation and L-DOPA Therapy: Concepts of Action and Clinical Applications in Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*, 2018 Aug 27; 9, 711. ISSN 1664-2295 (IF: 3.50)
2. VITALIE CHIOSA, DUMITRU CIOLAC, STANISLAV A. GROPPA, NABIN KOIRALA, BOGDAN PINTEA, ANATOLIE VATAMAN, YAROSLAV WINTER, GABRIEL GONZALEZ-ESCAMILLA, MUTHURAMAN MUTHURAMAN, SERGIU GROPPA. Large-scale network architecture and associated structural cortico-subcortical abnormalities in patients with sleep/awake-related seizures. *SLEEP* 2019 (acceptat spre tipar) (IF: 5.135)

3. FERLISI M, HOCKER S, TRINKA E, SHORVON S; on behalf of the International Steering Committee of the StEp Audit (including GROPPA ST). Etiologies and characteristics of refractory status epilepticus cases in different areas of the world: Results from a global audit. *Epilepsia*. 2018;59(S2):100–107. <https://doi.org/10.1111/epi.14496>

2019

1. CHIOSA V., CIOLAC D., GROPPA S., KOIRALA N., PINTEA B., VATAMAN A., WINTER Y., GONZALEZ-ESCAMILLA G., MUTHURAMAN M., GROPPA S. Large-scale network architecture and associated structural cortico-subcortical abnormalities in patients with sleep/awake-related seizures. *SLEEP*, 2019 31 Jan; 42(4):338-341. ISSN 1550-9109 (IF: 5.1)

2. CIOLAC D., LUESSI F., GONZALEZ-ESCAMILLA G., KOIRALA N., RIEDEL C., FLEISCHER V., BITTNER S., KRAMER J., MEUTH S.G., MUTHURAMAN M., GROPPA S. Selective brain network and cellular responses upon dimethyl fumarate immunomodulation in multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 2019 30 Jul; 10(1779). ISSN 1663-4365 (IF: 4.7)

3. FLEISCHER V., RADETZ A., CIOLAC D., MUTHURAMAN M., GONZALEZ-ESCAMILLA G., ZIPP F., GROPPA S. Graph Theoretical Framework of Brain Networks in Multiple Sclerosis: A Review of Concepts. *Neuroscience*, 2019 1 Apr; 403:35-53. ISSN 1873-7544 (IF: 3.3)

4. KOIRALA N., ANWAR A.R., CIOLAC D., GLASER M., PINTEA B., DEUSCHL G., MUTHURAMAN M., GROPPA S. Alterations in white matter network and microstructural integrity differentiate Parkinson's disease patients and healthy subjects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2019 26 Jul; 11, 191. ISSN 1663-4365 (IF: 3.6)

5. KROTH J., CIOLAC D., FLEISCHER V., KOIRALA N., KRAMER J., MUTHURAMAN M., LUESSI F., BITTNER S., GONZALEZ-ESCAMILLA G., ZIPP F., MEUTH G. SVEN, GROPPA S. Increased cerebrospinal fluid albumin and immunoglobulin A fractions forecast cortical atrophy and longitudinal functional deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2019 11 Dec; 25(3):338-341. ISSN 1477-0970 (IF: 5.2)

- articole din alte reviste editate în străinătate

2016

1. CHIOSA V., CIOLAC D., VATAMAN A., GROPPA S. Features of presurgical assesment of patients with pharmacoresistant epilepsy. In: *Archives of the balkan medical union*. 2016; 51, 1(supl.1):195-199, ISSN 0041-6940.

2. CIOBANU G., GROPPA S. Acute stroke. In: *Archives of the balkan medical union*. 2016; 51, 1(supl.1):122-132, ISSN 0041-6940.

3. GROPPA S., COSCIUG V., GASNAȘ A. Pathophysiology and biomarkers of acute ischemic stroke. In: *Archives of the balkan medical union*. 2016; 51, 1(supl.1):190-195 ISSN 0041-6940.

4. GROPPA S., GASNAȘ A. Transcranial magnetic stimulation in human cognition. *Archives of the balkan medical union*. 2016; 51, 1(supl.1):132-137, ISSN 0041-6940.

2017

1. AFTENE D., CIOBANU N., GROPPA ST. Examenul neurofiziologic în neuropatii periferice. Review. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2017; vol. 52, 1 (1): 20-24, ISSN 0041-6940.

2. CATERENIUC D., GLAVAN D., GROPPA ST. Pseudo-refractory epilepsy. Clinical case. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2017; vol. 52, 1 (1): 45-47, ISSN 0041-6940.

3. CHIOSA V., Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during sleep: clinical

and neurophysiological features. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2017; vol. 52, 1 (1): 25-28, ISSN 0041-6940.

4. CIOBANU N., GROPPA S. The relationship between vascular changes and risk of vascular events in subjects with metabolic syndrome. *Archives of the Balkan Medical Union*, 52(1)/ 2017, pag 68-74.

5. GASNAȘ A. Perturbările rețelelor cerebrale după un accident vascular cerebral: studii a conectivității cerebrale. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2017; vol. 52, 1 (1): 54-59, ISSN 0041-6940.

6. GASNAȘ A., CATERENIUC D., GROPPA ST. Persistent migraine aura without infarction. Case report. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2017; vol. 52, 1 (1): 40-44, ISSN 0041-6940.

7. GASNAȘ A., LEAHU P., MATEI A., CATERENIUC D., GROPPA ST. Up to date acoustic schwannomas and the role of auditory evoked potentials. Case report. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2017, vol. 52, 1 (1): 29-33, ISSN 0041-6940.

8. GASNAȘ A., PIRTAC I., CATERENIUC D., GROPPA ST. Myasthenia gravis - Lambert Eaton Overlap Syndrome. Literature review and case report. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2017; vol. 52, 1 (1): 34-39, ISSN 0041-6940.

9. GLAVAN A., GROPPA ST., GLAVAN D. Evaluarea neuropsihologică Și proiectarea intervenției psihologice În reabilitarea pacienților cu accident Vascular cerebral (AVC). Caz clinic. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2017; vol. 52, 1 (1): 9-14, ISSN 0041-6940.

10. GLAVAN A., RUSU E., ARHIP E. Managementul psihologic al stresului psihic și al tulburărilor anxioase. Caz clinic. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2017; vol. 52, 1 (1): 15-19, ISSN 0041-6940.

11. GROPPA, S. A.; CIOLAC, D.; CHIOSA, V. Diagnostic and therapeutic advances in epileptic encephalopathy with continuous spike-wave of sleep. *Glob J Intellect Dev Disabil*. 2017, 1(3), 555-565.

12. LEAHU P., MATEI A., GASNAȘ A., GROPPA S. "Visual evoked potentials: clinical use in diabetes mellitus and multiple sclerosis". *Archives of the Balkan Medical Union*. 2017; 52, 1(supl.1):74-78. ISSN 0041-6940

13. PIRTAC I., SAMOTIUC E., GASNAS A., GROPPA ST. Stimularea noninvazivă și kinetoterapia în recuperarea pacienților cu avc ischemic acut. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2017; vol. 52, 1 (1): 48-51, ISSN 0041-6940.

2018

1. CIOBANU N. "The correlation of inflammatory cytokines levels with the severity of stroke." In: *MEDICUS International medical scientific journal*. Волгоград, Россия. 2018; 5(23): 26-34. ISSN 2409-563X.

2. CIOBANU N., GROPPA S., PANTEA V., GUDUMAC V. The correlation of serum S-100B protein level with the severity of stroke. In: *MEDICUS International medical scientific journal*. Волгоград, Россия. 2018:3 (21). Pag. 37-40. ISSN 2409-563X.

3. LEAHU P., MATEI A., GROPPA S. Transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis. *Journal of Medicine and Life*. 2018; 11(2):175-176.

2019

1. CORDUNEANU A., CHIȘCA V., CIOBANU N., GROPPA S. Evaluation of visual pathways using visual evoked potential in patients with diabetic retinopathy. In: *Romanian Journal of Ophthalmology*. 2019; 4, ISSN 25012533, 24574325 (in tipar).

- în reviste nationale categoria B

2016

1. CIOBANU N., CHISCA V., GROPPA S. „Studiu asupra modificarilor potentialelor evocate lapacientii cu retinopatie diabetica”. *Buletinul Academiei de Știința Moldovei, Științe Medicale, Revistă științifico-practică*, nr. 3, Chișinău, R. Moldova, 2016.
2. CIOBANU N., GROPPA ST. „Studiul modificărilor vasculare carotidiene la pacienții cu AVC ischemic și sindrom metabolic”. *Curierul Medical Nr. 5*, Chișinău, R. Moldova, 2016.
3. CRETU A. et al., “Metode de screening genetic prenatal. Testele dublu, triplu și cvadruplu”. În: *Buletinul de perinatologie*, Chișinău, R. Moldova, 2016.
4. GROPPA S., CIOBANU N., EFREMOVA D. „Studiul sindromului metabolic în populația uneicomunități rurale din Republica Moldova”. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, Revistă științifico-practică*, nr. 3, Chișinău, R. Moldova, 2016.
5. GROPPA S., GLAVAN A., GLAVAN D. „Stigmatul social si impactul asupra calitatii vietii in epilepsie”. *Buletinul Academiei de Știința Moldovei, Științe Medicale, Revistă științifico-practică*, nr. 3, Chișinău, R. Moldova 2016.
6. GROPPA S., ZOTA E., CRIVORUCICA IG., LEAHU P., MATEI AL. „Tromboliza intravenoasa cu rt-PA in accidentul vascular cerebral ischemic: Profilul de eficienta si siguranta la 40 de pacienti”. *Buletinul Academiei de Știința Moldovei, Științe Medicale, Revistă științifico-practică*, nr. 3, Chișinău, R. Moldova 2016.

2017

1. CIOBANU N., CIOBANU S. Femoral neck fractures in patients with stroke sequelae”, *Curierul medical*, Vol 60 Nr 2, 2017, pag 3-7.
2. CIOBANU N., GROPPA S. Metabolic Syndrome as a risk factor for Ischemic Stroke. *Curierul medical*, Vol 60 Nr 1, 2017, pag 20-22.
3. GAVRILIUC M., LEKER R., GAVRILIUC P. Actualități în angiopatia amiloidă cerebrală. *Buletinul Academiei de Științe. Științe Medicale*, 5(57), 2017, p. 10-15.
4. VISTERNICEAN E., MOȘIN V., HOTINEANU A., CREȚU A., “Implicațiile homocisteinei, vitaminelor grupului B și polimorfismul MTHFR C677T în avortul spontan recurent”. În: *Buletinul de perinatologie*, Chișinău, R. Moldova, Nr.2 (74), 2017. ISSN 1810-5289.
5. VISTERNICEAN E., MOȘIN V., HOTINEANU A., CREȚU A., “Polimorfismele genice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G și MTR A2756G la femeile cu avort spontan recurent”. În: *Buletinul de perinatologie*, Chișinău, R. Moldova, Nr.2 (74), 2017. ISSN 1810-5289.

2018

1. CIOBANU N., GROPPA S., PANTEA V., GUDUMAC V. ”Rolul metaboliților oxidului de azot în accidentele cerebrovasculare ischemice la pacienții cu sindrom metabolic”. În: *Revista Akademos*, Chișinău, R. Moldova. 2018, nr. 2, p. 48-54. ISSN: 1857-0461.
2. CIOBANU N., GUDUMAC V., GROPPA S., CIOBANU L. ”The correlation of serum MMP-9 level with the severity of stroke”. În: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău, R. Moldova. 2018, nr. 3, pag. 9-15. ISSN: 2345-1467.
3. MANOLE E., LISNIC V., GROPPA S., COSTRU-TASNIC E., FILIOGLO A., ODAINIC O., MORE V., DRAGAN G., CIOBANU N. Registrul RES-Q în Republica Moldova – primele rezultate naționale în cadrul unui proiect internațional. În: *Buletinul Academiei de Științe. Științe Medicale*. 2017: 5(57), p. 72-77. ISSN 1857-0011.

– articole în culegeri (naționale)

2019

1. CHIOSA V., CIOLAC D., VATAMAN A., GROPPA S.A. Extinderea metodei de telemetrie video-EEG in asociere cu oculografia, EMG și EKG sincronizate. În: *Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovațională 2015-2018*. Chișinău, 2019. p. 112-113. ISBN 978-9975-57-260-6.

2. CHIOSA V., GROPPA S.A. Fișa de evaluare a pacientului cu diagnosticul presupus de epilepsie cu crize epileptice nocturne. În: *Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovațională 2015-2018*. Chișinău, 2019. p. 113. ISBN 978-9975-57-260-6.

3. GROPPA S.A., CHIOSA V., CIOLAC D., VATAMAN A. Implementarea ISE (Imageria Sursei Electrice) prin video-EEG de densitate înaltă cu 256 electrozi în evaluarea pacienților cu epilepsie. În: *Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovațională 2015-2018*. Chișinău, 2019. p. 111-112. ISBN 978-9975-57-260-6.

4. GROPPA, S.A., CHIOSA, V., ZOTA, E. Implementarea metodei de telemetrie video-EEG in evaluarea pacienților cu dereglări de conștiență și epilepsie. În: *Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovațională 2015-2018*. Chișinău, 2019. p. 110. ISBN 978-9975-57-260-6.

5. GROPPA, S.A., EFREMOVA, D., ZOTA, E. Aplicarea USG-Doppler cu scop de aprecierea a riscului de accidentului vascular cerebral ischemic. În: *Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovațională 2015-2018*. Chișinău, 2019. p. 119-120. ISBN 978-9975-57-260-6.

6. GROPPA, S.A., ZOTA, E., EFREMOVA, D., CRIVORUCICA, IG., MANEA, D., ANESTIADI, V. Implimentarea fisei de estimare a riscului individual de accidentul vascular cerebral. În: *Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovațională 2015-2018*. Chișinău, 2019. p. 121-122. ISBN 978-9975-57-260-6.

7. PIRTAC, I., SAMOTIUC, E., CIOCANU, M., DANAIL, S., GROPPA, S.A. Aplicarea algoritmului stimulării noninvaziva magnetica transcraniana si kinetoterapia in recuperarea pacientilor cu AVC ischemic acut. În: *Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovațională 2015-2018*. Chișinău, 2019. p. 122-123. ISBN 978-9975-57-260-6.

8. PIRTAC, I., SAMOTIUC, E., CIOCANU, M., DANAIL, S., GROPPA, S.A. Perfectionarea structurii si continutului programei de recuperare prin kinetoterapie la pacientii cu AVC ischemic acut. În: *Culegeri de lucrări științifice ale IMU, articole originale și activitatea inovațională 2015-2018*. Chișinău, 2019. p. 122-123. ISBN 978-9975-57-260-6.

- rapoarte publicate/Teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri (internaționale):

2016

1. CATERENIUC D., GLAVAN D., GROPPA ST. "Epilepsia pseudo-farmacorezistentă." În: *Culegere de rezumate. Cea de a XXIV-a Conferinta Nationala a Societății Române Impotriva Epilepsiei (SRIE)*, 17-19 noiembrie, 2016, București, România, pag. 27-28.

2. CERNOBROV D., GROPPA ST., ZOTA E., CRIVORUCICA I., LEAHU P., MATEI A. Safety and efficacy profile in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis in first 4,5 hours. In: *Abstract book of the RoNeuro Brain Days, 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation*, 1 – 3iunie, 2016, Cluj-Napoca, Romania. 2016: 25-27 (ISSN 2501-7039).

3. CIOBANU N., GROPPA ST. Pathogenic aspects of ischemic stroke in patients with metabolic syndrome. In: *Abstract book of the RoNeuro Brain Days, 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation*, 1 – 3 iunie, 2016, Cluj-Napoca, Romania. 2016: 27 (ISSN 2501-7039).

4. CIOLAC D., CHIOSA V., GROPPA ST. Epilepsy as a dynamic disorder of neural networks. RoNeuro Brain Days, In: *Abstract book of the 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation*, 1 – 3 iunie, 2016, Cluj-Napoca, Romania, 2016: 28 (ISSN 2501-7039).

5. CIOLAC D., CHIOSA V., MUNTENU C., MIȘINA L., VATAMAN A., GORINCIOI N., GROPPA S. The importance of dense array EEG in detection of interictal epileptiform discharges and localization of epileptogenic foci. In: *Abstract book of the European Journal of Neurology*. 2016; 23 (supl.1):152 (ISSN 1351-5101).

6. EFREMOVA D., CIOBANU N., GROPPA S. Risk factors and primary stroke prevention in the population of Republic of Moldova. In: *Abstract book of the European Journal of Neurology*. 2016; 23 (supl.1):134 (ISSN 1351-5101).

7. GASNAȘ A., GROPPA ST. Brain neuroplasticity in acute ischemic stroke. In: *Abstract book of the RoNeuro Brain Days, 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation*, 1 – 3 iunie, 2016, Cluj-Napoca, Romania. 2016; 2:31-32 (ISSN 2501-7039).

8. GORINCIOI N., GROPPA ST. "Epilepsia structurală pe fondal de leziuni parazitare persistente.". În: *Culegere de rezumate. Cea de a XXIV-a Conferința Natională a Societății Române Impotriva Epilepsiei (SRIE)*, 17-19 noiembrie, 2016, București, România, pag. 27-28.

9. GROPPA ST., EFREMOVA D. Stroke peculiarities in Moldova's population: prevalence, incidence and risk factors. In: *Abstract book of the RoNeuro Brain Days, 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation*, 1 – 3 iunie, 2016, Cluj-Napoca, Romania. 2016:32-33 (ISSN 2501-7039).

10. GROPPA ST., Risk Factors and Primary Stroke Prevention in the Population of Republic of Moldova OMICS International , In: *Abstract book of the 2nd International Conference on Brain Disorders and Therapeutics*, SUA, Chicago, October 26-28, 2016.

11. MUNTEANU C., GROPPA S. Status epilepticus in intensive care unit: frequency, management and outcome impact – retrospective study. In: *Abstract book of the European Journal of Neurology*. 2016; 23 (supl.1):525 (ISSN 1351-5101).

12. MUNTEANU C. "Complicații ale epilepsiei medicamentos rezistente. Statusul epileptic refractar.". În: *Culegere de rezumate. Cea de a XXIV-a Conferința Natională a Societății Române Impotriva Epilepsiei (SRIE)*, 17-19 noiembrie, 2016, București, România, pag. 27-28.

13. PLOTNICU S., ZOTA E., ZAGADAILOV D., GROPPA ST. Neurovisualization and effectiveness of treatment of patients with ischemic stroke by systemic intravenous thrombolysis. In: *Abstract book of the RoNeuro Brain Days, 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation*, 1 – 3 iunie, 2016, Cluj-Napoca, Romania, 2016:48 (ISSN 2501-7039).

14. STOIANOV N., VATAMAN A., GROPPA ST. "Epilepsia structurală pe fondal de heterotopie cerebrală.". În: *Culegere de rezumate. Cea de a XXIV-a Conferința Natională a Societății Române Impotriva Epilepsiei (SRIE)*, 17-19 noiembrie, 2016, București, România, pag. 27-28.

2017

1. CHIOSA V., CIOLAC D., VATAMAN A., GROPPA S. Crizele elipeptice hipermotorii: particularități clinice și electrofiziologice. In: *Buletin informativ al Conferinței Naționale cu participare internațională*, Iași, România, 2017; 5:90.

2. CHIȘCĂ V., CORDUNEANU A., CIOBANU N., GROPPA S. Studiul modificărilor

potentialelor evocate vizuale la pacientii cu retinopatie diabetica. In: Volum de rezumate, RAO 2017, 1, pag 17-18.

3. CIOBANU N. GROPPA S. Association between ischemic stroke and metabolic syndrome. In: Mediali Journal Nr1 (19), 2017, pag 187.

4. CIOBANU N. GROPPA S. Relation between the metabolic syndrome and first acute ischemic stroke. In: Abstract e-Book, Cerebrovasc Dis 2017;43(suppl 1): I-II, pag. 18.

5. CIOLAC D., CHIOSA V., MUTHURAMAN M., KOIRALA N., VATAMAN A., MOLDOVANU M., GONZALEZ-ESCAMILLA G., GROPPA S., GROPPA SA. Differences of subcortical structures in patients with nocturnal, diurnal and mixed seizures. *European Journal of Neurology*. 2017; 24(supl.1):468. ISSN (1351-5101)

6. EFREMOVA D., ANESTIADI V., GROPPA S. Associations of Common Carotid Artery Intima-Media Thickness with risk factors for stroke in the population of Republic of Moldova. *European Journal of Neurology*. Book of abstracts. 2017; 24(supl.1):245 (ISSN 1351-5101).

7. GASNAS A. Rolul polimorfismului genei Val66Met in recuperarea functionala a pacientului dupa accident vascular cerebral. In: Buletin informativ al Conferinței Naționale cu participare internațională, Iași, România, 2017; 5:91-92.

8. GLAVAN D., CATERENIUC D., GROPPA S., "Drug-resistant epilepsy- case report" *Abstract book of 7th Eilat International Educational Course: Pharmacological Treatment Of Epilepsy*, Jerusalem, Israel, October 15 to 20, 2017, p.267.

9. GROPPA S.A., CHIOSA V., CIOLAC D., VATAMAN A. Nocturnal versus diurnal seizures: brain MRI-derived structural distinctions. *Journal of Neurological Sciences*. Kyoto, 2017, vol. 381 (supl), p. 339. ISSN 0022-510X.

10. GROPPA S., CIOBANU N., EFREMOVA D. Stroke risk factors in the population of Republic of Moldova. *Journal of Neurological Sciences*. Kyoto, 2017, vol. 381 (supl), p. 411. ISSN 0022-510X.

11. GROPPA S.A., CHIOSA V., CIOLAC D., VATAMAN A. Nocturnal versus diurnal seizures: brain MRI-derived structural distinctions. *XXIII World Congress of Neurology*, 16 - 21 septembrie, 2017, Kyoto, Japonia (IN TIPAR).

12. GROPPA ST. O noua definitie, clasificare si abordare a statusului epileptic. In: Buletin informativ al Conferinței Naționale cu participare internațională, Iași, România, 2017; 5:84-85.

13. GROPPA St. Status epilepticus – new definition, classification, clinical evolution, treatment. In: Abstract Book in cadrul RoNEURO Brain Days 2017:28-29.

14. GROPPA ST., EFREMOVA D. Factorii de risc si preventia primara a accidentului vascular cerebral in populatia Republicii Moldova. In: Buletin informativ al Conferinței Naționale cu participare internațională, Iași, România, 2017; 5:88.

15. KROTH J., CIOLAC D., FLEISCHER V., KOIRALA N., MUTHURAMAN M., LÜSSI F., BITTNER S., MEUTH S. G., GONZALEZ-ESCAMILLA G., ZIPP F., GROPPA S. CSF markers of blood-brain barrier integrity forecast disease progression in early MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017; 23 (supl.3):427-679. ISSN (1477-0970)

16. MUNTEANU C., GROPPA S. Status epilepticus: causes, clinical features, management and outcome impact – retrospective study. 6th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures, Astract Book, 2017: pag 41-42, Salzburg, Austria.

2018

1. CIOBANU N., GROPPA S. "Inflammatory cytokines in acut ischemic stroke." In: *European Stroke Journal 2018*, Vol. 3(1S). Pag. 365.

2. CORDUNEANU A., CHIȘCĂ V., CIOBANU N., TORNEA A., GROPPA S. "Modificările vasculare carotidiene la pacienții cu retinopatie diabetic." În: *Volum de rezumate, RAO 2018*, Iași, România, pag. 105-106.

3. EFREMOVA D. PLOTNICU S., MANEA D., GROPPA S. Stroke risk factors among patients hospitalized with stroke: preliminary results from a cross-sectional study in the population of Republic of Moldova. 8th European Teaching Course on Neurorehabilitation, RoNeuro Brain Days. *Book of abstracts*, 2018; 3:24-25 ISSN 2501-7039.

4. EFREMOVA D., CIOBANU N., GROPPA S. Association of obesity with other stroke risk factors in young adults of the Republic of Moldova. *European Journal of Neurology*. 2018; 25(supl.2):284 ISSN 1351-5101.

5. GASNAȘ A. Genetic aspects of TMS-induced brain neuroplasticity in ischemic stroke patients. În: *International Teaching Course on Neurorehabilitation. Abstract Book*. pag. 25-26, 2018, Eforie Nord, România.

6. GLAVAN IU., GASNAȘ A. Genetic aspects of transcranial magnetic stimulation induced brain neuroplasticity in ischemic stroke patients. În: 11th World Stroke Congress. Abstract Book. International Journal of Stroke, World Stroke Organization 2018, Montreal, Canada. Abstract No. WSC18-1110.

7. GROPPA S., CATERENIUC D. Characteristics and predictive biomarkers of drug resistant epilepsy – a clinically oriented approach. 13th International Summer School of Neurology. *Book of abstracts*, 2018; 3: 31-32 (ISSN 2501-8957).

8. GROPPA S., CIOBANU N., EFREMOVA D. "Stroke risk factors in the population of Republic of Moldova and strategies of primary prevention." În: *European Stroke Journal*. 2018, Vol. 3(1S). Pag. 411.

9. GROPPA S., EFREMOVA D. Factorii de risc și prevenția primară a accidentului vascular cerebral în populația Republicii Moldova, Abstract book, pag. 16-17, 2018, Cluj-Napoca, Romania.

10. GROPPA S., EFREMOVA D., CIOBANU N. Stroke risk factors in the population of Republic of Moldova and strategies of primary prevention. *European Stroke Journal*. 2018; 3(supl):411 ISSN 2396-9873.

11. GROPPA S., MANOLE E., CIOBANU N. et. al. "The registry of stroke care quality (RES-Q) in Republic of Moldova: the first nation-wide data on stroke care quality." În: *8th European Teaching Course on Neurorehabilitation. Book of Abstracts*. Eforie Nord, România, 2018, p. 32-33.

12. MANOLE E., GROPPA S., COSTRU-TASNIC E., FILIOGLO A., ODAINIC O., CIOBANU N., MORE V., DRAGAN G., BORNSTEIN N.M., LISNIC V. "In-Hospital management in the Republic of Moldova – Analysis of first data of the RES-Q as part of ESO-EAST project." În: *European Stroke Journal 2018*, Vol. 3(1S). Pag. 321-322.

13. MUNTEANU C., GROPPA S. Status epilepticus: actualități. Seminariile Departamentului de neuroștiințe, Abstract book, 2018, pag. 10-15, Cluj-Napoca, Romania.

14. SACARA V.; COLIBAN I.; TURCAN D.; EGOROV V., DUCA M.; GROPPA St. Proceedings of the 5th Medical Genetics Congress With International Participation, Filodiritto Editore. P.270-279.

2019

1. CATERENIUC D., GROPPA S. Clinical and genetical epilepsy peculiarities in multiplex families, from Republic of Moldova. În: *Abstracts of the 5th Congress of the European Academy of Neurology, European Journal of Neurology*, vol. 26, suppl.1, june 2019, p.410.

2. CATERENIUC D., GROPPA ST. De la genetică la genomică și epigenetică în epilepsie - calea spre dezvăluirea misterelor ADN. În: *Abstract Book al Conferinței SRIE, Ed. XXVII*, București, România, p. (in tipar).
3. CATERENIUC D., GROPPA ST. Genetical peculiarities of the epilepsy in multiplex families, In Republic of Moldova. În: *Abstract book of the 8th Eilat International Educational Course*, Jerusalem, Israel, september 8-13, 2019. Abstract 10.
4. CATERENIUC D., GROPPA ST. Genetical peculiarities of the epilepsy in multiplex families. În: *Abstract book of the 12th International Epilepsy Colloquium*, Lyon, France, 26-28 mai, 2019. Abstract P7.
5. CHIOSA, V.; CIOLAC, D.; VATAMAN, A.; GROPPA, S.A. Epilepsy with nocturnal epileptic seizures. Generalities. *International journal of medical dentistry. Proceedings of International Congress*. Iași, 2019, vol. 23 (supl.2), p. 316. ISSN 2066-6063.
6. CIOLAC D., CHIOSA V., KOIRALA N., VATAMAN A., WINTER Y., MUTHURAMAN M., GROPPA S., GROPPA S.A. Effective connectivity dynamics within interictal pre-spike networks in focal epilepsy. *Epilepsia*. Bangkok, 2019; vol. 60 (supl.2), p. 37-38. ISSN 0013-9580.
7. GASNAS A. BDNF polymorphism and transcranial magnetic stimulation correlations in stroke patients. În: *Abstracts of the 5th Congress of the European Academy of Neurology, European Journal of Neurology*, vol. 26, suppl.1, june 2019, p.697.
8. GORINCIOI N., GROPPA ST. Aspectele evolutive clinico-imagistice ale epilepsiei structurale cauzate de neurocisticercoza. În: *Abstract Book al Conferinței SRIE, Ed. XXVII*, București, România, p. (in tipar).
9. GROPPA S., BARAT S., CRIVORUCICA I., ZOTA E. Endovascular treatment in the cerebral ischemic vascular accident. *International journal of medical dentistry. Proceedings of International Congress*. Iași, 2019, vol. 23 (supl.2), p. 314-315. ISSN 2066-6063.
10. GROPPA ST., DAMIAN C., CHEPTEA C., GLAVAN D., EFREMOVA D. Stroke risk factors in the population of Republic of Moldova and strategies of prevention. În cadrul: *Abstract Book of the 14th International Summer School of Neurology*, 8-10 iulie, 2019, Poiana Brasov, Brasov, România, p.22-23, ISSN 2501-8957, ISSN-L 2501-8957.
11. LEAHU P., GROPPA S.A., BANGE M., CIOLAC D., SCHEITER S., CHIRUMAMILLA V.C., MUTHURAMAN M., GROPPA S. Increased migraine-free interval with multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation. În: *Abstracts of the 5th Congress of the European Academy of Neurology, European Journal of Neurology*, vol. 26, suppl.1, june 2019, p.628.
12. M. BREZA, V. CHELBAN, D. LYNCH, A. TUCCI, T. BOURINARIS, N. HARIDD, S. EFTHYMIU, C. KARTANOU, V. KOTSALI-PETEINELLI, A. AGATHONIKOU, I. TZARTOS, M. PANAS, N.W. WOOD, G. KARADIMA, H. HOULDEN, G. KOUTSIS. Hereditary Spastic Paraplegia: Expanding the clinical and mutational spectrum of SPG11. În: *Abstracts of the 5th Congress of the European Academy of Neurology, European Journal of Neurology*, vol. 26, suppl.1, june 2019, p.512.
13. M. BREZA, V. CHELBAN, J. VANDROVCOVA, C.-J. LEE, S. ALIKHWAN, T. BOURINARIS, G. VAVOUGIOS, I. MUHAMMAD, C. RONALD, I. BLUMCKE, A. ALEXOUDI, S. GATZONIS, C. KARTANOU, L. STEFANIS, N.W. WOOD, J. HARDY, G. KARADIMA, H. HOULDEN, G. KOUTSIS. Spastic paraplegia in familial Alzheimer's disease. În: *Abstracts of the 5th Congress of the European Academy of Neurology, European Journal of Neurology*, vol. 26, suppl.1, june 2019, p.511.

14. MUNTEANU C., GROPPA ST. Statusul epileptic nonconvulsiv. În: *Abstract Book al Conferinței SRIE, Ed. XXVII*, București, România, p. (in tipar).

15. MUNTEANU C., GROPPA ST. "Refractory and super-refractory Status epilepticus-analysis of etiological factors." In: *Abstract book of the 7th London- Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and acute seizure*, 7 – 9 aprilie, 2019, London, UK

16. RACILA R., GROPPA ST. Semnificația practică a video-EEG în prognosticul pacienților post-cardiac arest. Cazuri Clinice. În: *Abstract Book al Conferinței SRIE, Ed. XXVII*, București, România, p. (in tipar).

17. V. CHELBAN, M. WILSON, J. VANDROVCOVA, N. ZANETTI, E. ZAMBA-PAPANICOLAOU, S. EFTHYMIU, S. POPE, M. CONTE, K. CHRISTODOULOU, P. NICOLAOU, A. MINAIDOU, M. FOIANI, H. ZETTERBERG, N. WOOD, J. ROTHMAN, P. MILLS, P. CLAYTON, H. HOULDEN. Inherited peripheral neuropathies: whole genome sequencing identifies a new treatable disorder. În: *Abstracts of the 5th Congress of the European Academy of Neurology, European Journal of Neurology*, vol. 26, suppl.1, june 2019, p.1002.

18. VATAMAN A. Corelări electroencefalografice ale mioclonusului epileptic. În: *Abstract Book al Conferinței SRIE, Ed. XXVII*, București, România, p. (in tipar).

19. VATAMAN A., CIOLAC D., CHIOSA V., GROPPA SA. Brain grey matter abnormalities associated with myoclonic seizures. *Epilepsia*. Bangkok, 2019; vol. 60 (supl.2), p. 175. ISSN 0013-9580.

20. VATAMAN, A.; CHIOSA, V.; CIOLAC, D.; GROPPA, S.A. Long-lasting video-EEG in myoclonic epilepsy. *International journal of medical dentistry. Proceedings of International Congress*. Iași, 2019, vol. 23 (supl.2), p. 317. ISSN 2066-6063.

- rapoarte publicate/Teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri (Naționale cu participare internațională):

1. CHIOSA V., CIOLAC D., ANESTIADI V., VATAMAN A., GROPPA St. „What makes the difference: revealing the neuroanatomical correlates of nocturnal and diurnal seizures”. *Congresul IV al medicilor imagiști din Republica Moldova cu participare internațională*. Chișinău, Moldova, 31 mai – 2 iunie 2018.

2. VATAMAN A., CHIOSA V., ANESTIADI V., CIOLAC D., GROPPA St. „Brain structural integrity alterations in epilepsy with myoclonic seizures”. *Congresul IV al medicilor imagiști din Republica Moldova cu participare internațională*. Chișinău, Moldova, 31 mai – 2 iunie 2018.

3. VATAMAN A., CHIOSA V., CIOLAC D., GROPPA SA. Epilepsy with myoclonic seizures: electrophysiological and neuromorphological peculiarities. 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors Medespera 2018, Chișinău, Moldova, 3 - 5 mai, 2018, Abstract book.

- rapoarte publicate/Teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri (internaționale):

1. CIOLAC D. Remodeling of cortical structural networks in multiple sclerosis. *IFMBE Proceedings. 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. 2019. 77:491-495, ISSN 1680-0737, Springer, Cham.

2. GROPPA S.A., CIOLAC D., VATAMAN A., CHIOSA V. Dense array electroencephalography-based electric source imaging of interictal epileptiform discharges.

IFMBE Proceedings. 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. 2019. 77:461-467, ISSN 1680-0737, Springer, Cham.

3. LEAHU P., GROPPA S.A., BANGE M., SCHEITER S., CIOLAC D., CHIRUMAMILLA C., MUTHURAMAN M., GROPPA S. Multifocal repetitive transcranial magnetic stimulation - a novel paradigm in migraine treatment. *IFMBE Proceedings. 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering.* 2019. 77:485-487, ISSN 1680-0737, Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_87

4. VATAMAN A. Alterations of Brain Structure Linked to Myoclonic Epilepsy. *IFMBE Proceedings. 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering.* 2019. 77:535539-495, ISSN 1680-0737, Springer, Cham.

- rapoarte publicate/Teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri (naționale):

1. CHIOSA V., CIOLAC D., ANESTIADI V., VATAMAN A., GROPPA S.A. What makes the difference: revealing the neuroanatomical correlates of nocturnal and diurnal seizures. *Moldovan Medical Journal.* Chisinau, 2018, vol. 61, p. 63. ISSN 2537-6373.

2. VATAMAN A., CHIOSA V., ANESTIADI V., CIOLAC D., GROPPA S.A. Brain structural integrity alterations in epilepsy with myoclonic seizures. *Moldovan Medical Journal.* Chisinau, 2018, vol. 61, p. 64. ISSN 2537-6373.

- lista tezelor de licență, masterat, doctorat susținute sau pregătite cu referință la proiectul realizat:

1. Teze susținute:

Gasnaș Alexandru – „Particularitățile plasticității cerebrale la pacienții cu Accident Vascular Cerebral ischemic, induse prin stimularea magnetică transcraniană.”

Chiosa Vitalie - „Rolul telemetriei video-encefalografice în diagnosticul epilepsiei cu crize epileptice nocturne”

2. Teze în curs de desfășurare:

Ciolac Dumitru – „Particularitățile excitabilității și conectivității cerebrale în epilepsie și scleroza multiplă”

Catereniuc Daniela – ”Clinico-genetica epilepsiei în cadrul familiilor multiplex din Republica Moldova.”

Munteanu Cristina – ”Diagnosticul clinico-neurofiziologic și factorii de predicție în evoluția statusului epileptic.”

Vataman Anatolie – ”Particularitățile clinico-neurofiziologice ale epilepsiei cu crize mioclonice”.

- Lista certificatelor de inovație:

2017

1. CRETU A., “Identificarea polimorfismelor genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G și MTR A66G la femeile cu avort spontan recurent” – numărul inovației 5569 din 06 aprilie 2017, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

2. CRETU A., “Dozarea homocisteinei serice la pacientele cu avort spontan recurent” – numărul inovației 5568 din 06 aprilie 2017, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

2018

1. ZOTA E., EFREMOVA D., CIOBANU N., GROPPA S. “Aplicarea examenului ecografic al segmentului extracranian al arterelor carotide în algoritmul de evaluare al pacientului cu sindrom metabolic” – numărul inovației 5649 din 04 septembrie 2018, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

2. ZOTA E., CRIVORUCICA I., CIOBANU N., GROPPA S. “Aprecierea concentrației proteinei S-100b pentru prognozarea agravării neurologice în faza acută la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic” – numărul inovației 5652 din 04 septembrie 2018, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

3. ZOTA E., CRIVORUCICA I., CIOBANU N., GROPPA S. “Aprecierea concentrației matrix metaloproteinayei-9 pentru evoluției deficitului neurologic la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic” – numărul inovației 5650 din 04 septembrie 2018, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

4. ZOTA E., EFREMOVA D., CIOBANU N., GROPPA S. “Aplicarea criteriilor federației internaționale de diabet, asociației americane a inimii și institutului național de inimă, plămân și sânge (2009) de diagnostic a sindromului metabolic în scopul profilaxiei patologiilor vasculare” – numărul inovației 5654 din 04 septembrie 2018, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

2019

1. CHIOSA V., GROPPA S.A. Certificat AGEPI MD seria OȘ 6220 din 28.11.2018. Pentru invenția: *Metoda de evaluare a pacientului cu diagnosticul presupus de epilepsie cu crize epileptice nocturne*. În: *Catalog oficial al Salonul internațional al cercetării, inovării și invenției „PRO INVENT-2019”*. Ed. a XVII-a, 21-22 martie 2019, Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca, România. Ed. U.T.PRESS. p. 67. ISBN 978-606-737-356-1.

2. CHIOSA V., GROPPA ST. Certificat de înregistrare a obiectelor de drept de autor: Seria OȘ nr. 6220 ”Fișa de evaluare a pacientului cu diagnosticul presupus de epilepsie cu crize epileptice nocturne”. În cadrul: *Catalog oficial al Info-Invent*, ed. XVI-a, 20-23 noiembrie, 2019, Chișinău, Republica Moldova, p. 248.

3. GROPPA St., BARAT S., ZOTA E., SMOLNIȚCHI R., CRIVORUCICA I., MANICA Șt., MANEA DIANA, GASNAȘ A., NIGULEANU E. Certificat AGEPI MD Seria OȘ 6239 din 18.01.2019. Pentru invenția: *Atacul vascular cerebral ischemic acut. Premieră în Republica Moldova trombectomiei mecanice*. În: *Catalog oficial al Salonul internațional al cercetării, inovării și invenției „PRO INVENT-2019”*. Ed. a XVII-a, 21-22 martie 2019, Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca, România. Ed. U.T.PRESS. p. 62-63. ISBN 978-606-737-356-1.

4. PIRTAC I., SAMOTIUC E., CIOCANU M., DANAIL S., GASNAS A., GROPPA ST. Certificat AGEPI MD Seria OȘ 6201 din 29.10.2018. Pentru invenția: *Stimularea non-invazivă și kinetoterapia în recuperarea pacienților cu AVC ischemic acut*. În: *Catalog oficial al Salonul internațional al cercetării, inovării și invenției „PRO INVENT-2019”*. Ed. a XVII-a, 21-22 martie 2019, Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca, România. Ed. U.T.PRESS. p. 64. ISBN 978-606-737-356-1.

5. PIRTAC I., SAMOTIUC E., CIOCANU M., DANAIL S., GROPPA ST. Certificat AGEPI MD Seria OȘ 6202 din 29.10.2018. Pentru invenția: *Potentialul de reabilitare precoce al pacienților cu AVC ischemic acut prin aplicarea kinetoterapiei începând cu perioada acută*. În: *Catalog oficial al Salonul internațional al cercetării, inovării și invenției „PRO INVENT-2019”*. Ed. a XVII-a, 21-22 martie 2019, Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca, România. Ed. U.T.PRESS. p. 64-65. ISBN 978-606-737-356-1.

Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare

I. Sumarul activităților proiectului realizate

	<i>Activități planificate</i>	<i>Activități realizate și rezultate noi obținute în cadrul proiectului (150 de cuvinte)</i>
1.	Particularitățile clinice și molecular-genetice ale epilepsiei simptomatice cauzate de neurocisticercoză.	- A fost efectuată o analiza complexă a rezultatelor clinice a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă.
2.	Polimorfismul clinic și factorii de risc în epilepsia vasculară.	- Au fost determinați și apreciați ponderea factorilor ce duc la apariția epilepsiei farmacorezistente.
3.	Aprecierea spectrului schimbărilor neuromorfologice la pacienții cu epilepsie în populația Republicii Moldova.	- A fost apreciată analiza efectului terapiei adecvate complexe până la obținerea remisiei complete a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă.
4.	Aprecierea particularităților corelative a schimbărilor neuromorfologice și neurofiziologice la pacienții cu epilepsie și epilepsie farmacorezistentă. Elaborarea criteriilor de diagnostic, diagnostic diferențial și strategiilor de selectare a tratamentului la pacienții cu epilepsie și epilepsie farmacorezistentă	- A fost apreciată eficacitatea folosirii a telemetriei video EEG de lungă durată. - Fondarea bibliotecii a pacienților cu diverse expresii semiologice a crizelor epileptice. - A fost re-evaluată și completată Fișa de examinare a pacientului cu status epileptic
5.	Elaborarea protocoalelor instituționale pentru managementul pacienților cu epilepsie farmacorezistent.	- Au fost implementate noi Scăli de evaluare a calității tratamentului farmacologic - Au fost consolidate și actualizate recomandările privind ameliorarea prognosticului și calității vieții
6.	Studierea interconectivității cerebrale la pacienți cu epilepsie și epilepsie farmacorezistentă prin intermediul stimulării magnetice transcraniene.	- S-a apreciat sistemogeneza factorilor de risc pentru Epilepsie și depistarea noilor factori de risc în populația RM în dependență de categoria de vârstă, educație, gen, loc de trai.
7.	Polimorfismul clinic și strategiile actuale în managementul statusului epileptic.	- S-a optimizat serviciului de urgență cu spitalizarea precoce a tuturor pacienților cu Epilepsie farmacorezistentă.
8.	Aprecierea factorilor de risc în statusul epileptic, strategiile de tratament contemporane, prognosticul și aprecierea calității vieții a pacienților cu epilepsie.	
9	Aprecierea celor mai informativi indici pentru elaborarea unei scări, aplicate în diagnosticul diferențial, selectarea tratamentului și prognosticul în epilepsia	Au fost elaborate: -Fișa de examinare a pacientului cu status epileptic. -Recomandările privind profilaxia dezvoltării statusului epileptic.

	<p>farmacorezistentă și evaluarea prechirurgicală.</p> <p>Studierea interconectivității cerebrale la pacienți cu epilepsie și epilepsie farmacorezistentă prin intermediul stimulării magnetice transcraniene și aprecierea spectrului schimbărilor neuromorfologice la pacienții cu epilepsie în populația Republicii Moldova.</p>	<p>-Protocolul standard de TMS a pacienților cu epilepsie.</p> <p>-Protocolul privind efectuarea imagisticii prin RMN cerebrale.</p> <p>- Metodologia de eșantionare a pacienților cu modificări cerebrale lezionale și nonlezionale.</p>
10	<p>Aprecierea particularităților corelative a schimbărilor neuromorfologice și neurofiziologice la pacienții cu epilepsie și epilepsie farmacorezistentă.</p> <p>Aprecierea rolului potențialilor factori genetici în epilepsia farmacorezistentă.</p> <p>Elaborarea criteriilor de diagnostic, diagnostic diferențial și strategiilor de selectare a tratamentului la pacienții cu epilepsie și epilepsie farmacorezistentă</p>	<p>Au fost elaborate criteriile de diagnostic clinic, diagnostic diferențial și strategiile de selectare a tratamentului la pacienții cu epilepsie, inclusiv farmacorezistentă.</p>

II. Relevanța rezultatelor științifice obținute (până la 200 de cuvinte).

Rezultatele științifice pe parcursul anului 2015-2018 în cadrul laboratorului de neurobiologie și genetică medicală:

1. A fost efectuată o analiză complexă a rezultatelor clinice a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă.
2. Au fost determinați și apreciați ponderea factorilor ce duc la apariția epilepsiei farmacorezistente.
3. A fost apreciată analiza efectului terapiei adecvate complexe până la obținerea remisiei complete a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă.
4. A fost apreciată eficacitatea folosirii a telemetriei video EEG de lungă durată.
5. Fondarea bibliotecii a pacienților cu diverse expresii semiologice a crizelor epileptice.
6. Protocoale instituționale pentru managementul pacienților cu epilepsie farmacorezistentă
7. Protocol standard de stimulare magnetică transcraniană a pacienților cu epilepsie și migrenă
8. Fișa de examinare a pacientului cu status epileptic
9. Recomendații privind profilaxia dezvoltării statusului epileptic
10. Metodologii de estimare a factorilor de risc incriminate în dezvoltarea statusului epileptic
11. Scări de evaluare a calității tratamentului farmacologic
12. Recomendații privind ameliorarea prognosticului și calității vieții
13. S-a apreciat sistemogeneza factorilor de risc pentru Epilepsie și depistarea noilor factori de risc în populația RM în dependență de categoria de vârstă, educație, gen, loc de trai.
14. Au fost elaborate protocoalele clinice pentru evaluare și management a pacienților cu

Epilepsie.

15. S-a optimizat serviciului de urgență cu spitalizarea precoce a tuturor pacienților cu Epilepsie farmacorezistentă.

16. Au fost elaborate: fișa de examinare a pacientului cu status epileptic, recomandările privind profilaxia dezvoltării statusului epileptic, protocolul standard de TMS a pacienților cu epilepsie, protocolul privind efectuarea imagisticii prin RMN cerebrale, metodologia de eșantionare a pacienților cu modificări cerebrale lezionale și nonlezionale.

17. Au fost elaborate criteriile de diagnostic clinic, diagnostic diferențial și strategiile de selectare a tratamentului la pacienții cu epilepsie, inclusiv farmacorezistentă.

III. Volumul total al finanțării

<i>Finanțarea planificată (mii lei)</i>	<i>Executată (mii lei)</i>
2015-2018: 2568,8 mii lei	2015-2018: 2568,8 mii lei
2019: 599.2 mii lei	2019: 599.2 mii lei
Total: 3168 mii lei	Total: 3168 mii lei

IV. Volumul cofinanțării (mii lei)

2015-2018: 580,8 mii lei , 2019: 179,20 mii lei
Total: 760 mii lei

V. Lista colaborărilor inițiate în cadrul proiectului

1.	CHRISTIAN MAWRIN	Germania, Magdeburg Directorul Institutului de Neuropatologie al Universității Otto-von- Guericke	Raport: „Standarde contemporane de diagnostic integrat al glioamelor”; „Meningioame. Biologia și modele preclinice.”	19.02.2016
2.	GUNTHER STOCK	Germania, Președintele a Tuturor Academiilor Europene (ALLEA), Președintele Uniunii Academiilor Germane de Știință	Vizita clinicii	19 – 20. 01.2016
3.	HENRY HOULDEN	Marea Britanie, Londra Profesor în Neurologie și Neurogenetică, Șeful departamentului de Neurogenetică la Spitalul Național de Neurologie și Neurochirurgie din Marea Britanie, Șeful departamentului de Neurogenetică a Institutului de Neurologie de la University	Raport: “Ataxiile Spinocerebelare, maladia Charcot-Marie- Tooth, patologiiile de mișcare paroxismale. Aspecte de diagnostic în neurogenetică.”	4 – 5.07.2016

		College London, Membru al Colegiului Regal al Medicilor din Marea Britanie.		
4.	CHELBANVIO RICA	Marea Britanie, Londra Membru al Colegiului Regal al Medicilor din Marea Britanie	Raport: “Ataxiile Spinocerebelare, maladia Charcot-Marie- Tooth, patologiile de mișcare paroxismale. Aspecte de diagnostic în neurogenetică.”	4 – 5.07.2016
5.	MALKOFFMA RK DOCTOR ÎN MEDICINĂ, PROFESOR	SUA, Tennessee Vice Chair Department of Neurology, University of Tennessee.	Raport: “Intracerebral hemorrhage”.	26 – 28.09. 2016
6.	MURESANU DAFIN	Romania, Cluj-Napoca Profesor de Neurologie, Șefdepartamentneuroștiințe, UniversitateadeMedicină șiFarmacie “IuliuHațieganu”, Cluj-Napoca, Romania, Directorul Institutului de Cercetări în Neurologie și Diagnostic “RoNeuro”, Președintele Societății de Studiu a Neuroprotecției și Neuroplasticității	Vizita clinicii	13.10.201 6
7.	BORNSTEINN ATAN	Israel, Jerusalem, Profesor de Neurologie, Directorul departamentului de Neurologie a Centrului medical Shaare Zadec, Jerusalem, Israel	Vizita clinicii	13.10.201 6
2017				
1.	NATAN M. BORNSTEIN	Israel Director al Departamentului de Neurologie, Centrul Medical Shaare Zedek, Israel Universitatea Tel-Aviv, Neurologie, profesor universitar Vicepreședinte al Organizației Mondiale de Accidente	Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu	Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017

		<p>Vasculare Cerebrale (WSO) Președinte al Asociației de Neurologie din Israel Membru al Consiliului de administrație al Organizației Europene de Accidente Vasculare Cerebrale (ESO) Președinte al Societății Mediteraniene de Accidente Vasculare Cerebrale</p>		
2.	LUCIANO BRIGANTE	<p>Italia Neurochirurg superior la Departamentul de Neurochirurgie al Spitalului San Giovanni di Dio și Spitalul Ruggi d'Aragona din Salerno,</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017</p>
3.	OLCAY CIZMELI	<p>Turcia Profesor universitar de Radiologie la Universitatea Acibadem din Ankara Turcia, parte a Acibadem Healthcare Group Directorul Școlii profesionale de sănătate de la Universitatea Acibadem</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017</p>
4.	GÜNTHER DEUSCHL	<p>Germania Profesor de Neurologie, Șef de Catedră de Neurologie, Universitatea din Kiel, Germania Președinte al Academiei Europene de Neurologie Membru al Comitetului Executiv al Societății Germane de Neurofiziologie Clinică Doctor Honoris Causa al Academiei de Științe din Moldova Purtătorul de cuvânt al competenței germane Net Parkinson</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017</p>

		<p>Editor al revistei “Referenzreihe Neurologie”</p> <p>Editor al revistei “Aktuelle Neurologie”</p>		
5.	RONI EICHEL	<p>Israel</p> <p>Neurolog principal la Spitalul Universitar Hadassah Ein-Kerem,</p> <p>zona Ierusalimului, Israel</p> <p>Director al Unității de Accidente Vasculare Cerebrale și Neurourgențe la Centrul Medical Shaare Zedek (intervenții endovasculare pentru accident vascular cerebral și monitorizarea neinvazivă în stări neurocritice)</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova</p> <p>Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău</p> <p>2 - 5 octombrie , 2017</p>
6.	CRISTIAN FALUP	<p>România</p> <p>Medic primar neurolog, șef de lucrări la Facultatea de Medicină, Universitatea “Transilvania”, Brașov, România</p> <p>Șeful Secției clinice neurologie de la Spitalul Clinic Județean de Urgență, Brașov, România</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova</p> <p>Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău</p> <p>2 - 5 octombrie , 2017</p>
7.	WOLFGANG GRISOLD	<p>Austria</p> <p>Secretarul General al Federației Mondiale a Neurologilor</p> <p>Profesor la Universitatea de Medicină din Viena și la departamentul de Neurologie, Institutul Ludwig Boltzmann pentru Neurooncologie, Viena, Austria</p> <p>Membru al consiliului medical superior al orașului Viena, Austria</p> <p>A fost președinte al EANO (Asociația Europeană a Neurooncologiei)</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova</p> <p>Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău</p> <p>2 - 5 octombrie , 2017</p>

		și președinte fondator al Societății Austriece de Neurologie		
8.	SERGIU GROPPA	Germania Profesor universitar, doctor în medicină Șeful Departamentului Dereglări de Mișcare, Neurostimulare și Imagistică Clinica Universitară de Neurologie Mainz Director de laborator, centrul German de Reziliență Centrul Neuroștiințe Translaționale	Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu	Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017
9.	Henry Houlden	Marea Britanie, Londra Profesor în Neurologie și Neurogenetică, Șeful departamentului de Neurogenetică la Spitalul Național de Neurologie și Neurochirurgie din Marea Britanie, Șeful departamentului de Neurogenetică a Institutului de Neurologie de la University College London, Membru al Colegiului Regal al Medicilor din Marea Britanie.	Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu	Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017
10.	RONEN LEKER	Israel, Profesor de Neurologie la Spitalul Universitar Hadassah, Universitatea Ebraică Ierusalim, Israel Director, Departamentul de Accidente Vasculare Cerebrale și Centrul de boli cerebrovasculare, Neurolog principal, Departamentul de Neurologie la Spitalul Universitar Hadassah Membru al consiliului de administrație al Asociației de Neurologie	Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu	Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017

		din Israel		
11.	TUDOR LUPESCU	România Neurolog, doctor în medicină, Director al Departamentului de Neurologie al Spitalului Agrippa Ionescu din București Președinte al ASNER – Societatea Română de Neurofiziologie Electrodiagnostică Membru fondator și vicepreședinte al Societății Române de Neuropatie Diabetică Membru asociat al Academiei Americane de Neurologie Membru asociat al Asociației Americane de Medicină Neuromusculară și Electrodiagnostică	Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu	Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017
12.	CRISTIAN MAWRIN	Germania Profesor, director al Institutului de Neuropatologie al Universității Otto-von-Guericke din Germania Vice director al Departamentului de Neurologie, Boli Neuromusculare al Spitalului Universitar Magdeburg	Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu	Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017
13.	TATIANA MURATOVA	Ucraina Doctor în medicină, Șef al Catedrei de Neurologie a Universității Naționale de Medicină din Odesa, Ucraina Șeful Clinicii Universitare Multidisciplinare (Centrul de Medicină Reconstructivă și de Restaurare) Medic Emerit al Ucrainei	Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu	Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017
14.	Muresanu Dafin	Romania	Congresul al VI-lea al	Chișinău

		<p>Profesor de neurologie, președinte al Departamentului de Neuroștiințe Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România Vicepreședinte al Federației Europene a Societăților de Neuroreabilitare (EFNR) Membru al Comitetului Științific al Academiei Europene de Neurologie Co-președinte al Comisiei Științifice de Neuroreabilitare a AEN Președinte al Societății Române de Neurologie Președinte “Institutul RoNeuro” pentru Cercetare și Diagnosticare Neurologică Președinte al Societății pentru Studiul Neuroprotecției și Neuroplasticității (SSNN)</p>	<p>Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>2 - 5 octombrie , 2017</p>
15.	KORAY ÖZDUMAN	<p>Turcia MD, Profesor de Neurochirurgie Universitatea Acibadem, Facultatea de Medicină, Departamentul de Neurochirurgie Secretar al Societății Neurochirurgilor din Turcia, Grupul de lucru pentru Neurooncologie (2015)</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017</p>
16.	LIVIU PENDEFUNDA	<p>România Profesor Disciplina Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa”, Iași, România Medic primar neurologie , Sef Sectia Neurologie 2 , Spitalul Clinic de Urgență “Prof. Dr. Nicolae Oblu”, Iași, România</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017</p>

		<p>Membru fondator al Societății Universitare de Medicină Internă, Gerontologie și Geriatrie, Iași</p> <p>Membru corespondent al Academiei Române de Științe Medicale și al Academiei Române a Oamenilor de Știință</p>		
17.	GABRIELA RADULIAN	<p>România</p> <p>Profesor Universitar, Disciplina Diabet, Nutriție și Boli Metabolice Spitalul Clinic Adulți “N. Malaxa”, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București</p> <p>Presedinte al Societatii de Neuropatie Diabetică Vicepreședinte al Societății de Nutriție din România Vicepreședinte al Asociației Române de Studiu al Obezității</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017</p>
18.	HELMUTH STEINMETZ	<p>Germania</p> <p>Profesor, Catedra de Neurologie a Universității Goethe din Frankfurt pe Main, Germania Coordonator și purtător de cuvânt al “Brain Imaging Center Frankfurt” Autorul manualului “Lehrbuch Neurologie”</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017</p>
19.	EUGEN TRINKA	<p>Austria</p> <p>MD, profesor de neurologie și Șef al Departamentului de Neurologie, Clinica Christian Doppler, Universitatea Paracelsus din Salzburg, Austria Membru al comitetului de coordonare al a Centrului de leziuni a măduvei</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017</p>

		<p>spinării și al Centrului de regenerare a țesuturilor din Salzburg</p> <p>Membru al Centrului de Neuroștiințe Cognitive din Salzburg, Universitatea Medicală Paracelsus și Universitatea Paris Lodron din Salzburg</p> <p>Membru al Comisiei pentru afaceri europene a Ligii Internaționale împotriva Epilepsiei (CEA-ILAE), trezorier</p> <p>Președinte al capitolului austriac al ILAE</p>		
20.	SAULE TURUSPEKOV A	<p>Republica Kazahkstan</p> <p>Doctor în științe medicale, profesor universitar, Catedra de Neurologie a Universității Naționale de Medicină din Kazakstan “S.M. Asfendiyarov”, Republica Kazahkstan</p> <p>Coordonator al Academiei de Științe a Tinerilor din Rusia (Samara),</p> <p>Medic personal al cosmonautului kazah Aydin Aimbetov</p> <p>Câștigătorul nominației «Гордость университета» și «Успех года 2015»</p> <p>Membru al ESO, WSO, EAN, AD / PD, Guidepoint Advisors, Asociației neurologilor Republicii Kazahkstan</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova</p> <p>Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017</p>
21.	LILIYA ZVIAGINA	<p>Ucraina</p> <p>Neurolog principal al Departamentului de Sănătate din municipiul Odesa, neurolog și șef al departamentului de metode de diagnostic</p>	<p>Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova</p> <p>Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu</p>	<p>Chișinău 2 - 5 octombrie , 2017</p>

		invaziv și tratament, Centrul Medical Regional din Odesa Membru al Comitetului de Organizare al Școlii Europene Neurologie Delegat al Ucrainei la Academia Europeană de Neurologie, Coordonatorul SITS Național din Ucraina		
2018				
1.	CIOBANU MARIANA	Nashville, Tennessee, SUA Medic-neurolog, afiliata la Vanderbilt University Medical Center.	Schimb de experienta inter-universitar	Mai 2018
2.	Dr. Frank LEE-BOWLING	B.Sc (Hons), Pg.D, M.Sc, DPM, PhD, D.Sc, University of Manchester, UK	Conferința „Tratamentul acut în accidentul vascular cerebral ischemic	9 mai, 2018, Chișinău, Moldova
3.	Dr. Jansen OLAV		Congresul IV al medicilor imagiști din Republica Moldova cu participare internațională	31 mai – 2 iunie 2018
4.	Dr. Naseer AHMAD	Consultant Vascular and Endovascular surgeon, University of Manchester, UK	Conferința „Tratamentul acut în accidentul vascular cerebral ischemic	9 mai, 2018, Chișinău, Moldova
5.	Dr. Nirmal KAKANI	Consultant Interventional Radiologist, Assistant Professor, University of Manchester, UK	Conferința „Tratamentul acut în accidentul vascular cerebral ischemic	9 mai, 2018, Chișinău, Moldova
6.	MURESANU DAFIN	Romania, Cluj-Napoca Profesor de Neurologie, Șefdepartamentneuroștiințe, UniversitateadeMedicină șiFarmacie “IuliuHațieganu”, Cluj-Napoca, Romania, Directorul Institutului de Cercetări în Neurologie și Diagnostic “RoNeuro”, Președintele Societății de Studiu a Neuroprotecției și Neuroplasticității	Conferința „Concepte neurobiologice în reabilitarea pacienților post-AVC”	4 mai, 2018, Chișinău, Moldova
7.	NATAN M. BORNSTEIN	Israel Director al Departamentului de Neurologie, Centrul	Societatea Neurologilor din Republica Moldova	

		<p>Medical Shaare Zedek, Israel Universitatea Tel-Aviv, Neurologie, profesor universitar Vicepreședinte al Organizației Mondiale de Accidente Vasculare Cerebrale (WSO) Președinte al Asociației de Neurologie din Israel Membru al Consiliului de administrație al Organizației Europene de Accidente Vasculare Cerebrale (ESO) Președinte al Societății Mediterraniene de Accidente Vasculare Cerebrale</p>		
8.	CARLO COLOSIMO	<p>Terni, Italy Department of Neurological Sciences, Santa Maria University Hospital</p>	<p>2nd Teaching Course in Movement Disorders in Chisinau, Republic of Moldova – scientific event endorsed by the International Parkinson and Movement Disorders Society</p>	<p>Chisinau, 11-12 aprilie, 2019</p>
9.	CHELBAN VIORICA	<p>Marea Britanie, Londra Membru al Colegiului Regal al Medicilor din Marea Britanie</p>	<p>Saptamanalul De Neurogenetica (Sesiunea Februarie 2019)</p>	<p>Chișinău februarie, 2019</p>
10.	CLAUDIA TRENKWALD ER	<p>Kassel, Germany Professor of Neurology and Movement Disorders, Medical Director of Paracelsus-Elena Hospital</p>	<p>2nd Teaching Course in Movement Disorders in Chisinau, Republic of Moldova – scientific event endorsed by the International Parkinson and Movement Disorders Society</p>	<p>Chisinau, 11-12 aprilie, 2019</p>
11.	CRISTAIN FALUP- PECURARIU	<p>Brasov, Romania Department of Neurology, Faculty of Medicine, Transilvania University, County Emergency Clinic Hospital</p>	<p>2nd Teaching Course in Movement Disorders in Chisinau, Republic of Moldova – scientific event endorsed by the International Parkinson and Movement Disorders</p>	<p>Chisinau, 11-12 aprilie, 2019</p>

			Society	
12.	FRANCESCA ROMANA PEZZELLA	Roma, Italia Expert internațional în Accidentul vascular cerebral din partea OMS.	IRENE-COST Summit si Pilot Study „Priority actions for policies against Stroke in the Republic of Moldova”	Chisinau, 16-18 septembri e, 2019
13.	MALKOFF MARK	SUA, Tennessee Doctor în medicină, Profesor universitar Vice Chair Department of Neurology, University of Tennessee.	IRENE-COST Summit si Pilot Study „Priority actions for policies against Stroke in the Republic of Moldova”	Chisinau, 16-18 septembri e, 2019
14.	NATAN M. BORNSTEIN	Israel Director al Departamentului de Neurologie, Centrul Medical Shaare Zedek, Israel Universitatea Tel-Aviv, Neurologie, profesor universitar Vicepreședinte al Organizației Mondiale de Accidente Vasculare Cerebrale (WSO) Președinte al Asociației de Neurologie din Israel Membru al Consiliului de administrație al Organizației Europene de Accidente Vasculare Cerebrale (ESO) Președinte al Societății Mediterraniene de Accidente Vasculare Cerebrale	IRENE-COST Summit si Pilot Study „Priority actions for policies against Stroke in the Republic of Moldova”	Chisinau, 16-18 septembri e, 2019
15.	PILLE TABA	Tartu, Estonia Head of Department of Neurology and Neurosurgery University of Tartu, Estonia	2nd Teaching Course in Movement Disorders in Chisinau, Republic of Moldova – scientific event endorsed by the International Parkinson and Movement Disorders Society	Chisinau, 11-12 aprilie, 2019
16.	POPA BOGDAN	Bucuresti, Romania Doctor în medicină, conferentiar universitar Sef sectie Radiologie si	IRENE-COST Summit si Pilot Study „Priority actions for policies against Stroke in the	Chisinau, 16-18 septembri e, 2019

		Imagistica Medicala, Spitalul Clinic de Urgente medicale “Floreasca”	Republic of Moldova”	
17.	ROBERT MIKULIK	Brno, Republica Cehă Doctor în medicină, Profesor universitar Şef al programului de cercetare al accidentului vascular cerebral la Spitalul Sf. Anne din Brno, Republica Cehă, Preşedinte al proiectului ESO-EAST şi fost-membru al Comitetului Executiv al Organizaţiei Europene a Accidentului vascular cerebral (ESO) şi al comitetului de planificare ESOC.	IRENE-COST Summit si Pilot Study „Priority actions for policies against Stroke in the Republic of Moldova”	Chisinau, 16-18 septembrie, 2019
18.	THOMAS FISCHER	Germania Doctor în medicină, Profesor universitar Şeful Inițiativei Globale Angels	IRENE-COST Summit si Pilot Study „Priority actions for policies against Stroke in the Republic of Moldova”	Chisinau, 16-18 septembrie, 2019
19.	TUDOR LUPESCU	România Neurolog, doctor în medicină, Director al Departamentului de Neurologie al Spitalului Agrippa Ionescu din Bucureşti Preşedinte al ASNER – Societatea Română de Neurofiziologie Electrodiagnostică Membru fondator şi vicepreşedinte al Societăţii Române de Neuropatie Diabetică Membru asociat al Academiei Americane de Neurologie Membru asociat al Asociaţiei Americane de Medicină Neuromusculară şi Electrodiagnostică	Susţinerea publică a tezelor de doctor în ştiinţe medicale a Dr. Gorincioi N.	Chişinău 10 iunie, 2019

VI. Lista evenimentelor organizate / la care s-a participat în cadrul proiectului

- naționale

2016

1. Conferința anuală a tinerilor specialiști IMU ”Performanțe și Perspective în Urgențele Medico-Chirurgicale”, Chișinău, Moldova, 20 mai 2016.
2. Conferința anuală IMU ”Actualități și controverse în managementul urgențelor medico-chirurgicale”, Chișinău, Moldova, 4 decembrie 2016.
3. Conferința științifică a cadrelor științifico-didactice și studenților dedicate zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 18-21 octombrie 2016.

2017

1. Conferința științifică anuală a tinerilor specialiști „Performante si perspective in urgențele medico-chirurgicale.”, 26 mai 2017, IMSP IMU, Chișinău, Republica Moldova.
2. Conferința științifică anuală a specialiștilor din cadrul IMSP IMU „Actualitati si Controverse in managementul urgentelor medico-chirurgicale.”, 10 noiembrie 2017, IMSP IMU, Chisinau, Republica Moldova.
3. Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor Universității, consacrate aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu, 16-20 octombrie 2017, Chișinău, Moldova.

2019

1. Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor Universității „Nicolae Testemițanu”, 15-18 octombrie 2019, Chisinau, Moldova.

- naționale cu participare internațională

2016

1. Congresul Internațional pentru Studenți și tineri Medici – ediția a 6-a “MedEspera-2016”, Chișinău, Moldova, 12 – 14 iunie 2016.
2. Societatea Neurologilor din R. Moldova "Actualități în neuropatologie", Chișinău, Moldova, 19 februarie, 2016.
3. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Actualități în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor sistemului nervos periferic”, Chișinău, Moldova, 17 iunie, 2016
4. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Actualități în neurogenetică”, Chișinău, Moldova, 5 iulie, 2016.
5. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Actualități în patologia cerebrovasculară”, Chișinău, Moldova, 13 octombrie, 2016.
6. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Neuropatie diabetică. Piciorul diabetic”, Chișinău, Moldova, 15 aprilie, 2016.
7. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Vertijul și depresia în practica neurologică”, Chișinău, Moldova, 24 martie, 2016.
8. Societatea Neurologilor și Neurochirurgilor din R. Moldova „Actualități în reabilitarea persoanelor cu Accident Vascular Cerebral”, Chișinău, Moldova, 24 februarie, 2016.

2017

1. Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova consacrat anului Nicolae Testemițanu, 2 – 5 octombrie 2017, Chișinău, Moldova
2. Societatea Neurologilor din R. Moldova “ Lansarea rezultatelor studiului ARTEMIDA”, Chișinău, Moldova, 16 februarie 2017.

3. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Abordarea multidisciplinara a piciorului diabetic”, Chişinău, Moldova, 3 martie 2017.
4. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Actualități in diagnosticul si tratamentul migrenei”, Chişinău, Moldova, 31 martie, 2017.
5. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Actualități in diagnosticul si tratamentul patologiei neuromusculare”, Chişinău, Moldova, 19 aprilie, 2017.
6. Societatea Neurologilor din R. Moldova “ Actualități in diagnosticul si tratamentul afecțiunilor sistemului nervos”, Chişinău, Moldova, 05 mai, 2017.
7. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Noi actualități si provocări in tratamentul vertijului”, Chişinău, Moldova, 31 mai, 2017.
8. Societatea Neurologilor din R. Moldova “ Actualități in diagnosticul si tratamentul patologiei neuromusculare”, Chişinău, Moldova, 15 iunie, 2017.

2018

1. Conferința „Concepte neurobiologice în reabilitarea pacienților post-AVC”, 4 mai, 2018, Chişinău, Moldova.
2. Conferința „Tratamentul acut în accidentul vascular cerebral ischemic, 9 mai, 2018, Chişinău, Moldova.
3. Congresul IV al medicilor imagiști din Republica Moldova cu participare internațională, 31 mai – 2 iunie 2018, Chişinău, Moldova.
4. Societatea Neurologilor din R. Moldova “60 de ani de activitate. Istorie și perspectivă”, Chişinău, Moldova, 25 octombrie, 2018.
5. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Conferința consacrată aniversării a 90 de ani de la nașterea ilustrului savant Diomid Gherman”, Chişinău, Moldova, 20 aprilie, 2018.
6. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Managementul trombozei în era ACON”, Chişinău, Moldova, 24 octombrie, 2018.
7. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Scleroza multiplă: de la studii clinice la practica clinică”, Chişinău, Moldova, 2 noiembrie, 2018.
8. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Tulburări cognitive minore în afecțiunile vasculare cerebrale”, Chişinău, Moldova, 23 mai, 2018.
9. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Ziua Mondială a Somnului 2018”, Chişinău, Moldova, 16 martie, 2018.
10. Societatea Neurologilor din R. Moldova și Societatea Tromboză și hemostază din RM, Societatea de Combatere a bolilor Cerebrovasculare din RM “Prevenirea și tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic: abordare interdisciplinară”, Chişinău, Moldova, 6 martie, 2018.
11. Societatea Neurologilor, in comun cu Academia de Științe, Societatea Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeutilor si Psihologilor Clinicieni din R. Moldova “Actualitati in diagnosticul si tratamentul maladiilor cerebrovasculare si tulburărilor de anxietate”, Chişinău, Moldova, 30 noiembrie, 2018.

2019

1. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Boli neurodegenerative: de la profilaxie, la terapia efectiva”, Chişinău, Moldova, 22 februarie, 2019.
2. Societatea Neurologilor din R. Moldova, 15 martie, 2019.
3. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Actualitati in clasificarea, diagnosticul si tratamentul cefaleelor primare”, Chişinău, Moldova, 31 mai, 2019.
4. Societatea Neurologilor din R. Moldova “Actualitati in instruirea in neurologie si

tratamentul maladiilor neurologice”, Chişinău, Moldova, 20 septembrie, 2019.

5. Conferința națională cu participare internațională Pilot Study „Priority actions for policies against Stroke in the Republic of Moldova”, Chişinău, 18 septembrie 2019.

Conferința națională cu participare internațională The 2nd Teaching Course in Movement Disorders, Chişinău, Republica Moldova, 11-12 aprilie, 2019.

- internaționale (peste 20% de participanți – din străinătate)

2019

1. Summit-ul internațional *IRENE COST Action Summit in the Republic of Moldova*, Chişinău, 16-17 septembrie 2019.

VII. Lista de mobilități efectuate în cadrul proiectelor

1.	GASNAS A.	Sibiu, Romania	Spitalul European Polisano	21 – 26 aprilie, 2016
2.	CIOLAC D.	Cluj-Napoca, Romania	RoNeuro Brain Days, 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation	1 – 3 iunie, 2016
3.	GASNAS A.	Cluj-Napoca, Romania	RoNeuro Brain Days, 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation	1 – 3 iunie, 2016
4.	GROPPA ST.	Cluj-Napoca, Romania	RoNeuro Brain Days, 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation	1 – 3 iunie, 2016
5.	CIOLAC D.	Cheile Grădiștei, Romania	2nd East European Course of Epilepsy joint to SRIE Summer School	15 – 17 iunie, 2016
6.	GROPPA ST.	Cheile Grădiștei, Romania	2nd East European Course of Epilepsy joint to SRIE Summer School	15 – 17 iunie, 2016
7.	MUNTEANU C.	Cheile Grădiștei, Romania	2nd East European Course of Epilepsy joint to SRIE Summer School	15 – 17 iunie, 2016
8.	CHIOSA V.	Cheile Grădiștei, Romania	2nd East European Course of Epilepsy joint to SRIE Summer School	15 – 17 iunie, 2016
9.	STOIANOV N.	Cheile Grădiștei, Romania	2nd East European Course of Epilepsy joint to SRIE Summer School	15 – 17 iunie, 2016
10.	CHIOSA V.	San Servolo, Venetia, Italia	14th International Course on Epilepsy: Advanced International Course: Brain Exploration and Epilepsy Surgery	10 – 22 iulie, 2016

11.	CIOLAC D.	Mainz, Germania.	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Departamentul Tulburări de Mișcare și Neurostimulare	17 ianuarie – 7 februarie, 2016
12.	GROPPA ST.	București, România	Cea de a XXIV-a Conferinta Nationala a Societății Române Impotriva Epilepsiei (SRIE)	17-19 noiembrie, 2016
13.	CHIOSA V.	București, România	Cea de a XXIV-a Conferinta Nationala a Societății Române Impotriva Epilepsiei (SRIE)	17-19 noiembrie, 2016
14.	STOIANOV N.	București, România	Cea de a XXIV-a Conferinta Nationala a Societății Române Impotriva Epilepsiei (SRIE)	17-19 noiembrie, 2016
15.	MUNTEANU C.	București, România	Cea de a XXIV-a Conferinta Nationala a Societății Române Impotriva Epilepsiei (SRIE)	17-19 noiembrie, 2016
16.	CATERENIUC D.	București, România	Cea de a XXIV-a Conferinta Nationala a Societății Române Impotriva Epilepsiei (SRIE)	17-19 noiembrie, 2016
2017				
1.	CATERENIUC D.	Borovets, Bulgaria	3 rd East European Course of Epilepsy	2017.07.5-8
2.	CATERENIUC D.	Odessa, Ukraine	EAN Regional Teaching Course	2017.04.27- 29
3.	CATERENIUC D.	Salzburg, Austria	Salzburg Weill Cornell Seminars in Neurology), from OMI (Open Medical Institute)	2017.03.05- 11
4.	CATERENIUC D.	San Servolo, Venice, Italia	Course on “Bridging Basic with Clinical Epileptology”	2017.07.17- 28
5.	CATERENIUC D.	Staré Splavy, Czech Republic	18th Course of the EAN Spring School, sponsored by the European Academy of Neurology (EAN)	2017.05.10- 15
6.	EFREMOVA D.	Salzburg, Austria	Salzburg Weill Cornell Seminars in Neurology), from OMI (Open Medical Institute)	2017.03.05- 11
7.	EFREMOVA D.	Odessa, Ukraine	EAN Regional Teaching Course	2017.04.27- 29
8.	EFREMOVA D.	Olanda, Amsterdam	Teaching course - Acute treatment and early secondary prevention of stroke. 3rd Congress of the European Academy of Neurology	24 – 27 iunie, 2017
9.	EFREMOVA D.	Olanda, Amsterdam	Teaching course - Advanced neurosonology. 3rd Congress of the European Academy of	24 – 27 iunie, 2017

			Neurology	
10.	CHIOSA V.	Borovets, Bulgaria	3 rd East European Course of Epilepsy	2017.07.5-8
11.	CHIOSA V.	Iasi, Romania	Al XV-lea simposion Iași–Chișinău	2017.10.21
12.	CHIOSA V.	Odessa, Ukraine	EAN Regional Teaching Course	2017.04.27-29
13.	CIOLAC D.	Borovets, Bulgaria	3 rd East European Course of Epilepsy	2017.07.5-8
14.	CIOLAC D.	Germania, Mainz	Training in TMS research integration	6 aprilie, 2017
15.	CIOLAC D.	Odessa, Ukraine	EAN Regional Teaching Course	2017.04.27-29
16.	CIOLAC D.	Olanda, Amsterdam	Teaching course - Autoimmune causes of epilepsy. 3rd Congress of the European Academy of Neurology	24 – 27 iunie, 2017
17.	GASNAS A.	Eforie Nord, Romania	7 th European Teaching Course on Neurorehabilitation	2017.07.02-06
18.	GASNAS A.	Eforie Nord, Romania	RoNeuro Brain Days	2017.06.30-07.02
19.	GASNAS A.	Iasi, Romania	Al XV-lea simposion Iași–Chișinău	2017.10.21
20.	GASNAS A.	Londra, Marea Britanie	Queen Square Hospital, Neurogenetics Observership	2017.03.05-10
21.	GASNAS A.	Montpellier, France	The Acute Ischemic Stroke Treatment Workshop	2017.10.25-26
22.	GASNAS A.	Odessa, Ukraine	EAN Regional Teaching Course	2017.04.27-29
23.	GASNAS A.	Stockholm, Sweden	Acute ischemic stroke treatments Workshop	2017.11.27-28
24.	GROPPA ST.	Borovets, Bulgaria	3 rd East European Course of Epilepsy	2017.07.5-8
25.	GROPPA ST.	Eforie Nord, Romania	RoNeuro Brain Days	2017.06.30-07.02
26.	GROPPA ST.	Iasi, Romania	Al XV-lea simposion Iași–Chișinău	2017.10.21
27.	GROPPA ST.	Salzburg, Austria	6th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures	2017.04.6-8
28.	MUNTEANU C.	Borovets, Bulgaria	3 rd East European Course of Epilepsy	2017.07.5-8
29.	STOIANOV N.	Borovets, Bulgaria	3 rd East European Course of Epilepsy	2017.07.5-8
2018				

1.	CATERENIUC D.	Ukraina, Cernigov, Shishkin Les	al IV-lea Curs Est-European ILAE-CEA „Aspectele de vârstă ale epilepsiei”	13-15 iunie, 2018
2.	CATERENIUC D.	Girona, Spania	2nd Girona Epiped Course - treatment strategies in pediatric epilepsies	18-21 aprilie, 2018
3.	CATERENIUC D.	Eforie Nord, România	The International Teaching Course on Neurorehabilitation	29 iunie – 1 iulie, 2018
4.	CHELBAN V.	San Diego, SUA	The Annual meeting of the American Society for Human genetics	16-20 octombrie 2018
5.	CHIOSA V.	Ukraina, Cernigov, Shishkin Les	al IV-lea Curs Est-European ILAE-CEA „Aspectele de vârstă ale epilepsiei”	13-15 iunie, 2018
6.	CHIOSA V.	Rusia, Rostov pe Don	IX международный форум эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ»	26-27 octombrie 2018
7.	CIOBANU N.	Göteborg, Suedia	The 4th European Stroke Organisation Conference	16 – 18 mai, 2018
8.	CIOBANU N.	Lisabona, Portugalia	The 4th Congress of the European Academy of Neurology	21 – 26 iunie, 2018
9.	CIOBANU N.	Monaco	Training Good Clinical Practice	22 - 24 februarie
10.	CIOLAC D.	Ukraina, Cernigov, Shishkin Les	al IV-lea Curs Est-European ILAE-CEA „Aspectele de vârstă ale epilepsiei”	13-15 iunie, 2018
11.	CIOLAC D.	Berlin, Germania	Congresul „Annual European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) congress”	10 - 12 octombrie, 2018
12.	EFREMOVA D.	Salzburg, Austria	Neurology Seminars	04.03.18 - 10.03.18
13.	EFREMOVA D.	Lisabona, Portugalia	Teaching Course - New insights in the management of patients with ischaemic stroke or TIA - Level 2	16.06.18 - 19.06.18
14.	EFREMOVA D.	Eforie Nord, Romania	7th European Teaching Course on Neurorehabilitation, RoNeuro Brain Days	30.06.18 - 02.07.18
15.	GASNAS A.	Eforie Nord, România	The International Teaching Course on Neurorehabilitation	29 iunie – 1 iulie, 2018
16.	GASNAS A.	Londra, Marea	Queen Square Hospital,	13-26 mai

		Britanie	Neurogenetics Internship	2018
17.	GASNAS A.	Bucuresti, Romania	Workshop de electromiografie	21-22 iunie 2018
18.	GROPPA ST.	Eforie Nord, România	The International Teaching Course on Neurorehabilitation	29 iunie – 1 iulie, 2018
19.	GROPPA ST.	Ukraina, Cernigov, Shishkin Les	al IV-lea Curs Est-European ILAE-CEA „Aspectele de vârstă ale epilepsiei”	13-15 iunie, 2018
20.	GROPPA ST.	Göteborg, Suedia	The 4th European Stroke Organisation Conference	16 – 18 mai, 2018
21.	GROPPA ST.	Vienna, Austria	13th European Congress on Epileptology	26-30 august 2018
22.	GROPPA ST.	Cluj-Napoca, Romania	Seminariile Departamentului de neuroștiințe, Universitatea de Medicina și farmacie Iuliu Hatieganu	21 februarie 2018
23.	GROPPA ST.	Edinburg, Scotia	2nd International Conference on Neurology and Brain Disorders	18-20 iulie, 2018
24.	GROPPA ST.	Iasi, Romania	Congresul internațional „Pregatim viitorul promovand excelenta”, ed. XXVIII-a, sectiunea „Rupere in medicina avansata – Tribuna practicianului”	1-4 martie, 2018
25.	MUNTEANU C.	Cernighiv, Ukraina	The 4th East-European Course on Epilepsy „Age Aspects of Epilepsy”, ILAE-CEA course	13-15 iunie, 2018
26.	MUNTEANU C.	Wiesbaden, Germania	Angels Initiative Train The Trainer Workshop- to improve the quality of stroke care	01 – 03 iulie, 2018
27.	VATAMAN A.	Chernihiv, Ukraine	al IV-lea Curs Est-European ILAE-CEA „Aspectele de vârstă ale epilepsiei”	13-15 iunie, 2018
28.	VATAMAN A.	Rostov pe Don, Rusia	al IX-lea Forum internațional al epileptologilor țărilor CSI „Epilepsia și stările paroxismale”	26-27 octombrie, 2018

2019

1.	CATERENIUC D.	București, România	Conferinta SRIE – Ed. a XXVII-a	14-16 noiembrie, 2019
2.	CATERENIUC D.	Iasi, Romania	Congresul Internațional „Pregatim viitorul, promovind excelenta”, sectiunea Repere in medicina avansata- Tribuna practicianului,	28 februarie- 03 martie, 2019
3.	CATERENIUC D.	Jerusalem,	8th Eilat International Educational	8-13

		Israel	Course: <i>Pharmacological treatment of epilepsy</i>	septembrie, 2019
4.	CATERENIUC D.	Londra, Marea Britanie	Stagiu de cercetare în cadrul Laboratorului de Neurogenetică a Institutului de Neurologie din Marea Britanie (University College London)	11-18 mai, 2019
5.	CATERENIUC D.	Oslo, Norvegia	5th Congress of the European Academy of Neurology	29 iunie – 2 iulie, 2019
6.	CATERENIUC D.	Sucevița, România	East European Course of Epilepsy, SRIE epilepsy summer school	11 – 13 iulie, 2019
7.	CHIOSA V.	Iasi, Romania	Congresul International „Pregatim viitorul, promovind excelenta”, sectiunea Repere in medicina avansata- Tribuna practicianului,	28 februarie-03 martie, 2019
8.	CHIOSA V.	Sucevița, România	East European Course of Epilepsy, SRIE epilepsy summer school	11 – 13 iulie, 2019
9.	CIOLAC D.	Iasi, Romania	Congresul International „Pregatim viitorul, promovind excelenta”, sectiunea Repere in medicina avansata- Tribuna practicianului,	28 februarie-03 martie, 2019
10.	CIOLAC D.	Milano, Italia	Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis	13 – 14 iunie, 2019
11.	CIOLAC D.	Sucevița, România	East European Course of Epilepsy, SRIE epilepsy summer school	11 – 13 iulie, 2019
12.	GASNAS A.	Poiana Brasov, Romania	14th International Summer School of Neurology	08 – 10 iulie 2019
13.	GASNAS A.	Poiana Brasov, Romania	3rd EAN Task Force Teaching Course for Rare Neurological Diseases	11 – 12 iulie 2019
14.	GROPPA S.	Sucevița, România	East European Course of Epilepsy, SRIE epilepsy summer school	11 – 13 iulie, 2019
15.	GROPPA ST.	Bangkok, Thailand	The 33rd International Epilepsy Congress	22-26 iunie, 2019
16.	GROPPA ST.	București, România	Conferinta SRIE – Ed. a XXVII-a	14-16 noiembrie, 2019
17.	GROPPA ST.	Iasi, Romania	Congresul International „Pregatim viitorul, promovind excelenta”, sectiunea Repere in medicina avansata- Tribuna practicianului,	28 februarie-03 martie, 2019
18.	GROPPA ST.	Londra, Marea Britanie	The 7th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures	7-9 aprilie, 2019
19.	GROPPA ST.	Mainz,	Angels Initiative “Train the trainer”	17-19

		Germania	Workshop	februarie, 2019
20.	GROPPA ST.	Milan, Italy	The 5th Annual ESO EAST Workshop	21 mai, 2019
21.	GROPPA ST.	Poiana Brasov, Romania	14th International Summer School of Neurology	08 – 10 iulie 2019
22.	GROPPA ST.	Târgu Mureș, România	Conferința Națională a Societății de Neuroradiologie și radiologie Intervențională din România	27 octombrie 2019
23.	MUNTEANU C.	București, România	Conferinta SRIE – Ed. a XXVII-a	14-16 noiembrie, 2019
24.	MUNTEANU C.	Iasi, Romania	Congresul International „Pregatim viitorul, promovind excelenta”, sectiunea Repere in medicina avansata- Tribuna practicianului,	28 februarie- 03 martie, 2019
25.	MUNTEANU C.	Sucevița, România	East European Course of Epilepsy, SRIE epilepsy summer school	11 – 13 iulie, 2019
26.	VATAMAN A.	București, România	Conferinta SRIE – Ed. a XXVII-a	14-16 noiembrie, 2019
27.	VATAMAN A.	Iasi, Romania	Congresul International „Pregatim viitorul, promovind excelenta”, sectiunea Repere in medicina avansata- Tribuna practicianului,	28 februarie- 03 martie, 2019
28.	VATAMAN A.	Sucevița, România	East European Course of Epilepsy, SRIE epilepsy summer school	11 – 13 iulie, 2019

VIII. Informații despre infrastructura utilizată în realizarea proiectului

Metode folosite în clinică:

Clinico-neurologică, clinico-genetică, neurofiziologică (Video EEG de densitate înaltă, videoEEG standard, monitoring EEG diurn, nocturn, stimulare magnetică transcranială (TMS), stimulare electrică directă transcranială (tDCS) – în cadrul colaborării cu clinica Kiel, Germania), neuroimagistica (RMN/CT cerebral, angiografia CT, Doppler/Duplex), imunogenetică, de laborator (analiza generală a sangelui, biochimia sangelui, probele imunobiologice, profilul lipidic) aprecierea concentrației preparatului antiepileptic în sange, aprecierea homocisteiniei), metoda chestionarelor, fișe speciale elaborate, metode matematice de analiză și statistică, soft Freesurfer, EEG.

Echipament:

Video-EEG (Deltamed 2006), Doppler (2004), CT cerebral, Angiografi, EMG (Dantec), Doppler/Duplex (2009), TMS(2011).

IX. Dificultăți/ impedimente apărute pe parcursul realizării proiectului

Perioada restrânsă de timp de 5 ani și imensitatea problemei studiate, necesită o continuare a cercetării pentru finalizarea obiectivelor propuse, implementarea primelor rezultate și monitorizarea pe termen lung a efectelor acesteia.

X. Beneficiarul (ministere, instituții de stat sau private, întreprinderi etc.)

Ministerul Sănătății; Clinica de Neurologie, Neurochirurgie și Genetica Medicală.

Director proiectului

Academician, doctor habilitat în medicină,
profesor universitar

Stanislav GROPPA

(semnătura)

Șef Laborator Neurobiologie și Genetică Medicală

Academician, doctor habilitat în medicină,
Profesor universitar

Stanislav GROPPA

(semnătura)

BIBLIOGRAFIE:

1. Berg, A.T., et al., *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009*. *Epilepsia*, 2010. **51**(4): p. 676-685.
2. Kwan, P., et al., *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia*, 2010. **51**(6): p. 1069-1077.
3. Alexopoulos, A.V., *Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation*. *Epileptology*, 2013. **1**(1): p. 38-42.
4. Wassenaar, M., et al., *Prognostic factors for medically intractable epilepsy: a systematic review*. *Epilepsy research*, 2013. **106**(3): p. 301-310.
5. Hitiris, N., et al., *Predictors of pharmacoresistant epilepsy*. *Epilepsy research*, 2007. **75**(2-3): p. 192-196.
6. Lazarowski, A. and L. Czornyj, *Potential role of multidrug resistant proteins in refractory epilepsy and antiepileptic drugs interactions*. *Drug metabolism and drug interactions*, 2011. **26**(1): p. 21-26.
7. Sillanpää, M., et al., *Predicting antiepileptic drug response in children with epilepsy*. *Expert review of neurotherapeutics*, 2011. **11**(6): p. 877-886.
8. Kasperavičiūtė, D. and S.M. Sisodiya, *Epilepsy pharmacogenetics*. 2009.
9. Schmidt, D. and W. Löscher, *Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms*. *Epilepsia*, 2005. **46**(6): p. 858-877.
10. Sisodiya, S.M. and C. Marini, *Genetics of antiepileptic drug resistance*. *Current opinion in neurology*, 2009. **22**(2): p. 150-156.
11. Scott-Lennox, J., et al., *Reliability, validity and responsiveness of a revised scoring system for the Liverpool Seizure Severity Scale*. *Epilepsy research*, 2001. **44**(1): p. 53-63.
12. O'donoghue, M., J. Duncan, and J. Sander, *The national hospital seizure severity scale: a further development of the Chalfont seizure severity scale*. *Epilepsia*, 1996. **37**(6): p. 563-571.
13. Loring, D.W., K.J. Meador, and G.P. Lee, *Determinants of quality of life in epilepsy*. *Epilepsy & Behavior*, 2004. **5**(6): p. 976-980.
14. Trinka, E., et al., *A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus*. *Epilepsia*, 2015. **56**(10): p. 1515-1523.
15. Shorvon, S. and M. Ferlisi, *The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol*. *Brain*, 2011. **134**(10): p. 2802-2818.
16. Meierkord, H., et al., *EFNS guideline on the management of status epilepticus*. *European journal of neurology*, 2006. **13**(5): p. 445-450.
17. Kälviäinen, R., *Status epilepticus treatment guidelines*. *Epilepsia*, 2007. **48**: p. 99-102.
18. Minicucci, F., et al., *Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy*. *Epilepsia*, 2006. **47**: p. 9-15.
19. Shorvon, S., et al., *The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus*. *Epilepsia*, 2008. **49**(7): p. 1277-1285.
20. Neligan, A., et al., *The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy*. *Brain*, 2011. **134**(2): p. 388-395.
21. Rossetti, A.O., et al., *Status Epilepticus Severity Score (STESS)*. *Journal of neurology*, 2008. **255**(10): p. 1561-1566.

22. Yamazaki, M., et al., *Comparison of dense array EEG with simultaneous intracranial EEG for interictal spike detection and localization*. *Epilepsy research*, 2012. **98**(2-3): p. 166-173.
23. Michel, C.M., et al., *EEG source imaging*. *Clinical neurophysiology*, 2004. **115**(10): p. 2195-2222.
24. Michel, C.M., et al., *Electrical neuroimaging*. 2009: Cambridge University Press.
25. Kwan, P. and M.J. Brodie, *Effectiveness of first antiepileptic drug*. *Epilepsia*, 2001. **42**(10): p. 1255-1260.
26. Brodie, M.J. and P. Kwan, *Staged approach to epilepsy management*. *Neurology*, 2002. **58**(8 suppl 5): p. S2-S8.
27. Jallon, P., *The problem of intractability: the continuing need for new medical therapies in epilepsy*. *Epilepsia*, 1997. **38**(s9): p. S37-S42.
28. Engel Jr, J. and D. Shewmon, *Overview: who should be considered a surgical candidate*. *Surgical treatment of the epilepsies*, 1993. **2**: p. 23-34.
29. Pati, S. and A.V. Alexopoulos, *Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies*. *Cleve Clin J Med*, 2010. **77**(7): p. 457-567.
30. Nakken, K., et al., [*Epilepsy surgery--assessment and patient selection*]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*, 2012. **132**(14): p. 1614-1618.
31. Arzimanoglou, A. and P. Ryvlin, *Towards a clinically meaningful definition of drug-resistance*. *Drug-Resistant Epilepsies*, 2008. **7**: p. 1.
32. Kwan, P. and M.J. Brodie, *Refractory epilepsy: mechanisms and solutions*. *Expert review of neurotherapeutics*, 2006. **6**(3): p. 397-406.
33. Callaghan, B.C., et al., *Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy*. *Annals of neurology*, 2007. **62**(4): p. 382-389.
34. Kwan, P. and M.J. Brodie, *Early identification of refractory epilepsy*. *New England Journal of Medicine*, 2000. **342**(5): p. 314-319.
35. French, J.A., *Refractory epilepsy: clinical overview*. *Epilepsia*, 2007. **48**: p. 3-7.
36. Bubrick, E.J., *DRUG-RESISTANT EPILEPSY: WHAT IS IT, WHO HAS IT, AND HOW TO TREAT IT?* 2017.
37. Brodie, M., et al., *Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy*. *Neurology*, 2012. **78**(20): p. 1548-1554.
38. Leppik, I., *Intractable epilepsy in adults*. *Epilepsy research. Supplement*, 1991. **5**: p. 7-11.
39. Groppa SA, Chiosa V, and Ignatenco A, *Classification and differential diagnosis of epileptic seizures: clinical and neurophysiological study*. *Bulletin of the Academy of Sciences, Republic of Moldova*, 2011. **1**(29): p. 65-67.
40. Jurcak, V., D. Tsuzuki, and I. Dan, *10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems*. *Neuroimage*, 2007. **34**(4): p. 1600-1611.
41. Society, A.C.N., *Guideline 1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography*. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, 2006. **23**(2): p. 86.
42. Drislane, F.W., *Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus*. *Epilepsy & Behavior*, 2000. **1**(5): p. 301-314.
43. DeLorenzo, R., et al., *Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus*. *Epilepsia*, 1998. **39**(8): p. 833-840.

44. Trinka, E., J. Höfler, and A. Zerbs, *Causes of status epilepticus*. *Epilepsia*, 2012. **53**: p. 127-138.
45. Rohracher, A., et al., *Status epilepticus in the elderly—a retrospective study on 120 patients*. *Epilepsy research*, 2016. **127**: p. 317-323.
46. Walker, M.C., *Diagnosis and treatment of nonconvulsive status epilepticus*. *CNS drugs*, 2001. **15**(12): p. 931-939.
47. Kaplan, P.W., *EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus*. *Epilepsia*, 2007. **48**: p. 39-41.
48. Kaplan, P.W., *Prognosis in nonconvulsive status epilepticus*. *Prognosis of Epilepsies*. Paris: John Libbey Eurotext, 2003: p. 311-325.
49. Beniczky, S., et al., *Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus*. *Epilepsia*, 2013. **54**: p. 28-29.
50. Walker, M., et al., *Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports*. *Epileptic disorders*, 2005. **7**(3): p. 253-296.
51. Shorvon, S., *Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation*. *Epilepsia*, 2011. **52**: p. 53-56.
52. Ubogu, E.E., et al., *Ketamine for refractory status epilepticus: a case of possible ketamine-induced neurotoxicity*. *Epilepsy & Behavior*, 2003. **4**(1): p. 70-75.
53. Krishnamurthy, K.B. and F.W. Drislane, *Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus*. *Epilepsia*, 1996. **37**(9): p. 863-867.
54. Towne, A.R., et al., *Determinants of mortality in status epilepticus*. *Epilepsia*, 1994. **35**(1): p. 27-34.
55. Logroscino, G., et al., *Short-term mortality after a first episode of status epilepticus*. *Epilepsia*, 1997. **38**(12): p. 1344-1349.
56. Shneker, B.F. and N.B. Fountain, *Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus*. *Neurology*, 2003. **61**(8): p. 1066-1073.
57. Sung, C.Y. and N.S. Chu, *Status epilepticus in the elderly: etiology, seizure type and outcome*. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1989. **80**(1): p. 51-56.
58. DeLorenzo, R.J., et al., *Status epilepticus in children, adults, and the elderly*. *Epilepsia*, 1992. **33**: p. 15-25.
59. Alldredge, B.K. and D.H. Lowenstein, *Status epilepticus related to alcohol abuse*. *Epilepsia*, 1993. **34**(6): p. 1033-1037.
60. Perucca, E., *Pharmacoresistance in Epilepsy*. *CNS drugs*, 1998. **10**(3): p. 171-179.
61. Regesta, G. and P. Tanganelli, *Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies*. *Epilepsy research*, 1999. **34**(2-3): p. 109-122.
62. Berg, A.T., et al., *How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation*. *Annals of neurology*, 2006. **60**(1): p. 73-79.
63. Berg, A.T., *Identification of pharmacoresistant epilepsy*. *Neurologic clinics*, 2009. **27**(4): p. 1003-1013.
64. Sillanpää, M., L. Haataja, and S. Shinnar, *Perceived impact of childhood-onset epilepsy on quality of life as an adult*. *Epilepsia*, 2004. **45**(8): p. 971-977.
65. Vickrey, B.G., et al., *Outcome assessment for epilepsy surgery: the impact of measuring health-related quality of life*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1995. **37**(2): p. 158-166.
66. Jacoby, A., et al., *Quality of life outcomes of immediate or delayed treatment of early epilepsy and single seizures*. *Neurology*, 2007. **68**(15): p. 1188-1196.

67. Tellez-Zenteno, J.F., et al., *Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis*. *Epilepsia*, 2007. **48**(12): p. 2336-2344.
68. Téllez-Zenteno, J.F., R. Dhar, and S. Wiebe, *Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis*. *Brain*, 2005. **128**(5): p. 1188-1198.
69. Hanley, J.A. and A. Lippman-Hand, *If nothing goes wrong, is everything all right?: interpreting zero numerators*. *Jama*, 1983. **249**(13): p. 1743-1745.
70. Bates, D.W., et al., *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention*. *Jama*, 1995. **274**(1): p. 29-34.
71. Edwards, I.R. and J.K. Aronson, *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management*. *The lancet*, 2000. **356**(9237): p. 1255-1259.
72. Huttenlocher, P.R. and R.J. Hapke, *A follow-up study of intractable seizures in childhood*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1990. **28**(5): p. 699-705.
73. Luciano, A.L. and S.D. Shorvon, *Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy*. *Annals of neurology*, 2007. **62**(4): p. 375-381.
74. Schiller, Y. and Y. Najjar, *Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history*. *Neurology*, 2008. **70**(1): p. 54-65.
75. Mohanraj, R. and M. Brodie, *Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules*. *European journal of neurology*, 2006. **13**(3): p. 277-282.
76. Arts, W.F., et al., *Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood*. *Brain*, 2004. **127**(8): p. 1774-1784.
77. Groppa, S., et al., *Subcortical substrates of TMS induced modulation of the cortico-cortical connectivity*. *Brain stimulation*, 2013. **6**(2): p. 138-146.
78. Theodore, W.H., *Transcranial magnetic stimulation in epilepsy*. *Epilepsy currents*, 2003. **3**(6): p. 191-197.
79. Hanganu, A., et al., *Cortical thickness changes associated with photoparoxysmal response*. *Brain topography*, 2015. **28**(5): p. 702-709.
80. Hallett, M., *Transcranial magnetic stimulation: a primer*. *Neuron*, 2007. **55**(2): p. 187-199.
81. Devanne, H., et al., *Integrated motor cortical control of task-related muscles during pointing in humans*. *Journal of neurophysiology*, 2002. **87**(6): p. 3006-3017.
82. Sundaresan, K., et al., *Cortical inhibition and excitation in abstinent cocaine-dependent patients: a transcranial magnetic stimulation study*. *Neuroreport*, 2007. **18**(3): p. 289-292.
83. Reutens, D.C., et al., *Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1993. **34**(3): p. 351-355.
84. Margari, L., et al., *Familial paroxysmal exercise-induced dyskinesia and benign epilepsy: a clinical and neurophysiological study of an uncommon disorder*. *Neurological Sciences*, 2000. **21**(3): p. 165-172.
85. Brodtmann, A., et al., *Cortical excitability and recovery curve analysis in generalized epilepsy*. *Neurology*, 1999. **53**(6): p. 1347-1347.
86. Manganotti, P., et al., *Early and late intracortical inhibition in juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsia*, 2000. **41**(9): p. 1129-1138.
87. Macdonell, R.A., et al., *Prolonged cortical silent period after transcranial magnetic stimulation in generalized epilepsy*. *Neurology*, 2001. **57**(4): p. 706-708.

88. Cincotta, M., et al., *Interictal inhibitory mechanisms in patients with cryptogenic motor cortex epilepsy: a study of the silent period following transcranial magnetic stimulation*. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1998. **107**(1): p. 1-7.
89. DeLorenzo, R., et al., *A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia*. *Neurology*, 1996. **46**(4): p. 1029-1035.
90. Glauser, T., et al., *Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society*. *Epilepsy Currents*, 2016. **16**(1): p. 48-61.
91. Manno, E.M. *New management strategies in the treatment of status epilepticus*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2003. Elsevier.
92. Groppa, S., *Antiepilepticele și tratamentul epilepsiilor*. 2006, Chișinău.
93. Seif-Eddeine, H. and D.M. Treiman, *Problems and controversies in status epilepticus: a review and recommendations*. *Expert review of neurotherapeutics*, 2011. **11**(12): p. 1747-1758.
94. Shorvon, S., *The management of status epilepticus*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2001. **70**(suppl 2): p. ii22-ii27.
95. Fountain, N.B., *Status epilepticus: risk factors and complications*. *epilepsia*, 2000. **41**: p. S23-S30.
96. DeLorenzo, R.J., et al., *Epidemiology of status epilepticus*. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, 1995. **12**(4): p. 316-325.
97. Ferlisi, M., et al., *Etiologies and characteristics of refractory status epilepticus cases in different areas of the world: Results from a global audit*. *Epilepsia*, 2018. **59**: p. 100-107.
98. Mayer, S.A., et al., *Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome*. *Archives of neurology*, 2002. **59**(2): p. 205-210.
99. Claassen, J., et al., *Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review*. *Epilepsia*, 2002. **43**(2): p. 146-153.
100. Watson, C., *Status epilepticus. Clinical features, pathophysiology, and treatment*. *Western journal of medicine*, 1991. **155**(6): p. 626.
101. Perucca, E. and T. Tomson, *The pharmacological treatment of epilepsy in adults*. *The lancet neurology*, 2011. **10**(5): p. 446-456.
102. Jacoby, A. and G.A. Baker, *Quality-of-life trajectories in epilepsy: a review of the literature*. *Epilepsy & Behavior*, 2008. **12**(4): p. 557-571.
103. Baker, G.A., et al., *Quality of life of people with epilepsy: a European study*. *Epilepsia*, 1997. **38**(3): p. 353-362.
104. Cramer, J.A., et al., *Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause*. *Epilepsy & Behavior*, 2007. **11**(2): p. 160-178.
105. Elixhauser, A., et al., *The relationship between memory performance, perceived cognitive function, and mood in patients with epilepsy*. *Epilepsy research*, 1999. **37**(1): p. 13-24.
106. Johnson, E.K., et al., *The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy*. *Epilepsia*, 2004. **45**(5): p. 544-550.
107. Kanner, A.M., et al., *Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes, and major depressive episodes: do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy?* *Epilepsia*, 2010. **51**(7): p. 1152-1158.
108. Gilliam, F., *Optimizing health outcomes in active epilepsy*. *Neurology*, 2002. **58**(8 suppl 5): p. S9-S20.

109. Taylor, R.S., et al., *Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review*. *Epilepsia*, 2011. **52**(12): p. 2168-2180.
110. Vickrey, B.G., et al., *Quality of life of epilepsy surgery patients as compared with outpatients with hypertension, diabetes, heart disease, and/or depressive symptoms*. *Epilepsia*, 1994. **35**(3): p. 597-607.
111. Stavem, K., J.H. Loge, and S. Kaasa, *Health status of people with epilepsy compared with a general reference population*. *Epilepsia*, 2000. **41**(1): p. 85-90.
112. Boylan, L., et al., *Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy*. *Neurology*, 2004. **62**(2): p. 258-261.
113. Testa, S.M., et al., *Mood, personality, and health-related quality of life in epileptic and psychogenic seizure disorders*. *Epilepsia*, 2007. **48**(5): p. 973-982.
114. Gill, T.M. and A.R. Feinstein, *A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements*. *Jama*, 1994. **272**(8): p. 619-626.
115. Devinsky, O., et al., *Development of the quality of life in epilepsy inventory*. *Epilepsia*, 1995. **36**(11): p. 1089-1104.
116. Beck, A.T., R.A. Steer, and G.K. Brown, *Beck depression inventory-II*. San Antonio, 1996. **78**(2): p. 490-498.
117. Leone, M.A., et al., *Epilepsy and quality of life in adults: a review of instruments*. *Epilepsy research*, 2005. **66**(1-3): p. 23-44.
118. Ghisi, M., et al., *In search of specificity: "Not just right experiences" and obsessive-compulsive symptoms in non-clinical and clinical Italian individuals*. *Journal of anxiety disorders*, 2010. **24**(8): p. 879-886.
119. Gilliam, F.G., et al., *Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study*. *The Lancet Neurology*, 2006. **5**(5): p. 399-405.
120. Şenol, V., et al., *Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy*. *Epilepsy & Behavior*, 2007. **10**(1): p. 96-104.
121. Lehrner, J., et al., *Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients*. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 1999. **8**(2): p. 88-92.
122. Suurmeijer, T.P., M.F. Reuvekamp, and B.P. Aldenkamp, *Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy*. *Epilepsia*, 2001. **42**(9): p. 1160-1168.
123. Kanner, A.M., *Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment*. *Biological psychiatry*, 2003. **54**(3): p. 388-398.
124. Gilliam, F.G., et al., *Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction?* *Epilepsia*, 2004. **45**: p. 28-33.
125. Soh, S.-E., M.E. Morris, and J.L. McGinley, *Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review*. *Parkinsonism & related disorders*, 2011. **17**(1): p. 1-9.
126. Paparrigopoulos, T., et al., *The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour*. *International review of psychiatry*, 2010. **22**(1): p. 14-21.
127. Rosenstein, D.L., *Depression and end-of-life care for patients with cancer*. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2011. **13**(1): p. 101.
128. Roy, T. and C.E. Lloyd, *Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review*. *Journal of affective disorders*, 2012. **142**: p. S8-S21.

- 129.Celano, C.M. and J.C. Huffman, *Depression and cardiac disease: a review*. Cardiology in review, 2011. **19**(3): p. 130-142.
- 130.Tsiligianni, I., et al., *Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations*. Prim Care Respir J, 2011. **20**(3).
- 131.Kwon, O.-Y. and S.-P. Park, *Depression and anxiety in people with epilepsy*. Journal of clinical neurology, 2014. **10**(3): p. 175-188.
- 132.McLaughlin, D.P., N.A. Pachana, and K. McFarland, *Depression in a community-dwelling sample of older adults with late-onset or lifetime epilepsy*. Epilepsy & Behavior, 2008. **12**(2): p. 281-285.
- 133.Löscher, W. and D. Schmidt, *Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs*. Epilepsia, 2006. **47**(8): p. 1253-1284.
- 134.Callaghan, B., et al., *Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively*. Epilepsia, 2011. **52**(3): p. 619-626.
- 135.Löscher, W. and H. Potschka, *Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters*. Nature Reviews Neuroscience, 2005. **6**(8): p. 591.
- 136.Granata, T., et al., *Management of the patient with medically refractory epilepsy*. Expert review of neurotherapeutics, 2009. **9**(12): p. 1791-1802.
- 137.Yoon, H.H., et al., *Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery*. Neurology, 2003. **61**(4): p. 445-450.
- 138.Trevathan, E. and F. Gilliam, *Lost years delayed referral for surgically treatable epilepsy*. Neurology, 2003. **61**(4): p. 432-433.
- 139.Shaefi, S. and W. Harkness, *Current status of surgery in the management of epilepsy*. Epilepsia, 2003. **44**(s1): p. 43-47.
- 140.Lee, S., et al., *Intracranial ictal onset zone in nonlesional lateral temporal lobe epilepsy on scalp ictal EEG*. Neurology, 2003. **61**(6): p. 757-764.
- 141.Téllez-Zenteno, J.F., et al., *Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis*. Epilepsy research, 2010. **89**(2): p. 310-318.
- 142.Elsharkawy, A.E., et al., *Long-term outcome of extratemporal epilepsy surgery among 154 adult patients*. 2008.
- 143.Villanueva, V., et al., *Surgery and electrical stimulation in epilepsy: selection of candidates and results*. The neurologist, 2007. **13**(6): p. S29-S37.
- 144.Kumar, A., et al., *Preoperative estimation of seizure control after resective surgery for the treatment of epilepsy*. Seizure, 2013. **22**(10): p. 818-826.
- 145.Rosenow, F. and H. Lüders, *Presurgical evaluation of epilepsy*. Brain, 2001. **124**(9): p. 1683-1700.
- 146.Bunpot Sitthinamsuwan, M. and S. Nunta-aree, *Surgical treatment of epilepsy: principles and presurgical evaluation*. J Med Assoc Thai, 2013. **96**(1): p. 121-31.
- 147.Schramm, J. and H. Clusmann, *The surgery of epilepsy*. Neurosurgery, 2008. **62**: p. SHC-463-SHC-481.
- 148.Ryvlin, P. and S. Rheims, *Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation*. Dialogues in clinical neuroscience, 2008. **10**(1): p. 91.
- 149.Devinsky, O., et al., *Surgical treatment of multifocal epilepsy involving eloquent cortex*. Epilepsia, 2003. **44**(5): p. 718-723.

150. Radhakrishnan, A., et al., *Multifocal epilepsy: the role of palliative resection-intractable frontal and occipital lobe epilepsy secondary to radiotherapy for acute lymphoblastic leukaemia*. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 2008. **10**(4): p. 362-370.
151. Rossetti, A.O. and P.W. Kaplan, *Seizure semiology: an overview of the 'inverse problem'*. *European neurology*, 2009. **63**(1): p. 3-10.
152. Fisher, R.S., et al., *Seizure diaries for clinical research and practice: limitations and future prospects*. *Epilepsy & Behavior*, 2012. **24**(3): p. 304-310.
153. Cascino, G.D., *Video-EEG monitoring in adults*. *Epilepsia*, 2002. **43**(s3): p. 80-93.
154. Ghougassian, D.F., et al., *Evaluating the Utility of Inpatient Video-EEG Monitoring*. *Epilepsia*, 2004. **45**(8): p. 928-932.
155. Noe, K.H. and J.F. Dratzkowski. *Safety of long-term video-electroencephalographic monitoring for evaluation of epilepsy*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2009. Elsevier.
156. Smith, S., *EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2005. **76**(suppl 2): p. ii2-ii7.
157. Hui, A.C., et al., *Diagnostic value and safety of long-term video-EEG monitoring*. *HONG KONG MEDICAL JOURNAL*, 2007. **13**(3): p. 228.
158. Lagerlund, T.D., et al. *Long-term electroencephalographic monitoring for diagnosis and management of seizures*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1996. Elsevier.
159. Boon, P., et al., *Interictal and ictal video-EEG monitoring*. *Acta Neurologica Belgica*, 1999. **99**(4): p. 247-255.
160. Gambardella, A., et al., *Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy*. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1996. **98**(4): p. 243-249.
161. Cendes, F., et al., *Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy*. *Neurology*, 1995. **45**(11): p. 2058-2064.
162. Goyal, M., et al., *High-resolution MRI Enhances Identification of Lesions Amenable to Surgical Therapy in Children with Intractable Epilepsy*. *Epilepsia*, 2004. **45**(8): p. 954-959.
163. Mueller, S.G., et al., *Subfield atrophy pattern in temporal lobe epilepsy with and without mesial sclerosis detected by high-resolution MRI at 4 Tesla: Preliminary results*. *Epilepsia*, 2009. **50**(6): p. 1474-1483.
164. Knake, S., et al., *3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies A prospective study*. *Neurology*, 2005. **65**(7): p. 1026-1031.
165. Debets, R.C., et al., *Quantitative analysis of 18/FDG-PET in the presurgical evaluation of patients suffering from refractory partial epilepsy*, in *Neurosurgical Aspects of Epilepsy*. 1990, Springer. p. 88-94.
166. Carne, R., et al., *MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome*. *Brain*, 2004. **127**(10): p. 2276-2285.
167. Ho, S., et al., *Parietal lobe epilepsy Clinical features and seizure localization by ictal SPECT*. *Neurology*, 1994. **44**(12): p. 2277-2277.
168. Brodbeck, V., et al., *Accuracy of EEG source imaging of epileptic spikes in patients with large brain lesions*. *Clinical Neurophysiology*, 2009. **120**(4): p. 679-685.
169. Brodbeck, V., et al., *Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI*. *Epilepsia*, 2010. **51**(4): p. 583-591.
170. Brodbeck, V., et al., *Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients*. *Brain*, 2011. **134**(10): p. 2887-2897.

171. Mégevand, P., et al., *Electric source imaging of interictal activity accurately localises the seizure onset zone*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2014. **85**(1): p. 38-43.
172. Gaillard, W.D., et al., *Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task*. Neurology, 2002. **59**(2): p. 256-265.
173. Szaflarski, J.P., et al., *Comprehensive presurgical functional MRI language evaluation in adult patients with epilepsy*. Epilepsy & Behavior, 2008. **12**(1): p. 74-83.
174. Baxendale, S., *The Wada test*. Current opinion in neurology, 2009. **22**(2): p. 185-189.
175. Woermann, F.G., et al., *Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy*. Neurology, 2003. **61**(5): p. 699-701.
176. Siegel, A.M., *Presurgical evaluation and surgical treatment of medically refractory epilepsy*. Neurosurgical review, 2004. **27**(1): p. 1-18.
177. Lüders, H.O., *Textbook of epilepsy surgery*. 2008: CRC Press.
178. Lévesque, M., et al., *High-frequency (80–500Hz) oscillations and epileptogenesis in temporal lobe epilepsy*. Neurobiology of disease, 2011. **42**(3): p. 231-241.
179. Jacobs, J., et al., *High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery*. Annals of neurology, 2010. **67**(2): p. 209-220.
180. Ojemann, G., et al., *Cortical language localization in left, dominant hemisphere: an electrical stimulation mapping investigation in 117 patients*. Journal of neurosurgery, 1989. **71**(3): p. 316-326.
181. Bartolomei, F., et al., *Les investigations préchirurgicales des épilepsies*. Revue neurologique, 2002. **158**(5-C2): p. 55-64.
182. Gelziniene, G., et al., *Presurgical evaluation of epilepsy patients*. Medicina, 2008. **44**(8): p. 585-592.
183. Kurian, M., et al., *Multimodality imaging for focus localization in pediatric pharmacoresistant epilepsy*. Epileptic disorders, 2007. **9**(1): p. 20-31.
184. Knowlton, R.C., et al., *Functional imaging: II. Prediction of epilepsy surgery outcome*. Annals of neurology, 2008. **64**(1): p. 35-41.
185. Chiosa, V., et al., *Successful surgical resection in non-lesional operculo-insular epilepsy without intracranial monitoring*. Epileptic disorders, 2013. **15**(2): p. 148-157.
186. Engel Jr, J., *Surgery for seizures*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(10): p. 647-653.
187. Lüders, H., *Mesial temporal sclerosis*. Lüders HO. Textbook of Epilepsy Surgery. Informa Healthcare, 2008: p. 249-51.
188. Sirven, J., T. Pedley, and J. Wilterdink, *Evaluation and management of drug-resistant epilepsy*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed December 16, 2018), 2011.
189. Barba, C., et al., *Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures*. Brain, 2015. **139**(2): p. 444-451.
190. Kahane, P., et al., *The concept of temporal 'plus' epilepsy*. Revue neurologique, 2015. **171**(3): p. 267-272.
191. Nobili, L., et al., *Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy*. Brain, 2006. **130**(2): p. 561-573.
192. Eickhoff, S.B., R.T. Constable, and B.T. Yeo, *Topographic organization of the cerebral cortex and brain cartography*. Neuroimage, 2018. **170**: p. 332-347.
193. Rössion, B., C. Jacques, and J. Jonas, *Mapping face categorization in the human ventral occipitotemporal cortex with direct neural intracranial recordings*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2018.

- 194.Licchetta, L., et al., *Profile of neuropsychological impairment in Sleep-related Hypermotor Epilepsy*. Sleep medicine, 2018. **48**: p. 8-15.
- 195.Vogt, V.L., et al., *Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe*. Epilepsia, 2017. **58**(3): p. 343-355.
- 196.Menghi, V., et al., *Sleep-related hypermotor epilepsy: prevalence, impact and management strategies*. Nature and Science of Sleep, 2018. **10**: p. 317.
- 197.Licchetta, L., et al., *Sleep-related hypermotor epilepsy: Long-term outcome in a large cohort*. Neurology, 2017. **88**(1): p. 70-77.
- 198.Lozsadi, D., *Myoclonus: a pragmatic approach*. Practical neurology, 2012. **12**(4): p. 215-224.
- 199.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.
- 200.Camfield, C.S., P. Striano, and P.R. Camfield, *Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy*. Epilepsy & Behavior, 2013. **28**: p. S15-S17.
- 201.Kiziltan, M.E., et al., *Myoclonus in the elderly: A retrospective analysis of clinical and electrophysiological characteristics of patients referred to an electrophysiology laboratory*. Parkinsonism & related disorders, 2018. **49**: p. 22-27.
- 202.Groppa SA, et al., *Epilepsia la adult. Protocol clinic național. PCN 290*. 2017, Chișinău: Ministerul Sănătății al RM.
- 203.Kim, J.H., et al., *Subcortical grey matter changes in juvenile myoclonic epilepsy*. NeuroImage: Clinical, 2018. **17**: p. 397-404.